

**НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Том XIII, № 3, 2006

**Периодический теоретический и научно-практический журнал**

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

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

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА:

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

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

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

СРЕДИ ПОПЕЧИТЕЛЕЙ ЖУРНАЛА:

Негосударственное учреждение здравоохранения  
«Медико-санитарная часть», г. Астрахань

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

Редакционная коллегия:

Ю. И. Григорьев (Тула); М. В. Грязев (Тула);  
В. М. Еськов (Сургут); В. Г. Зилов (Москва);  
О. Д. Лукичев (Тула); В. А. Неганов (Самара);  
В. Г. Сапожников (Тула); В. И. Стародубов  
(Москва); Т. И. Субботина (Тула); Н. А. Фудин  
(Москва); Ю. И. Цкипури (Тула); Е. В. Юдин  
(Тула)

**Научно-координационный совет:**

С. А. Булгаков (Москва); В.Н. Бучин  
(Астрахань); В. И. Вигдорчик (Москва);  
Т. В. Зарубина (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); Л. А. Майборода  
(Санкт-Петербург); Э. М. Наумова (Москва);  
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);  
В. А. Тутельян (Москва); А. А. Тюняев  
(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); Б. И. Леонов  
(Москва); В. В. Семерджян (Ереван);  
Э. М. Соколов (Тула); К. В. Судаков (Москва);  
В. Н. Фролов (Воронеж); В. А. Фролов  
(Москва); Д. Ф. Хритинин (Москва);  
В. И. Шумаков (Москва)

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300026, ТУЛА, ПРОСПЕКТ  
ЛЕНИНА, 104, ГУП НИИ НМТ;  
Телефон: (0872) 33-22-09  
Факс: (0872)33-22-09, 33-22-05  
Электронная почта: [NINMT@mednet.com](mailto:NINMT@mednet.com)

Отпечатано в издательстве ТулГУ  
300600, г. Тула, ул. Болдина, 151  
Подписано в печать 30.08.06  
Формат бумаги 70/100 1/16  
Уч. изд. л. 23,1 Усл. печ. л.22,2  
Тираж 1000 Заказ

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.	Стр.
Раздел I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА		
<b>А. Д. Белкин, Г. М. Вакулин, А. В. Ефремов, С. В. Мичурин, Е. А. Пахомов, Ю. В. Пахомова.</b> Микро- и ультраструктурные особенности адаптивных реакций тканевого микрорайона печени крыс в остром периоде после общей управляемой гипертермии	6	<b>Н.К. Ботоева, А.Л. Зассеева, К.А. Магаев, Л.Г.Хетагурова.</b> Изменения церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у больных нейроциркуляторной дистонией
<b>Ю.В. Кузнецов, И.А. Матюшин, Л.Д. Смирнов, В.В. Яснецов.</b> Исследование антиокислительной активности новых аналогов этилметилгидроксипиридина сукцината и производных гидроксипиридобензимидазола	9	<b>С.М. Козырева, К.М. Козырев.</b> Оценка эффективности лечения рака шейки матки аутогеохимиотерапией. влияние милдроната
<b>Н.Б. Борышева, А.Е.Донцов, Ю.В.Кузнецов, С.Я.Проскураков, Л.Д.Смирнов, В.В.Яснецов.</b> Исследование NO-ингибирующей и антирадикальной активности β-гидроксипроизводных азотистых гетероциклов (пиридина и бензимидазола)	10	<b>В.В. Малаховский.</b> Применение мануальной терапии при некоторых вариантах постгерпетической невралгии
<b>В.М. Еськов, В.А. Мельников, А.А. Хадарцев.</b> Введение в системный синтез	11	<b>В.А. Мельников, А.А. Хадарцев.</b> Электростимуляция в комплексной терапии дискинезии желчевыводящих путей
<b>И.Ю. Добрынина, В.М. Еськов, Р.Н. Живогляд, С.М. Чантурия, Т.Н.Шишлова.</b> Особенности гестозов и нарушений углеводного обмена	14	<b>Д.В. Иванов, И.В. Потапов, А.В. Шаталов, А.А. Хадарцев.</b> Клиническое наблюдение в течение года за пациентом с подагрой, после введения аутологичных клеток
<b>Д.Е. Григоренко, Д.В. Раков, М.Р.Сапин, Б.С.Федоренко.</b> Цитоархитектоника белой пульпы селезенки мышей после употребления «легкой воды» и гамма-облучения	16	<b>И.А. Грибачева, Т.Ф. Попова, Е.Л. Потеряева, О.В. Чуралева, А.А. Штоббе.</b> Значение факторов риска церебральной ишемии в молодом возрасте
<b>Л.М.Литвиненко.</b> О сосудисто-нервных комплексах и формировании сосудисто-нервных пучков	18	<b>А.И. Конопля, С.А. Прибылов.</b> Системная продукция цитокинов при развитии дисфункции миокарда у больных с циррозом печени
<b>А.Ж. Гильманов, В.В. Сперанский, Л.М. Фархутдинова .</b> Микроэлементный спектр волос и тиреоидный статус у больных зобом, проживающих в различных геохимических условиях	19	<b>А.А. Александрийский, А.Е. Новиков, С.С. Мазина.</b> Особенности начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов с различным уровнем артериального давления
<b>Е.В. Слесарева, Е.В.Смирнова, В.Ф.Сыч.</b> Микроциркуляторное русло подбородочно-подъязычной и двурюшной мышц белых крыс в условиях длительной гиподинамии	21	<b>В.В Попов.</b> Турбулентность сердечного ритма и альтернация Т-волны – новые ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда у больных ИБС
<b>Н.С. Мигалкин, О.А. Молокова, В.В. Плотников, В.В. Спирев, Ю.Б. Чинарев.</b> Экспериментально-морфологическая оценка компрессионного инвагинационного арефлюксного тонко-голстокишечного анастомоза	23	<b>И.Ю. Гуртовенко.</b> Применение препаратов Coenzyme compositum и Ubichinon compositum на восстановительном этапе лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения II ФК)
<b>Х.И.-Х.М.Лайпанов, Э.А.Петров, В.И.Сергиенко</b> Оценка эффективности различных вариантов гемокоррекции для лечения острой ишемии-реперфузии конечности в эксперименте	29	<b>А.Р.Антонов, Е.А. Васькина, А.В.Ефремов, Т.А.Литвинова, Ю.Д. Чернякин, Г.С.Якобсон.</b> Нарушения электролитного обмена при артериальной гипертензии и инфаркте миокарда
<b>Л.Л. Квачахия, В.А. Лазаренко, И.А. Моновцов.</b> Дозозависимые иммунные эффекты риботана при экспериментальной ожоговой травме	31	<b>Н.А. Буланова, Г.Г.Иванов, В.В.Попов.</b> Особенности электрофизиологических характеристик миокарда у больных ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий по данным ЭКГ высокого разрешения
<b>Т.П. Генинг, Н.Н. Иванская.</b> Метаболические пути утилизации кислорода и продукция АТФ в ткани печени при острой циркуляторной гипоксии	32	<b>Э.В. Арутюнов, С.Е. Бобырев, В.В. Евсиков, В.Г. Сейидов, А.Я. Фисун, И.В. Любчук.</b> Отдаленные результаты коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения. факторы, влияющие на рецидив стенокардии после коронарного шунтирования
<b>А.Р. Антонов, Е.А. Васькина, Ю.Д. Чернякин.</b> Особенности обмена цинка при инфаркте миокарда (клинико-экспериментальное исследование)	34	<b>В.Р. Мкртчян.</b> Влияние коаксила на показатели центральной гемодинамики у больных вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофией при климактерическом синдроме
<b>В.Н. Бакуцкий, А.Н. Волобуев, М.Е. Землянова.</b> Новый метод локализации дополнительных проводящих путей при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта	35	<b>А.Г. Кичев.</b> Интуитивное лечение
<b>Ю.А. Луценко.</b> Основные принципы синергетики применительно к реализации электромагнитной физиотерапии	37	<b>В.И. Вишневский, О.В.Демьяненко.</b> Критерии эффективности антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой
<b>Ю.А.Луценко.</b> Схемно-конструкторские решения базовых генераторных модулей для синергетических биотехнических систем КВЧ-терапии	38	<b>О.Г.Сафоничева</b> Мануальная медицина и дисфункция соединительной ткани
<b>Д.В. Иванов, А.И. Рязанов, А.А. Хадарцев.</b> Трансплантация гепатоцитов в лечении заболеваний печени – настоящее и будущее	39	<b>А.В. Танканаг, И.В. Тихонова, Н.К. Чемерис.</b> Нелинейный анализ изменений динамики периферического кровотока кожи человека в процессе старения
<b>В.Б. Брин, М.Р. Бузоева, Э.М. Гаглюева.</b> Профилактика накопления и стимуляция экскреции тяжелых металлов с помощью применения цеолитоподобных глин (ирлитов) в эксперименте	44	<b>Д.Я. Алейник, Н.В. Востоков, И.А. Клеменова.</b> Возможности атомно-силовой микроскопии в изучении клеток кожи человека
<b>О.В. Чиркова.</b> Белки теплового шока: физиологическая роль, методики определения и клиническое значение	45	<b>Е.А.Рязанова, А.А.Хадарцев.</b> Лазерофорез гуалуроной кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функций кожи
<b>И. Г. Герасимов, А. В. Чугай.</b> Подходы к оценке параметров спектра активности ионов водорода в биологических жидкостях. II. Индикаторный метод	48	<b>Л.Д. Белоцерковцева, В.В. Данилогорская, С.Е. Иванников, Л.В. Коваленко.</b> Диагностическое значение определения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ложах для ранней диагностики эндометрита после кесарева сечения
Раздел II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.		<b>Г.В. Гудков, Г.А. Пенжоян, О.В. Туриченко.</b> Мультифрактальная природа сердечного ритма плода при его различных функциональных состояниях
<b>Т.В. Зарубина, Е.П. Кантаржи, Н.А. Листопадова.</b> Анализ сопоставимости результатов повторных исследований центрального поля зрения у больных с патологией сетчатки и зрительного нерва	50	<b>О.Ю. Иванова, А.А. Конопля, А.С. Лебедев, Н.А. Пономарев.</b> Оценка степени тяжести нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока в третьем триместре беременности
<b>А.Э. Поливанов, В.Н. Сорочка.</b> Клинико-рентгенологические аспекты поражений тазобедренных суставов у пациентов с ревматическими заболеваниями	54	<b>Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Ю.В. Петина.</b> Особенности ведения индуцированных родов при пролонгированной беременности
<b>Р.А. Саидова, Е.В.Федина.</b> Исследование состояния системы гемостаза у женщин с подозрением на гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде	55	<b>Л.Т. Урумова, Л.Г.Хетагурова.</b> Хронотерапия больных эндометриозом
		<b>О.В. Семёнова, П.Д. Новиков, В.Г. Мозалев, В.Г. Сапожников.</b> Цитокиновый профиль и динамика патологического процесса при дисфункции и воспалении билиарной системы у детей
		<b>В.Г. Мозалев, В.Г.Сапожников, О.В.Семёнова.</b> Диагностика в технологии медицинской реабилитации детей с заболеваниями билиарной системы
		<b>В.Г. Мозалев, В.Г.Сапожников, О.В.Семенова.</b> Акустическая неоднородность эхографического изображения полости желчного пузыря при заболеваниях желчевыводящей системы у детей

	Стр.		Стр.
<b>Е.Г. Потягайло.</b> Оценка эффективности медикаментозной коррекции регуляторно-адаптивных возможностей детского организма при патологии методом сердечно-дыхательного синхронизма	117	Раздел IV. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ	
<b>Е.М. Локтин, Л.А. Шпагина.</b> Эффективность использования мембранного плазмафереза при полиорганной недостаточности на фоне алкогольной интоксикации у больных с распространенным перитонитом	118	<b>В.Ф. Волков, Ю.А. Фадеев.</b> Инновационный подход к созданию экспертной системы отбора студентов для подготовки к биомедицинским исследованиям	166
<b>М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Е.В. Рудиченко.</b> Восстановительное лечение больных хроническим пиелонефритом	121	<b>В.И. Евдокимов, О.И. Губина, А.Н. Федотов.</b> Изучение качества жизни и адаптации у студентов медицинского вуза	167
<b>З.Ф. Шарипова, Л.М. Фархутдинова.</b> Микроэлементный спектр волос при заболеваниях щитовидной железы в зависимости от ее функционального состояния и его связь с иммунологическим статусом	124	<b>И.К. Акимова, Ю.И. Григорьев, М.В. Жукова, Ю.И. Цкипури.</b> О внедрении общеврачебной практики в Тульской области	169
<b>А.Н. Барсуков, М.Ю. Самодурова.</b> Особенности склерозирующей терапии этанолом доброкачественных образований щитовидной железы у лиц пожилого возраста	125	<b>В.И. Даильнев, Ю.И. Григорьев.</b> Характеристика медицинской деятельности военного лечебного учреждения	171
<b>С.Г. Нехаев.</b> Роль гормонов щитовидной железы в реализации антиэндотоксиновой защиты белков крови у больных геморагической лихорадкой с почечным синдромом	127	<b>В.И. Даильнев, Р.В. Сошников.</b> Оказание медицинской помощи пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в стационаре военного госпиталя	173
<b>В. Г. Лобанов, В. Л. Полужиков, О. А. Чертишев, И. Н. Зятыков, И. Ю. Черепанов.</b> Видеоторакокопическая мобилизация пищевода в заднем средостении при раке и рубцовых стриктурах	129	<b>657 А.В. Храмов, В.Ю. Серпов, О.И. Шумилов, А.С. Степанова.</b> Динамика производственного травматизма в зоне Курской магнитной аномалии и действие космофизических факторов	174
<b>В.И. Мидленко, А.Л. Чарышкин.</b> Результаты малоинвазивных оперативных вмешательств в лечении перфоративных гастродуоденальных язв с помощью универсального рамочного ранорасширителя	131	<b>А.В. Бреусов, Д.И. Кича, М.И. Ликстанов.</b> Экономический анализ деятельности многопрофильного стационара	176
<b>И.В. Глумова.</b> Расстройства адаптации преобладанием нарушения поведения у лиц, перенесших экстремальные ситуации	132	Раздел V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. ЛЕКЦИИ	
<b>Ю.Л. Веневцева, Т.Ф. Дымнич, А.Х. Мельников, Г.О. Самсонова.</b> Комплексный мониторинг психофизиологического состояния студентов в период экзаменационной сессии с системных позиций	134	<b>Г.О. Самсонова.</b> Принципы гармонии и симметрии в коррекции энергоинформационного гомеостаза с помощью звукового воздействия	178
<b>С.А. Божко, И.А. Карпова, К.Б. Петухов, Л.В. Сماعيلкина, С.А. Шевцов.</b> Восстановительное лечение невротической депрессии	137	<b>С. В. Мостыка, В. А. Юдин.</b> Память кристаллической структуры фаций желудочного секрета при кристаллографическом исследовании у больных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.	180
<b>Н.С. Гостеева, В.А. Желтиков.</b> Изучение ассоциаций рака матки с группами крови у женщин Тульской области	139	Раздел VI. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ	
<b>А.И. Воротникова, Т.А. Забролина, А.С. Сорокин.</b> Особенности течения стресса по данным психофизических методик	141	<b>В.И. Адайкин, И.Ю. Добрынина, В.М. Еськов, С.И. Логиннов.</b> Системный компартментно-кластерный анализ и синтез в биомедицинских исследованиях параметров организма человека на Севере РФ	181
<b>Ф. М. Басиева, Т.Т. Березов, М.Э. Дзодзикова, Г.З. Легкоев, К.Д. Салбиев, Л.А. Суанова, И.П. Томаев, А.В. Турнев.</b> Особенности диагностики перифронхиальных опухолей легких	142	<b>М.М. Мирсайдуллаев, Н.С. Мамасалиев, Н.Д. Касымова.</b> Изучение распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний у женщин Узбекистана в связи с модифицируемыми факторами риска	183
<b>А.В. Ахохова, Б.С. Нагоев.</b> Показатели малонитрового диальдегида в плазме крови у больных рецидивирующей розеей	144	<b>И.В. Уткин, В.В. Линьков, М.Н. Уткина.</b> Иерархия эмоциональной и потребностной сфер у старших школьников с синдромом минимальной мозговой дисфункции: экспериментально-психосемантическое исследование	185
<b>М.С. Сайфутдинов.</b> Электрофизиологическая оценка адаптационной реакции двигательных единиц мышц нижних конечностей ортопедических больных в условиях distractionного остеосинтеза	145	<b>З.Т. Астахова, А.В. Соплебенко.</b> Метод раздельной клинической и экономической оценки эффективности медикаментозной коррекции гемодинамических расстройств у больных хроническими формами ишемической болезни сердца	187
<b>Л.В. Сенаторова.</b> Особенности течения и исхода беременности у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека	148	<b>З.Д. Хаджиева.</b> Определение глицирризиновой кислоты в сырье и препаратах солодки голой методом ВЭЖХ	188
<b>А.Е. Антонов, В.А. Лазаренко, Ю.П. Новомлинцев.</b> Хирургические аспекты условно-радикального лечения осложненной язвенной болезни	150	<b>Поливанов А.Э., Мылов Н.М., Сорочкая В.Н.</b> Факторы риска развития асептического некроза бедренных головок у пациентов ревматологического профиля.	190
Раздел III. РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ		<b>Э.Б. Битуева, Ю.А. Капустина, Ц.Д. Жамсаранов.</b> Гистоморфологическая оценка щитовидной железы при введении йод-эластина в эксперименте	191
<b>Н.Л. Коржук, Е.С. Мухина, М.В. Щеглова.</b> Применение непараметрического статистического метода при диагностике биоритмов бинокулярного зрения	153		
<b>Т.Н. Пашовкин, М.С. Пашовкина, Д.Г. Садикова, Г.В. Шильников.</b> Распределение интенсивностей в ультразвуковых пучках терапевтических излучателей с использованием красителей: 3-мерное представление распределений интенсивностей в сечениях ультразвуковых пучков и 3D-реконструкция ультразвуковых полей в водных средах	155		
<b>М.М. Асабина, С.В. Дезорцев, М.Ю. Долomatov, И.В. Калашченко, Г.У. Кучукова, С.Н. Ожгихин.</b> Исследование биологических жидкостей человека в норме и патологии по электронным спектрам поглощения	159		
<b>А.В. Аклеев, Г.П. Димов, Ю.Ю. Романская.</b> Возможности автоматизированного диагностического комплекса для формирования групп риска и медицинского наблюдения за населением, подвергшимся хроническому радиационному воздействию	161		

Все статьи публикуются в реферативном журнале «Медицина» и реферативных сборниках (в частности, «Реаниматология и интенсивная терапия»), издаваемых во Всероссийском институте научной и технической информации (ВИНИТИ) РАН и отражены в базе данных ВИНИТИ

**На 1-й странице обложки:** «Жизни, которые мы оставляем в зеркалах». К.Г. Мосолов. Компьютерная живопись

**На 4-й странице обложки:** к статье авторов Т.Н. Пашовкина, М.С. Пашовкиной, Д.Г. Садиковой, Г.В. Шильникова «Распределение интенсивностей в ультразвуковых пучках терапевтических излучателей с использованием красителей: 3-мерное представление распределений интенсивностей в сечениях ультразвуковых пучков и 3D-реконструкция ультразвуковых полей в водных средах»

CONTENTS	Page		Page
I. BIOLOGY OF COMPLICATED SYSTEMS. PHYSICO-BIOLOGICAL AND MATHEMATICAL SIMULATION OF ORGANS-AND-SYSTEMS FUNCTIONING		<b>S.M. Kozyreva, K.M. Kozyrev.</b> Estimation of Effective Treatment of Carcinoma of Uterine Cervix by the Autochemotherapy. Influence of the Mildronate	60
<b>A.D. Belkin, G.M. Vakulin, A.V. Efremov, S.V. Michurina, E.A. Pakhomov, Y.V. Pahomova.</b> Micro- and ultrastructure features of liver tissue adaptive reactions in rats in acute period after general controlled hyperthermia	6	<b>V.V. Malakhovskiy.</b> The Using of the Manual Therapy at Certain Variants of Posttherpetic Neuralgia	64
<b>Yu.V. Kuznetsov, I.A. Matushin, L.D. Smirnov, Vic.V. Yasnetsov.</b> Antioxidant Activity Research of New Ethylmethylhydroxypyridine Succinate Analogues and Derivatives of Hydroxypyridobenzimidazole	9	<b>V.A. Mel'nikov, A.A. Khadartsev.</b> Electrostimulation in Complex Therapy of Dyskinesia of Biliuous Output	65
<b>N.B. Borysheva, A.E. Dontsov, YU.V. Kuznetsov, L.D. Smirnov, S.Y. A. Proskuryakov, Vic.V. Yasnetsov.</b> Research of NO-Inhibiting and Antiradical Activity of Nitrous Heterocycles $\beta$ -Hydroxyderivatives (Pyridine and Benzimidazole)	10	<b>DS.V. Ivanov, I.V. Potapov, A.V. Shatalov, A.A. Khadartsev.</b> The Clinical Annual Observation of Patient with Goint after the Autologic Cells Introduction	68
<b>V.M. Es'kov, V.A. Mel'nikov, A.A. Khadartsev.</b> Introduction in System's Synthesis	11	<b>I.A. Gribachyova, T.F. Popova, E.L. Poteryaeva, O.V. Chyuralyova, A.A. Shtobbe.</b> Significance of Risk Factor of Cerebral Ischemia in Young Age	69
<b>I.U. Dobrinina, V.M. Es'kov, R.N. Givoglad, S.M. Chanturia, T.N. Shipilova.</b> Histologic Particularities and Disturbances of Carbohydrate Metabolism	14	<b>S.A. Pribylov, A.I. Konoplya.</b> Systemic Production of Cytokines in Cirrhotic Partients with Myocardial Dysfunctions	72
<b>D.E. Grigorenko, D.V. Rakov, M.R. Sapin, B.S. Fedorenko.</b> The Cytoarchitectonic of White Pulp at Mice's Spleen after Using «Light Water» and Gamma-Rays	16	<b>Особенности начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов с различным уровнем артериального давления</b> <b>А.А. Александрыйский, А.Е. Новиков, С.С. Мазина</b>	74
<b>L.M. Litvinenko.</b> About Neurovascular Complexes and Formation of Neurovascular Bunches	18	<b>V.V. Popov.</b> Heart Rate Turbulence and T-Wave Alternance – as New ECG-Markers for Diagnosis of Electrical Instability of Myocardium in Patients with Ischemic Heart Disease	77
<b>A.G. Gil'manov, V.V. Speranskiy, L.M. Farkhytdinova.</b> Trace Element Spectrum of Pili and Thyroid Status in Patients with Gouter Living in Different Geochemic Conditions	19	<b>I.Yu. Gyrtovenko.</b> The Use of Medicines Coensyme Compositum and Ubichinon. Compositum in Recovery Treatment of Patients with Ischemic Heart Disease (Angina Pectoris II Functional Class)	80
<b>V.F. Sych, E.V. Smirnova, E.V. Slesareva.</b> The Microcirculatory Bed of the White Rat Geniohyodeus and Digastric Muscles under the Influence Long-Term Hypodynamia	21	<b>A.R. Antonov, E.A. Vas'kina, A.V. Efremov, T.A. Litvinova, Yu.D. Chernyakin, G.S. Yakobson.</b> The Electrolytes Exchange Disturbances in Arterial Hypertension and Myocardial Infarction	83
<b>Н.С. Мигалкин, О.А. Молокова, В.В. Плотников, В.В. Спирёв, Ю.Б. Чинарёв.</b> Экспериментально-морфологическая оценка компрессионного инвагинационного арфлексного тонко-толстокишечного анастомоза	23	<b>N.A. Bulanova, G.G. Ivanov, V. V. Popov.</b> Electrophysiological characteristics of myocardium in patients with coronary artery disease with paroxysmal atrial fibrillation and flutter on signal-averaged electrocardiogram	84
<b>Kh.I.-K.M. La'panov, E.A. Petrosyan, V.I. Sergienko.</b> The Experimental Evaluation of Effectiveness of a Different Types of the Hemocarboperfusion in Treatment of Acute Ishemia-Reperdusion of the Extremity	29	<b>E.V. Arutunov, S.E. Bobyrev, V.V. Evsukov, I.V. Lubchuk, V.G. Seyidov, A.Y. Fisun.</b> Long-Term Coronary Shunting Results during five-Years Observation. Factors Influence for Angina Pectoris Recurrence after Coronary Shunting	86
<b>L.L. Kvachakhiya, V.A. Lasarenko, I.A. Monovtsov.</b> Dose-Dependent Immune Effects of the Use of Robotan in the Experimental Burn Trauma	31	<b>V.R. Mkrychyan.</b> Influence of the Koaksil to Values of Central Hemodynamics in Patients with Vegeto-Dyshormonal Myocardiodystrophy at Climacteric Syndrome	89
<b>T.P. Gening, N.N. Ivanskaya.</b> The Oxigen Methabolism and ATP Concentration in a Liver Tissue at Acute Circulatory Hypoxia	32	<b>A.G. Kicheev.</b> Intuitive Treatment	90
<b>A.R. Antonov, E.A. Vas'kina, Yu.D. Tchernyakin.</b> The Zn-Exchange Particularities at Myocardial Infarction	34	<b>O.V. Dem'anenکو, V.I. Wishnevskiy.</b> Criteria of Efficiency Antiplatelet Therapy by Aspirin	92
<b>V.N. Bakutskiy, A.N. Volobuev, M.E. Zemljanova.</b> The New Method of localization The Additional Conducting Ways at Volf – Parkinson – Wait Syndrome	35	<b>O.G. Safonicheva.</b> The Manual Medicine and Dysfunction of Connective Tissue	95
<b>Yu.A. Lutsenko.</b> Base Principles of Synergetics for Realization of Electromagnetic Physiotherapy	37	<b>A.V. Tankanag, I.V. Tikhonova, N.K. Chemeris.</b> Nonlinear Analysis of Changing in Dynamics of Cutaneous Blood Flow during the Aging Process in Human	96
<b>Yu.A. Lutsenko.</b> Network Decision of Base Generator Modules for Synergetic Biotechnic Systems of EHF-Therapy	38	<b>I.A. Klemenova, D.Ya. Ale'nik, N.V. Vostokov.</b> The Possibility of Atom-Power Microscopy in the Study of the Human Skin Cells	98
<b>D.V. Ivanov, A.I. Ryazanov, A.A. Khadartsev.</b> Hepatocytis Transplantation in the Treatment of Liver at the Present and in the Future	39	<b>E.A. Ryazanova, A.A. Khadartsev.</b> The Laserophoresis by Means of Hyaluronic and Succinic Acids in Combination with Electromyostimulation in Dermatology and Cosmetology	99
<b>V.B. Brin, M.R. Buzoeva, E.R. Gagloeva.</b> The Prophylaxis of Accumulation and Stimulation of Heavy Metals Excretion by the Use of Zeolit-Likes Clays Irlites in Experiment	44	<b>L.D. Belotserkovtseva, V.V. Danilogorskaya, S.E. Ivannikov, L.V. Kovalenko.</b> Significance of Concentration Inflammatory and Anti-Inflammatory Citokine in Lohii for Early Diagnosis Post-Cesarean Endometritis	99
<b>O.V. Chirkova.</b> Heat Shock Proteins: Physiological Role, Detection Technique and Clinical Value	45	<b>G.V. Gudkov, G.A. Penjoyan, O.V. Turichtnko.</b> Multifractal Character of Fetal Heart Rate Variability under Different Functional Conditions	101
<b>I. G. Gerasimov, A. V. Chugay.</b> Approaches to Assessment of Activity of Hydrogen Ion's Parameters in Biological Liquids. II. Indicator Method	48	<b>O.Yu. Ivanova, A.A. Konoplya, A.S. Lebedev, N.A. Ponomareva.</b> Evaluation of the Gravity of Mother-Placenta-Fetus Hemodynamics Disorders in Third Trimester of the Pregnancy	104
II. CLINIC AND THERAPEUTICAL METHODS. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSIS. MODERN MEDICAMENTAL FORMS		<b>L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, Yu.V. Petina.</b> Particularity of Management Inducial Labor with Prolonged Gestation	106
<b>T.V. Zarubina, E.P. Kantardgi, N.A. Listopadova.</b> Analysis of the Time Recurring Measurements Compatibility the Central Visual Field Sensor-Motor Reaction of the Patients with Pathology of Retina and Optic Nerve	50	<b>L.G. Khetagurova, L.T. Ururmova.</b> Chronotherapy of Patients with Endometriosis	108
<b>A.E. Polivanov, V.N. Sorotskaya.</b> Clinic-radiological aspects of defect the femoral joints in patients with rheumatic diseases	54	<b>O.V. Semenova, P.D. Novikov, V.G. Mozalev, V.G. Sapognikov.</b> Cytokinesis and Dynamics of Pathological Process at Dysfunction and Inflammation of Biliary Child's System	111
<b>R.A. Saidova, E.V. Fedina.</b> Investigation of the Hemostasis System in Women of Reproductive Age with Provisional Diagnosis - Endometrial Hyperplasia.	55	<b>V.G. Mozalev, V.G. Sapognikov, O.V. Semenova.</b> Diagnosis of the Medical Rehabilitation in Children with Diseases of Biliary System	114
<b>N.K. Botoeva, A.L. Zasseeva, K.A. Magaev, L.G. Khetagurova.</b> Correction of the Cerebral Hemodynamics and the Bioelectric Activity of Brain in Patients with Neurocirculatory Dystonia	57	<b>V.G. Mozalev, V.G. Sapognikov, O.V. Semenova.</b> The Acoustic Heterogeneity of the Echographic Image of Bile Cyst Cavity at the Biferous System Diseases in Children	115
		<b>E.G. Potayaga'lo.</b> The Efficiency Evaluation of the Medicamental Correction of Control-Adaptive Possibilities of Infantile Organism at Pathologies by Method of Cardiopneumatic Synchronism	117
		<b>E.M. Loktin, L.A. Shpagina.</b> The Efficiency of Using Membranous Plasmopheresis in Polyorganic Insufficiency on the Background of Alcoholic Intoxication in Patients with Diffuse Peritonitis	118

	Page		Page
<b>M. Antonyuk, T. Gvozdenko, E. Rudichenko.</b> Reparative Treatment in the Case of Chronic Pyelonephritis	121	V. DEBATABLE SECTION AND LETTERS TO THE EDITORIAL OFFICE. LECTURES	
<b>Z.F. Sharipova, L.M. Farkhutdinova.</b> Microelement Hair Spectrum in New of Thyroid Gland Disease Depending of its Functional State and Immunologic Status	124	<b>G.O.Samsonova.</b> The Principles of Harmony and Symmetry in Corrective Action of the Energo-Informative Homeostasis with the Help of Sound Action	178
<b>A.N. Barsukov, M.Yu. Samodurova.</b> Particularities of Sclerosing Therapy by Means of Etanol at Benign Tumor of Thyroid Gland in Patients Getting on in Years	125	<b>S.V. Mostyca, V.A. Yudin.</b> The Memory Structur of Crystals in the Facia Of Gastric Juice Durant a Crystallography by Patients with Disease in Upper Gastrointestinal Canal.	180
<b>S.G. Nekhaev.</b> The Role of Thyroid Hormones in the Realization of Antiendotoxin Defence of the Blood Proteins in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome	127	VI. EDITOR'S PORTFOLIO	
<b>В. Г. Лобанов, В. Л. Полужков, О. А. Чертищев, И. Н. Зятыков, И. Ю. Черепанов.</b> Видеоторакоскопическая мобилизация пищевода в заднем средостении при раке и рубцовых стриктурах	129	<b>V.M. Eskov, V.I. Adaikin, I.U. Dobrinina, S.I. Loginov.</b> Systems Compartmental-Cluster Analysis and Synthesis at Biomedical Investigation of Human Organism Parameters	181
<b>V.I. Midlenko, A.L. Charishkin.</b> Results of Minilaparotomy in Treatment of Perforated Ulcers by Means of Frame Wound Dilator	131	<b>M.M. Misa'dullaev, N.s. Mamassaliev, N.D. Kasymova.</b> The Study of Extension of Pricipal Chronic Non-Infections Diseases with Variable Risk Factors at Women in Uzbekistan	183
<b>I.V. Glumova.</b> The Behaviourally-Based Adjustment Disorders in Subjects Exposed to Stressors	132	<b>V.V. Lin'kov, I.V. Ytkin, M.H. Ytkina.</b> Hierarchy of Emotional and Consumer Spheres in Graduates with Minimal Brain Dysfunction Syndrome: Experimental Psychosemantic Research	185
<b>Yu.L. Venevtseva, T.F. Dymnich, G.O. Samsonova, A.Kh. Mel'nikov, A.A. Khadartsev.</b> Multiple Monitoring Psuchophysiological State of Students during the Examination Session on the Basis of System Analysis	134	<b>A.V.Soplevenko, Z.T.Astahova.</b> Method of the clinical and economic estimation the efficacy the medicine therapy of the hemodynamic disturbance in the patients with chronic forms of the ischemic cardial disease	187
<b>S.A. Bozhko, I.A. Karpova, K.B. Petuhov, S.A. Shevtsov, L.V. Smekalkina.</b> Medical Rehabilitation of Neurotic Depression	137	<b>Z.D. Khadjieva.</b> Glycyrrhizic Acid Definition in Raw Material and in Glycyrrhiza Preparations through the Highly Effective Liquid Chromatography Method	188
<b>N.S. Gosteeva, V.A. Gelikov.</b> The Study of Associations of the Uterus Cancer and the Women's Blood Groups in Tula Region	139	<b>N.M.Mylov, A.E. Polivanov, V.N. Sorotskaya.</b> Risk factors of Development Aseptic necrosis Femoral Heads in Rheumatological Patients	190
<b>A.I. Vorotnikova, T.A. Zabrodina, A.S. Sorokin.</b> Features of Stress Course According to Facts of Psychophysics Methods	141	<b>E.B. Bitueva, YU.A. Kapustina, TS.D. Chshasaranov.</b> Histomorphology Valuation Thyroid Gland at the Operation of Iodine-Elastin in Experiment	191
<b>F.M.Basieva, T.T Beryozov, M.A. Dzodzikova, G.Z. Lekoev, K.D. Salbiyev, L.A.Suanova, I.P.Tomaev, A.V. Turiev.</b> Opportunities of Diagnostics Peribronxialnux Tumours Easy	142	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>B.S. Nagoev, A.V. Akhokhova.</b> The Values of Malonic Dialdehyde of Blood Plasma in Patients with Relapsing Erysipelas	144		
<b>M.S. Saifutdinov.</b> Electrophysiological Evaluation of Adaptive Response of the Motor Units of the Lower Limb Muscles in Orthopaedic Patients in the Conditions of Distraction Osteogenesis	145		
<b>Л.В. Сенаторова</b> Особенности течения и исхода беременности у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека	148		
<b>A.E. Antonov, V.A. Lazarenko, Ju.P. Novomlinets.</b> Surgical Aspects of the Conditional-Radical Treatment of the Complicated Peptic Ulcer	150		
III. DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC-DIAGNOSTIC INSTRUMENTATION, CONTROL SYSTEMS IN MEDICINE AND BIOLOGY. SOFTWARE SUPPORT OF MODERN MEDICAL TECHNOLOGIES			
<b>N.L. Korzhuk, E.S. Mukhina, M.V. Shcheglova.</b> An Application of Nonparametric Statistic Method in Binocular Vision Biorithm Diagnostics	153		
<b>T.N. Pashovkin, M.S. Pashovkina, D.G. Sadikova, G.V. Shilnikov.</b> Intensities Distribution in Ultrasonic Beams of Therapeutic Transducers Using Dye: Three-Dimensional Representation of Intensities Distributions in Cross-Sections of Ultrasonic Beams and 3d-Reconstruction of Ultrasonic Fields in Water Medium	155		
<b>M.M. Asabina, S.V. Dezortsev, M.Yu. Dolmatov, N.V. Kalashchenko, G.U. Kuchukova, S.N. Jshgirhin.</b> Investigations of Human Biological Liquids for Healthy and Ailing People by Electronic Absorption Spectrums	159	<b>On the 1<sup>st</sup> page of the cover:</b> «Lifes Which We Keep in Mirrors», a computer-aided art-work by K.G. Mosolov	
<b>A.V. Akleyev, G.P. Dimov, Yu.Yu. Romanskaya.</b> The Principles of Risk Groups Formation and Medical Follow-Up of the Exposed Population of the Techa Riverside Villages and EURT by Means of Automatic Diagnostic Computer System	161	<b>On the 4<sup>th</sup> page of the cover:</b> illustration to the article: «Intensities Distribution in Ultrasonic Beams of Therapeutic Transducers Using Dye: Three-Dimensional Representation of Intensities Distributions in Cross-Sections of Ultrasonic Beams and 3d-Reconstruction of Ultrasonic Fields in Water Medium» by T.N. Pashovkin, M.S. Pashovkina, D.G. Sadikova, G.V. Shilnikov	
IV. MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMICAL AND JURIDICAL PROBLEMS OF MEDICINE			
<b>V.F. Volkov, Yu.A. Fadeev.</b> New Approaches to Rating System of Students for Preparation of Biomedical Researchs	166		
<b>V.I. Evdokimov, O.I. Gubina, A.N. Fedotov.</b> The Study of the Life-Quality and the Adaptation in Students of Medical Institution of Higher Leaning	167		
<b>I.K. Akimova, Yu.I. Grigoriev, M.V. Dzykova, Yu.I. Tskipuri.</b> About of Adoption of General Medical Practical Work in Tula's Region	169		
<b>Yu.I. Grigor'ev, V.I. Dail'nev.</b> Description of Medical Activities in Military Hospital	171		
<b>V.I. Dail'nev, R.V. Soshnikov.</b> Medical Care in Military Hospital of the Patients with Diseases of Cardiovascular System	173		
<b>A.V. Khramov, V.Yu. Serpov, O.I. Shumilov, A.S. Stepanova.</b> The Dynamic of an Industrial Traumatism in a Zone of Kursk Magntic Anomaly and Cosmophysical Factors' Influence	174		
<b>A.V. Breusov, D.I. Kicha, M.I. Likstanov.</b> The Economical Analysis of Activity in the Permanent Hospital of Multitypes	176		

**Раздел I.**

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

УДК: 616.36-091.8:612.57-092.9

МИКРО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ТКАНЕВОГО МИКРОРАЙОНА ПЕЧЕНИ КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

А. Д. БЕЛКИН, Г. М. ВАКУЛИН, А. В. ЕФРЕМОВ, С. В. МИЧУРИНА, Е. А. ПАХОМОВ, Ю. В. ПАХОМОВА\*

**Введение.** В современной медицине используется гипертермия, применяемая в народной медицине уже несколько тысячелетий с лечебно-профилактической целью. Гипертермия – состояние, вызванное искусственным согревание всего тела или его части до уровня, превышающего границы обычного теплового режима организма, а точнее – рубеж 37°C [1]. Под термином «гипертермия» понимают повышение температуры тела при условии обычного врачебного контроля, сверх допустимого предела 40–41°C, а под термином «управляемая гипертермия» надо понимать вариант метода гипертермии, допускающий повышение температуры сверх 41°C, но требующий применения особой техники безопасности и участия специалистов.

Воздействие на организм общей управляемой гипертермии (ОУГ) при температуре выше 40–41°C ведет к гибели клеток [2], бактерий [3] и вирусов [4]. Однако ОУГ может оказывать на человека и неблагоприятное воздействие.

Пребывание организма в условиях гипертермического воздействия приводит к метаболическим и функциональным изменениям на трех уровнях: молекулярном, клеточном и тканевом [5]. Рассматривая действие ОУГ на организм, следует иметь в виду два возможных пути развития последующих изменений: повышение температуры органов и тканей и непосредственное влияние температурного фактора на их структуру и обмен веществ в них, на их функцию, на структуру отдельных клеток и макромолекул [6]; включение механизмов адаптации с влиянием на организм тех сдвигов, которые происходят вследствие борьбы организма за постоянство температуры тела [7].

**Цель** – изучение микро- и ультраструктурных особенностей адаптивных реакций тканевого микрорайона печени у крыс в остром периоде после ОУГ.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 169 крысах-самцах линии Wistar (возраст 2,5 мес.). Особи содержались в условиях вивария при температуре воздуха 20–22°C и стандартном рационе и свободном доступе к воде, что является важным для избежания неучтенных ненормированных стрессорных воздействий. Для изучения адаптивных реакций, возникающих в остром периоде после действия ОУГ, экспериментальные животные были разделены на 4 группы в зависимости от сроков с момента воздействия: 1 группа – контроль (n = 41); 2 группа – 5 часов после перегревания (n = 50); 3 группа – 1-е сутки (n = 37); 4 группа – 3-и сутки с момента перегревания (n = 41).

**Экспериментальная модель.** Разогревание животных велось в соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [8], который предполагает разогревание объекта изучения в резервуаре стандартной термобани ТБ-110 при погружении в воду до уровня шеи. Температура теплоносителя составила 45°C. Эту температуру можно считать оптимальной при моделировании ОУГ, т.к. более высокие значения ведут к гибели животных. Уровень гипертермии, когда прекращали разогревание, определялся ректальной температурой 43,5°C (стадия теплового удара).

Термометрия осуществлялась с помощью дифференциальной термопары (медь – константан), подключенной к высокочувствительному микровольтметру-микроамперметру постоянного тока типа Ф 116/2, что позволяло с высокой точностью измерять даже небольшие перепады температур. Медные концы дифференциальной термопары подключали к прибору, при этом если

спаи термопар находились при одинаковой температуре, то  $T_{\text{эде}}$  равнялась 0°C. Проверка и градуировка дифференциальной термопары велась путем погружения одного из ее спаев в тающий лед (сосуд Дьюара), где температура составляла 0°C, а другого – в горячую воду определенной температуры, значение которой фиксировали точным ртутным термометром. При этом измеряли  $T_{\text{эде}}$  на выходе дифференциальной термопары. При измерении ректальной температуры нагреваемых животных один из спаев дифференциальной термопары вводили в прямую кишку на глубину 3–4 см, а второй опускали в сосуд Дьюара. Температурная разница между 0°C и ректальной температурой выражалась в мкВ на шкале микровольтметра-микроамперметра. Непрерывное в ходе всего опыта и точное (до десятых долей градуса) измерение ректальной температуры позволяло извлекать крыс из термобани в критический момент – на высоте развития теплового удара, что обеспечило их 100% выживаемость.

**Методика забора морфологических препаратов.** Материал забирали под эфирным наркозом после декапитации. Кусочки печени фиксировали в нейтральном формалине. Сразу после пропитки ткани печени парафином (при 58°C) на санном микротоме делали парафиновые срезы толщиной 7 мкм и проводили их депарафинизацию в серии спиртов. Далее срезы промывали в течение 3 мин. в дистиллированной воде и помещали на 5 мин. в стандартный фосфатный буфер (ФБ) с pH 7,4 для последующей обработки. Для каждого из этапов эксперимента использовали 5–7 особей, от каждого из которых получали 5–7 блоков.

**Методика электронной микроскопии.** Для ультраструктурного исследования кусочки печени крыс (по 5 шт. от каждой особи) величиной <1 мм<sup>3</sup> фиксировали методом двойной фиксации: вначале в 4% параформальдегидном изотоническом 0,1М фиксаторе на фосфатном буфере Миллонига (pH 7,4) при комнатной температуре в течение 2 ч, затем после промывки в течение 15 мин. в охлажденном буфере Миллонига образцы в течение 1 ч дополнительно фиксировались на холоде в 1% осмиевом фиксаторе на 0,2 М какодильном буфере (pH 7,4) с добавлением в него 1,5% ферроцианида калия. После дегидратации образцов в серии спиртов возрастающей концентрации они помещались в эпон-812. Ультратонкие срезы толщиной 35–45 нм получали с эпоновых блоков на ультратоме LKB-8800, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата при 40°C в течение 40 мин, а затем – цитратом свинца при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 20 мин. После напыления углерода в вакууме контрастированные срезы изучались в электронном микроскопе JEM-7A. Изучению ультратонких срезов предшествовало исследование в световом микроскопе полутонких срезов (1 микрон), окрашенных толуидиновым синим для прицельной ультратомии выбираемых зон печени. Определяли объемные, поверхностные и численные плотности органоидов, включений, везикулярных структур.

**Результаты.** Через 5 часов с момента окончания ОУГ в печени крыс микроскопически выявлены гемолимфоциркуляторные нарушения в виде чередования участков расширенных внутридольковых кровеносных синусоидных капилляров печени с участками их спазмирования.

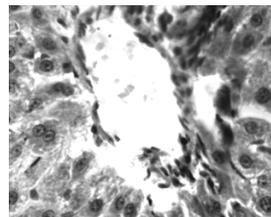


Рис. 1. Световая микроскопия печени через 5 часов после ОУГ, ув. ×10

\* 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52 ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Росздрава

В области триад наблюдалось значительное расширение междольковых сосудов (артерий и вен) и лимфатических пространств Малла. Центральные вены печени на этом сроке после ОУГ дилатированы, поддольковые вены значительно расширены и вокруг них определяются расширенные лимфатические коллекторы, что говорит о застойных явлениях и нарушении оттока крови из органа. В области триад междольковые вены переполнены кровью, в некоторых местах стенки вен разорваны, в результате чего происходит их объединение с лимфатическими пространствами Малла (рис. 1). Есть участки лимфоидной инфильтрации вокруг сосудов в области триад и внутри печеночных долек (рис. 2). В ядрах гепатоцитов – выраженные изменения (кариопикноз, кариолизис, кариорексис), из-за чего многие клетки лишены ядер. Цитоплазма большинства гепатоцитов вакуолизирована, особенно в перисинусоидальной области, где имеются зоны обводнения. Отмечено просветление цитоплазмы в примембранной области, в обменном и билиарном полюсах гепатоцитов. В кровеносных синусоидах определяются сладжированные эритроциты, пенистые макрофаги и лимфоциты, апоптотически измененные гепатоциты, диплокариоциты.

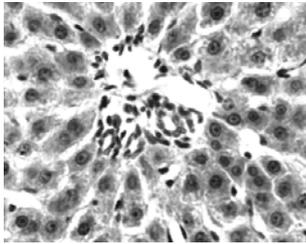


Рис. 2. Световая микроскопия печени через 5 часов после ОУГ, ув. × 10

На 1-е сутки с момента ОУГ в печени крыс микроскопически выявлено сохранение гемодинамических нарушений с преобладанием баллонообразно расширенных капилляров во всех печеночных дольках (рис. 3). Реже, по сравнению с предыдущим сроком, встречаются гепатоциты с деструктивно измененными ядрами и цитоплазмой, увеличивается число диплокариоцитов. В области триад лимфатические пространства Малла расширены и заполнены лимфоидными элементами.

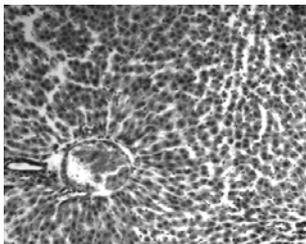


Рис. 3. Световая микроскопия печени на 1 сутки после ОУГ, ув. × 4

Ультраструктурно выявлено довольно частое сужение синусоидов в печени, нередко в них имеется сладжирование эритроцитов и появление в просветах кровеносных терминалей хлопьевидного диффузного материала, что обусловлено, по видимому, синтезом в печени белков теплового шока [9] и отложением фибрина в пространствах Диссе в условиях гипоксии.

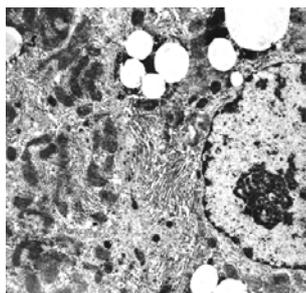


Рис. 4. Электронная микроскопия печени на 1 сутки после ОУГ, увеличение ×10000

Обращает на себя внимание нечеткость плазмолемм гепатоцитов, клеток стромы – эндотелиоцитов и клеток Купфера (рис. 4), что, вероятно, связано с изменением свойств мембран, которое, в свою очередь, приводит к повышению их повреждаемости, вызывающей деструктивные изменения как клеток эндотелиальной выстилки синусоидов в виде расширения фенестр эндотелиоцитов в зонах решетчатых пластинок с утратой в них диафрагм, так и гепатоцитов, цитоплазматические органоиды которых нередко обнаруживаются в просветах синусоидов в этом сроке после ОУГ. Появление детрита разрушенных клеток в синусоидах вызывает активацию печеночных макрофагов – клеток Купфера, что позволяет выявить в них крупные гетерофагосомы, переваривающие клеточные остатки. Обращает на себя внимание изменение структуры хроматина и ядерного матрикса с усилением конденсации гетерохроматина по периферии ядер эндотелиоцитов, происходящих в апоптотически измененных клетках.

Весьма характерными субклеточными изменениями гепатоцитов на этом этапе воздействия ОУГ являются нарушения ультраструктуры митохондрий, исчезновение из цитоплазмы клеток энергетического субстрата – гранул гликогена и значительная липидная инфильтрация цитоплазмы – признаки нарушения выведения из клеток триглицеридов. В зонах печеночных долек было выражено набухание матрикса митохондрий с появлением в нем электропрозрачных участков и нарушением структуры крист, что является выражением торможения митохондриального транспорта электронов. Торможение транспорта электронов в митохондриях гепатоцитов сопровождается компенсаторным гликолизом, при котором мобилизованный расщеплением гликоген используется для поддержания нормальной концентрации АТФ в клетках. В других зонах печеночных долек, где дефицит кислорода был менее выражен, отмечалась конденсация матрикса митохондрий, в результате чего почти не определяются в нем кристы, что характеризует конденсированную энергетическую, митохондриальную конфигурацию по Чансу, когда не идет отвод электронов от митохондрий для метаболических целей клеток [10]. Часть гепатоцитов имела митохондрии с набухшим матриксом и с конденсированным, что может быть следствием перехода митохондрий от стадии набухания к стадии уплотнения матрикса. Для такого рода клеток было типичным появление в них большого количества первичных лизосом, которые часто тесно контактируют с липидными каплями, что обычно характеризует начальную фазу липолиза при обратном развитии липидной инфильтрации клеток. Накопление липидных капель в цитоплазме гепатоцитов на 1-е сутки после ОУГ сопровождается и их появлением в ядрах клеток, что нередко связывают со снижением синтеза белков и ДНК.

Изучение ультраструктуры ядер на 1-е сутки после ОУГ выявило изменение круглой формы ядер на неправильную, трансформацию конденсированного гетерохроматина в глыбчатые, раздробленные осмиофильные сгустки. Отмечается появление мелкодисперсных, слабоосмиофильных хлопьевидных зон в эухроматине, видимо представляющих собой стрессорные белки. На 1-е сутки после действия ОУГ наблюдается 2 типа изменения ядрышек в ядрах гепатоцитов. В части ядер выявлена сегрегация и фрагментация ядрышек на фибриллярный и гранулярный компоненты, что свидетельствует о сохранении процессов синтеза ядрышковой РНК. Второй тип изменений ядрышек заключается в исчезновении из них гранулярного ультраструктурного компонента и конденсации утратившего осмиофильность фибриллярного компонента, превращающегося в ядрышковый фибриллярный слабоосмиофильный остаток с зонами просветлений и осмиофильных вкраплений неясной природы. Отмеченная в данном эксперименте вариабельность ультраструктуры ядрышек в различных гепатоцитах в 1-е сутки после ОУГ может быть связана с тем, что органоиды клетки являются самыми лабильными органоидами, которые способны к эффективной репарации нарушенной ультраструктуры после прекращения действия повреждающего агента, а в ряде случаев и во время его действия [11].

Исходя из вышеописанных субклеточных изменений гепатоцитов следует, что их ультраструктурные особенности отражают преобладание в печени катаболических процессов на 1-е сутки после ОУГ. Снижение контраста клеточных мембран чаще всего объясняется их порозностью и рыхлостью, в силу происходящих в них изменений, ведущих к цитолизу клеток.

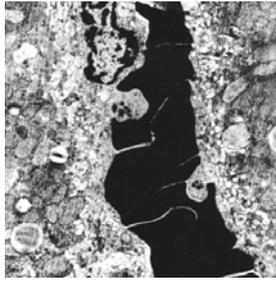


Рис. 5. Электронная микроскопия печени на 1 сутки после ОУГ, ув.×10000

На 1-е сутки после ОУГ при ультраструктурном анализе наблюдались микроциркуляторные нарушения, демонстрирующие явления стаза крови в синусоидах, за счет сладжирования эритроцитов (рис.5), перекрывающего капиллярный кровоток, либо замедления кровотока большим количеством тонкофибрилярного белкового материала в просветах синусоидов, видимо, осаждающегося на плазмалеммах клеток, из-за чего практически не определяются границы клеток, т.к.их мембраны нечетко контурируются. Наблюдаемая размытость плазмолемм клеток у мест стаза или замедления кровотока (рис. 5), очевидно, явилась следствием развивающейся в таких зонах печеночных долек гипоксии, в результате чего страдала функция митохондрий, которые сильно набухали. В них дезинтегративно нарушается структура крист, а в матриксе этих органоидов появляются аутолитические, осmioфильные флюкуляты [12], как следствие протеолиза белков митохондрий, обычно проявляющегося в них в условиях кислородной недостаточности или ишемии. Не исключено, что в условиях воздействия ОУГ имела место и дискоординация цитозольных белков теплового шока 60 и 70 кДа, способствующих импорту белков для матрикса митохондрий [13]. В таких гипоксических зонах печеночных долек, в ядрах гепатоцитов и эндотелиоцитов обнаруживаются компактизация ядрышек, накопление в ядрах плотных гранулярных тел и перихроматинных гранул – признаки подавления синтеза рРНК и блокировки транспорта РНК из ядер, выявляемые при тепловом шоке, что сопровождается значительным увеличением в клетках одного общего для всех воздействий белка молекулярной массой 68 кДа, что видимо, имело приспособительный характер.

На 3-и сутки после ОУГ микроскопически выявлены сохраняющиеся гемодинамические нарушения: центральные вены расширены, эндотелиальная выстилка в кровеносных капиллярах и в центральных венах во многих местах нарушена. Сосуды в области триад в ряде зон резко расширены (рис. 6).

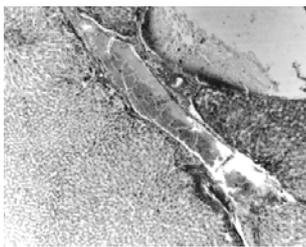


Рис. 6. Световая микроскопия печени на 3 сутки после ОУГ, ув.×4

На 3-е сутки после ОУГ при ультраструктурном анализе в части синусоидов печени выявлялось сравнительно небольшое количество тонкофибрилярного белкового материала (рис. 7), среди которого реже, чем на 1-е сутки опыта, определялись остатки разрушенных клеток в виде детрита, представляющего собой цитоплазматические органоиды, гранулы гликогена, клеточные мембраны. Это позволяет предполагать снижение протео- и цитолиза клеток, обусловленных уменьшением деструктивных метаболических преобразований в мембранах. На последнее указывала выраженная четкость плазмалеммальных и внутриклеточных мембран клеток вне гипоксических зон печени. Исходя из концепции тепловой гибели клеток, началом этого процесса служит накопление вторичных повреждений, индуцированных первичным поражением анизотропного гидрофобного ядра клеточной мембраны, приводящего к нарушению четвертичной структуры ферментов, снижающему их каталитическую способ-

ность, а также в результате нарушения липидного компонента мембраны, ведущего к падению градиента концентрации ионов внутри и вне клетки, что индуцирует каскад нарастающих повреждений функций клеток. Утрата ионного клеточного гомеостаза в условиях ОУГ и ограничения клеток кислородом чаще всего приводит к их необратимым повреждениям, но механизм выживания части из них заключается в способности к переводу клеточного метаболизма в новое гипометаболическое устойчивое состояние путем равновесия АТФ-зависимых и АТФ-обеспечивающих путей [14]. Более выраженная прозрачность просветов капиллярного русла может быть свидетельством меньшей наработки в печени тепловых стрессорных белков. На 3-и сутки после ОУГ имеется снижение степени липидной инфильтрации гепатоцитов, приобретающей характер мелкокапельной и, в основном, по периферии клеток в зонах гипоксических печеночных долек и за их пределами. Очевидно, выявляемая в настоящем эксперименте уже на 1-е сутки после ОУГ в части гепатоцитов липолитическая активность лизосомального аппарата вызывает существенную «разгрузку» клеток от избытка триглицеридов к 3-м суткам, т.к. во многих гепатоцитах видны мелкие вакуоли резорбции липидных капель с их остатками (рис. 8).

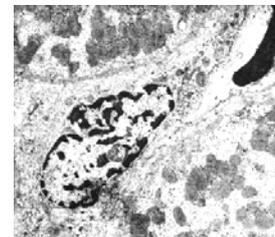


Рис. 7. Электронная микроскопия печени на 3 сутки после ОУГ, ув.×10000

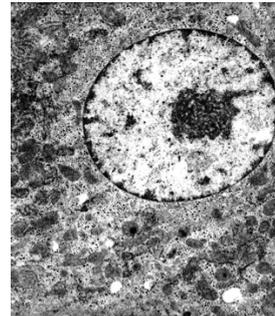


Рис. 8. Электронная микроскопия печени на 3 сутки после ОУГ, ув.×10000

Наблюдаемая на 1-е сутки после ОУГ утрата гепатоцитами гликогена в результате гликолиза, создающего гипергликемию, сменяется интенсивным липолизом на 3-и сутки после ОУГ, что, очевидно, приводит к выраженной стимуляции глюконеогенеза, о чем говорит появление в части гепатоцитов большого количества гранул гликогена, буквально перенасыщающих цитоплазму клеток в виде полей розеток, или занимающих все свободные пространства между органоидами (рис.8). Исходя из того, что белок теплового шока 70 кДа может взаимодействовать с гидрофобными участками белков в ядре и цитоплазме, с растущими цепями белков при трансляции и препятствовать их агрегации, можно предположить, что он может оказывать влияние на регуляторные геномные процессы путем взаимодействия с ядерными факторами. На вероятность такой экспрессии генов может указывать характер изменений ультраструктуры ядер и ядрышек гепатоцитов, субклеточные параметры которых были близки к физиологической норме. В таких гепатоцитах обнаруживается значительное уменьшение конденсированной хроматина по периферии ядер-носителей временно заблокированной информации, в котором, по мере конденсации, происходит активация ранее не активированных генов [15]. Опыты по кратковременному тепловому воздействию на крыс показали, что в клетках активируются ранее неактивные специфические гены, отчего образующиеся мРНК транслируются в белки теплового шока,

число типов которых варьируется, но среди них обязательно есть белки с молекулярной массой 84–70 кДа [16], нужные для поддержания гомеостаза. Субклеточные изменения ядрышек таких клеток сводились к гипертрофии размеров ядрышек, что всегда связано с усилением синтеза РНК и белка. Отмеченные субклеточные изменения части гепатоцитов на 3-и сутки после ОУГ свидетельствовали о начале адаптивных изменений в печени, направленных на компенсацию функций поврежденных или необратимо измененных гепатоцитов.

Выявленные различия субклеточных изменений в гепатоцитах на 3-и сутки после ОУГ могут быть связаны со структурно-функциональной гетерогенностью гепатоцитов в печеночных долях, определяемых различиями в кровоснабжении, т.е. степенью оксигенации и трофики перипортальных и перивенозных клеток, их ответами на повреждения и регенераторные стимулы.

На 3 сутки после ОУГ в печени обнаружены эндотелиоциты с начальными признаками развития апоптозных изменений в одних клетках, заключающихся в конденсации хроматина ядер и утрате гранулярного компонента ядрышек и прогрессии апоптозных изменений в других – со значительно более выраженной конденсацией хроматина ядер, уплотнением цитоплазмы клеток без изменений ультраструктуры органоидов и «отшнуровкой» от клеток апоптозных телец в просвет синусоидов, что являются типичными признаками апоптоза, который может быть вызван различными факторами, включая ОУГ.

Были обнаружены на 3-и сутки после ОУГ в лимфатических терминалиях печени – пространствах Диссе – скопления плазматических клеток с выраженным развитием ГЭР, каналы которого были переполнены иммуноглобулинами, что свидетельствовало об интенсивной выработке антител. Имелось «заякоривание» плазматиков за пучки коллагеновых фибрилл, образующих стромальных каркас печени и тесную их адгезию к плазмалеммам отростков эндотелиоцитов, выполняющих синусоидальную выстилку. Интересным было то обстоятельство, что часть из таких плазматиков обнаруживали конденсацию хроматина ядер, характерную для апоптоза. Причиной накопления плазматиков в пространствах Диссе на 3 сутки после ОУГ также могут быть продолжающиеся деструктивные изменения клеток в печени и связанные с этим возрастания уровня хемокинов в органе.

**Выводы.** Патоморфологическое и ультрамикроскопическое исследование тканевого микрорайона печени в остром периоде после ОУГ позволило выявить разнообразие адаптивных реакций в ответ на действие высокой температуры: в ответ на резкое увеличение потребностей в энергетических субстратах на фоне истощения запасов гликогена в печени при ОУГ можно рассматривать активацию глюконеогенеза; гепатоциты могут длительно сохранять хотя бы минимум своих функций; нарушение детоксикационной функции печени, адсорбция токсичных продуктов из кровотока в лимфатическое русло.

В то же время можно говорить, что цена адаптации при ОУГ является достаточно высокой, поскольку белок используется не напрямую (пластическому) назначению, а расходуется на обеспечение организма энергетическим субстратом, который оказывается при этом слишком уж «дорогим». Выражение «печка топится ассигнациями» максимально характеризует критическое положение дел в остром постгипертермическом периоде, когда организм живет только за счет внутренних резервов и расходует на покрытие энергетических потребностей собственные белки. Развитие при ОУГ метаболической перестройки в организме за счет активации протеолиза и выраженной деструкции мембран клеток, что подтверждается результатами исследования, может быть расценено как положительный момент при использовании высокой температуры в качестве лечебного метода, т.к. в остром периоде после ОУГ клеточные структуры переходят на новый уровень своей организации.

#### Литература

1. Swan H. Thermoregulation and bioenergetic.– Amsterdam: Elsevier, 1974.– 342 p.
2. Udagawa Y. et al. // Anticancer Res.– 1999.– № 19 (5B).– P. 4125–4130.
3. Ступко А., Служинская А. // Здравоохран. Белоруссии.– 1990.– № 9.– С. 59–61.
4. Herman P.P., Yatvin M.B. // Int. J. Hyperthermia.– 1994.– Vol. 10, № 5.– P. 627–641.
5. Баллюзек Ф.В. и др. Управляемая гипертермия.– СПб.: Невский Диалект, 2001.– 123 с.

6. Александров В.Я. Клетки, макромолекулы и температура.– Л.: Наука, 1975.– 330 с.

7. Козлов Н.Б. Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения.– Воронеж: Изд-во Воронежского ун-та, 1990.– 103 с.

8. Патент РФ № 2165105. Оpubл. в Бюл. № 10.– 2001/Ефремов А.В. и др./ Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных.

9. Carper S.W. et al. // Cancer. Res.– 1987.– Vol. 47(20).– P. 5249–5255.

10. Chanse E. // J. Biol. Chem.– 1965.– Vol. 240, № 6.– P. 27–29.

11. Ломагин А.Г. // Успехи соврем. биол.– 1987.– Т. 103, № 1.– С. 81–95.

12. Myagkaya G.L. et al. // Virchows Arch. Cell. Pathol.– 1985.– Vol. 49, № 1.– P. 61–72.

13. Cheng M.Y. et al. // Nature.– 1989.– Vol. 337, № 6208.– P. 620–622.

14. Boutilier R.G. // J. Exp. Biol.– 2001.– Vol. 204, № 8.– P. 3171–3181.

15. Збарский И.Б. Организация клеточного ядра.– М.: Медицина, 1988.– 367 с.

16. Burdon R.H. // Cambridge, 1987.– P. 113–133.

#### MICRO- AND ULTRASTRUCTURE FEATURES OF LIVER TISSUE ADAPTIVE REACTIONS IN RATS IN ACUTE PERIOD AFTER GENERAL CONTROLLED HYPERTHERMIA

A.D. BELKIN, G.M. VAKULIN, A.V. EFREMOV, S.V. MICHURINA, E.A. PAKHOMOV, Y.V. PANOVA

#### Summary

We have studied pathomorphologic and ultrastructure reactions of liver tissue blood in rats in 5 hours, on the first and third day after hyperthermia in water medium at the temperature of 45° C till rectal temperature rose to 43.5° C. Signs of gluconeogenesis activation on the back of hepatocyte atrophy were revealed that keep their functional activity during an acute period with hypoxia after controlled hyperthermia.

**Key words:** general controlled hyperthermy

УДК 615.4:54

#### ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АНАЛОГОВ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИПИРИДОБЕНЗИМИДАЗОЛА

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

**Введение.** Наблюдается интенсивное развитие химии и фармакологии производных 3-гидроксипиридина (3-ГП) и 7-гидроксипиридобензимидазола (7-ГПБИ), являющихся важнейшим классом азотистых гетероциклов [3–7]. Интерес к изучению химических и фармакологических свойств производных 3-ГП обусловлен, в частности, тем, что они являются структурными аналогами соединений группы пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>), имеющих значение в жизнедеятельности организма, в том числе выполняющих роль физиологических антиоксидантов [7–8].

Одним из эффективных лекарственных средств этой группы, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС; мексидол, мексикор, мексидант), имеющий антиоксидантный и мембранопротекторный механизм действия и обладающий уникальным спектром фармакологических свойств [3–7]. ЭС оказывает умеренное антиоксидантное действие. Это послужило основанием для дальнейшего поиска веществ с более выраженными антиоксидантными свойствами среди новых аналогов ЭС и ГПБИ.

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

**Методика исследования.** АОА новых аналогов ЭС и ГПБИ исследовали методом хемилуминесценции (ХЛ) в модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц [2]. Для изучения АОА фармако веществ наиболее удобными стадиями ХЛ являются стадии медленной вспышки и латентный период (ЛП). Расчет АОА веществ вели по формуле [1, 9]:

\* Лаборатория низкомолекулярных биорегуляторов Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

$$AOA = (\delta_0 / \delta - 1) / [InH],$$

где  $\delta_0$ ,  $\delta$  – скорость медленной вспышки без исследуемого вещества и в его присутствии соответственно;  $[InH]$  – концентрация вещества (моль), вызывающая уменьшение скорости медленной вспышки ХЛ в 2 раза по сравнению с контролем. В эксперименте были использованы новые аналоги ЭС и ГПБИ: ИБХФ-1, ИБХФ-2, ИБХФ-3, ГПБИ-1, ГПБИ-2, ГПБИ-3 и ГПБИ-4, синтезированные в Институте биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН. В качестве препарата сравнения использовали ЭС. Концентрации исследуемых веществ подбирали в процессе эксперимента.

Таблица

АОА ЭС, его новых аналогов ИБХФ и производных ГПБИ в модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц

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

**Результаты исследования.** Проведенные исследования показали, что из 8 испытанных веществ только ЭС, ИБХФ-2 и ГПБИ-4 обладают отчетливыми свойствами, присущими истинным антиоксидантам: в зависимости от концентрации значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшают интенсивность быстрой вспышки, скорость медленной вспышки и увеличивают ЛП (рис).

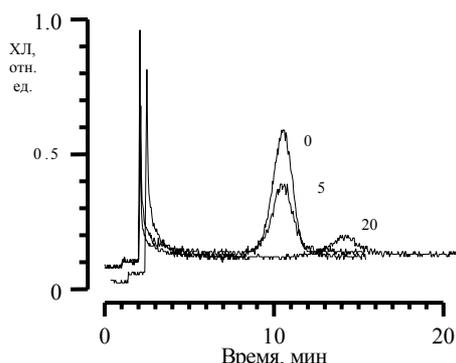


Рис. Изменение под влиянием ГПБИ-4 кинетики Fe<sup>2+</sup>-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) в модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц. Цифры у кривых – концентрация (мкмоль).

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

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

### Литература

1. Владимиров Ю.А. и др. // Молекул. биол.– 1973.– Т. 7, № 2.– С. 247–253.
2. Владимиров Ю.А. и др. // Биофизика.– 1992.– Т. 37, вып. 6.– С. 1041–1047.
3. Воронина Т.А. // Вестник РАМН.– 1998.– №11.– С. 16–21.
4. Воронина Т.А. // Вестник РАМН.– 2000.– № 9.– С. 27–34.
5. Воронина Т.А. // Психофармакол. биол. наркол.– 2001.– Т. 1, № 1.– С. 2–12.
6. Воронина Т.А. // Экспер. и клин. фармакол.– 2003.– Т. 66, № 2.– С. 10–14.
7. Дюмаев К.М. и др. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС.– М.: Изд. Института биомедицинской химии РАМН, 1995.– 272 с.

8. Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты.– М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001.– 343 с.

9. Яснецов В.С. и др. // Фармакол. и токсикол.– 1990.– Т. 53, № 5.– С. 45–47.

УДК 615.4:54

ИССЛЕДОВАНИЕ NO-ИНГИБИРУЮЩЕЙ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ β-ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ (ПИРИДИНА И БЕНЗИМИДАЗОЛА)

Н.Б.БОРЫШЕВА<sup>\*,\*\*</sup>, А.Е.ДОНЦОВ<sup>\*</sup>, Ю.В.КУЗНЕЦОВ<sup>\*</sup>, С.Я.ПРОСКУРИЯКОВ<sup>\*\*</sup>, Л.Д.СМИРНОВ<sup>\*</sup>, В.В.ЯСНЕЦОВ<sup>\*</sup>

**1. Введение.** В патогенезе многих заболеваний наблюдается дисбаланс в пользу ферментативного и неорганического синтеза активных форм кислорода и азота, в т.ч. пероксида водорода, супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала, синглетного кислорода по сравнению с активностью системы редокс-гомеостаза. Исключительную роль в этих патологических процессах играет двухатомный радикал – NO, открытие биологических свойств которого было отмечено Нобелевской премией [1–2]. В связи с этим ведется поиск новых соединений с NO-модулирующей активностью для создания препаратов для лечения нейродегенеративных и инфекционных заболеваний, различных видов шока, последствий инсульта, инфаркта миокарда и др.

Среди известных синтетических антиоксидантов значительный интерес вызывают производные 3-ГП, близкие по своему строению к группе витаминов В<sub>6</sub> [3–4] и производные 5-ГБ, входящего в состав фрагмента витамина В<sub>12</sub> [5]. Эти соединения ингибируют реакции свободно-радикального окисления (СРО), изменяют структурно-функциональное состояние мембран, рецепторов и мембраносвязанных ферментов и др. [6–7]. На основе производных 3-ГП создано несколько эффективных отечественных лекарственных препаратов – эмоксипин и мексидол. Регулятор роста растений амбиол является производным 5-ГБ. Изложенное открывает возможности для разработки биологически активных веществ в указанных рядах соединений [3–5].

**Цель работы** – исследование NO-модулирующей и антирадикальной активности (АРА) производных 3-ГП и 5-ГБ.

**2. Методика исследования.** Оценивали влияние производных 3-ГП и 5-ГБ на синтез NO в печени белых беспородных мышей-самцов массой 25–30 г. Мышам внутривенно (в/в) за 4 ч до эвтаназии вводили липополисахаридный эндотоксин E. coli в дозе 1,5 мг/кг. Исследуемые вещества особям (n=7) вводили в/б [0,5 мл в изотоническом растворе натрия хлорида (NaCl)] за 1 ч до эвтаназии. Через 0,5 ч вводили «спиновую ловушку». Интактные животные (n=7) получали изотонический раствор NaCl так же и в том же количестве. Содержание NO в образцах печени определяли модифицированным методом А.Ф.Ванина и др. [2].

АРА производных 3-ГП и 5-ГБ изучали с помощью хемилюминесцентной модельной системы окисления, состоящей из гемоглобина, пероксида водорода и люминола [8]. В качестве измеряемых параметров служили максимальная интенсивность свечения [амплитуда хемилюминесценции (ХЛ)] и время от момента введения инициатора (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) до начала развития свечения (латентный период). В состав реакционной среды входило: 50 мМ К<sup>+</sup>-фосфатного буфера (pH 7,4), 2 мкМ гемоглобина, 100 мкМ люминола, 100 мкМ ЭДТА, а также производные 3-ГП и 5-ГБ в различных концентрациях. Реакцию начинали добавлением 100 мкМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Кинетику ХЛ регистрировали на спектрофлуорофотометре («Shimadzu», Япония). Для количественной оценки способности производных 3-ГП и 5-ГБ взаимодействовать с радикалами, локализованными в водной фазе данной модельной системы, результаты тушения ХЛ пересчитывали в координатах уравнения Штерн – Фольмера [9]:

$$A_0 / A_1 = 1 + K_1 C,$$

где A<sub>0</sub> и A<sub>1</sub> – амплитуда ХЛ модельной системы без и в присутствии ингибитора; K<sub>1</sub> – константа тушения ХЛ, условно равная степени перехвата ингибитором радикалов, образующихся в модельной системе; C – молярная концентрация ингибитора.

<sup>\*\*</sup> Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск  
<sup>\*</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

**3. Результаты исследования.** Данные по изучению АРА производных 3-ГП и 5-ГБ с помощью гомогенной гидрофильной хемилюминесцентной системы представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Константы тушения ( $K_t$ ) хемилюминесценции  $\beta$ -гидроксипроизводных азотистых гетероциклов (производных 3-ГП и 5-ГБ)**

Вещество	$K_t, M^{-1}$
2-этил-6-метил-3-ГП	$2.4 \times 10^4$
N-ацетилцистинат 3-ГП	$1.25 \times 10^5$
2,4,6-триметил-3-ГП	$1.25 \times 10^5$
3-ГП гемисукцинат	$2.7 \times 10^4$
5-ГБ глутамат	$1.5 \times 10^4$
5-ГБ оксалат	$3.0 \times 10^5$
5-ГБ оротат	$2.0 \times 10^5$
4-метилтиобензимидазол-3-ГП	$4.5 \times 10^5$

Как из нее видно, все исследованные вещества в различной степени ингибировали развитие ХЛ, индуцированной реакциями СРО. По АРА они могут быть расположены в следующей последовательности: VIII > VI > VII > II, III > IV > I > V.

На фоне действия эндотоксина было обнаружено, что среди производных 3-ГП и 5-ГБ имеются и ингибиторы продукции NO, и ее стимуляторы (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние  $\beta$ -гидроксипроизводных азотистых гетероциклов (производных 3-ГП и 5-ГБ) на синтез NO в печени мышей**

№ п/п	Вещество	Ингибирование, %
I	2-этил-6-метил-3-ГП	66
II	N-ацетилцистинат 3-ГП	115
III	2,4,6-триметил-3-ГП	112
IV	3-ГП гемисукцинат	155*
V	5-ГБ глутамат	61*
VI	5-ГБ оксалат	117
VII	5-ГБ оротат	122
VIII	4-метилтиобензимидазол-3-ГП	13*

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), принятым за 100%

При этом существенное влияние на характер модификации оказывали противоионы. В частности, основание (III) существенно не влияло на содержание NO, а производное 3-ГП (IV) в форме гемисукцината в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) увеличивало содержание NO. Среди исследованных производных 5-ГБ также был обнаружен подобный эффект. Соль (VI) со шавелевой кислотой значимо не изменяла продукцию NO, в то время как 5-ГБ глутамат (V) в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) снижал содержание NO.

Обобщая результаты, можно заключить, что среди испытанных веществ имеются соединения с АРА, а также изменяющие синтез NO в печени мышей. При этом наибольшее внимание обращает на себя производное 3-ГП (4-метилтиобензимидазол-3-ГП, VIII), обладающее самой высокой АРА и способностью ингибировать синтез NO в печени мышей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты: 05-04-49461-а, 05-04-08125-офи\_а) и Правительства Калужской области (проект: 04-04-97238-р\_центр\_а) и госбюджета.

**Литература**

1. *Moncada S.* // Acta Cardiol.– 2004.– Vol. 59, Suppl. 1.– P. 47–50.
2. *Ванин А.Ф. и др.* // Studia Biophys.– 1984.– Vol. 102. №2.– P. 135–143.
3. *Смирнов Л.Д.* // Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты. – М.: Химия, 2005.– С. 102–129.
4. *Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М.* // Наука производству.– 2002.– № 3.– С. 53–55.
5. *Смирнов Л.Д. и др.* // Изв. АН СССР, Сер. Хим.– 1985.– № 8.– С. 1855–1858.
6. *Воронина Т.А.* // Психофармакол. биол. наркол.– 2001.– Т. 1, № 1.– С. 2–12.
7. *Дюмаев К.М. и др.* Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС.– М.: Изд. Института биомедицинской химии РАН, 1995.– 272 с.
8. *Клебанов Г.И. и др.* // Вестник РАН.– 1999.– № 2.– С. 15–22.
9. *Теселкин Ю.О. и др.* // Вопросы мед. химии.– 1997.– Т. 43.– С. 87–92.

УДК 616.4-074/-078

**ВВЕДЕНИЕ В СИСТЕМНЫЙ СИНТЕЗ**

В.М. ЕСЬКОВ\*, В.А. МЕЛЬНИКОВ\*\*, А.А. ХАДАРЦЕВ\*\*\*

Изучение и моделирование вариантов клинического течения заболеваний для прогнозирования развития острых и хронических осложнений и разработка индивидуальной стратегии профилактики и лечения – основная задача современной клинической медицины. Она важна не только для эволюции европейской медицины, основанной на *системном анализе*, но и для ее воссоединения с древней восточной медициной, базирующейся на *системном синтезе*. Европейская медицина располагает диагностической базой, позволяющей выявлять координаты многомерного *фазового пространства* (абстрактное пространство, где координатами служат компоненты состояния, степени свободы системы) в норме и при патологии, но имеет слабые позиции в рамках *системного синтеза*. В восточной медицине используется подход синергизма, *индивидуального многообразия малого в едином целом*, но в ней мало современных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

*Введение в биологическую терминологию понятия компартиментов (в середине XX века), разработка понятия гомеостаза, определение структурных (элементарных) единиц системного синтеза – ведут к смене парадигм в медицине.*

**Компартименты.** Постоянство состава цитоплазматического матрикса, внеклеточной жидкости (по определению Клода Бернара – «внутренней среды»), представленной межклеточной жидкостью и плазмой крови (содержащей белки, не диффундирующие через стенки капилляров, и отличающейся по составу от межклеточной жидкости), – необходимо. Во внутренней среде осуществляется обмен компонентами между функциональными подсистемами организма, между организмом и внешней средой [2]. Анализ причинно-следственных связей нарушения обменных процессов, опыт моделирования водного, электролитного, кислотнo-щелочного состояния – показали, что полное представление об этих процессах возможно только при представлении их в виде динамического взаимодействия множества компартиментов, объединенных в подсистемы (или кластеры) [6, 7, 14].

Понятие компартиментов наиболее широко стало использоваться при развитии молекулярной биологии. Под компартаментами понимаются обособленные *клеточные структуры*. Т.к. ферменты находятся в разных *компартаментах* клетки, то химические компоненты в виде *потоков* управляются не только химическим, но и физическим путем. При наличии двух ферментов в ферментном комплексе, катализирующем две *последовательные* реакции, – продукт первой ферментативной реакции не диффундирует через цитоплазму, чтобы встретиться со вторым ферментом. По окончании первой реакции сразу начинается вторая. Переход *пирувата* в *ацетилкоэнзим А* осуществляется на одном и том же *ферментном комплексе*. Функционально связанные ферменты могут концентрироваться в мембранах, или водных *компартаментах органеллы*. Пируват захватывается из цитозоля во внутреннее пространство митохондрий, содержащее все ферменты и метаболиты цикла лимонной кислоты (Кребса). И даже внутренняя митохондриальная мембрана содержит все ферменты для катализа последовательных реакций *окислительного фосфорилирования*. Такие клеточные органеллы, как ядро, аппарат Гольджи, лизосомы – также рассматриваются, как *компартамента* с набором функционально связанных ферментов [1].

Разграничение клетки внутренними мембранами позволяет *специализировать биохимические функции органелл*. Взаимосвязь ферментов ведется в рамках специализированных *компартиментов*, хотя не все клеточные реакции происходят в одних и тех же внутриклеточных образованиях. Из трех стадий расщепления глюкозы в эукариотической клетке – *гликолиз* – осуществляется в *цитозоле*, а реакции цикла лимонной кислоты и окислительного фосфорилирования – в *митохондриях* (рис. 1).

Анализ множества показателей, получаемых в эксперименте и клинике, даже от одного биологического объекта, возможен лишь при группировке этих показателей по принципу: органеллы – клетка

\* Сургутский государственный университет  
 \*\* Пензенский государственный университет  
 \*\*\* ГУП ТО НИИ новых медицинских технологий, объединенный с медфакультетом ТулГУ

– орган – система (подсистема) – организм. Поскольку внутриклеточные мембраны и органеллы являются средоточием ферментных комплексов однонаправленного действия в рамках *компартамента*, то этот термин реален и необходим при анализе внутриклеточных процессов. Различные *компартамента* обеспечивают функционирование клетки по многим параметрам. Объединение клеток, сходных по своим функциям и морфогенезу – можно именовать *кластером*. *Кластер* (от англ. *cluster* – гроздь, скопление однотипных объектов). Совокупность (скопление, кластер) печеночных клеток – это печень как орган. В свою очередь, печень – это *подсистема* организма как *системы*.

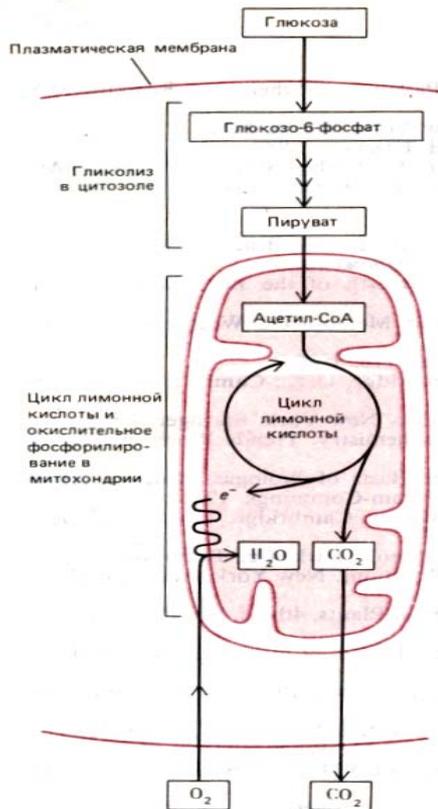


Рис. 1. Разобщение 3-х стадий расщепления глюкозы [1]

В рамках представлений системного анализа – можно было бы ограничиваться понятием системы и подсистем, выстроенных иерархически. Но молекулярная биология потребовала новой терминологии и предложила ее. Однако пользоваться этой терминологией стали, прежде всего, специалисты *медицинской и клинической кибернетики*. *Компарментно-кластерный анализ* позволяет определить норму для различных аспектов жизнедеятельности, а, следовательно, прогнозировать, например, развитие заболевания у человека или в популяции [16]. В биологии и медицине понятие *нормы* (которая в науках о живых организмах рассматривается, как некая точка отсчета – эталон, стандарт, для сравнения с другими вариантами состояния живого объекта) тесно связано с изучением патологии. Нормальное состояние организма поддерживается *гомеостазом*.

**Гомеостаз.** Достаточно сравнить два высказывания Клода Бернара: «Все жизненные механизмы, как бы разнообразны они ни были, имеют только одну цель – сохранение постоянства условий жизни во внутренней среде...» и «Создание такой среды нужно не само по себе, а чтобы обеспечить организм и снабдить его в надлежащей мере», чтобы увидеть двойственность целей регуляторных механизмов в управлении организмом. И.М. Сеченов считал, что в организме очень много механизмов, осуществляющих регуляцию прихода с расходом, но: «Приход и расход минеральных веществ равны между собой, и это есть, конечно, ручательство за то, что содержание этих веществ в организме остается постоянным». Уже в то время им определялась связь управления темпами потоков и постоянством внутренней среды. Уолтер Кеннон в 1932 году в своей книге «Мудрость тела» писал: «Координированные физиологические процессы, которые под-

держивают большинство установившихся состояний в организме, настолько сложны и специфичны для живых систем, включая, возможно, мозг и нервы, сердце, легкие, почки и селезенку, работающие совместно, что я предложил специальное обозначение для этих состояний – гомеостазис. Это слово не предполагает чего-то установленного и неподвижного, застывшего. Оно означает состояние, которое может меняться, но которое относительно постоянно». Под гомеостазом (гомеостазис, по Кеннону) – от греческого *гомео* (*homoios* – подобный, одинаковый) и *stasis* (неподвижность, состояние) – понимается относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма. Такая трактовка гомеостаза соответствовала кибернетическим подходам, разрабатываемым в 60-70-х годах XX века. При этом акцентировалась важность постоянства внутренней среды, а необходимость удовлетворения потребностей недооценивалась. Технические возможности позволили проводить точные измерения различных переменных внутренней среды. При этом установлено, что вариабельность внутренней среды больше общепринятой. Индивидуальные «нормы» по большинству измеряемых переменных допускали заметные отклонения, сами переменные совершали колебания во времени, а «нормы» менялись в зависимости от возраста, профессии, условий жизни организма.

Переменные, характеризующие минеральный обмен, оказались нерегулируемыми (их регуляция осуществляется пассивно). Концентрация ряда компонентов в крови может меняться в десятки раз без видимых отрицательных последствий (концентрация лимонной кислоты, например, меняется в пределах от 1,4 до 30 мг %). Концентрация многих веществ на некоторое время возрастает и после приема пищи (глюкозы, липидов). Современная биохимия установила, что специальные механизмы существуют для поддержания постоянства многих (холестерин, липиды, глюкоза, мочевина и др.) веществ, но не для всех. В частности, для веществ, которые не синтезируются в организме (незаменимые аминокислоты, витамины и проч.), существует только один способ «регуляции» – регулярное получение их с пищей [10]. Концепция гомеостаза постепенно освобождалась от ограниченности и ранних кибернетических предположений. Гомеостаз – это относительное постоянство переменных внутренней среды организма при внешних и внутренних возмущениях. Это – важный фактор удовлетворения жизненных потребностей организма. Для поддержания *гомеостаза* организм расходует метаболическую энергию. Постоянство внутренней среды поддерживается там, где дополнительные энергозатраты необходимы для жизнедеятельности или окупаются расширением жизненных возможностей. В остальном *гомеостаз* поддерживается за счет «дешевых» средств, например, пассивной регуляции (если она справляется с возмущениями) и вообще там, где постоянство каких-либо веществ получается «попутно», т.е. без расхода энергии [10]. Экономия ведет к тому, что «гомеостатируется» лишь некоторая часть переменных в организме, к которым относятся показатели обменных процессов в высокоорганизованных системах организма: в нервных клетках, в высокоспециализированных клетках внутренних органов и т. д.

Обеспечение *гомеостаза*, как одна из целей самосохранения организма, позволяет эффективно поддерживать процессы жизнедеятельности, но потеря гомеостатических свойств какими-то системами еще не смертельна для организма. Жизнь продолжается и в экстремальных условиях, хотя это может привести к плохим последствиям. В экстремальных условиях гомеостатические механизмы действуют «в интересах целостности организма», лишая «командными методами» некоторые части тела возможности удовлетворять свои потребности. В терминах теории управления *гомеостаз* означает, что часть переменных внутренней среды в определенных условиях и диапазоне активности инвариантны к возмущениям.

Основные жизненные процессы в организме обеспечиваются работой клеток. Механизмы клеточной регуляции, управления, обеспечения клеток энергией и необходимыми веществами, – ограничены в своих возможностях, так как они осуществляются за счет пассивной регуляции. Так как для клетки «внешней средой» является внутренняя среда организма, то поддержание постоянства внутренней среды обеспечивает оптимальную жизнедеятельность клеток. При таком постоянстве ведется постоянный приток веществ в клетку, автоматически поддерживается скорость биохимических реакций. *Гомеостаз* ограждает клетки

от возмущений в самой внутренней среде. Механизмы гомеостаза обеспечивают защиту от метаболических последствий функционирования клетки (выделения тепла, выброса продуктов метаболизма), предоставляя клетке возможность работать с максимальными нагрузками и скоростями, обеспечивается защита от внедрения в организм микроорганизмов, чужеродных биологически активных веществ, продуктов клеточного аутолиза.

В процессе развития организмы высших (гомотермных) животных с их сложноорганизованными структурами внутренних органов, нервных тканей, выработали «дорогостоящие» гомеостатические механизмы, обеспечивающие постоянно температуры тела. Ранние кибернетические представления ограничивались констатацией отрицательной обратной связи по рассогласованию. Но оказалось, что эта модель – не единственная и не лучшая. В организме есть ряд параллельных каналов, работающих одновременно во имя одной цели. При этом суммарный результат будет высоким, а изменение в каждом параллельном канале – незначительными. Во время весеннего паводка в верховьях рек – подъем воды высок, а при разделении реки на рукава, в низовьях – почти незаметен. По этому принципу ведется терморегуляция у кроликов: когда температура тела растет, кровь поступает в расширенные сосуды ушей, из-за чего возрастает поверхность теплоотдачи. Но важнейшими переменными в организме управляют обычно ряд механизмов, включающихся поочередно, вытесняя друг друга по алгоритму (рис. 2).

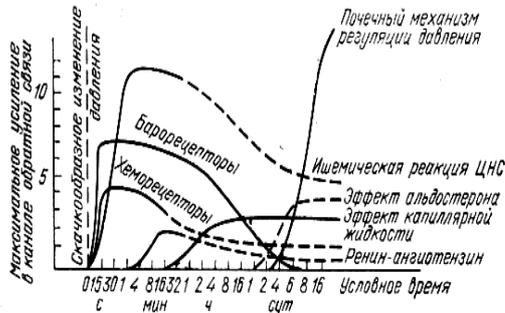


Рис. 2. Механизмы, участвующие в регуляции кровообращения [10]

Изменение артериального давления из-за каких-либо нарушений в организме вызывает включение ряда механизмов управления, «вытесняющих» друг друга по истечении характерного для каждого из них времени действия. При этом активируются пассивные механизмы, поддерживающие постоянство своей переменной. Постоянное напряжение кислорода во внутренней среде обеспечивается его пассивным связыванием с гемоглобином в альвеолах. Затем кислород активно переносится в зоны повышенной концентрации (потребления), затем он пассивно диссоциирует и обогащает среды организма. Но постоянство кислорода в компартментах внутренней среды – не самоцель регуляции кровообращения, ибо не весь кислород связывается тканями организма. Кровь переносит множество веществ и тепло, участвуя таким образом в гомеостазе по ряду др. переменных внутренней среды.

**Тернарная парадигма, системный синтез.** Переход научного сообщества от бинарной парадигмы, как господствующей концептуальной системы, стиля мышления – к тернарной, к сожалению, происходит с использованием традиционных бинарных понятий. Стереотипные бинарные представления (два лагеря, две культуры, порядок – хаос, лево – право, черное – белое и т.д.) недостаточны для системного синтеза. Это разделяющие структуры. Препятствие научная парадигма была аналитической. Анализ (от греч. *analysis* – разложение) – доминировал в науке. Простейшее разделение целого на две части (дихотомия) породило диады, или бинарные оппозиции. В философии выделялись категории: материализм – идеализм, необходимость – случайность, сущность – явление. Науки делились на естественные – гуманитарные, прикладные – фундаментальные. Но возрастание дифференциации потребовало объяснения, синтеза. В химии структурные формулы веществ нельзя построить на основе только парных взаимодействий. Даже для воды ее структурная формула с углом в 105° выводится при одновременном рассмотрении всех 3-х атомов [3].

Для синтеза необходима другая элементарная структура, хотя бы тернарная, или триадная. *Триада* – совокупность трех элементов, связанных между собой. Они могут быть *линейными* (одномерными), *переходными* и *системными* (целостными). *Одномерные* триады структурно упрощены (*левые – центр – правые*), *переходные* – не раскрывают движущую структуру (*тезис – антитезис – синтез*). *Системные триады* представлены единством трех потенциально равноправных элементов одного уровня. Причем каждый из этих элементов служит мерой совмещения двух других. В математической статистике триада «*точность – вероятность – правильность*» – соответствуют этому принципу. *Системная триада – элементарная структура синтеза*. Третий элемент относится к бинарным противоречиям как критерий истины, или мера компромисса. Системная триада лежит в основании тетраэдра, вершину которого представляет *результат синтеза*. Если к диаде *явление – сущность* – добавить монаду: *структура*, то получится триада. Такое замыкание может быть аналитическим (рациональным), качественным (эмоциональным), или субстанциальным (интуитивным). В триаде: *явление – сущность – структура* явление носит качественный характер, сущность – субстанциальный, а структура – аналитический, замкнувший триаду компонент. Тернарные (или – тернарные) подходы были известны давно. Тройственность коснулась таких наук, как физика (*теория элементарных частиц – теория относительности – квантовая механика*), биология (*изменчивость – отбор – наследственность*) и др. [15]. Д.И. Менделеев считал, что нераздельны и сочетаются такие грани познания, как: «... *вещество, сила и дух; инстинкт, разум и воля; свобода, труд и долг*» [3]. Аристотель выделил три степени совершенства: «*завершенное – наилучшее – достигнутое цели*», а науки подразделял на *теоретические – практические – творческие* или *действенные* (политика) – *производительные* (зодчество, кораблестроение) – *умозрительные* (геометрия, астрономия).

Пифагор разделял душу человека на три части: *ум – рассудок – страсть*. Причем рассудок относил к присущему только человеку свойству, которое замыкало триаду [4]. Триады существуют и в религиях. В христианстве – Троица: *нераздельная – неслиянная – единосущная*. Три смысла текстов: *душевный* (моральный) – *телесный* (историко-грамматический) – *духовный* (аллегорический и мистический) [11]. Троица *наука – религия – искусство* – так же существует в реальном мире в виде культуры, представляющей синтез науки, религии и искусства [5]. Этика представляет собой синтез: *творчество* (цель) – *любовь* (путь) – *свобода* (условие) [9]. Парменид считал, что Эрос – та сила, которая связывает противоположности света и тьмы, огня и земли, мужского и женского [12]. Князь-анархист П.А. Кропоткин в своей лекции «Справедливость и нравственность» определил нравственность, как сложную систему чувств и понятий, развившихся и развивающихся в человечестве. Но в основу ее положил триаду: *инстинкт общительности* (унаследованный) – *справедливость* (понятие нашего разума) – *самоотвержение, самопожертвование* (чувство, ободряемое разумом, проявление высшего удовлетворения продуманных требований своей природы) [8].

Ученым в области биологии и медицины необходимо, наряду с познанием уже имеющейся терминологии, отражающей выявленные новые закономерности, или новые представления о ранее выявленных закономерностях в живых системах, – ставить задачи перед смежными науками для осуществления *системного синтеза* накопленных при *системном анализе* результатов.

#### Литература

1. Албертс Би др. Молекулярная биология клетки. Т.1.– М.: Мир, 1994.– 517 с.
2. Ахутин В.М. и др. Инженерная физиология и моделирование систем организма.– Новосибирск: Наука, 1987.– 235 с.
3. Баранцев Р.Г. Синергетика в современном естествознании.– М.: Едиториал УРСС, 2003.– 144 с.
4. Лазарский Диоген. О жизни, учениях и изречениях знаменитых философов.– М.: Мысль, 1979.– 620 с.
5. Зеньковский В.В. История русской философии.– Т.1., Ч.1.– Л., 1991.– 221 с.
6. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма.– М.: Наука, 1978.

7. Конфранек И., Покорны З. Моделирование систем в биологии и медицине. – Прага, 1982. – С. 723.

8. Кропоткин П.А. Анархия, ее философия, ее идеал: Сочинения. – М.: Эксмо, 2004. – 864 с.

9. Миронов Ю. Этический синкретизм. – Брянск, 1994. – 94 с.

10. Новосельцев В.Н. Организм в мире техники: кибернетический аспект. – М.: Наука. Гл. ред. Физ.-лит., 1989. – 240 с.

11. Ориген. О началах. – Самара, 1993. – 318 с.

12. Таранов П.С. Философия изнутри: 70 мудрецов философов мыслителей от Соломона до Шопенгауэра. – М.: Остожье, 1996. – 463 с.

13. Синергетика и интегративная медицина: Теория и практика восстановительной медицины. – Т. V: Монография / Хадарцев А.А. и др. // Под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова. – Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. – 264 с.

14. Ikeda N. // Annals of Biomed. Engineering. – 1979. – № 7. – P. 135–166.

15. Philiberth B. Der Dreieine. Anfang und Sein. Die Structur der schopfung. Stein am Rhein. – 1974. – 608 S.

16. <http://ru.wikipedia.org>

Свободная

многоязычная энциклопедия Википедия.

УДК 618.14-089

#### ОСОБЕННОСТИ ГЕСТОЗОВ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

И.Ю. ДОБРЫНИНА, В.М. ЕСЬКОВ, Р.Н. ЖИВОГЛЯД, С.М. ЧАНТУРИЯ, Т.Н.ШИПИЛОВА\*

**Введение.** Среди возможных патологических изменений в женском организме при беременности гестозы и нарушения углеводного обмена занимают особое место. Это обусловлено высокой частотой этих патологий и весьма неблагоприятными исходами в течении этих заболеваний. Особую тревогу вызывают эти виды заболеваний в условиях северных регионов РФ.

Клиника гестозов и метаболических патологий у женщин на Севере РФ характеризуется рядом особенностей, часть из которых обусловлена состоянием гомеостаза человека на Севере. Механизмы центральных регуляторов функциональных систем организма (ФСО) на Севере (которые сосредоточены в структурах ЦНС и имеют название «фазатон мозга» – ФМ) чаще функционируют в режимах тонического состояния ФМ, которое для средней полосы РФ можно характеризовать как предболезнь.

В аспекте сказанного возникает проблема идентификация (количественной и качественной) особенностей протекания женских патологий при проживании на Севере РФ. Для решения таких проблем нами разработаны новые кибернетические методы на базе теории хаоса и синергетики. Они обеспечивают компарментную и кластерную дифференцировку динамических признаков, идентификацию их значимости (ранжирование весов), диагностическую ценность наиболее важных из них с учетом эндемичности, что представляет интерес для медицины, т.к. приближает ее к индивидуальному подходу, к решению задач диагностики с учетом особенностей проживания человека в данной местности в рамках теории хаоса и синергетики (ТХС).

**Системный синтез в решении медицинских задач.** Создание теоретических основ ТХС и разработка формального анализа синергизма в биодинамических системах (БДС), к которым относятся все ФСО человека, составляет основу развития естествознания. Но при этом возникают весьма сложные задачи формализации процедуры идентификации параметров порядка (ПП) и русел (Р), описывающих динамику поведения вектора состояния биосистемы (ВСБ) в m-мерном фазовом пространстве состояний. После идентификации ПП и Р мы уже работаем в k-мерном пространстве признаков БДС, т.к. параметры порядка определяют только наиболее важную часть компонент  $x_i$  ( $i=1, \dots, k$ ) из всего набора компонент ВСБ  $x=(x_1, \dots, x_m)^T$ .

Основу системного синтеза составляет теория отыскания параметров порядка и русел, минимальной размерности k подпространства состояний, в котором можно было весьма полно

и прогнозируемо описывать динамику поведения вектора состояния организма человека (ВСОЧ). Последний в m-мерном фазовом (общем) пространстве состояний мог бы описывать довольно точно саногенез или патогенез любого организма, любого человека, но работать с такими большими размерностями ( $m>1000$ , например) весьма неудобно, дорого (на одну полную диагностику уйдет много средств и времени), но и главное – это не нужно делать. Достаточно выявить параметры порядка  $x_i$  (где  $i=1, \dots, k$ ) и идентифицировать русла [3–4].

В медицине это делается постоянно на любых этапах работы врача. Например, при обращении к терапевту последний обязан выполнить идентификацию минимум четырех признаков ( $k=4$ ), т.е. определить температуру тела пациента ( $t^{\circ}C=x_1$ ), систолическое артериальное давление ( $x_2=САД$ ), диастолическое давление ( $x_3=ДАД$ ) и измерить частоту сердечных сокращений ( $x_4=ЧСС$ ). Часто эти параметры порядка должны измеряться для определенной временной нетрудоспособности пациента. В более сложных случаях приходится расширять пространство признаков, увеличивать размерность k, т.е. переходить от  $k$  к  $k_1$  или  $k_2$  и т.д.

Увеличение размерности пространства состояний k должно сопровождаться идентификацией координаты. Если диагноз будет поставлен правильно и выявлена нозологическая единица, то и в этом случае возникает проблема: какие координаты ВСОЧ следует наблюдать в дальнейшем, на какие  $x_i$  обратить особое внимание, какие из них можно считать параметрами порядка?

В рамках классического подхода европейской медицины этот вопрос часто и не стоит особо остро. У врача есть стандартные методики, должностные инструкции и правила по клинике данного заболевания, и он работает в рамках этих стандартных правил. Но в восточной медицине работает другой подход. Он основан на индивидуализации заболевания. В рамках клинической кибернетики это означает, что у каждого пациента (даже если уже поставлен правильный диагноз) его ВСОЧ может иметь только ему (пациенту) присущие координаты [3–5]. Это очень необычно для европейской медицины, т.к. получается, что для каждого пациента будет своя размерность фазового пространства и свой набор ранжирования диагностических признаков (т.е. свои  $x_i$  и свое  $k_j$ , где j – номер пациента). На данном этапе развития медицины мы готовы говорить об эндемичности признаков, т.е. для каждой группы населения (проживающей в особых экологических условиях) современная медицина допускает разделение значимости диагностических признаков и измерения размерности фазового пространства. Но что бы говорить об индивидуализации для каждого пациента, то для современной медицины это пока недостижимо. Вместе с тем с позиций ТХС – это уже свершившийся факт. Каждый человек индивидуален, у него существует свой набор ПП и Р для саногенеза и патогенеза. Протекание заболевания Z в возрасте 25 лет будет описываться другими (не совпадающими) параметрами  $x_i$  чем у того же пациента, но в 50 или 65 лет. Мы сейчас подходим к индивидуальной медицине, т.к. клиническая кибернетика позволяет уже это сделать. Главная проблема системного синтеза – это формализация процедуры идентификации ПП и Р, остающаяся неразрешимой [4].

На сегодняшний день существуют ряд подходов к решению этой проблемы. В частности, для ряда режимов поведения БДС в лаборатории биобиокибернетики и биофизики сложных систем при Сургутском государственном университете (СурГУ) такая проблема уже решена в виде создания специальных алгоритмов, зарегистрированных программ ЭВМ и разработки специальной теории идентификации частичного или полного синергизма в БДС и идентификации интервалов устойчивости БДС. Такие методы и программные продукты обеспечивают идентификацию ПП и Р для БДС, находящихся в стационарных (или квазистационарных в биологическом смысле) режимах функционирования. Они пригодны для компарментного и кластерного анализа БДС при дискретности мониторинга БДС (в режиме «стоп-кадр»). Они сейчас успешно применяются для идентификации параметров аттракторов и диагностики различий между стохастикой и хаосом в любом режиме поведения БДС.

В настоящей работе представляется фрагмент одного из трех созданных подходов в клинической кибернетике (конкретно нейромبيوترный подход) для идентификации ПП и Р с использованием нейросетевых технологий.

**Использование нейро-ЭВМ для идентификации параметров порядка.** Следует отметить парадоксальность постановки и решения такой задачи. Действительно, нейросети и нейро-

\* СурГУ, 628400, г. Сургут, Энергетиков 14, СурГУ, 8-(3462)-52-47-13, e-mail: evm@bf.surgu.ru

ЭВМ – это уже порождения хаоса и синергетики. Можно сказать, что дитя хаоса за счет собственной самоорганизации решает задачи, созданные хаосом и самоорганизацией. Последнее означает, что любой ВСОЧ находится в хаотической динамике. И если его отдельные координаты по поведению стоят ближе к стохастике, то наиболее важные жизненные функции прибывают в аттракторах хаоса (по своим фазовым координатам).

Например, многие показатели кардио-респираторной системы (КРС) находятся в аттракторах хаотических состояний. Это и ЧСС, САД и ДАД, показатели сипатотонии (СИМ) и парасимпатотонии (ПАР) и др. Это же относится и к показателям нервно-мышечной системы (НМС), в частности, к показателям тремора при удержании суставного угла [4] и др. Биохимические показатели крови (белки, углеводы, жиры и другие параметры) зависят от приема пищи, экофакторов среды и др. факторов (экофакторы, которые хаотичны по сути). Все это образует хаотическую динамику движения ВСОЧ, которую надо как-то описывать, диагностировать в ней ПП и Р. Упомянутый парадокс заключается в том, что и структуры и функции (точнее сказать, функциональные связи внутри естественной или искусственной нейросети) имеют чисто хаотический характер. Нейро-ЭВМ, настраиваясь на решение задачи, уже устанавливает чисто хаотические связи. И каждый раз эти связи неповторимы, нейросеть хаотична по своей природе, но при этом она способна самоорганизоваться и решать сложные задачи. С момента создания уже человеком, а не природой этих принципов самоорганизации и возникли нейро-ЭВМ, и человек стал Криэйтором (создателем с большой буквы). Возможности нейросетевых технологий пока еще не познаны, так же как и возможности нашего мозга. Теория хаоса и синергетика начали жить своей формальной жизнью в естествознании, т.к. заработал аппарат решения задач естествознания. Возможно, в будущем мы отойдем от алгоритмизации любых задач, а синергетические машины будут решать все проблемы человечества.

В настоящее время мы уже можем с помощью нейро-ЭВМ решать сложные задачи системного синтеза. Для этого надо изначально иметь набор  $x_i$  (диагностических признаков), т.е. координат ВСОЧ для конкретного человека и для группы симптоматично сходных людей. Это могут быть больные одним заболеванием или просто контрольная группа для сравнения. При этом очень важно выбрать квалифицированно обучающие выборки, у которых бы параметры  $x_i$  группировались внутри компактного аттрактора. Для контроля параметров аттракторов поведения ВСОЧ нами разработаны специальные алгоритмы и программы, которые обеспечивают измерение объема  $V$  гиперпараллелепипеда, внутри которого заключен аттрактор ВСОЧ, и величину показателя асимметрии  $g_{xy}$  между стохастическим центром аттрактора и хаотическим центром. Разработанные методы ранжирования диагностических признаков и идентификация параметров порядка и русел выполнена в трех вариантах. Во-первых, на базе программ ЭВМ, которые идентифицируют  $V$  и  $g_{xy}$  и позволяют методом исключения убирать те  $x_i$  из общего списка, которые не оказывают влияния на параметры аттрактора. Во-вторых, для стационарных состояний БДС в режиме возмущающих воздействий можно получить выходные марковские параметры и по ним найти минимальную модель БДС (с ПП и Р). 3-й подход основан на нейросетевых технологиях, хотя и два предыдущих подхода используются для диагностики и прогнозирования (в т.ч. и патологических) состояний БДС.

**Использование нейросетевых технологий для идентификации ПП.** Для применения искусственных нейросетей надо получить репрезентативные обучающие выборки. В качестве таковых использовали для идентификации ПП 4 группы наблюдаемых (1-я контрольная, 2-я группа больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) в стадии компенсации, 3-я группа больных СД-2 в стадии субкомпенсации и 4-я группа больных в стадии декомпенсации, в каждой группе больных по 30 чел.) с заболеваниями СД-2 и 4-е группы лиц с одинаковыми сроками беременности (1-я группа – контроль, 2-я группа – больные с гестозом в возрасте 15–19 лет, 3-я группа – 20–30 лет и 4-я – 31–45 лет).

Для этих 2-х групп с двумя разными заболеваниями ставилась одна и та же задача: можно ли с помощью нейро-ЭВМ разделить каждую из 4-х групп, диагностировать различия в показателях и выделить ПП, если такое разделение произошло.

Оказалось, что для 4-х групп с СД-2 нейро-ЭВМ обеспечивает разделение (диагностику) на отдельные 4 кластера. Результаты обучения нейросети по 3 группам больных и общей кон-

трольной группе представлены на рис.1, откуда видно, что наиболее значимые координаты ВСОЧ (признаки  $x_i$ ) – это  $X_2$  и  $X_{12}$ . Наименее значимые, которые мы потом отбросили, а нейро-ЭВМ все равно выдала диагностику различий – это координаты  $X_6$ ,  $X_8$ ,  $X_9$ . Смысл этих всех координат представлен в подписи к рис. 1.

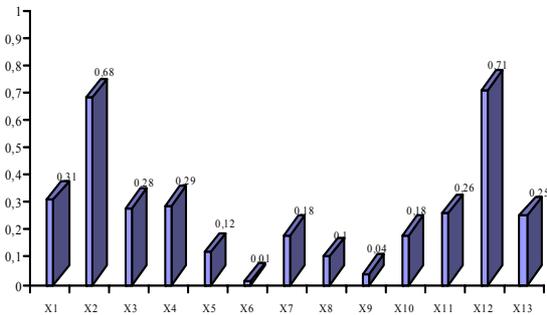


Рис.1. Анализ значимости признаков для кластеров СД, характеризующих углеводный обмен, липидный обмен. Сравнение всех групп (включая контроль). Здесь под символами ( $X_1 \dots X_{13}$ ) понимаются следующие показатели:  $X_1$  – С-пептид (мг/мл);  $X_2$  – HbA1c (%);  $X_3$  – общий ХС (ммоль/л);  $X_4$  –  $\beta$ -ЛП (г/л);  $X_5$  – апо-А-1 (г/л);  $X_6$  – апо-В (г/л);  $X_7$  – коэффициент апо-В/апо-А-1;  $X_8$  – ЛПВП (ммоль/л);  $X_9$  – ЛПНП (ммоль/л);  $X_{10}$  – ФЛ (ммоль/л);  $X_{11}$  – ТГЛ (ммоль/л);  $X_{12}$  – к-инсулинорезистентности;  $X_{13}$  –  $K_{cc}$  – холестеринный коэффициент атерогенности. В обучающей выборке – № 1–30: группа условно здоровых лиц (контроль); № 31–60: I группа больных (СД–2 типа в стадии компенсации); № 61–90: II группа больных (СД–2 типа в стадии субкомпенсации); № 91–120: III группа больных (СД–2 типа в стадии декомпенсации)

Даже без координат ВСОЧ  $X_6$ ,  $X_8$ , и  $X_{10}$  нейросеть с трудом, но может обучиться. Оставшиеся координаты ВСОЧ (с весами  $>0,18$ ) можно считать для этой диагностической задачи ПП, которые определяют характер заболевания и отличия между собой 4-х групп. Доя второго класса заболеваний (гестоз) такого разделения путем обучения нейросети выполнить не удалось. Нейро-ЭВМ не смогла обучиться даже после отбрасывания ряда данных (исключения больных из обучающих выборок, на которых указывала ЭВМ!). При сравнении контрольной группы с каждой из 3-х возрастных групп с гестозом по очереди нейро-ЭВМ выполнила процедуру идентификации. Для примера представим рис.2, где дается анализ значимости признаков у больных старшей возрастной группы. Во с гестозами можно говорить о вероятном перекрытии аттракторов, значений признаков  $x_i$ , т.е. возрастные группы (младшая, средняя и старшая) мимикрируют картину заболевания, они перекрываются по значениям  $x_i$ . При этом различия и ПП для групп больных беременных и беременных без гестозов идентифицируются попарно (отдельно).

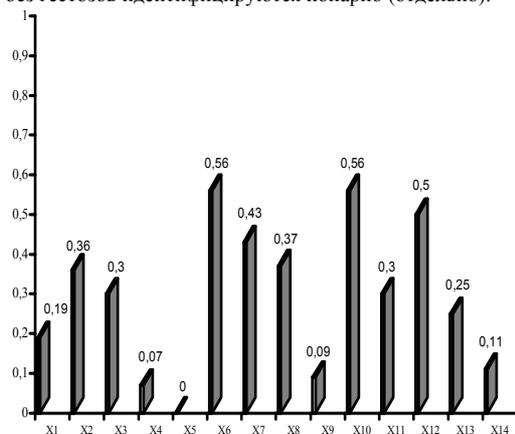


Рис.2. Ранговая значимость показателей коэффициентов по III возрастной группе (31–45 лет) женщин с диагнозом «гестоз». Здесь под  $X_1$ – $X_{14}$  обозначается:  $X_1$  – возраст пациента;  $X_2$  – гемоглобин (г/л);  $X_3$  – содержание лейкоцитов периферической крови ( $\times 10^9$ /л);  $X_4$  – содержание эритроцитов периферической крови ( $\times 10^{12}$ /л);  $X_5$  – цветной показатель т.е. относительное содержание гемоглобина в эритроците;  $X_6$  – скорость оседания эритроцитов мм/ч;  $X_7$  – гематокрит;  $X_8$  – содержание тромбоцитов периферической крови; символы ( $X_9 \dots X_{14}$ ) обозначают следующие показатели:  $X_9$  – билирубин (мкмоль/л);  $X_{10}$  – общий белок (г/л);  $X_{11}$  – креатинин (мкмоль/л);  $X_{12}$  – глюкоза крови моль/л;  $X_{13}$  – протромбиновый индекс;  $X_{14}$  – фибриноген

Представляемая процедура может быть использована в клинике, когда надо выявить ПП, ранжировать значимость диагностических признаков. Более того, такая процедура может быть использована и для первичной диагностики, когда поступает новый пациент, и обученная нейросеть его сразу может отнести к любой из 4-х указанных выше групп (по классу СД-2, например).

**Литература**

1. Еськов В.М. и др. // ВНМТ.– 2005 – Т. XII, №1.– С.12–14.
2. Еськов В.М. и др. // ВНМТ.– 2005 – Т. XII, №1.– С.14–16.
3. Еськов В.М., Живогляд Р.Н. Клинические аспекты кластерной теории фазатона мозга (гиродотерапевтическая регуляция ФСО человека и гомеостаза в целом). / Монография – Сургут: СурГУ, 2004. – 140 с.
4. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине.– Ч. VI.– Системный анализ и управление гомеостазом организма в норме и при патологии в аспекте компартментно-кластерного подхода. / Под ред. А.А.Хадарцева, В.М. Еськова.– Самара: Офорт (гриф РАН), 2005.– 157 с.
5. Скупченко В.В., Миллюдин Е.С. Фазотонный гомеостаз и врачевание.– Самара: СамГУ, 1994.– 256 с.

HISTOLOGIC PARTICULARITIES AND DISTURBANCES OF CARBOHYDRATE METABOLISM

I.U. DOBRININA, V.M. ES'KOV, R.N. GIVOGLAD, S.M. CHANTURIA, T.N. SHIPILOVA

**Summary**

The behavior of human stage vector in phase space can be presented by some attractor. The dimension of such phase space may be minimal if we use 3 special procedures. One of it we use for metabolic pathology and for gestosis. The examples of such procedure was presented.

**Key words:** system synthesis, neurocomputing

**Цель работы** – изучение цитоархитектоники белой пульпы селезенки мышей, длительно принимавших ЛВ и получивших гамма-облучение в 50 рад.

**Материал и метод исследования.** Эксперимент проведен на мышках-самцах Balb с 3-месячного возраста. Изучено 2 группы животных. Основная группа (ОГ) мышей в течение 2-х месяцев употребляла ЛВ, воду с пониженным содержанием стабильного изотопа водорода дейтерия и кислорода. В последующем животных, получивших ЛВ, облучали на установке РХ-у-30 дважды по 25 рад (суммарная доза 50 рад). Контрольная (интактная) группа (КГ) животных содержалась в аналогичных условиях вивария, употребляла обычную водопроводную воду. Забой животных проводили методом цервикальной дислокации спустя 1 и 3 суток после окончания облучения. В эксперименте использовано по 10 мышей в каждой группе. Селезенки животных фиксировали в 10% формалине, проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы органа толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, азурП-эозином. Изучен клеточный состав лимфоидных структур селезенки на единице площади гистологического среза (в 880 мкм<sup>2</sup>). Проведена статобработка цифрового материала. Достоверность различий в КГ и ОГ мышей оценивали при  $p \geq 0,05$ .

**Результаты.** Выявлено, что длительное употребление ЛВ через 1 сутки после гамма-облучения мышей (50 рад), по сравнению с КГ, приводит к уменьшению числа клеток с картинами митозов в 13,6 раза в центрах размножения лимфоидных узелков и в 5 раз – в периартериальной лимфоидной муфте (ПАЛМ) (табл.). В мантии лимфоидных узелков сохраняются только единичные клетки с картинами митозов и они исчезают из лимфоидных узелках без центра размножения. В 1-е сутки опыта в белой пульпе органа неравномерно уменьшается содержание молодых форм клеток и, особенно, бластов. В большей степени (в 9,2–11 раз) число бластов уменьшается в мантии и в лимфоидных узелках без центров размножения и в меньшей степени (в 5,5 раза) – в центрах размножения лимфоидных узелков и в ПАЛМ.

Таблица

**Клеточный состав (в %) лимфоидных образований селезенки мышей ОГ**

Клетки	Сроки эксперимента		
	Интактные	1 сут	3 сут
<b>Центр размножения лимфоидных узелков</b>			
Бласты	6,80±0,73	1,22±0,42*	3,54±0,39*
Большие лимфоциты	10,88±1,13	12,76±0,98	15,62±1,41*
Клетки с картинами митозов	1,53±0,26	0,11±0,06*	0,76±0,12*
Малые лимфоциты	13,93±1,42	13,97±1,07	11,85±1,07
Плазмобласты	1,53±0,23	0,54±0,12*	0,51±0,13*
Плазмоциты	0,38±0,05	0	0,21±0,05*
Макрофаги	8,59±0,91	5,61±0,47*	5,34±0,37*
Деструктивные	18,13±1,97	19,91±1,22	19,91±1,42
<b>Мантия лимфоидных узелков</b>			
Бласты	1,55±0,20	0,14±0,06*	0,10±0,03*
Большие лимфоциты	7,45±0,79	4,26±0,47*	5,32±0,49*
Клетки с картинами митозов	0,28±0,11	0,09±0,05*	0,10±0,07
Малые лимфоциты	46,27±3,33	49,08±2,78	48,97±3,07
Плазмобласты	1,12±0,19	0,41±0,11*	0,37±0,09*
Плазмоциты	0,14±0,07	0	0
Макрофаги	3,09±0,19	1,03±0,49*	1,09±0,19*
Деструктивные	11,11±1,27	14,99±1,21*	12,09±1,31
<b>ПАЛМ</b>			
Бласты	1,01±0,24	0,19±0,11*	0,54±0,07*
Большие лимфоциты	5,76±0,61	4,65±0,11*	7,74±0,50*
Клетки с картинами митозов	0,86±0,19	0,15±0,07*	0,09±0,08*
Малые лимфоциты	42,07±3,21	41,08±2,63	41,18±2,71
Плазмобласты	1,87±0,32	0,69±0,09*	0,95±0,11*
Плазмоциты	0,43±0,11	0	0
Макрофаги	4,47±0,57	2,46±0,23*	2,05±0,33*
Деструктивные	13,68±1,51	15,83±1,23*	13,98±1,19
<b>Лимфоидный узелок без центра размножения</b>			
Бласты	1,19±0,23	0,13±0,05*	0,24±0,05*
Большие лимфоциты	5,96±0,61	6,06±0,67	5,80±0,41
Клетки с картинами митозов	0,26±0,07	0	0,16±0,07
Малые лимфоциты	50,73±3,74	45,71±2,72	47,94±2,87
Плазмобласты	1,59±0,23	0,46±0,08*	0,57±0,09*
Плазмоциты	0,40±0,10	0,21±0,09*	0
Макрофаги	2,52±0,36	1,14±0,34*	0,98±0,12*
Деструктивные	10,99±1,33	15,20±1,21*	10,25±0,09

Обозначения: \* – значения достоверны при  $p \geq 0,05$  по сравнению с КГ

УДК 611. 41. 018.

ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ «ЛЕГКОЙ ВОДЫ» И ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Д.Е. ГРИГОРЕНКО\*, Д.В. РАКОВ\*\*, М.Р.САПИН\*, Б.С. ФЕДОРЕНКО\*\*

**Введение.** Одной из важнейших задач, стоящих перед космической биологией и медициной, является поиск путей и методов повышения устойчивости организма к действию неблагоприятных факторов космического полета: гравитационный стресс, гипокинезия и облучение. Приводится обоснование возможностей формирования в организме животных «адаптационной памяти» при применении повторных режимов гравитационных нагрузок [1–4]. Выявлено также, что применение сочетанного воздействия гипокинезии и гипергравитации оказывает профилактическое воздействие на организм [5, 6]. Ведется активный поиск средств, снижающих повреждающее действие ионизирующих облучений на организм, в т.ч. на органы иммунной системы [7, 8]. Отмечается, что употребление «легкой воды» (ЛВ – воды, очищенной от дейтерия) усиливает продукцию АТФ в клетках и повышает энергетические ресурсы организма [9–10]. В связи с этими свойствами ЛВ установлен ее положительный эффект при лечении онкологических заболеваний, почечно-каменной болезни, колита и гастрита [11]. ЛВ может применяться как средство, замедляющее процессы старения [11–12] и обладает радиопротективным эффектом [13]. Интересно изучение воздействия ЛВ на органы иммуногенеза, регулирующие иммунологический статус организма. Практически нет сведений, касающихся морфологии органов иммунной системы при действии ЛВ в условиях облученного организма.

\* 117418, Москва, ул. Щорупы, д. 3, Институт морфологии человека РАН, тел/факс (095) 120-80-65  
 \*\* 123007, Москва, Хорошовское шоссе, д.76 А, Государственный научный центр РФ - Институт медико-биологических проблем РАН, тел. (095) 195-00-33, факс (095) 195-22-53

Через сутки после облучения в лимфоидных структурах селезенки количество плазматических клеток, по сравнению с КГ, снижается в 2,9–3,5 раза. При этом наибольшему изменению после облучения подвержены зрелые (антителпродуцирующие) плазматические клетки (табл.). В лимфоидных узелках без центров размножения вдвое уменьшается число плазмочитов, тогда как в ПАЛМ, в центрах размножения и в мантии лимфоидных узелков эти клетки через сутки после облучения не выявлены. При этом установлено, что содержание малых лимфоцитов в лимфоидных образованиях селезенки в ОГ, по сравнению с КГ, достоверно не меняется. В этот срок опыта отмечается усиление в 1,4 раза деструкции клеток в мантии и в лимфоидных узелках без центров размножения и тенденции к усилению деструкции клеток (различия не достоверны) в центрах размножения узелков и в ПАЛМ. При этом выявлено уменьшение числа макрофагов в центрах размножения в 1,5 раза и в мантии узелков – в 3 раза.

К 3-м суткам эксперимента, по сравнению с 1-ми сутками (табл.) в центрах размножения лимфоидных узелков селезенки число клеток с картинами митозов увеличивается в 6,9 раза и появляются единичные пролиферирующие клетки в лимфоидных узелках без центров размножения (0,16%). В мантии лимфоидных узелков селезенки количество клеток с картинами митозов остается на уровне 1-х суток. Через 3-е суток опыта в лимфоидных структурах селезенки содержание молодых форм клеток увеличивается, по сравнению с 1-ми сутками, в центрах размножения узелков и в ПАЛМ в 2,9 раза и в 1,8 раза – в лимфоидных узелках без центров размножения. В мантии число бластов на 1 и 3 сутки сохраняется на одном уровне. Содержание плазматических клеток в структурных зонах селезенки к 3-м суткам эксперимента, по сравнению с 1-ми сутками, меняется в меньшей степени, чем молодых форм клеток. Увеличение числа плазматических клеток в 1,3 раза отмечено в центрах размножения лимфоидных узелков и в ПАЛМ. При этом в центрах размножения появляются единичные формы зрелых плазматических клеток – плазмочиты. В мантии и в лимфоидных узелках без центров размножения число плазмобластов от 1-х к 3-м суткам достоверно не меняется, однако здесь исчезают плазмочиты. Содержание малых лимфоцитов в лимфоидных образованиях селезенки к 3-м суткам опыта, по сравнению с 1-ми сутками, не изменяется. Отмечается также равное содержание деструктивных клеток (по 19,9%) на 1 и 3 сутки опыта в центрах размножения узелков. При этом в мантии и в лимфоидных узелках без центров размножения к 3-м суткам опыта отмечено уменьшение числа деструктивно измененных и разрушенных клеток, соответственно, в 1,2 раза и в 1,5 раза. Однако макрофагальная активность клеток в белой пульпе селезенки на 1 и 3 сутки опыта остается на одном уровне (различия недостоверны).

В ОГ установлено, что у мышей, принимавших ЛВ через 3-е суток после облучения (50 рад), по сравнению с 1-ми сутками, в лимфоидных структурах селезенки отмечается тенденция к усилению митотической активности клеток. Максимальное увеличение в 6,9 раза пролиферирующих клеток отмечено в центрах размножения лимфоидных узелков. Увеличение во всех зонах органа (за исключением мантии) числа бластов в 1,8–2,9 раза свидетельствует об усилении лимфоцитопоза к 3-м суткам опыта, по сравнению с 1-ми сутками. Количество пролиферирующих и молодых форм клеток на 3 сутки эксперимента значительно ниже, чем в КГ мышей (табл.). Содержание митотически делящихся клеток на 3-и сутки опыта меньше, чем в КГ в ПАЛМ – в 9,5 раза, в центрах размножения и в лимфоидных узелках без центров размножения – в 1,6–1,9 раза. Число бластов в лимфоидных зонах селезенки на 3-и сутки опыта остается меньше, чем в КГ: в мантии – в 15 раз, в лимфоидных узелках без центров размножения – в 5 раз, в центрах размножения и в ПАЛМ – в 1,9 раза. Выявленное снижение числа клеток, определяющих лимфоцитопоз в лимфоидных структурах селезенки, свидетельствует о снижении функциональной активности белой пульпы и является типичным признаком повреждающего действия любых видов космического воздействия и, особенно, ионизирующих излучений на лимфоидную ткань [1, 3–8]. Различия заключаются только в степени выраженности этих изменений в зависимости от вида действующего фактора [4].

Селезенка является основным органом, отвечающим за гуморальный иммунитет крови. Вариабельность плазматических клеток в лимфоидной ткани селезенки, определяющих состояние гуморального иммунитета в органе, является ярким показателем

иммунного статуса организма в эксперименте [14]. Наибольшие изменения в содержании плазматических клеток касаются их зрелых, антителпродуцирующих форм клеток – плазмочитов. К 3-м суткам опыта в центрах размножения лимфоидных узелков появляются плазмочиты, а в лимфоидных узелках без центров размножения эти клетки исчезают. Анализ содержания зрелых плазматических клеток в лимфоидных зонах селезенки в ОГ и в КГ выявил резкое снижение их числа на 3-и сутки после облучения: в мантии и в лимфоидных узелках без центров размножения – в 3,5 раза, в центрах размножения узелков и в ПАЛМ – в 2,5 раза. Полученные результаты говорят о подавлении процессов созревания антителпродуцирующих клеток (плазмочитов), что является показателем снижения гуморального иммунитета в селезенке облученных мышей, употребляющих ЛВ.

Типичным фактором космических воздействий в органах иммунной системы является усиление деструкции клеток и, как следствие, уменьшение содержания в органе количества малых лимфоцитов [4, 6–8]. В противоположность этому в нашем исследовании наиболее стабильной популяцией клеток в белой пульпе селезенки после облучения животных являются малые лимфоциты. Выявлено практически равное содержание малых лимфоцитов в одноименных лимфоидных зонах органа как в ОГ (на 1 и 3 сутки), так и в КГ мышей (различия недостоверны). Поддержание числа малых лимфоцитов в лимфоидных структурах селезенки на одном уровне связано с низким уровнем деструкции клеток в органе в эксперименте. Отмеченное незначительное увеличение числа деструктивных клеток на 1-е сутки опыта (на 2–4%), по сравнению с КГ, к 3-м суткам опыта снижается и достигает показателей в КГ. Стабилизирующим фактором деструкции и, соответственно, содержания малых лимфоцитов в лимфоидных образованиях селезенки, на наш взгляд, является проявлением действия ЛВ. Позитивным действием ЛВ можно считать также тенденцию в восстановлении уже к 3-м суткам, по сравнению с 1-ми сутками, после гамма-облучения бласттрансформации и митотической активности клеток в лимфоидных зонах селезенки, за исключением мантии лимфоидных узелков.

Эффект длительного употребления ЛВ проявляется в ограничении деструкции клеток в лимфоидной ткани селезенки мышей, что способствует сохранению популяции малых лимфоцитов в органе спустя 1 и 3 суток после облучения в 50 рад. Позитивное действие ЛВ проявляется также в тенденции к восстановительным процессам в кооперации клеток лимфоидного ряда к 3-м суткам опыта, по сравнению с 1-ми сутками. При этом установлено, что спустя 3 суток после облучения содержание бластов, клеток с картинами митозов и плазмочитов в белой пульпе органа значительно меньше показателей КГ, что говорит о снижении лимфоцитопоза и иммуноцитопоза, что ведет к снижению гуморального иммунитета в организме в результате гамма-облучения мышей.

#### Литература

1. Краснов И.Б. и др. // Авиакосм. и эколог. медицина.– 1998.– Т. 32, № 5.– С. 28–31.
2. Alexeev E.L., Krasnov I.B. // J. Gravit. Physiol.– 2002.– Vol. 9, № 1.– С. 303–304.
3. Сапин М.Р. и др. Космическая биология и авиакосмическая медицина: Тез. докл. XI конф.– М.: Слово, 1998.– Т. 1.– С. 190–191.
4. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит.– М., Джангар, 2000.– С. 184.
5. Коваленко Е.А. // В сб. 2-го Рос. конгр. по патофизиол. с междунар. участием.– Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы.– М., 2000.– С. 335.
6. Григоренко Д.Е. и др. // Морфол.– 2000.– №6.– С. 57–60.
7. Сапин М.Р. и др. // Морфол.– 1997.– Т. 112, № 6.– С. 53–57.
8. Сапин М.Р. и др. // Морфол.– 1998.– Т. 114, №5.– С. 80–84.
9. Карелин А.А. и др. // Успехи биол. химии.– 2000.– Т. 40.– С. 267–308.
10. Somlyai G. The biological effect of deuterium depletion.– Budapest: Acad. Klado.– 2002.– 212 с.
11. Тимаков А.А. и др. Повышение иммунитета естественным путем.– М., Наука, 2003.– 51 с.

12. Сияк Ю.Е. и др. // *Авиакосм. и экол. медицина.*– 1999.– № 1.– С. 56–59.

13. *Bild W.* // *Rom. J. Physiol.*– 1999.– Vol. 36, № 3–4.– P. 205–218.

14. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика.– М., Медицина, 1976.– 335с.

THE CYTOARCHITECTONIC OF WHITE PULP AT MICE'S SPLEEN AFTER USING «LIGHT WATER» AND GAMMA-RAYS.

D.E. GRIGORENKO, D.V. RAKOV, M.R. SAPIN, B.S. FEDORENKO

**Summary**

It was studied the prolonged influence of «light water» (LW – 2 months) and next gamma-rays influence (in doze 50 rads) on immune tissue of spleen. The effect after using of LW is the limit of the cell's destruction in lymphoid tissue of mice's spleen and the saving of population of small lymphocytes in organ after using gamma - rays on 1-t and 3-d days. The positive influence of LW is the tendency to processes of restoration in the cooperation of lymphoid cells to 3-d day of experiment, in comparison with 1-t day. It was established that the content of blasts in proliferation cells and the content of plasmacytes in organ's white pulp less, than in intact group, 3 days after using gamma – rays. These results testify the reduction of lymphocytopoiesis and immunocytopoiesis in the spleen and, according to this, the falling of the humoral immunity at animal's organism, after gamma – rays influence.

**Key words:** light water, lymphocytopoiesis

УДК 611.11+611-018.+611.428

О СОСУДИСТО-НЕРВНЫХ КОМПЛЕКСАХ И ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТО-НЕРВНЫХ ПУЧКОВ

Л.М.ЛИТВИНЕНКО\*

Артерии, вены, лимфатические сосуды и нервы (соматические и вегетативные) идут, как правило, вместе, образуя сосудисто-нервные комплексы [1]. Пока анатомия и топографическая анатомия не располагает научными данными о сосудисто-нервных комплексах, включающих все 4 компонента. Изучены отдельно артериальная, венозная, лимфатическая и нервная системы. Научных работ, посвященных изучению одновременно артерий, вен, лимфатических сосудов и нервов, а также формированию сосудисто-нервных структур, практически нет. Для того, чтобы это изучить, надо понять закономерности образования сосудисто-нервных структур, особенности взаимоотношений их компонентов, различные их формы.

**Цель работы** – попытка решения некоторых из этих проблем на основании собственных наблюдений при препарировании сосудов и нервов на трупах и анализа разрозненных данных научной и учебной литературы [2–8].

Сосудисто-нервный комплекс (СНК) – это анатомический и функциональный комплекс образований, включающий в себя артерию, вену, лимфатический сосуд и нерв, находящиеся в рыхлой соединительной ткани. СНК – это структура, обеспечивающая сосудисто-нервное снабжение органов и тканей, к которым направляется или в которых располагается, а также это самообеспечивающаяся морфологическая структура. Сосудисто-нервное снабжение СНК обеспечивается за счет *vasa vasorum*, *vasa nervorum*, *nervi vasorum*, *nervi nervorum*, отходящих от компонентов СНК. СНК могут быть в виде всем известных сосудисто-нервных пучков (СНП) [9], которые располагаются в основном на конечностях, в межреберьях. Второй крайней формой СНК является сетчатая форма – т.н. сосудисто-нервные сети (СНС), которые встречаются, например, на микроциркуляторном уровне, в подкожной клетчатке. Между этими двумя крайними формами изменчивости можно выделить промежуточную форму СНК – смешанную форму, когда в одном сосудисто-нервном комплексе можно наблюдать и СНС и СНП. Например, на лице

имеется два СНП: латерально расположенный СНП, образованный наружной сонной артерией с симпатическим сплетением, занижечелюстной веной, лимфатическими сосудами, и медиально расположенный СНП, образованный лицевой артерией с симпатическим нервным сплетением, лицевой веной и лимфатическими сосудами. Эти продольно расположенные СНП пересекаются поперечно ветвями лицевого нерва. Перпендикулярно в эту сеть из клыковой ямки верхней челюсти проникают ветви подглазничного СНП. В результате образуется своеобразная объемная СНС на лице. В подкожной клетчатке верхней конечности на фоне СНС образуются медиальный и латеральный подкожные СНП, а на нижней конечности – большой и малый подкожный СНП. В СНК может входить различное количество сосудов (артериальных, венозных, лимфатических) и нервов соматических и вегетативных. Количественные соотношения компонентов СНК могут быть различными. В зависимости от количества компонентов можно выделить: оптимальный, упрощенный, усложненный СНК.

**Оптимальный СНК** содержит 4 компонента: артериальный, венозный, лимфатический и нервный. И неважно, какое число отдельных компонентов, а также какие нервы входят в состав СНК – соматические или вегетативные. Это, например, межреберные и все глубокие СНП, расположенные на конечностях.

**Упрощенный СНК** имеет <4 компонентов: подкожные СНС не имеют артериальных стволиков. В них послонно снаружи внутрь располагаются в основном лимфатические сосуды, вены и кожные нервы. Мозговые СНК не имеют лимфатических сосудов.

**Усложненный СНК** – в состав которого входит внутренний орган. Такие комплексы могут быть **специфическими** и **неспецифическими**. Специфический – когда в СНК входит структура, специфичная для данного органа. Например, бронх в легком и желчный проток в печени. Неспецифический СНК – когда в комплекс входит структура, неспецифичная для данного органа: лимфатический узел (орган иммунной системы) или пищевод в заднем средостении. В таких СНК очевидно взаимное влияние всех компонентов. Заболевание любого из компонентов СНК отражается на соседних структурах. Влияния могут носить функциональный характер. Например, через взаимодействие пищевода с аортой может согреваться и охлаждаться организм.

Взаимоотношения между различными компонентами СНК могут быть 4-х типов: дублирующий, промежуточный, разобщенный, пересекающийся: **дублирующий** – компоненты располагаются рядом, почти параллельно (межреберный СНП); **промежуточный** – когда один из компонентов располагается в промежутке между двумя или более однородными компонентами. Например, подмышечная артерия располагается между тремя нервными пучками плечевого сплетения (медиальным, латеральным и задним) или лучевая, локтевая и др. артерии располагаются между двумя венами, в брыжейках тонкой и толстой кишки часто встречается промежуточный артериальный (артерия между двумя венами) и венозный (вена между двумя артериями) типы взаимоотношений; **разобщенный** – когда некоторые компоненты СНК на некотором протяжении располагаются на значительном расстоянии от других компонентов, разобщены с ними: в брыжейках ободочной и тонкой кишки имеются разобщенные артерии и вены, основной ствол нижней брыжеечной вены перед впадением в селезеночную или верхнюю брыжеечную, или в воротную вену разобщен с артериями. Все нервы глазницы и большая часть ее вен имеют самостоятельный ход – разобщены. Бедренный нерв и бедренные артерия, вена с лимфатическими сосудами разобщены, на бедро они проходят в разных лакунах. Т.е. между разобщенными сосудами и нервами может быть клетчатка или плотные фасции, кости или даже органы. Лицевая артерия и вена в поднижнечелюстном треугольнике разобщены поднижнечелюстной слюнной железой; **пересекающийся** – когда компоненты СНК пересекают друг друга: тот же бедренный нерв, разобщенный с бедренными сосудами, на уровне паховой связки пересекается глубокой артерией, огибающей подвздошную кость. В области головы и шеи встречается пересекающийся тип взаимоотношений сосудов и нервов.

От типов взаимоотношений компонентов СНК зависит контакт, он может быть сплошным, точечным или отсутствовать. В местах контактов происходит обмен структурами, сосудисто-нервное снабжение компонентов СНК, образуются новые СНК.

\* Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Эти зоны необходимо тщательно оберегать. Не менее важными являются знания о формировании СНП.

СНП образуются по-разному: они могут формироваться из первоначально разобщенных компонентов, объединяющихся:

– у входного отверстия канала (запирательный СНП) или на выходе из каналов и отверстий, или при входе в них – подмышечный СНП, когда объединяются сосудисто-нервные образования предлестничного (подключичная вена, подключичный лимфатический ствол) и межлестничного пространства (подключичная артерия с симпатическим сплетением и плечевое нервное сплетение); на основании черепа – содержимое яремного отверстия (внутренняя яремная вена и три нерва языкоглоточный, добавочный и блуждающий), сонного канала (внутренняя сонная артерия с симпатическим сплетением) а также содержимое канала подъязычного нерва (подъязычный нерв) объединяются на шее в виде главного СНП; в подколенной ямке объединяются содержимое приводящего канала (бедренные артерия и вена с лимфатическими сосудами) с большеберцовым нервом, формируя подколенный СНП;

– в результате пересечения разобщенных сосудов и нервов (диафрагмальный нерв на уровне верхней апертуры грудной клетки пересекает внутренние грудные артерию и вену в результате образуется перикардиально-диафрагмальный СНП; лицевые артерия и вена в поднижнечелюстном треугольнике шеи пересекают челюстно-подъязычный нерв, в результате образуется подподбородочный СНП; левая желудочная вена пересекает спереди и сверху чревный ствол с мощным симпатическим сплетением и лимфатическими сосудами, в результате образуется левый желудочный СНП; общие пальцевые нервы (из срединного нерва) пересекают артериовенозную поверхностную ладонную дугу, в результате формируются общие пальцевые СНП;

– в результате ветвления оптимальных усложненных регионарных и магистральных СНП. Например, в брюшной области из брюшного средостенного СНП (включает аорту с вегетативным сплетением, нижнюю полую вену, поясничные лимфатические стволы и лимфатические сосуды с поясничными лимфатическими узлами, правый и левый поясничные отделы симпатического ствола) формируются почечный, надпочечниковые, яичниковые, яичниковые СНП, поясничные и подвздошные. Все эти СНП имеют в своем составе только вегетативные нервы. В грудной полости в заднем средостении от заднего средостенного пучка (грудная аорта, парная и полунепарная вены, грудной лимфатический проток, симпатические стволы, блуждающие нервы вдоль пищевода) отходят межреберные СНП, в своем составе имеющие соматические и симпатические нервы. Здесь формируются пищеводные и бронхиальные СНП с пара- и симпатическими нервами, но часто компоненты этих СНК бывают разобщены.

– формирование СНП из СНС: из тыльной запястной СНС имеются тыльные пястные СНП, в подкожной клетчатке из подкожной СНС на верхних конечностях – медиальный и латеральный подкожный СНП, а на нижних конечностях – большой и малый подкожные СНП, но на протяжении этих СНП стабильной структурой является только вена, нервы и лимфососуды разные.

Иногда СНП, объединяясь, формируют СНС: в подостной ямке лопатки надлопаточный СНП, приходящий сюда из надостной ямки через отверстие под нижней поперечной связкой лопатки и огибающий лопатку, и СНП, попадающий сюда из 3-стороннего отверстия, формируют СНС. Вышеописанное может быть полезно для клиницистов и морфологов, изучающих СНС.

### Литература

1. Литвиненко Л.М. // Рос. морфол. ведомости.– М.– 1996.– № 215.– С.100–102
2. А.С.Вишневецкий, А.Н.Максименков. Атлас периферической нервной и венозной систем / Под ред. В.Н.Шевкуненко.– Медгиз.– 1949.– 383 с.
3. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека.– М.: Медицина.– 1996.– С. 3–4.
4. Корнинг Г.К. Топографическая анатомия.– Биомедгиз.– 1936.– 791 с.
5. Валькер Ф.И. и др. Краткий курс оперативной хирургии и топографической анатомии / Под ред. В.Н.Шевкуненко, А.Н.Максименкова.– Л.: Медгиз.– 1951.– 795 с.

6. Johannes W. et al. Color atlas of anatomy.– Philadelphia – Baltimore – New York – London – Buenos Aires – Hong Kong – Sydney – Tokyo.–2002.– 500 с.

7. Anne M.R. et al. Grants atlas of anatomy. // Baltimore – Philadelphia – Hong Kong – London – Munich – Sydney – Tokyo.– 1991.– 650 с.

8. Pernkopf Anatomie. Atlas der topographischen und angewandten Anatomie des Menschen. Herausgegeben von W. Platzer // München – Wien – Baltimore.– 1987.– 1 Band.– 372 p.– 1989.– 2 Band – 408 p.

9. Б.М.Э. // 1984.– Т.23.– С. 538

УДК 616

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СПЕКТР ВОЛОС И ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ЗОБОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОХИМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

А.Ж. ГИЛЬМАНОВ, В.В. СПЕРАНСКИЙ, Л.М. ФАРХУТДИНОВА \*

**Введение.** Причина развития эндемического зоба принадлежит йодному дефициту. Патогенетическую значимость имеют изменения содержания в организме ряда микроэлементов, влияющих на синтез тиреоидных гормонов либо на обмен йода [1, 3–4, 6]. Раз микроэлементный состав биосферы зависит от геологического строения местности [7], изучение взаимосвязи микроэлементного статуса больных зобом с особенностями геологической среды проживания является актуальным. Химический состав горных пород, почвы, воды, продуктов питания в различных районах Башкортостана изучался многими специалистами [2, 5, 8]. Особенности микроэлементного состава биосферы согласуются с закономерностями распределения элементов-примесей в горных породах.

**Цель работы** – оценка информативности микроэлементного спектра волос в части геохимических условий местности.

**Материалы и методы.** Исследования проведены в трех районах Башкортостана, существенно различающихся по своему геолого-геоморфологическому строению. Кугарчинский район расположен в предгорной зоне, в районе сочленения западного склона Урала с Предуральским прогибом, Шаранский район – в равнинной части республики, Бурзянский район – в горной части Урала. Всего обследовано 957 человек, углубленное клиническое, инструментальное и лабораторное исследование проведено у 234 из них. Пальпаторно-визуальная оценка размеров щитовидной железы (ЩЖ) велась в соответствии с классификацией ВОЗ (1994), ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось с использованием сканера «Aloka SSD-500» с линейным датчиком 7,5 МГц. Для характеристики тиреоидного статуса определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего (Т4, Т3) и свободного тироксина и трийодтиронина (FT4, FT3), тиреоглобулина (Тг), антител к тиреоглобулину (а/т Тг) и микросомальной фракции (а/т МФ), рассчитывали относительные параметры гормонального статуса – индекс периферической конверсии (ИПК=FT3/FT4), интегральный тиреоидный индекс (ИТИ=(FT3+FT4)/ТТГ) и индекс тиреоидного резерва (ИТР=Тг/ТТГ). Проведен анализ лейкограммы периферической крови, состояния гуморального звена иммунитета по содержанию в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, М и G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Микроэлементный профиль организма определялся атомно-абсорбционным методом по содержанию железа, хрома, селена, марганца, кобальта, меди, цинка, мышьяка и никеля в волосах больных зобом. Волосы считаются уникальным биоматериалом, отражающим минеральный обмен организма и содержание металлов в паренхиматозных органах, а также региональную экологическую ситуацию местности проживания, содержание химических элементов в почве и воде [9]. Статобработку данных вели не- и параметрическими методами в системе программ Excel'97 и Statistica for Windows. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где М – средняя арифметическая, m – средняя ошибка

\* Башкирский госмедуниверситет, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

средней арифметической; критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты.** Кугарчинский район, расположенный в южной части Башкортостана, на западе сложен отложениями речного происхождения, а на востоке – осадками морского генезиса, что обуславливает их микроэлементное своеобразие. В результате клинического обследования 335 жителей Кугарчинского района патология ЩЖ выявлена у 117 из них (35%). Частота диффузного нетоксического зоба составила 68%, смешанного зоба – 19%, узлового – 3%, признаки аутоиммунного тиреоидита обнаружены у 10% пациентов. При сравнении удельного веса узловых форм зоба и аутоиммунного тиреоидита у жителей населенных пунктов, приуроченных к осадкам речного генезиса (группа I), с аналогичными показателями у жителей деревень, расположенных на породах морского происхождения (группа II), оказалось, что в группе I узловые формы зоба составили 34,8%, аутоиммунный тиреоидит – 17,5%, а во II – соответственно 19,5% и 6,4%.

Результаты исследования иммунного статуса подтвердили повышенную аутоиммунную напряженность у больных зобом, проживающих в зоне пород речного генезиса (группа I), выявив в 1,5 раза более высокий уровень иммуноглобулинов класса А, а/тМФ тиреоцитов и к Тг наряду со снижением в 1,2 раза свободных фракций тиреоидных гормонов и тиреоглобулина (табл. 1). Сравнительный анализ микроэлементного профиля у больных зобом показал, что среди проживающих в зоне речных отложений в два раза ниже содержание меди, в полтора раза – железа и хрома; селен и марганец – также в меньшем количестве.

Таблица 1

Показатели тиреоидного статуса и микроэлементного спектра волос у жителей Кугарчинского района РБ

Показатель	Группа I	Группа II
T3, нмоль/л	1,94±0,22	1,70±0,09
T4, нмоль/л	101,97±4,56	96,54±4,51
FT3, пг/мл	2,49±0,07	3,11±0,07*
FT4, пг/мл	11,36±0,36	14,25±0,32*
ТТГ, мкМЕ/мл	1,09±0,22	1,04±0,19
а/т МФ, о.е.	0,37±0,09	0,27±0,07*
а/т Тг, Ед/мл (медиана)	17,0	13,0
Тг, мкг/мл (медиана)	9,40	19,05
ИПК	0,22±0,01	0,22±0,004
ИТИ, медиана	20,35	21,39
ИТР, медиана	21,39	27,89
IgA, г/л	2,86±0,22	2,27±0,12*
Железо в волосах, мг/кг	8,50±1,80	13,43±1,94*
Хром в волосах, мг/кг	0,37±0,05	0,53±0,08*
Селен в волосах, мг/кг	0,25±0,03	0,33±0,04
Марганец в волосах, мг/кг	1,13±0,19	1,54±0,18
Кобальт в волосах, мг/кг	0,04±0,005	0,05±0,01
Медь в волосах, мг/кг	2,13±0,35	4,13±0,54*
Мышьяк в волосах, мг/кг	0,12±0,03	0,13±0,02
Цинк в волосах, мг/кг	211,35±41,99	250,97±31,95

Примечание: здесь и далее \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе I.

Таблица 2

Показатели тиреоидного статуса и микроэлементного спектра волос по группам

Показатель	Группа I	Группа II
FT3, пг/мл	2,05±0,37	2,49±0,07*
FT4, пг/мл	9,68±0,69	11,98±0,36*
ТТГ, мкМЕ/мл	2,20±0,30	1,09±0,06*
а/т МФ, о.е.	0,30±0,04	0,37±0,09
а/т Тг, Ед/мл (медиана)	37,0	17,0*
Тг, мкг/мл (медиана)	9,40	19,05
ИПК	0,21±0,02	0,22±0,01
ИТИ (медиана)	6,6	20,35*
ИТР (медиана)	11,90	17,73
Железо в волосах, мг/кг	40,1±6,89	10,18±2,05*
Хром в волосах, мг/кг	0,78±0,15	0,39±0,04
Селен в волосах, мг/кг	0,23±0,05	0,28±0,04
Марганец в волосах, мг/кг	6,99±2,42	1,28±0,04*
Кобальт в волосах, мг/кг	0,07±0,02	0,04±0,01
Медь в волосах, мг/кг	6,47±0,92	2,43±0,43*
Цинк в волосах, мг/кг	263,5±32,7	206,5±39,4

Корреляционный анализ обнаружил положительную связь между железом и общим Т3 ( $r=0,29$ ), а также отрицательную зависимость между концентрацией железа и марганца и уровнем антител к Тг ( $r=-0,26$  и  $r=-0,33$  соответственно). Множественный регрессионный анализ также выявил взаимосвязь между спек-

тром исследуемых микроэлементов и содержанием антитиреоидных антител (а/т МФ –  $R=0,46$ , а/т Тг –  $R=0,55$ ), ТТГ ( $R=0,43$ ), Тг ( $R=0,52$ ), ИТИ ( $R=0,42$ ) и ИТР ( $R=0,43$ ), при этом значимая статистическая зависимость установлена для железа, хрома и марганца. Результаты говорят о взаимосвязи микроэлементного статуса и морфо-функционального состояния ЩЖ, о вероятном влиянии дефицита микроэлементов на ее функциональную активность и выраженность антитиреоидных иммунных реакций, что проявляется ростом аутоиммунного компонента. Относительный дефицит ряда микроэлементов у лиц, живущих в зоне речных отложений, согласуется с геологическими данными, по которым эти породы характеризуются обедненностью содержания элементов-примесей, обусловленной выщелачиванием растворимых химических соединений пресными водами и образованием более прочных соединений в результате контакта с кислородом.

Шаранский район расположен в западной части республики, его территория приурочена к зоне распространения речных отложений. При обследовании 302 жителей Шаранского района патологические изменения ЩЖ выявлены у 84 (27,8%). Частота диффузного нетоксического зоба составила 9,5%, узлового – 28,5%, смешанного – 19%, признаки аутоиммунного тиреоидита – 31% и кисты ЩЖ – 12%. При сравнении обследования больных зобом в этой зоне с результатами, полученными в западной части Кугарчинского района обращает на себя внимание в 1,5 раза большая частота узловых форм зоба и признаков аутоиммунного тиреоидита. Гормональный профиль у больных зобом из Шаранского района отличался в 2 раза более высоким уровнем ТТГ и а/т Тг, наряду с меньшим в 3 раза ИТИ и в 1,2 раза содержанием свободного Т4 и Т3. Микроэлементный спектр имел повышенный уровень марганца – в 5 раз, железа – в 4, меди – в 2 раза (табл. 2).

Корреляционный анализ выявил отрицательную статистическую взаимосвязь между содержанием железа и уровнем Т3 ( $r=-0,34$ ), а также между марганцем и ИТР ( $r=-0,41$ ). Отмечается близкая к значимости положительная связь между содержанием марганца и значениями ТТГ. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал взаимосвязь между спектром исследуемых микроэлементов, а/т Тг, а/т МФ и ИПК ( $R=0,71$ ; 0,76 и 0,67 соответственно), при этом значимая зависимость установлена для селена и никеля. Полученные результаты свидетельствуют о возможном существовании причинно-следственной связи между избытком исследуемых микроэлементов и неблагоприятными сдвигами в тиреоидном статусе. Избыток исследуемых микроэлементов у больных зобом из Шаранского района закономерен с геологической точки зрения, так как на его территории в эпоху накопления горных пород аккумуляровались насыщенные микроэлементами осадки, принесенные с Уральских гор.

В результате обследования 320 жителей Бурзянского района частота патологии ЩЖ оказалась наименьшей по сравнению с вышеописанными группами населения и составила 17,8% против 27,8% в Шаранском и 35% в Кугарчинском районах. При сравнении частоты патологии ЩЖ в пределах Бурзянского района выяснилось, что в зоне развития карбонатных пород (Старо-Субхангулово, Байназарово, Старо-Мунасиново), тиреоидная патология составила 17%, а у жителей деревни Аскарково, территориально приуроченной к терригенным породам, – 30%. Анализ содержания спектра микроэлементов у больных зобом из деревни Аскарково обнаружил в 1,5 раза меньшее содержание меди по сравнению с количеством этого микроэлемента у пациентов из Старо-Субхангулово, Байназарово и Старо-Мунасиново (1,99±0,34 мг/кг против 3,17±0,35 мг/кг;  $p < 0,05$ ). При сравнении с др. зонами распространения терригенных пород (в Кугарчинском и Шаранском) микроэлементный профиль жителей Аскарково отличался наименьшим уровнем микроэлементов (табл. 3).

Таблица 3

Микроэлементный спектр волос у больных зобом по группам

Микроэлементы в волосах (мг/кг)	Группа I	Группа II	Группа III
Железо	40,1±6,89	10,18±2,05	7,64±1,57*
Хром	0,78±0,15	0,39±0,04	0,14±0,04**
Селен	0,23±0,05	0,28±0,04	0,1±0,01**
Марганец	6,99±2,42	1,28±0,04	1,79±0,34
Кобальт	0,07±0,02	0,04±0,01	0,03±0,01
Медь	6,47±0,92	2,43±0,43	1,99±0,34*
Цинк	263,5±32,7	206,5±39,4	108,7±15,5**

\* –  $p < 0,05$  по отношению к группе I, \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе II

Исследование микроэлементного спектра у больных зобом из Бурзянского района согласуются с данными геологического строения местности: деревня Аскароро расположена в зоне распространения наиболее древних отложений, сформировавшихся из гранито-гнейсового фундамента с низким содержанием элементов-примесей. Горные породы этой территории имеют повышенную плотность, обусловленную складчатыми движениями, что ведет к снижению биодоступности микроэлементов.

**Выводы.** Микроэлементный статус человека определяется геолого-геоморфологическим строением местности проживания (литологией, тектонической структурой, степенью метаморфизма пород, историей их накопления, рельефом и палеорельефом). Закономерности распределения элементов-примесей в горных породах достаточно информативно отражаются в микроэлементном составе волос человека. Его анализ и определение геолого-геоморфологических условий местности проживания позволяет вести микроэлементное картирование территорий. Особенности тиреоидного и микроэлементного профиля больных зобом имеют зональный характер, обусловленный геолого-геоморфологическими факторами местности проживания. Микроэлементы железо, хром, селен, марганец, кобальт, медь имеют патогенетическую значимость в развитии тиреопатий. Как дефицит, так и избыток этих микроэлементов способствуют усилению аутоиммунных антитиреоидных реакций и зобной трансформации ЩЖ. Комплексный анализ микроэлементного спектра волос и геологической среды местности проживания позволяет осуществлять микроэлементное районирование территорий. На основе этой методики на территории Башкортостана выделены девять зон, характеризующихся микроэлементным своеобразием: *Уфимско-Уришская зона* развития терригенных пород речного генезиса, характеризующаяся мозаичной картиной распределения микроэлементов; *Уфимско-Айская зона* распространения карбонатно-терригенных пород морского генезиса с относительно равномерным распределением микроэлементов; *зона Предуральского прогиба* с лоскутным распространением осадков речного и морского происхождения, вследствие чешуйчато-надвиговой тектоники, обуславливающей пестроту картины распределения элементов-примесей; *зона Башкирского антиклинория*, приуроченная к области развития наиболее древних обломочных толщ, характеризующихся микроэлементной обедненностью; *зона карбонатных пород* с наиболее оптимальным соотношением микроэлементов-примесей, прослеживающаяся вдоль крыльев Башкирского антиклинория и в осевой зоне Магнитогорского синклинория; *зона Зилаирского синклинория*, терригенные отложения которой отличаются уплотненностью и окремененностью, снижающими биодоступность элементов-примесей; *зона гор Крака*, представленная мантийными породами с богатым микроэлементным составом; *зона хребта Уралтау* с хаотичным распределением микроэлементов вследствие сложной тектоники и метаморфизма пород; *зона Магнитогорского синклинория*, сложенная вулканогенно-осадочными породами, богатыми микроэлементами. Результаты говорят о перспективности научного направления на стыке медицины, геологии и экологии, позволяющего применять новые подходы для изучения всего спектра стромогенных факторов окружающей среды и оптимизации решения проблемы зоба.

**Литература**

1. Авцын А.П. и др. Микроэлементозы человека.– М.: Мир, 1991.– 495 с.
2. Аскароро Я.Н. Региональные особенности содержания и соотношения некоторых микроэлементов во внешней среде и их значение в развитии зобной эндемии в Башкирии: Автореф. дис...д-ра мед. наук.– Л., 1969.– 28 с.
3. Балаболкин М.И. и др. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний.– М.: Медицина, 2002.– 752 с.
4. Велданова М.В. // Клин. тиреол.– 2003.– № 1.– С. 14–17.
5. Гирфанов В.К., Ряховская Н.Н. Микроэлементы в почвах Башкортостана и эффективность микроудобрений.– М.: Наука, 1975.– 170 с.
6. Касаткина Э.П. // Пробл. эндокр.– 2002.– № 2.– С. 3–6.
7. Ковальский В.В. Геохимическая среда и жизнь.– М.: Наука, 1982.– 78 с.
8. Мукаганов А.Х., Салихов Д.Н. // Геология. Известия Отделения наук о Земле АН РБ.– 2004.– № 9.– С. 65–71.

9. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине.– М.: Оникс 21 век: Мир, 2004.– 272 с.

УДК 599.323.4:591.431:591.473.32

**МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО ПОДБОРОДОЧНО-ПОДЪЯЗЫЧНОЙ И ДВУБРЮШНОЙ МЫШЦ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОДИНАМИИ**

Е.В. СЛЕСАРЕВА, Е.В. СМЕРНОВА, В.Ф. СЫЧ\*

**Введение.** Изменение характера питания современного человека, потребление все более тщательно механически обработанных продуктов питания обусловили широкое распространение гиподинамии жевательных мышц, патологических изменений пародонта, одонтогенных воспалительных процессов и других отклонений в развитии и функциональных расстройств челюстного аппарата [1, 3]. Профилактика последних невозможна без знания специфики реакции челюстного аппарата на воздействия неблагоприятных факторов, особенностей приспособительных и компенсаторных изменений его органов [2]. Попытки изучить влияние гиподинамии с помощью проведения различного рода реконструктивных операций на челюстном аппарате сопряжены с нарушением целостности тканей, изменением их кровоснабжения, неизбежным стрессовым состоянием подопытных животных, что в итоге может исказить результат эксперимента. Нами предпринято специальное экспериментально-морфологическое исследование влияния потребления диспергированной (доведенной до пастообразного состояния путем механического измельчения) пищи на организм подопытных белых крыс в постнатальном онтогенезе. Работа посвящена морфологическим особенностям адаптации к длительной гиподинамии микроциркуляторного русла двух мышц челюстного аппарата, различающихся функциональной ролью: подбородочно-подъязычной мышцы (опускает нижнюю челюсть, протрагирует подъязычную кость и язык) и двубрюшной мышцы (опускает нижнюю челюсть, обеспечивает горизонтальные перемещения и стабилизацию положения нижней челюсти) [5].

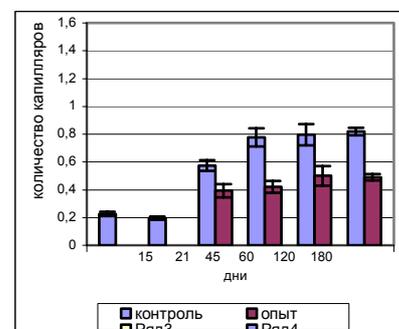
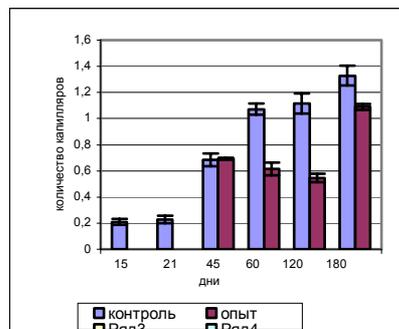


Рис. 1. Количество капилляров, приходящихся на одно мышечное волокно двубрюшной (а) и подбородочно-подъязычной (б) мышц

\* Кафедра общей биологии, Ульяновский государственный университет, Ульяновск

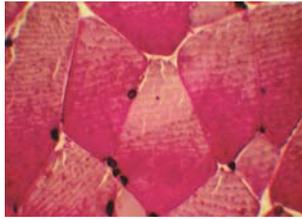


Рис.2. Подбородочно-подъязычная мышца (возраст 180 дней, контроль, поперечный срез мышечных волокон), окраска ШИК-реакцией и гематоксилином, ×1000

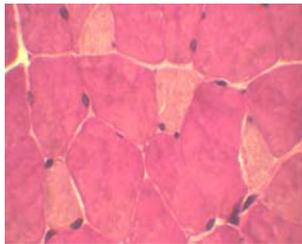


Рис.3. Подбородочно-подъязычная мышца (возраст 180 дней, опыт, поперечный срез мышечных волокон), окраска ШИК-реакцией и гематоксилином, ×1000

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили подбородочно-подъязычная (m.geniohyoideus) и двубрюшная (m.digastricus) мышцы 60 самцов беспородных белых крыс. С 21 дня после рождения животные контрольной группы содержались на естественном для грызунов корме, опытные животные питались кормом того же состава, однако после предварительного механического измельчения до мягкой пастообразной консистенции.

Остальные условия содержания тех и других животных были идентичными. На 120-й день постнатального онтогенеза производилась инверсия опыта – животные подопытной группы переводились на естественный для грызунов корм, который потребляли до окончания эксперимента (180-й день онтогенеза). В возрасте 15, 21, 45, 60, 120, 180 дней подопытных и контрольных животных взвешивали и декалцитировали под эфирным наркозом. Отсеченные у мест перехода в сухожилия, брюшки соответствующих мышц взвешивали, фиксировали в жидкости Карнуа, а затем заливали в парафин. Депарафинированные срезы мышц толщиной 5 мкм, изготовленные перпендикулярно продольной оси мышечных пучков, окрашивали посредством ШИК-реакции. Морфометрию исследуемых структур осуществляли с помощью бинокулярного микроскопа «Motic» при увеличении 10×100. Количественный анализ проводили на стандартной площади среза мышцы (14 тыс.мкм<sup>2</sup>) с помощью компьютерной программы специальной морфометрии биологических структур Мекос Ц1. При этом определяли: общее количество капилляров и мышечных волокон; площадь поперечных срезов капилляров, мышечных волокон и их ядер; количество капилляров, приходящихся на одно мышечное волокно; количество капилляров на 1 мкм<sup>2</sup> поперечного сечения мышечного волокна; суммарную площадь

поперечного сечения капилляров в расчете на одно мышечное волокно; ядерно-цитоплазматическое отношение. Морфометрические данные подвергали статобработке с определением критерия значимости (Т) по Стьюденту.

**Результаты.** Постнатальный морфогенез подбородочно-подъязычной и двубрюшной мышц характеризуется ростом удельного количества капилляров и общей площади их поперечного сечения (рис.1). Тенденция увеличения показателей количества капилляров и общей площади их сечения в расчете на одно мышечное волокно сохраняется с 21-го по 60-й день постнатального онтогенеза (табл. 1). При этом наиболее высокие темпы прироста указанных показателей сохраняются до 45 дня постнатального онтогенеза. В последующие возрастные периоды (60–180 дни) идет относительная стабилизация удельного числа капилляров и их суммарной площади сечения (достоверные различия показателей в опыте не установлены). С учетом того, что ранний постнатальный онтогенез характеризуется ростом мышечных волокон, проявляющимся в их удлинении и в утолщении, устойчивая динамика роста относительного числа капилляров и их суммарной площади сечения свидетельствуют о разрастании внутримышечной капиллярной сети и интенсификации кровоснабжения мышц [4–6]. Если с 15-го по 45-й день постнатального онтогенеза количество капилляров, приходящихся на одно мышечное волокно в двубрюшной и в подбородочно-подъязычной мышцах не изменялось (различия оказались недостоверными), то с 45 дня развития в двубрюшной мышце происходило более интенсивное, чем в подбородочно-подъязычной мышце, новообразование и разрастание капилляров (p<0,05).

Морфометрические характеристики волокон и капилляров подбородочно-подъязычной (m.geniohyoideus) и двубрюшной (m.digastricus) мышц в норме (контроль) и в условиях гиподинамии (опыт)

Таблица 1

Возраст, дни	Группа	Число капилляров, приходящихся на 1 мышечное волокно		ΣS поперечного сечения капилляров в расчете на 1 мышечное волокно, мкм <sup>2</sup>		Число капилляров на 1 мкм <sup>2</sup> мышечного волокна (10 <sup>-3</sup> )		Ядерно-цитоплазматическое отношение, %	
		m.genioh.	m.digastricus	m.genioh.	m.digastricus	m.genioh.	m.digastricus	m.genioh.	m.digastricus
15	Норма	0,23±0,02	0,21±0,02	1,74±0,11	1,53±0,17	3,20±0,15	3,20±0,16	14,18±0,21	13,59±0,73
21	Норма	0,20±0,01	0,23±0,03	1,84±0,28	2,13±0,34	3,00±0,22	2,60±0,38	10,87±0,22*	10,75±0,50*
45	Норма	0,58±0,04*	0,68±0,05	5,29±0,44*	6,81±0,17*	3,80±0,17*	3,80±0,44*	5,11±0,21*	5,33±0,14*
	Опыт	0,39±0,05*	0,69±0,01*	2,84±0,42*	5,77±0,35**	2,60±0,35*	5,00±0,26**	5,29±0,01*	6,09±0,28*
60	Норма	0,78±0,06*	1,07±0,04*	5,12±0,55	8,41±0,86	3,00±0,19*	4,00±0,84	3,39±0,21*	3,37±0,19
	Опыт	0,42±0,04*	0,61±0,05*	4,01±0,37*	5,92±0,26*	1,90±0,16*	2,60±0,23*	4,58±0,28**	4,49±0,14**
120	Норма	0,80±0,02	1,12±0,08	5,53±0,40	8,19±1,26	1,40±0,01*	2,20±0,15*	1,40±0,07*	2,73±0,06*
	Опыт	0,50±0,07*	0,54±0,03*	4,82±0,62*	3,82±0,46**	1,20±0,02*	1,60±0,10**	2,11±0,01**	3,00±0,06**
180	Норма	0,82±0,03	1,33±0,08*	5,94±0,22	10,67±0,88	1,20±0,01*	2,30±0,16	1,43±0,21*	1,86±0,04
	Опыт	0,50±0,02*	1,10±0,02**	3,38±0,39**	9,04±0,17**	0,80±0,05**	2,10±0,06*	1,8±0,04**	2,36±0,08**

Примечание: \* – достоверное отличие от предыдущего значения; \*\* – достоверное отличие от контрольных показателей (при p<0,05).

Гиподинамия обусловила замедление новообразования капилляров и увеличение их суммарной площади сечения: значения этих показателей в расчете на одно волокно подбородочно-подъязычной мышцы увеличивались гораздо медленнее у животных опытной группы, чем соответствующие показатели у контрольных животных. Следствием этого явились достоверные различия анализируемых показателей между животными опытной и контрольной групп (табл.1).

Своеобразной оказалась реакция на гиподинамию двубрюшной мышцы. Если в начале опыта (21–45 дни) количество капилляров в ней и их суммарная площадь сечения, как и в мышце контрольных животных, увеличивались, то затем тенденция изменений обрела прямо противоположный характер: значения соответствующих показателей постепенно уменьшались. Такие изменения принципиально отличаются от динамики удельного количества капилляров и их суммарной площади сечения у животных контрольной группы и могут свидетельствовать о гипотрофии мышцы, а возможно, и наступлении атрофических (60–120 дни постнатального онтогенеза) процессов в мышце. Важной, на наш взгляд, характеристикой «удельной капилляризации» скелетной мышечной ткани является показатель абсолютного количества капилляров, приходящихся на 1 мкм<sup>2</sup> сечения мышечного волокна. Значения этого показателя снижались с 45-го дня в

подбородочно-подъязычной мышце и с 60-го дня в двубрюшной мышце. Несомненно, что такие изменения в значительной мере обуславливались разрежением капиллярной сети по мере роста мышечных волокон [8]. Удельная капилляризация подбородочно-подъязычной и двубрюшной мышц существенно не различалась ( $p>0,05$ ) до 120 дня онтогенеза, после чего соответствующий показатель для двубрюшной мышцы значительно возрос ( $p<0,05$ ).

У животных, содержащихся в условиях пониженной функциональной нагрузки челюстного аппарата количество капилляров на 1  $\text{мкм}^2$  сечения мышечного волокна с возрастом уменьшалось в обеих исследованных мышцах. Однако темпы изменения количества капилляров у животных контрольной и опытной групп существенно различались: в подбородочно-подъязычной мышце животных опытной группы уменьшение значения рассматриваемого показателя во всех изученных возрастных группах оказалось менее значительным, чем у контрольных животных ( $p<0,05$  – в 45 и 60 дней). В двубрюшной мышце опытных животных 45-дневного возраста отмечено увеличение количества капилляров на 1  $\text{мкм}^2$  сечения мышечного волокна. В последующий период морфогенеза мускула (60–120 дни) данный показатель существенно снижался и обнаруживал достоверные отличия от аналогичного показателя для животных контрольной группы ( $p<0,05$ ). Такую особенность капилляризации двубрюшной мышцы обуславливали общие закономерности постнатального морфогенеза (разрежение капиллярной сети в интенсивно нарастающей массе мышце) и специфические гиподинамические условия, вызывающие более раннее наступление атрофических процессов в мышце. Средняя площадь поперечного сечения мышечного волокна в подбородочно-подъязычной и двубрюшной мышцах в период 15–60 дней достоверно не различалась, однако в последующем (120–180 дни) подбородочно-подъязычная мышца отличалась более высокими значениями средней площади по отношению к таковым двубрюшной мышцы ( $p<0,05$ ).

Результаты анализа интегративного показателя клеточной зрелости и функциональной активности – ядерно-цитоплазматического отношения миосимпластов – позволяют констатировать, что с 15 по 120 день постнатального онтогенеза степень дифференцировки подбородочно-подъязычной и двубрюшной мышц не различается ( $p<0,05$ ). В последующий период онтогенеза (120–180 дней) подбородочно-подъязычная мышца оказывалась более дифференцированной, чем двубрюшная мышца ( $p<0,05$ ). Следствием снижения функциональной нагрузки на мышцы челюстного аппарата у животных опытной группы явилось уменьшение средних значений площади поперечного сечения мышечных волокон и увеличение ядерно-цитоплазматического отношения миосимпластов на всех изученных этапах постнатального онтогенеза по отношению к аналогичным показателям животных контрольной группы. После прекращения действия в опыте гиподинамического фактора (с переводом животных опытной группы в возрасте 120 дней с механически измельченного корма на естественный для грызунов корм того же состава) происходило значительное утолщение мышечных волокон и возрастание степени кровоснабжения обеих мышц ( $p<0,05$ ). При этом процессы адаптации двубрюшной мышцы к возросшей мышечной нагрузке происходили интенсивнее. К 180 дню онтогенеза у животных опытной группы сохранялись достоверные отличия всех исследованных показателей от таковых животных контрольной группы.

**Заключение** Результаты исследования позволяют заключить, что микроциркуляторное русло подбородочно-подъязычной и двубрюшной мышц характеризуется отличительными особенностями постнатального морфогенеза, отчетливо проявляющимися после окончания периода молочного питания и перехода на самостоятельное питание кормом взрослых особей; по завершению основных процессов морфогенеза скелетной мышечной ткани (90–120 дни постнатального онтогенеза) возможности ее морфологической адаптации к возрастанию функциональной нагрузки сужаются; продолжительная гиподинамия челюстного аппарата в период раннего постнатального онтогенеза (21–120 дни) вызывает устойчивые отклонения морфогенеза соответствующих мышц и их васкуляризаторного аппарата, последствия которых не исчезают в течение двухмесячного периода после создания нормальных условий для оптимизации биологической роли челюстного аппарата в целом и функции его отдельных структур.

Литература

1. Сыч В.Ф., Курносова Н.А. // Уч. записки Ульяновского госуниверситета.– Вып. 1(7).– 2003.– С.92–97.
2. Мосолов Н.Н. Морфология жевательных мышц с элементами биомеханики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Н.Н. Мосолов.; М., 2000.– 43 с.
3. Логинова Н.К., Гусева И.Е. // Международный медицинский журнал.– 1998, №1.– С.113–115.
4. Иткина С.Ш., Филюшина Е.Е. // Вопр. стоматол. дет. возр./Науч. тр. Новосиб. медин-та.– Т.147.– Новосибирск, 1993.
5. Гуртовой И.Н., Дзержинский Ф.Я. Практическая зоотомия позвоночных.– М.: Высшая школа, 1992.– С.317–350.
6. Козлов В.И. и др. Гистофизиология капилляров.– Спб.: Наука, 1994.– С. 29–37.
7. Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: Общие закономерности регулирования и нарушений.– Л.: Наука, 1989.– С.142.
8. Курпиров В.В. Ангиогенез. М.: НИО «Квартет», 1993.– С.120–121.
9. Козлов В.И., Гурова О.А. // Успехи совр. биол.– 1989.– Т. 108, Вып.3(6).– С.460–474.
10. Proeschel P.A., Raum J. // J.Dent Res.– 2003.– Vol. 82(8).– P. 617–620.
11. Alagoz M.S. et al. // J. Craniofac. Surg.– 2004.– Vol. 15 (1).– P. 114–117.

THE MICROCIRCULATORY BED OF THE WHITE RAT GENIOHYODEUS AND DIGASTRIC MUSCLES UNDER THE INFLUENCE LONG-TERM HYPODYNAMIA

V.F.SYCH, E.V.SMIRNOVA, E.V.SLESAREVA

Summary

In this work were offered research results of the influence of long-term maximally likelihood natural conditions hypodynamia to the microcirculatory bed geniohyodeus and digastric muscles. It is determined morphogenesis characteristic peculiarities investigated muscles and their microcirculatory bed both general results and consequences of hypodynamia, in particular hypotrophy geniohyodeus and digastric muscles, delaying of differentiation muscle fibres, decrease vascularization muscles degree.

**Key words:** hypodynamia, geniohyodeus and digastric muscles

УДК 616 – 089.86: 616.34

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМПРЕССИОННОГО ИНВАЗИЦИОННОГО АРЕФЛЮКСНОГО ТОНКОТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА

Н.С. МИГАЛКИН, О.А. МОЛОКОВА, В.В. ПЛОТНИКОВ, В.В. СПИРЁВ, Ю.Б. ЧИНАРЁВ\*

По данным ВОЗ, в ближайшие 20 лет число онкобольных в мире возрастет на 50%. Причем наблюдается тенденция роста заболеваемости колоректальным раком. Рак ободочной кишки вышел на 2 место после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин. [8, 12]. Локализация опухоли в правой половине ободочной кишки встречается в 30–40 % случаев [9]. Стандартой операцией у таких больных является правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза. Не смотря на то, что за последние 20 лет улучшились результаты хирургического лечения рака правой половины ободочной кишки, остаются высокими число послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов. Несостоятельность швов анастомоза составляет от 2,6 % до 15,5 % [4, 6, 10, 13]. Послеоперационная летальность – от 2,9% до 13,3% [1, 2–3, 5, 13].

Основная причина неудовлетворительных результатов заключается в качестве шва и шовного материала, способе формирования анастомоза. Результат оперативного вмешательства

\* ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава, г. Тюмень, г. Курган; 625023 г.Тюмень, ул. Одесская, 53

зависит от типа заживления анастомоза и требует изучения. Разработка новых надежных, простых способов формирования тонко-толстокишечных анастомозов весьма актуальна.

**Цель работы** – улучшение итогов оперативного лечения больных с патологией правой половины ободочной кишки на основе технологии тонко-толстокишечного анастомоза устройствами с эффектом «памяти» формы из сплавов никелида титана.

**Материалы и методы.** Компрессионный тонко-толстокишечный анастомоз конец в конец формировали с помощью устройства для наложения компрессионного анастомоза толстой кишки конец в конец (УКА), патент РФ №2126657. Основным элементом УКА является никелид-титановая пружина марки ТН-10 со сверхэластичными свойствами и степенью восстановления до 99 % (рис.1). Анастомозы исследовали на 11 беспородных, половозрелых, разнополых собаках.



Рис. 1. Компрессионное устройство (УКА) для создания инвагинационного компрессионного тонко-толстокишечного анастомоза



Рис. 2. Макроскопическая картина тонко-толстокишечного анастомоза на 21 сут. после операции

В первой группе 5 животным был сформирован лигатурный инвагинационный тонко-толстокишечный анастомоз конец в конец швами Шмидена – Ламберта. Во вторую группу вошли 6 собак, которым был сформирован компрессионный инвагинационный анастомоз конец в конец аппаратом УКА диаметром 22 мм. Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 21, 45-е сут. Механическую прочность сформированных анастомозов определяли по методике А.В.Шотта с соавторами (1983). Для изучения микробной проницаемости сформированных анастомозов исследовали микрофлору, забранную из линии анастомоза. Забор производили на 3, 7, 14, 21, 45 сут. асептическими тампонами Culturett II (фирма Becton Dickinson, USA). При микроскопическом исследовании оценивали выраженность некротических, воспалительных и регенераторных процессов. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и по Слинченко. В микропрепаратах подсчитывали клеточный состав воспалительного инфильтрата в разные сроки. Компрессионные анастомозы исследованы на электронном микроскопе ИЕМ-100В при ускоряющем напряжении 60 Кв. Полутонкие срезы окрашены метиленовым синим и азур-эозиновой смесью Романовского.

**Результаты.** При сравнении времени формирования анастомозов, компрессионное соустье формируется на 6 минут быстрее лигатурного. Среднее время формирования компрессионного тонко-толстокишечного анастомоза составило  $8,90 \pm 0,48$  минут, лигатурного анастомоза –  $14,76 \pm 0,93$  минуты, различия достоверны ( $p < 0,01$ ). Послеоперационных осложнений и гибели животных не было. Рентгенологические сроки отторжения УКА составили 5–7 суток. Механическая прочность компрессионного анастомоза достаточно велика и превышала физиологическое внутрипросветное давление в 6 раз уже на 3 сутки опыта. Компрессионные швы были стерильны во всех сроках эксперимента, а лигатурные – нет.

Макроскопически анастомоз выглядит в виде «хоботка» тонкой кишки, выступающего в просвет толстой кишки (рис. 2). При гистологическом исследовании *лигатурных анастомозов* через 3 сут. после операции выявлен диастаз стыкуемых кишечных петель. Зона стыка отрезков кишок пропитана обильным фибринозно-гнойным экссудатом. В составе воспалительного инфильтрата преобладали нейтрофильные лейкоциты, их уровень –  $85,1 \pm 0,2\%$ , лимфоциты –  $3,7 \pm 1,7\%$ , эозинофилы –  $2,0 \pm 1,2\%$ , макрофаги –  $4,6 \pm 0,87\%$ , фибробласты –  $4,6 \pm 0,93\%$ . В слизистой оболочке резецированных петель кишки выражены дистрофические, некротические и воспалительные изменения с развитием полнокровия, гнойной инфильтрации, диapedезных кровоизлияний. Через 7 сут. после операции в слизистой оболочке сохранялся большой язвенный дефект. Регенераторные процессы характеризовались пролиферацией однорядного железистого эпителия обоих типов, который выстилал зону язвенного дефекта, стелся по поверхности, образуя железистые крипты, расположенные среди воспалительного инфильтрата (рис. 3, 4).

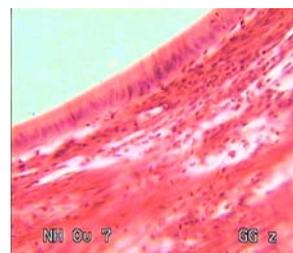


Рис. 3. Лигатурный анастомоз. Однорядный железистый эпителий со стороны толстокишечной порции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $7 \times 40$ . 7-е сут. после операции

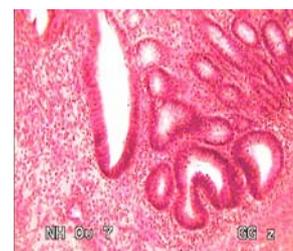


Рис. 4. Лигатурный анастомоз. Новообразованные железистые крипты среди воспалительного инфильтрата (толстокишечная порция). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $7 \times 20$ . 7-е сут. после операции

Выраженность воспалительных изменений в зоне анастомоза уменьшилась мало. Сохранялся гнойный характер воспалительного инфильтрата, особенно в подслизистой и мышечной оболочках. Уровень лейкоцитов составлял  $62,1 \pm 0,2\%$ , лимфоцитов –  $18,5 \pm 1,6\%$ , плазматических клеток –  $8,5 \pm 1,01\%$ , число фибробластов выросло до  $10,1 \pm 2,3\%$ . Началось образование грануляционной ткани в глубоких слоях анастомоза – в области стыка серозных оболочек, где воспалительная инфильтрация выражена меньше. В этой зоне появились тонкие коллагеновые волокна. Через 14 сут. после операции заживления язвенного дефекта не произошло. На большом протяжении зона дефекта со стороны тонкой и толстой кишки закрыта новообразованным однорядным цилиндрическим эпителием. В краях раневого канала степень дифференцировки эпителия выше, чем в центральном участке. В новообразованном эпителии мало количество коротких, деформированных железистых крипт, большое количество соединительно-тканной стромы. Новообразованные железистые крипты лежали на грануляционной ткани формирующегося в подслизистой оболочке рубца. В краях анастомоза со стороны тонкой и толстокишечной кишки сохранялись полнокровие и диapedез эритроцитов.

Активно развивалась пролиферация грануляционной ткани во всех зонах анастомоза. В подслизистой и мышечной оболочках грануляционная ткань характеризовалась меньшей степенью зрелости. Формирующийся рубец был более широким, особенно в мышечной оболочке, содержал много тонкостенных сосудов. Воспалительная инфильтрация сохранялась. Изменился клеточ-

ный состав воспалительного инфильтрата: уровень нейтрофильных лейкоцитов уменьшился до  $40,3 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,01$ ), уровень лимфоцитов увеличился до  $35,3 \pm 2,5\%$ , фибробластов было  $13,0 \pm 1,05\%$ , фиброцитов –  $10,2 \pm 1,4\%$ . В рубце выявлены лигатурные нити, вокруг которых шла выраженная воспалительная реакция, формировалась грубая соединительно-тканная капсула.

Через 21 сут. после операции зона анастомоза по-прежнему выявлялась, как углубление со стороны слизистой оболочки. Развилась реэпителизация язвенного дефекта. Зона дефекта была закрыта двумя видами эпителия, которые контактировали между собой примерно на середине бывшего изъявления. Степень дифференцировки новообразованного эпителия была неодинаковой. Сохранялась общая закономерность, характерная для заживления тонко-толстокишечных анастомозов. Степень зрелости новообразованного тонкокишечного эпителия была выше, но новообразованные железистые крипты укорочены, просветы некоторых расширены, деформированы (рис.5). Толстокишечный эпителий, особенно в центральном отделе зажившего язвенного дефекта, был низкой степени зрелости. В этом участке выявлялось очень мало секреторных отделов железистых крипт, они удалены далеко друг от друга, строма обильно инфильтрирована лимфоцитами (рис.6). Новообразованные секреторные отделы железистых крипт лежали на формирующейся в подслизистой оболочке рубцовой соединительной ткани. Мышечная пластинка в этой зоне отсутствовала. За счет секвестрации шовного материала в просвет кишечника в зоне анастомоза выявлен повторный некроз новообразованной слизистой оболочки и рубцующегося участка в подслизистой оболочке. Воспалительные изменения в зоне формирующегося рубца сохранялись. Выявлялись нейтрофильные лейкоциты, их уровень составлял  $20,0 \pm 0,4\%$ . Уровень лимфоцитов составил  $36,5 \pm 2,7\%$ , возросло количество фибробластов и фиброцитов до  $13,0 \pm 1,05\%$  и  $20,5 \pm 1,3\%$  соответственно.

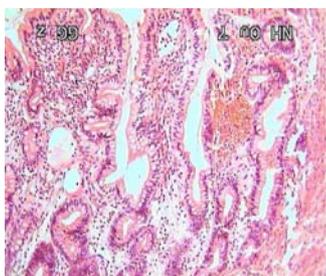


Рис. 5. Лигатурный анастомоз Тонкокишечный край анастомоза выстлан новообразованным дифференцированным эпителием, образующим железистые крипты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $7 \times 20$ . 21-е сут. после операции



Рис. 6. Лигатурный анастомоз Центральный отдел реэпителизованного участка толстокишечной порции характеризуется низкой степенью зрелости. Выявляются единичные железы, стромы много. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $7 \times 40$ . 21-е сут. после операции

Сформировался первичный соединительно-тканый рубец типичного X-образного вида – более широкий в зоне стыка подслизистой и серозной оболочек и узкий в мышечной порции. Он образован длинными коллагеновыми волокнами, идущими в подслизистой и серозной оболочках соответственно ходу волокон – продольно и в мышечной оболочке – поперечно. Рубец был очень широкий за счет наличия в его составе соединительно-тканых капсул вокруг шовных нитей. Край рубца был неровный, имелись обрывы мышечных волокон. Фрагменты мышечной оболочки, затянутые в рубец, постепенно подвергались организации. Серозная оболочка полностью регенерировала, стала непре-

рывной. Через 45 сут. после операции илеоцекальный клапан выглядел как уплотненный, деформированный «хоботок» тонкой кишки, немного выступающий в просвет толстой. Зона анастомоза продолжала определяться со стороны слизистой оболочки как углубление между двумя деформированными складками слизистой оболочки. Зона стыка обоих эпителиев находилась примерно на середине реэпителизованного участка (рис.7). Толщина новообразованной слизистой оболочки меньше, она содержала меньшее количество железистых крипт и больший, чем в норме, объем стромы. Новообразованные железистые крипты были деформированы, имели расширенные просветы, выстланы небольшим количеством бокаловидных клеток. Наметились тенденции к формированию мышечной пластинки слизистой оболочки за счет вставания гладкомышечных клеток в подслизистую оболочку с обоих концов анастомозируемых органов из сохранных мышечных пластинок. Рубец в мышечной оболочке зрелый, достаточно широкий, образован длинными грубыми коллагеновыми волокнами (рис. 8).

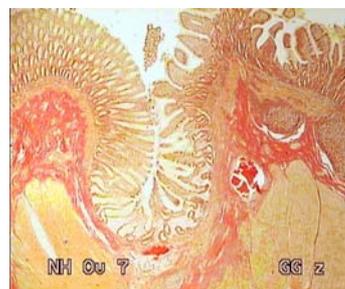


Рис. 7. Лигатурный анастомоз. Анастомоз находится в углублении между двумя деформированными складками слизистой оболочки. Зона стыка обоих видов эпителия определяется на середине реэпителизованного участка. Окраска по ван Гизону. Ув.  $7 \times 4$ . 45-е сут. после операции

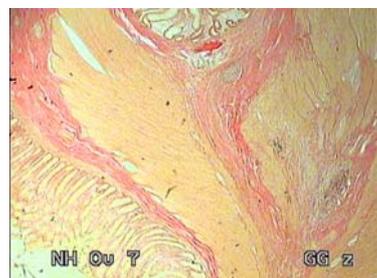


Рис. 8. Лигатурный анастомоз. Общий вид зоны анастомоза в слизистой, подслизистой и мышечной оболочках. Соединительнотканый рубец достаточно широкий, образован грубой рубцовой тканью. Окраска по ван Гизону. Ув.  $7 \times 4$ . 45-е сут. после операции

Избыточная пролиферация соединительной ткани сохранялась, особенно вокруг шовных нитей. Лигатуры были окружены толстой соединительно-тканной капсулой, состоящей из толстых коллагеновых волокон. Край рубца оставался неровным, деформированным. К нему подошли и вросли в рубец нервные волокна Ауэрбаха и Мейснеровского сплетений. При микроскопическом исследовании компрессионных анастомозов через 3 сут. после операции был выявлен язвенный дефект с диастазом краев, достигающим почти до мышечного слоя. Раневой канал заполнен плотным фибринозно-гноющим экссудатом. В слизистой оболочке в краях анастомозируемых органов – выраженные дистрофические и некротические изменения, отек. В краях мышечной оболочки выявлены кровоизлияния, дистрофические изменения, отек, особенно со стороны тонкой кишки. Воспалительная инфильтрация выражена. Клеточный состав воспалительного инфильтрата распределился так: нейтрофилы были преобладающими клетками и составляли  $65,2 \pm 2,0\%$ , лимфоциты –  $10,0 \pm 1,4\%$ , плазматические клетки –  $3,8 \pm 1,95\%$ , фибробласты –  $21,0 \pm 2,47\%$ . Через 7 сут. язвенный дефект сохранялся. Началась репаративная регенерация железистого эпителия. Небольшой участок со стороны тонкокишечной порции анастомоза выстлан цилиндрическим железистым эпителием без тенденции образования желез (рис. 9).

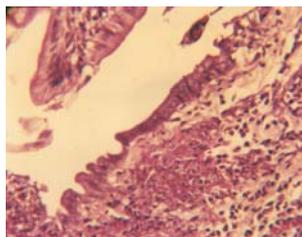


Рис. 9. Компрессионный анастомоз. Однорядный железистый эпителий растет с краев анастомоза, закрывая язвенный дефект. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 7×40. 7-е сут. после операции

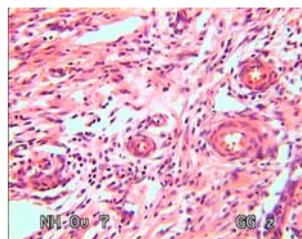


Рис. 10. Компрессионный анастомоз. Грануляционная ткань в области контакта мышечных оболочек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 7×40. 7-е сут. после операции

Воспалительная инфильтрация уменьшилась, количество нейтрофильных лейкоцитов составило  $2,4 \pm 0,75\%$ , лимфоцитов –  $44,3 \pm 4,2\%$ , плазматических клеток –  $20,4 \pm 1,4\%$ , фибробластов –  $27,0 \pm 1,05\%$ , фиброцитов –  $4,1 \pm 0,6\%$ . Край анастомозируемых мышечных оболочек неровный, мышечные волокна разволокнены, часть их затянута в раневой канал и пропитана воспалительным экссудатом. Мышечные волокна в состоянии дистрофии, отечны. Началось формирование грануляционной ткани в подслизистой, мышечной и серозной оболочках. В области стыка мышечных оболочек активно развивался ангиогенез, происходил синтез фибробластов (рис. 10). Через 14 сут. после операции в зоне анастомоза развилась полная эпителизация. Зона стыка эпителиев находилась ближе к тонкокишечному краю. Тонкокишечный эпителий более дифференцированный, выше по толщине, образует сосочки, в нем больше железистых крипт. Новообразованный толстокишечный эпителий низкой степени зрелости представлен однорядным железистым эпителием, крипты почти не сформированы, строма инфильтрирована лимфоцитами. Источник для заживления язвенного дефекта – сохраненные железистые крипты в краях анастомоза. При осмотре полутолстых срезов выявлена хорошая сохранность железистых крипт и проявления регенерации в виде скопления в базальных отделах крипт мелких, плотно прилегающих друг другу малодифференцированных эпителиальных элементов. Имелись и клетки в состоянии митотического деления (рис. 11, 12).

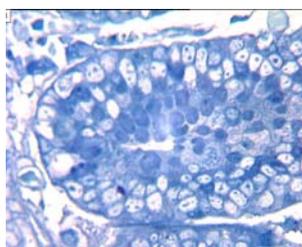


Рис. 11. Компрессионный анастомоз. Толстокишечная порция. Регенерация эпителия крипты в базальном отделе. Ув. ×400. Полутолстый срез. 14-е сут. после операции

Сохранялась повышенная секреция бокаловидных клеток толстокишечного эпителия, слизистый секрет имел неодинаковую плотность. Некоторые призматические и бокаловидные имели уплотненную цитоплазму, зачастую оттесненную ближе к просвету крипты, ядра их были пикнотичны (рис. 13). Клетки с такими морфологическими изменениями расценивали, как подвергающиеся апоптозу.

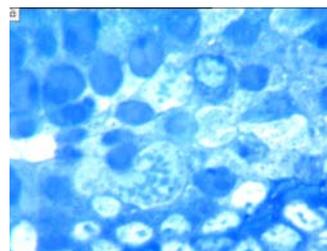


Рис. 12. Компрессионный анастомоз. Митотическое деление среди малодифференцированных клеток крипты. Ув. ×1000. Полутолстый срез. 14-е сут. после операции

Воспалительная инфильтрация практически не выражена. Количество нейтрофильных лейкоцитов уменьшилось до  $1,8 \pm 0,37\%$ , лимфоцитов – до  $6,7 \pm 5,2\%$ , количество фибробластов возросло до  $36,8 \pm 3,43\%$ , фиброцитов –  $10,0 \pm 1,3\%$ .

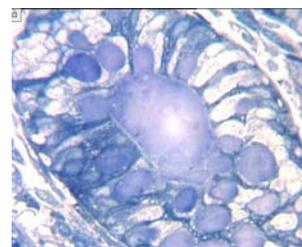


Рис. 13. Компрессионный анастомоз. Участок поперечного сечения крипты. Различная плотность секрета. Некоторые бокаловидные клетки подвергаются апоптозу. Ув. ×400. Полутолстый срез. 14-е сут. после операции

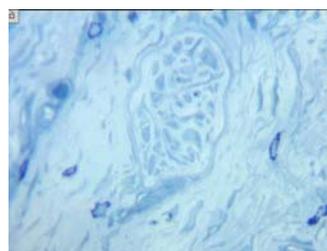


Рис. 14. Компрессионный анастомоз. Интрамуральное субсерозное нервное сплетение. Обилие тучных клеток. Полутолстый срез. Ув. ×160. 14-е сут. после операции

В подслизистой оболочке сформировался первичный соединительно-тканый рубец. Он достаточно широкий, образован тонкими коллагеновыми волокнами, содержит большое количество кровеносных сосудов. В мышечной оболочке степень зрелости рубца была меньше, рубец широкий, в нем сохранялась лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, мелкие кровеносные сосуды. В составе рубца обнаруживались структуры субсерозного нервного сплетения, большое количество тучных клеток (рис.14). Край анастомозируемых мышечных оболочек ровный, выявлены дистрофические изменения мышечных волокон, отек стромы мышечной оболочки в краях анастомоза. Через 21 сут. анастомоз определялся по небольшому углублению между двумя складками слизистой оболочки. Зона стыка эпителиев находилась на середине образовавшегося в подслизистой оболочке рубца. Сохранялась большая степень дифференцировки новообразованного тонкокишечного эпителия. Толщина этого участка слизистой оболочки оставалась меньше, а число железистых крипт увеличилось. Железы содержали много бокаловидных клеток. Новообразованный толстокишечный эпителий меньшей высоты, с меньшим количеством кишечных крипт, с выраженной стромой. Воспалительная инфильтрация практически не выявлялась. Соединительно-тканый рубец приобрел типичный X-образный вид. В подслизистой оболочке он состоял из зрелой соединительной ткани, был образован длинными коллагеновыми волокнами, бессосудистый. В мышечной оболочке рубец более узкий, в нем много мелких кровеносных сосудов, имелась незначительная

Таблица 1

Содержание нейтрофильных лейкоцитов в клеточном воспалительном инфильтрате (в %)

Сутки эксперимента	Лигатурный анастомоз	Компрессионный анастомоз
3	85,1±0,2	65,2±2,0 P <sub>2</sub> **
7	62,1±3,2 P <sub>1</sub> **	24,3±0,75 P <sub>1</sub> ** P <sub>2</sub> **
14	40,03±0,3 P <sub>1</sub> *	18,1±0,37 P <sub>1</sub> * P <sub>2</sub> **
21	20,0±0,4 P <sub>1</sub> *	8,0±0,1
30	10,0±0,1 P <sub>1</sub>	–

P<sub>1</sub> – статистически достоверная разница между сроками внутри группы (P<sub>1</sub>\* – p<0,001; P<sub>1</sub>\*\* – p<0,05).  
P<sub>2</sub>\*\* – статистически достоверная разница между лигатурным и компрессионным анастомозом

лимфоцитарная инфильтрация. Край рубца ровный, с врастанием в мышечную оболочку соединительно-тканых волокон.

Через 45 сут. после операции илеоцекальный клапан выглядел как «хоботок» тонкой кишки, выступающий в просвет толстой. Зона анастомоза со стороны слизистой оболочки почти не выявлялась. Зона стыка эпителиев характеризовалась высокой степенью дифференцировки. Новообразованный эпителий обоих типов содержал большое количество желез, железистые крипты. Восстановился слой лимфо-плазмоцитарной инфильтрации. Почти полностью восстановилась мышечная пластинка слизистой оболочки за счет врастания гладкомышечных клеток в рубец подслизистой оболочки из краев сохранной мышечной пластинки (рис. 15). Соединительно-тканый рубец в мышечной оболочке узкий, зрелый, состоит из длинных коллагеновых волокон, содержит мало кровеносных сосудов. В значительном количестве в него врастали гладкомышечные клетки (рис. 16). В подслизистой оболочке это приводило к восстановлению мышечной пластинки, в мышечной оболочке – к истончению рубца.

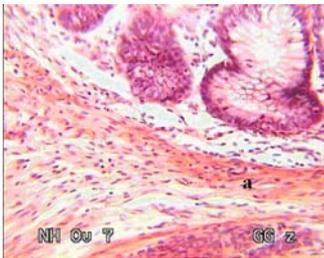


Рис. 15. Компрессионный анастомоз. Восстановление мышечной пластинки слизистой оболочки (а). Лимфоплазмоцитарный слой слизистой оболочки хорошо выражен. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 7×40. 45-е сут. после операции

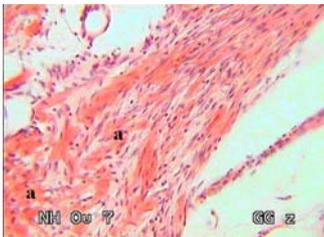


Рис. 16. Компрессионный анастомоз. Вращение гладкомышечных клеток (а) в соединительнотканый рубец в мышечной оболочке анастомоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 7×40. 45-е сут. после операции

Анализ гистологических изменений показал, что при заживлении тонко-толстокишечных анастомозов отмечается однотипное, стандартное чередование патологических процессов. Эти процессы, развивающиеся в послеоперационный период, можно рассматривать как восстановительные, а послеоперационный период – как восстановительный период.

На основании морфологического исследования в течение восстановительного периода было выявлено 4 стадии. Первая стадия – сдавление и адаптация тканей характеризуется развитием острого воспаления в области соустья. К концу этой стадии воспаление переходит в подострое, начинается развитие регенераторных процессов. В зоне раневого канала развивается фибринозно-гнойное воспаление, выраженные нарушения крово- и лимфообращения, в виде отёка, полнокровия, плазморагии, микротромбоза, лимфостаз.

Преобладающими клетками в составе воспалительного инфильтрата являются нейтрофильные лейкоциты (табл. 1). При лигатурном анастомозе уровень нейтрофильных лейкоцитов – самый высокий, минимален их уровень при компрессионном анастомозе (рис. 17). К концу этой стадии при компрессионном анастомозе имеется статистически достоверное уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов и рост числа фибробластов в воспалительном инфильтрате, уменьшение выраженности вне- и сосудистых нарушений. Это говорит о стихании острых воспалительных изменений и переходе воспаления в подострое.

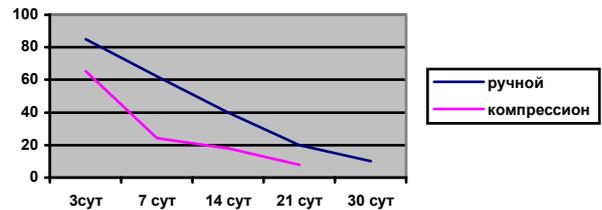


Рис. 17. Динамика изменения количества нейтрофильных лейкоцитов в составе клеточного воспалительного инфильтрата

При выполнении ручных инвагинационных тонко-толстокишечных анастомозов воспалительные изменения очень выражены. Воспалительная инфильтрация в зоне раневого канала плотная, уровень нейтрофильных лейкоцитов существенно уменьшается только на 14-е сут. после операционного периода и остается достаточно высоким вплоть до 21 сут., тогда как при компрессионных анастомозах лейкоциты в эти сроки встречаются в единичном количестве. Острое экссудативное воспаление переходит в хроническое продуктивное, которое поддерживается сохранением длительное время в тканях шовного материала. При компрессионном анастомозе эта стадия длится до 7-х сут., при ручном анастомозе затягивается до 14-х сут.

Вторая стадия – начало восстановительных изменений характеризуется эпителизацией слизистых оболочек и формированием первичного соединительно-тканного рубца. Регенерация – комплексный процесс, включающий восстановление эпителиальной выстилки в зоне язвенного дефекта и формирование рубца в зоне раневого канала. Пролiferация, созревание эпителия тесно связаны с развитием соединительной ткани. При формировании эпителио-стромальных взаимоотношений эпителиальный компонент является более подвижным. Первоначально активизируется кроющая функция эпителия, он растет с края раневого канала, подрастая под фибринозно-гнойный экссудат, стелется по формирующейся в подслизистой оболочке грануляционной ткани. Закрытие язвенного дефекта является важным этапом восстановительного периода, препятствуя дальнейшему инфицированию глубоких слоев анастомоза, создавая условия для нормального формирования рубца. При всех видах тонко-толстокишечных анастомозов регенерация эпителия выявлена на 7-е сут. послеоперационного периода. Позднее развивается процесс дифференцировки эпителия, который продолжается длительное время вплоть до конца эксперимента.

Процесс закрытия язвенного дефекта характеризуется одновременной пролиферацией тонко- и толстокишечного эпителия. Источником регенерации тонкокишечного эпителия являются мелкие цилиндрические клетки базальных отделов крипт, которые способны к митотическому делению и постепенно превращаются в цилиндрические клетки ворсинок. Источником регенерации толстокишечного эпителия являются клетки незрелого вида, являющиеся стволовыми клетками. Эти клетки располагаются в базальных отделах крипт, могут содержать небольшое количество секреторных вакуолей. По мере созревания стволовые клетки мигрируют к устью крипты, сначала заполняют секреторными вакуолями, которые теряют, не достигнув поверхности,

и превращаются в типичные цилиндрические клетки [11]. Параллельно с закрытием язвенного дефекта идет процесс образования секреторных отделов железистых крипт в глубине воспалительного инфильтрата на границе с подслизистой оболочкой. Новообразованные железистые крипты укорочены, их немного, просветы расширены, бокаловидных клеток в их составе мало. Соединительно-тканная строма восстанавливающейся слизистой оболочки хорошо выражена, она постепенно уменьшается в объеме за счет вытеснения формирующимися железистыми криптами. При всех видах анастомозов более активно пролиферирует тонкокишечный эпителий, который быстрее замещает язвенный дефект и раньше начинает дифференцироваться. Зона стыка двух эпителиев находится примерно на середине резектированного участка. К концу стадии степень зрелости новообразованного эпителиального пласта является неодинаковой. Центральный отдел отличается меньшей толщиной слизистой оболочки и низкой степенью зрелости.

Полная эпителизация слизистой оболочки при компрессионных анастомозах развивается на 14 сут. После операции. При ручном анастомозе эпителизация затягивается до 21 сут. Это обусловлено более длительным сохранением воспалительных изменений за счет наличия шовного материала и инфицирования глубоких слоев анастомоза, а также повторного некроза новообразованной слизистой оболочки при секвестрации шовного материала в просвет кишки. При компрессионных анастомозах регенерация идет на фоне стихания воспалительных изменений, а при ручном анастомозе воспаление остается выраженным.

Вторым компонентом этой системы является формирование грануляционной ткани, осуществляющей фиксацию между собой резецированных органов за счет формирования соединительно-тканного рубца. Динамика формирования, степень выраженности развития соединительно-тканного рубца, сроки его созревания являются очень важным показателем надежности, прочности и анатомо-функциональной надежности сформированного соустья. Формирование грануляционной ткани наиболее активно идет при заживлении компрессионного анастомоза. Это проявляется ранним появлением большого числа фибробластов и новообразованных коллагеновых волокон в зоне раневого канала (табл. 2).

Таблица 2

Содержание фибробластов в клеточном инфильтрате, %

Сутки эксперимента	Ручной анастомоз	Компрессионный анастомоз
3	4,6±0,93	20,1±2,47 P <sub>2</sub> **
7	10,1±2,3 P <sub>1</sub> **	27,0±1,05 P <sub>1</sub> ** P <sub>2</sub> **
14	13,0±1,05	36,8±3,43 P <sub>1</sub> ** P <sub>2</sub> **
21	10,0±0,1	38,4±1,08 P <sub>1</sub> ** P <sub>2</sub> **

P<sub>1</sub> – статистически достоверная разница между сроками внутри группы (P<sub>1</sub>\* – p<0,001; P<sub>1</sub>\*\* – p<0,05).

P<sub>2</sub>\*\* – статистически достоверная разница между ручным и компрессионным анастомозом

Динамика нарастания количества фибробластов наиболее выражена при компрессионном анастомозе (рис. 18).

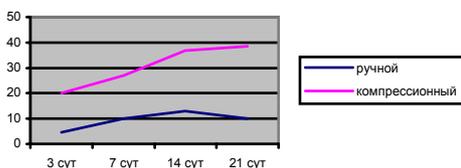


Рис. 18. Динамика изменения количества фибробластов в клеточном воспалительном инфильтрате

Процесс формирования рубца длительный и включает в себя 2 стадии. Первая стадия – формирование первичного соединительно-тканного рубца, который характеризуется небольшой степенью зрелости, большими размерами, рыхлой консистенцией. Вторая стадия – формирование окончательного соединительно-тканного рубца, характеризующегося высокой степенью зрелости, рассасыванием избыточного количества коллагеновых волокон и уменьшением размеров. Сроки формирования первич-

ного соединительно-тканного рубца определяются выраженностью воспалительных изменений в глубоких слоях анастомоза. Только при компрессионном анастомозе эпителио-стромальные взаимоотношения не разобщаются. Сроки эпителизации язвенного дефекта и формирования первичного соединительно-тканного рубца при нем совпадают. Эпителизация и формирование первичного соединительно-тканного рубца при формировании компрессионного анастомоза завершаются на 14 сут. При формировании ручного анастомоза эти процессы затягиваются до 21 сут. Удлинение сроков формирования первичного соединительно-тканного рубца при ручном анастомозе происходит по нескольким причинам: 1) за счет перехода острого воспаления в хроническое продуктивное, которое поддерживает пролиферацию соединительной ткани и тормозит ее созревание; 2) организации фрагментов мышечных волокон, затянутых в рубец; 3) формирования соединительно-тканного капсул вокруг лигатурных нитей.

Степень зрелости первичного рубца неодинакова, особенно при ручном анастомозе. При компрессионном анастомозе рубец первоначально формируется в подслизистой оболочке. При ручном анастомозе раньше всего рубец образуется в серозной оболочке, что, по-видимому, обусловлено сохранением воспалительных изменений в слизистой, подслизистой и мышечной оболочках, которые тормозят развитие грануляционной ткани. Впоследствии наличие патологических включений в ручном анастомозе поддерживает пролиферацию соединительной ткани, препятствуя ее созреванию.

Третья стадия – завершение формирования первичного соединительно-тканного рубца и специфическая дифференцировка эпителия. Эта стадия характеризуется дальнейшим сохранением эпителио-стромальных взаимоотношений и проявляется процессами дифференцировки новообразованного эпителиального пласта и созреванием соединительной ткани. В эпителии происходит увеличение толщины слизистой оболочки, восстановление соотношения стромы и паренхимы, рост количества бокаловидных клеток в новообразованных железистых криптах. За счет восстановления лимфо-плазматического слоя, который формируется при всех видах анастомоза, усиливается антибактериальная активность слизистой оболочки в зоне анастомоза. Наибольший объем восстановительных процессов развивается при компрессионном анастомозе, самый маленький – при ручном анастомозе.

Завершается формирование первичного соединительно-тканного рубца, сопровождающееся рассасыванием избыточного количества коллагеновых волокон и уменьшением ширины сформированного рубца. Коллагеновые волокна в рубце имеют упорядоченное расположение. Направление хода коллагеновых волокон в подслизистой и серозной оболочках соответствует ходу волокон в этих оболочках, в мышечной – ход волокон поперечный. При формировании анастомозов «конец в конец», рубец приобретает X-образный вид. Развивается регенерация нервных волокон с их вращением в соединительно-тканном рубце. Регенерация нервных волокон в зоне анастомоза является положительным моментом, способствующим восстановлению непрерывности нервного импульса на всем протяжении кишки, улучшая анатомо-функциональные свойства анастомоза.

Четвертая стадия – пролиферация гладкомышечной ткани развивается с 45 сут. и характеризуется размножением гладкомышечных клеток в краях анастомоза и их вращением в соединительно-тканном рубце. Пролиферация гладкомышечных клеток происходит из сохранных мышечных оболочек. Первоначально этот процесс развивается в подслизистой оболочке, проявляясь в двух формах: хаотичным вращением гладкомышечных клеток в рубец и упорядоченным вращением с формированием мышечной пластинки слизистой оболочки. Наибольшего объема этот процесс достигает при компрессионном анастомозе. При нем отмечается практически полное восстановление мышечной пластинки слизистой оболочки. При ручном анастомозе лишь намечается тенденция к восстановлению мышечной пластинки. Вращение гладкомышечных клеток в рубец в подслизистой оболочке способствует повышению его эластичности, растяжимости. В мышечной оболочке процесс пролиферации гладкомышечных клеток характеризуется утолщением мышечной оболочки в краях анастомоза и вращением клеток в рубец. Гладкомышечные клетки растут навстречу друг другу с обоих концов анастомозируемых органов. Пролиферация гладкомышечных клеток – закономерный компенсаторно-приспособительный процесс, характерный для органов желудочно-кишечного тракта [8]. В отведен-

ные экспериментом сроки (45 сут.) эта стадия в полном объеме не успевает развиваться. Наиболее этот процесс выражен только при компрессионном анастомозе. Заметного уменьшения размеров рубца за счет рассасывания соединительной ткани не выявлено.

При формировании компрессионного инвагинационного арефлюксного анастомоза происходит анатомическое восстановление илеоцекального отдела кишечника. Анастомоз представляет собой «хоботок» тонкой кишки, выступающий в просвет толстой. За счет восстановительных изменений слизистая оболочка сформированного клапана не отличается по строению от слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, обладая высокой антибактериальной активностью. Малый объем соединительной ткани в зоне анастомоза, прорастание ее гладкомышечными клетками способствует формированию эластического, растяжимого соустья, не склонного к рубцовому стенозу и атрофии. Компрессионный анастомоз имеет высокую механическую прочность и биологическую непроницаемость.

**Литература**

1. Алиев С. А. // Вестник хирургии.– 1998.– № 6.– С. 34–39.
2. Алиев С.А. // Хирургия.– 2001.– № 8.– С. 44–50.
3. Ананьев В.С. и др. // Хирургия.– 1989.– № 5.– С. 59–66.
4. Визнер А.Ф. Свисающие арефлюксные анастомозы при операциях на толстой кишке: Автореф. дис. ...канд. мед. наук - Томск, 1997.– 14 с.
5. Воробьев Г.И. и др. // Вестник хир.–1990.– №5 – С 42–46.
6. Гришин И.Н. и др. // Актуальные проблемы проктологии: Тез. докл. науч.–практ. конф.– Красноярск, 1991.– С.73–74.
7. Пророков В.В. и др. // Хирургия.– 2001.– № 6.– С. 38–42.
8. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под ред. Д.С.Саркисова.– М.: Медицина, 1987.– 448 с.
9. Сирота В.В. Инвагинационный тонко-толстокишечный анастомоз конец в конец в хирургии рака правой половины ободочной кишки: Дис...канд. мед. наук.– Алма-Ата, 1990.– 20 с.
10. Тимофеев Ю.М., Ананьев В.С. // Хир.– 1999.– №1.– С.39.
11. Хэм А., Кормак Д. Гистология.– М.: «Мир», 1983.– Т.4.– 243 с.
12. Царюк В.Ф. и др. // Акт. вопросы проктологии: Тез. докл. I съезда колопроктол. России.– Самара, 2003.– С.314–315.
13. Cubertafond P. et al. // Chirurgie.– 1992.– №1–2.–P.86–91

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМПРЕССИОННОГО ИНВАГИНАЦИОННОГО АРЕФЛЮКСНОГО ТОНКО-ТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА**

Н.С. МИГАЛКИН, О.А. МОЛОКОВА, В.В. ПЛОТНИКОВ, В.В. СПИРЁВ, Ю.Б. ЧИНАРЁВ

При формировании компрессионного инвагинационного арефлюксного анастомоза происходит анатомическое восстановление илеоцекального отдела кишечника. Анастомоз представляет собой «хоботок» тонкой кишки, выступающий в просвет толстой. За счет восстановительных изменений слизистая оболочка сформированного клапана не отличается по строению от слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, обладая высокой антибактериальной активностью. Компрессионный анастомоз имеет высокую механическую прочность и бионепроницаемость.

УДК 617.58-005.4-092.9:615.27

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Х.И.-Х.М.ЛАЙПАНОВ\*, Э.А.ПЕТРОСЯН\*, В.И.СЕРГИЕНКО\*\*

Повреждения типа ишемии-реперфузии представляют одну из наиболее серьезных проблем хирургии. Ишемия развивается при синдроме длительного сдавления, синдроме позиционного

сдавления, жгутировании конечностей (турникетный шок), восстановлении кровотока после эмбол- или тромбэктомии, реплантации конечностей, при травматическом или ятрогенном повреждении артерий, в результате временного перекрытия просвета артерий или аорты при проведении артериальной реконструктивной хирургии [2–3, 9]. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии конечностей являются реконструктивные хирургические операции [5, 12, 13]. Однако уровень неудовлетворительных результатов реконструктивных операций продолжает оставаться высоким, что обуславливает необходимость либо проведения повторных реконструктивных хирургических вмешательств, либо вторичных ампутаций конечностей [4]. При этом даже успешная реконструктивная операция далеко не полностью компенсирует нарушения микроциркуляторного русла [1]. Для коррекции нарушенного метаболизма при синдроме ишемии-реперфузии конечности используют различные методы, ограничивающие образование свободных радикалов и снижающие синтез вазоконстрикторов [12, 13, 15]. В последние годы для лечения системных последствий критической ишемии нижних конечностей используют эффективные методы лечения, направленные на выведение из системного кровотока токсических и провоспалительных метаболитов, способствующих развитию полиорганной недостаточности при реперфузии [14]. Одним из таких методов является гемокарбоперфузия. Наиболее часто для гемокарбоперфузии применяют углеродные гемосорбенты, относящиеся к классу неселективных. Одним из путей повышения эффективности гемокарбоперфузии является возможность целенаправленно влиять на физико-химические свойства сорбентов, применяя различные технологии их модификации [6, 8].

Учитывая, что одним из основных факторов развития полиорганной недостаточности при ишемии-реперфузии является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), использование сорбента с антиоксидантными и окислительными свойствами расширяет возможности операции гемокарбоперфузии при синдроме ишемии-реперфузии.

**Цель исследования** – оценка эффективности гемокарбоперфузии при использовании сорбента модифицированного натрия гипохлоритом при ишемии – реперфузии конечности.

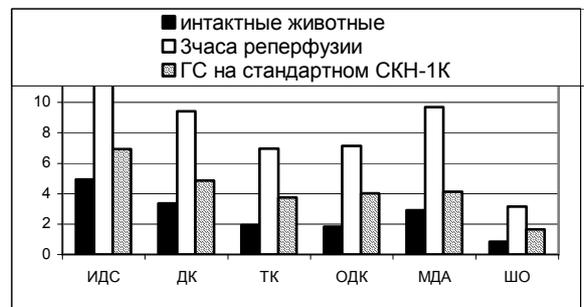


Рис. 1. Динамика изменения концентрации продуктов ПОЛ плазмы у животных с синдромом ишемии – реперфузии конечности, леченных гемокарбоперфузией на стандартном сорбенте SKN-1K

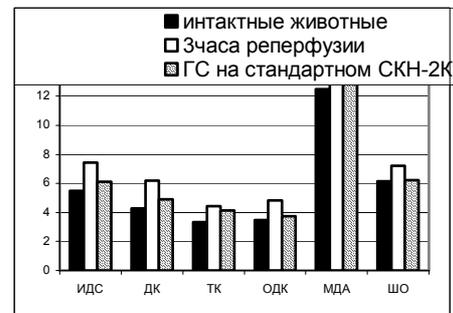


Рис. 2. Динамика изменения концентрации продуктов ПОЛ эритроцитов у животных с синдромом ишемии-реперфузии конечности, леченных гемокарбоперфузией на стандартном сорбенте SKN-1K

**Материал и методы.** Работа выполнена на 94 половозрелых беспородных собаках – самцах, массой 15–18 кг с моделью

\* Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, ул. Седина 4, тел. (861) 262-30-10  
 \*\* МГУ им. М.В. Ломоносова

Таблица 1

Сравнительная динамика изменения концентрации продуктов ПОЛ плазмы при развитии синдрома острой ишемии-реперфузии конечности

Исследуемые группы		Продукты ПОЛ					
		ИДС	ДК	ТК	ОДК	МДА	ШО
Интактные животные	Пл	4,93±0,11	3,35±0,29	1,91±0,11	1,83±0,07	2,89±0,03	0,84±0,05
	Эр	5,48±0,23	4,29±0,59	3,33±0,17	3,48±0,21	11,63±0,3	6,12±0,28
Животные с 4-час. ишемией	Пл	5,27±0,13*	4,09±0,21*	2,31±0,16*	2,09±0,14	2,91±0,06	0,79±0,11
	Эр	5,96±0,34	5,01±0,64	3,71±0,32	4,09±0,34	12,50±0,3	6,15±0,09
Животные с 3-час. реперфузией	Пл	11,9±0,2**	9,40±1,15*	6,9±2,1**	7,13±0,22*	9,70±0,14*	3,14±0,09*
	Эр	7,45±0,59**	6,20±0,61*	4,44±0,34**	4,83±0,64*	14,06±0,3**	7,20±0,38*

Примечание: \* – достоверность отличий от интактных животных (p<0,05), \*\* – достоверность отличий от животных с 4-часовой ишемией (p<0,05)

острой ишемии-реперфузии задней конечности. В соответствии с поставленными целями и задачами эксперимента все животные были распределены на 2 группы:

1. Группа сравнения – животные с моделью синдрома острой ишемии-реперфузии конечности, в лечении которых использовалась гемокарбоперфузия на стандартном сорбенте СКН-1К (n=46);

2. Опытная группа – животные, с моделью синдрома острой ишемии – реперфузии конечности, в лечении которых использовалась гемокарбоперфузия на селективном антирадикальном сорбенте СКН-1К (n=48);

В качестве контроля использованы фоновые данные экспериментальных животных в условиях фиксации и наркоза (интактные животные).

Модель синдрома острой ишемии-реперфузии создавали по методу [10]. Животные вводились в хирургическую стадию наркоза посредством дробного внутривенного введения тиопентала натрия в дозе 20 мг/кг массы тела после премедикации 0,25% раствором дроперидола в дозе 0,2 мл/кг, 1% раствором диметрола в дозе 0,2 мл/кг, трамала – в дозе 0,2 мл/кг.

На выделенный сосудистый пучок левой задней конечности накладывали турникет проксимальнее отхождения глубокой артерии бедра до пальпаторной констатации отсутствия периферической пульсации на конечностях в дистальном направлении от места наложения турникета. Реперфузию экспериментальной конечности проводили через 4 часа посредством снятия турникета. Через 3 часа после начала реперфузии производили гемокарбоперфузию на стандартном или модифицированном сорбенте продолжительностью 1 час трижды в течение 72 часов. Гемокарбоперфузия производилась на аппарате УАГ-01, объем использованного сорбента 75 мл, скорость – 80–92 мл/мин. Подключение осуществлялось по вено-венозному контуру. Для предотвращения тромбообразования до гемокарбоперфузии внутривенно вводили гепарин в дозе 500 Ед/кг. После гемокарбоперфузии действие гепарина нейтрализовали в/в протаминсульфата из расчета 1,5 мл на 1 мг гепарина (5000 ед/мл).

Модификацию сорбента СКН-1К проводили, пропуская в проточном режиме 0,1–0,15 н раствор натрия гипохлорита через навеску с сорбентом [11]. Эффективность гемокарбоперфузии оценивали по состоянию животных и уровню пероксидации липидов плазмы и эритроцитов крови интактных животных при фиксации и наркозе, через 4 часа ишемии и 3 часа реперфузии и после последней гемокарбоперфузии. Для оценки ПОЛ определяли первичные продукты (липиды, содержащие изолированные двойные связи (ИДС) и диеновые конъюгаты (ДК)); вторичные – (триеновые конъюгаты (ТК), оксидиеновые конъюгаты (ОДК), малоновый диальдегид (МДА)) и конечные продукты ПОЛ (шиффовы основания – ШО) плазмы и эритроцитов по [7].

**Результаты.** В раннем послеоперационном периоде снятия лигатуры и выхода животных из наркоза собаки были вялыми, адинамичными, заторможенными. Затем после проведения первой гемокарбоперфузии на стандартном или модифицированном сорбентах состояние животных улучшалось в обеих группах: животные пытались встать, принимали пищу и воду. Через 72 часа в 1-й группе, леченной гемокарбоперфузией на стандартном сорбенте СКН-1К, гибель составила 32% (8 животных), а во 2-й группе на фоне модифицированного гемосорбента

СКН-1К – погибло 1(2,8%) животное. Все выжившие животные 2-й группы были клинически здоровы, в то время как в 1-й группе после использования стандартного сорбента животные были слегка заторможены, меньше двигались и отличались плохим аппетитом.

Развитие острой 4-часовой ишемии конечности с последующей 3-часовой реперфузией ведет к росту концентрации всех продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов. Концентрация ИДС плазмы возрастает в 2,4 раза, ДК – в 2,8 раза, ТК – в 3,6 раза, ОДК – в 3,8 раза, МДА – в 3,3 раза, а ШО – в 3,7 раза по сравнению с интактными особями в условиях фиксации и наркоза. Повышение концентрации продуктов ПОЛ эритроцитов было менее выраженным, но достоверным: ИДС эритроцитов возрастает в 1,3 раза, ДК – в 1,4 раза, ТК – в 1,3 раза, ОДК – в 1,4 раза, МДА – в 1,2 раза, а ШО – в 1,2 раза (p<0,05) (табл. 1).

Причем динамика изменений носила двухфазный характер: вначале происходило равномерное увеличение количества продуктов ПОЛ в плазме и эритроцитах в течение 4 часов острой ишемии конечности с последующим резким ростом концентрации продуктов ПОЛ после 3-часовой реперфузии конечности. К 3-му часу реперфузии содержание продуктов ПОЛ в плазме в несколько раз превышает их содержание в эритроцитах. Этот факт свидетельствует о том, что рост содержания продуктов ПОЛ в крови скорее связан с их вымыванием из мышц ишемизированной конечности во время реперфузии, чем с интенсификацией процессов ПОЛ в мембранах форменных элементов крови. Гемокарбоперфузия на стандартном сорбенте СКН-1К приводит к существенному снижению изучаемых показателей у животных 1-й группы, однако концентрация практически всех продуктов ПОЛ, как плазмы, так и эритроцитов не достигает уровня интактных животных в условиях фиксации и наркоза (рис. 1, 2).

Трехкратная гемокарбоперфузия на модифицированном натрия гипохлоритом сорбенте СКН-1К у животных 2-й группы сопровождается более явным спадом концентрации продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов. К окончанию последней гемокарбоперфузии показатели ПОЛ плазмы и эритроцитов достоверно не отличались от показателей интактных животных (p<0,05) (рис. 3).

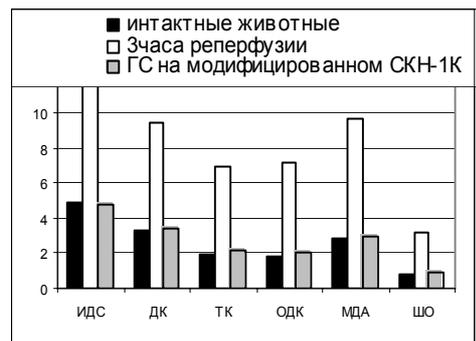


Рис. 3. Динамика изменения концентрации продуктов ПОЛ плазмы у животных с синдромом ишемии-реперфузии конечности, леченных гемокарбоперфузией на селективном сорбенте СКН-1К

Использование для лечения синдрома острой ишемии-реперфузии конечности гемокарбоперфузии ведет к снижению концентрации всех продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов. При этом более выраженный эффект получен на модифицированном гемосорбенте СКН-1К, что подтверждает его высокую антиоксидантную активность и свидетельствует в пользу его применения при состояниях, сопровождающихся окислительным взрывом.

Литература

1. Атанов Ю.П., Шамычкова А.А. // Рос. мед. ж.– 2001.– № 5.– С.12–16.
2. Белов Ю.В. и др. // Хирургия.– 1997.– №2.– С.45–51.
3. Буров Ю.А. и др. // Методология флоуметрии.– М., 1997.– С.81–92.
4. Давани С.А. и др. // Анн. хир.– 2000.– №5.– С.47–52.
5. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздней реоклюзии аорты и периферических артерий.– М.: Медицина, 1993.
6. Каленюк А.А. и др. // Биотехнол.– 1999.– № 5.– С.71–78.
7. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике.– Беларусь, 2000.
8. Коваленко Г.А.и др. // Коллоидный ж.– 1999.– № 6.– С.787–795.
9. Комаров А.Л.и др. // Ангиология и сосудистая хирургия.– 2000.– № 2.– С.9–18 .
10. Пасечников В.Д. и др. // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.– 1996.– №3.– С.66–69.
11. Патент 2161987 РФ. Способ модификации углеродистых гемосорбентов / Петросян Э.А. и др.– Бюл.– 2001.– №.2.
12. Покровский А.В. и др.// Ангиология и сосудистая хирургия.– 2000.– № 2.– С.19–26.
13. Покровский А.В. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия.– 1999.– № 4.– С.47–56.
14. Тацый Ю.П. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия.– 2000.– № 3.– С.75–78.
15. Cuzzocrea S. et al // Pharmacol. Rev.– 2001.– Vol.53.– P.135–159.

THE EXPERIMENTAL EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF A DIFFERENT TYPES OF THE HEMOCARBOPERFUSION IN TREATMENT OF ACUTE ISHEMIA-REPERDUSION OF THE EXTREMITY

KHL.I.-K.M. LA'PANOV, E.A. PETROSYAN, V.I.SERGIENKO

Summary

It is shown in 94 dogs, that hemocarboperfusion leads to decrease in concentration of all lipid peroxidation products of plasma and erythrocytes in animals with a syndrome of a acute ischemia-reperfusion of extremity. More expressed effect is received at the use of the modified by sodium hypochlorite sorbent SKN-1K.

**Key words:** hemocarboperfusion, ischemia-reperfusion



**Лайпанов Хаджи-ислам Хаджи-Мекерович** – к.м.н., заведующий урологическим отделением краевого онкологического диспансера г. Ставрополя, автор 32 статей.



**Петросян Эдуард Арутюнович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанской госмедакадемии, лауреат премии Комсомола Кубани, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заслуженный изобретатель РФ, заслуженный деятель науки Кубани, автор 346 статей, 35 патентов РФ.



**Сергиенко Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. курсом оперативной хирургии и топографической анатомии кафедры фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, зам. руководителя федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, лауреат Государственной премии РСФСР, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, автор 300 статей.

УДК: 616-001.17-092.9]:616.37

ДОЗЗАВИСИМЫЕ ИММУННЫЕ ЭФФЕКТЫ РИБОТАНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЕ

Л.Л. КВАЧАХИЯ, В.А. ЛАЗАРЕНКО, И.А. МОНОВЦОВ\*

**Актуальность проблемы.** На сегодняшний день не оспаривается тот факт, что ожоговая травма вызывает нарушения во всех звеньях иммунитета. Наиболее выражено угнетение функ-

ций Т-хелперов, одновременно с этим отмечается усиление активности клеток-супрессоров [1, 4, 5]. Становится очевидной необходимость иммунокоррекции при подобных патологических состояниях [2]. Арсенал средств, влияющих на функциональную активность всех звеньев иммунной системы (Т- и В-лимфоциты и фагоцитирующие клетки), ограничен. Адекватная иммунокоррекция требует поиска новых более эффективных препаратов [3]. Одним из таких препаратов является риботан.

**Цель работы** – изучение иммунологической реактивности животных при экспериментальной ожоговой травме при коррекции иммунных нарушений риботаном в различных дозировках.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на 288 мышах линии СВА обоего пола массой 18–22 г. Животные разделены на группы, характеристика которых представлена в табл.

Таблица

Характеристика экспериментальных групп

Характеристика групп		Кол-во
Н	интактные животные (норма)	32
О	группы с ожогом, плацебо.	64
О/Р <sub>0,05</sub>	ожогом, риботан в дозе 0,05 мл/кг	64
О/Р <sub>0,25</sub>	группы с ожогом, риботан в дозе 0,25 мл/кг	64
О/Р <sub>2,5</sub>	группы с ожогом, риботан в дозе 2,5 мл/кг	64
Итого		288

Ожог наносился в области спины животного на площади 15 см<sup>2</sup>, что составляло 18–20% поверхности тела. По глубине он был IIIа с участками IIIб степени и заживал самостоятельно посредством краевой и спонтанной островковой эпителизации. Животных выводили из опыта по группам на 1, 3, 7, 10, 15, 20, 30-е сутки от начала эксперимента.

В качестве иммуностропного препарата применялся риботан – комплексный иммунокорректор природного происхождения, состоящий из смеси низкомолекулярных (0,5-1,0 кДальтон) полипептидов и низкомолекулярных фрагментов РНК. Использовалась жидкая ампулированная форма выпуска препарата, который вводили подкожно четырёхкратно с интервалом в 24 часа в дозах 0,05, 0,25 и 2,5 мл/кг. В качестве плацебо использовали 0,9% раствор хлорида натрия в том же объеме (0,5 мл).

Для индукции иммунного ответа мышам за 5 суток вводили однократно внутривенно эритроциты барана (ЭБ) в дозе 2×10<sup>9</sup> клеток на килограмм массы тела. Об иммунном ответе судили по количеству антителобразующих клеток (АОК) в селезенке, розеткообразующих клеток (РОК) и числу клеток, образующих розетки с аутологичными эритроцитами (АРОК).

**Результаты.** Анализ данных показал, что способность к образованию антител была снижена до 15 суток с момента травмы, а максимальная супрессия этого показателя отмечалась с 3 по 5 сутки (рис. 1.) и достигала 2,2±0,5 млн./орган. В изменении числа РОК отмечалась схожая динамика (рис. 2.), но угнетение их количества длилось до 20 суток. В способности спленоцитов к розеткообразованию с АРОК обнаружена двухфазная динамика. Уровень АРОК был ниже контрольного на 15 сут., после чего отмечался некоторый рост числа ауторозеток (до 30%), который шел до конца эксперимента (рис. 3). Введение риботана в дозе 0,05 мл/кг способствовало уменьшению супрессии числа АОК на 3–5 сутки, в остальные периоды показатели достоверно не отличались от контрольных. Применение препарата в дозах 0,25 и 2,5 мл/кг позволило достичь нормы на 10 сутки (рис. 1), а к 30 дню отмечалось увеличение числа розеток. В группах с дозировкой 2,5 мл/кг минимальная супрессия АОК отмечалась на 5 сутки и была на 25% меньше, чем у мышей, которым вводился риботан в дозе 0,25 мл/кг. В иные периоды отличий в этих группах не было.

Применение риботана в дозе 0,05 мл/кг нормализовало показатели РОК на 15 сутки, а в группах О/Р<sub>0,25</sub> и О/Р<sub>2,5</sub> – на 10 (рис. 2). В двух последних группах шло достоверное уменьшение супрессии числа розеток с 3 по 7 сутки, чего не было в группе О/Р<sub>0,05</sub>. Количество аутологичных розеток достигало нормы на 5 и 7 сутки при использовании риботана в дозах 2,5 и 0,25 мл/кг соответственно (рис 3). В группе О/Р<sub>0,05</sub> этот показатель нормализовался лишь к 10 суткам. В первых двух группах увеличение продукции А-РОК также было более ранним (7 и 10 сутки соответственно), чем у всех остальных животных.

\* Курский госмедуниверситет, 305041 г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

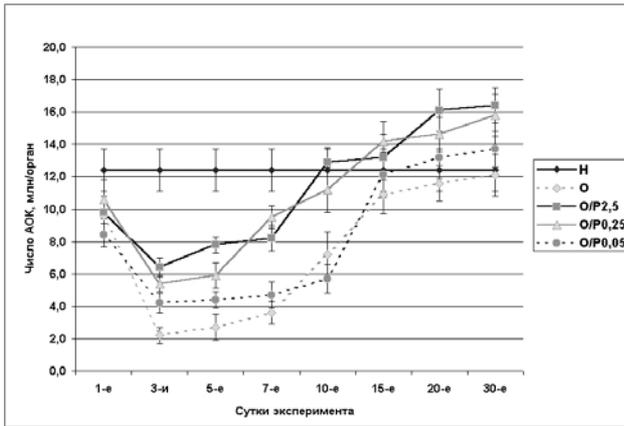


Рис. 1. Показатели числа АОК селезенки мышей при ожоге с использованием риботана

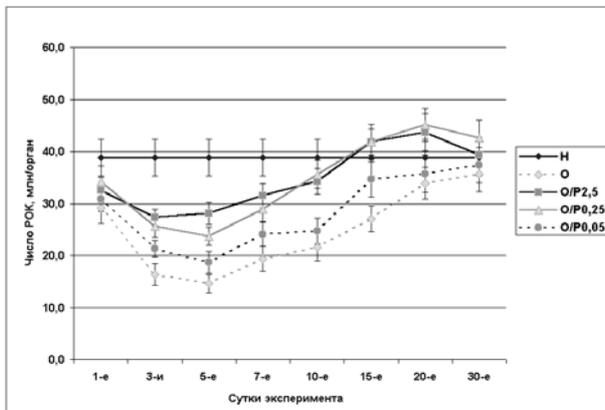


Рис. 2. Показатели числа РОК селезенки мышей при ожоге с использованием риботана

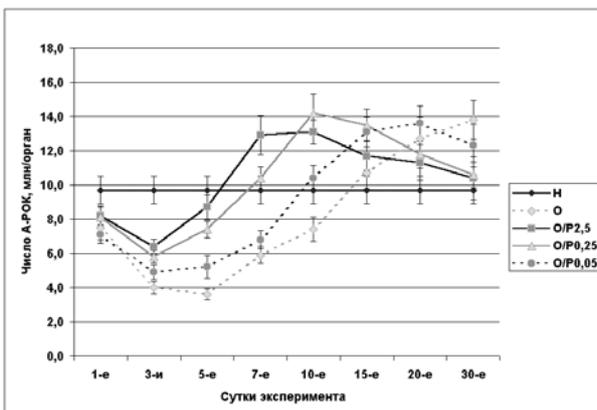


Рис. 3. Показатели числа А-РОК селезенки мышей при ожоге с использованием риботана

Обобщая представленные данные, можно сказать о том, что ожоговая травма вызывает выраженные нарушения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, выражающиеся в стойкой иммуносупрессии. Наиболее эффективно в качестве иммунокорректора риботан проявляет себя в дозах 0,25 и 2,5 мл/кг, а дозировка 0,05 мл/кг является недостаточной.

Литература

1. Азолов В.В и др. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения ожоговой болезни.– Горький, 1990.– С. 4-15.  
2. Беляков И.М. и др. // Иммунол.– 1992.– № 4.– С. 22–25.

3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунол.– 2000.– № 5.– С. 4–7.  
4. Яковлев Г.М.и др. Резистентность, стресс, регуляция.– Л., 1990.– 267 с.  
5. Sparkes B.G. // Vaccine.– 1993.– Р. 504–510.

УДК 616-005.4:612.26:612.35

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА И ПРОДУКЦИЯ АТФ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ

Т.П. ГЕНИНГ, Н.Н. ИВАНСКАЯ\*

Одной из причин циркуляторной гипоксии является острая кровопотеря. Изучение отдельных звеньев патогенеза последствий кровопотери необходимо для успешного лечения постгеморрагических состояний. При острой кровопотере всегда присутствуют факторы гипоксии и стресс-реакции [13]. При нормальных условиях эффективность биологического окисления соответствует функциональной активности органов и тканей. При нарушении этого соответствия возникает состояние энергетического дефицита, ведущее к разнообразным функциональным и морфологическим изменениям, направленным на формирование повышенной резистентности организма к гипоксическому воздействию [3].

**Цель работы** – изучение, в зависимости от объема кровопотери и сроков с момента воздействия, узловых параметров метаболизма кислорода и энергетического обмена в печени при острой циркуляторной гипоксии.

**Материал и методы.** Исследования проведены на беспородных белых крысах-самцах массой 190–210 граммов, содержащихся в стандартных условиях вивария. Острую циркуляторную гипоксию вызывали по Sapirstein [15] кровопотерей объемами 1,5% и 0,75% от массы тела животного. Сроки с момента кровопотери до декапитации составили 3, 7 и 24 часа. В каждой экспериментальной группе использовали по 12 особей.

В гомогенате печени определяли активность цитохромоксидазы (ЦХО) по Vernon, 1969 [2], активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по Slater, 1959 [2], активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по Меньшикову В.М., 1987 [9], концентрацию АТФ по Алейниковой Т.Л., 1988 [12]. Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с проверкой достоверности результатов по критерию Стьюдента и уровня значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Установлено, что содержание АТФ у интактных животных составило  $4,092 \pm 0,15$  мг/г ткани печени. Спустя 3, 7 и 24 часа с момента кровопотери объемом 1,5% концентрация АТФ составила  $2,772 \pm 0,108$  мг/г,  $3,652 \pm 0,184$  мг/г и  $4,276 \pm 0,196$  мг/г соответственно. При кровопотере объемом 0,75% на тех же сроках концентрация АТФ составила  $2,618 \pm 0,165$  мг/г;  $2,748 \pm 0,182$  мг/г и  $3,966 \pm 0,235$  мг/г (рис.1).

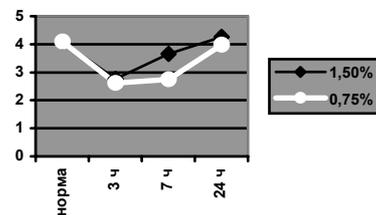


Рис. 1. Содержание АТФ в ткани печени интактных крыс и на разных сроках после кровопотери объемами 1,5% и 0,75% от массы тела

На рис. 1 видно, что содержание АТФ в ткани печени снижается спустя 3 часа после кровопотери и восстанавливается до исходного уровня к 24 часам. При этом через 3 часа после гипоксического воздействия концентрация АТФ независимо от объема кровопотери снижается на довольно близкую величину (32,26% и 36,02% от нормы), спустя 7 часов при более массивной кровопо-

\* ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Институт Медицины, экологии и физической культуры, кафедра физиологии и патофизиологии. Россия, Ульяновск, ул. Ливчака, д.2, тел. (8422) 32-70-71

тере (объемом 1,5%) содержание АТФ значительно выше, чем при меньшей кровопотере (объемом 0,75%).

Уровень активности ЦХО у интактных особей составил  $18,70 \pm 0,56$  мг/г ткани. После кровопотери объемом 1,5% активность фермента составила: спустя 3 часа  $8,33 \pm 0,37$  мг/г, через 7 часов –  $18,68 \pm 1,12$  мг/г, через 24 часа –  $18,57 \pm 1,06$  мг/г. После кровопотери объемом 0,75% на тех же сроках активность ЦХО определялась как  $13,32 \pm 0,80$  мг/г,  $18,51 \pm 1,07$  мг/г и  $18,73 \pm 0,93$  мг/г соответственно (рис.2).

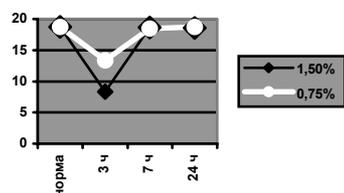


Рис. 2. Уровень активности ЦХО в ткани печени интактных крыс и на разных сроках после кровопотери объемами 1,5% и 0,75% от массы тела

В ходе исследования активности ЦХО выявлено достоверное снижение уровня активности фермента через 3 часа после кровопотери и возвращение к уровню интактных животных через 7 часов. Спустя 24 часа уровень активности ЦХО остается равным уровню интактных животных, независимо от объема кровопотери. Анализ уровня активности ЦХО через 3 часа после кровопотери показывает, что снижение активности фермента коррелирует с объемом кровопотери: при большем объеме потери крови степень снижения активности ЦХО меньше (55,46% при кровопотере 1,5% и 28,74% при объеме 0,75%).

Установлено, что активность СДГ после кровопотери объемом 1,5% составила через 3 часа  $395,0 \pm 51,3$  γ/г, спустя 7 часов –  $325,0 \pm 32,3$  γ/г, через 24 часа –  $371,2 \pm 37,3$  γ/г, что существенно превышает уровень активности фермента у интактных животных ( $250,0 \pm 29,8$  γ/г ткани печени). Активность СДГ при кровопотере объемом 0,75% определялась как  $639,2 \pm 42,7$  γ/г,  $203,9 \pm 26,3$  γ/г и  $411,6 \pm 38,1$  γ/г через 3, 7 и 24 часа соответственно (рис.3).

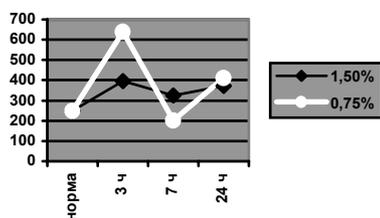


Рис. 3. Уровень активности СДГ в ткани печени интактных крыс и на разных сроках после кровопотери объемами 1,5% и 0,75% от массы тела

На рис. 3 видно, что уровень активности СДГ после кровопотери объемом 1,5% достоверно возрастает спустя 3 и 24 часа на 58,0% и 48,48% соответственно; через 7 часов имеется тенденция к увеличению активности фермента на 30,0% по сравнению с уровнем фермента у интактных животных. В группе животных с кровопотерей 0,75% от массы тела животного через 3 часа после воздействия уровень активности фермента достоверно возрастает через 3 и 24 часа на 155,66% и 64,59% соответственно; спустя 7 часов имеется тенденция к снижению на 18,44% по сравнению с уровнем активности фермента у интактных животных.

При исследовании активности ЛДГ уровень у интактных животных составил  $122,2 \pm 10,35$  усл.ед./г ткани. При кровопотере объемом 1,5% активность фермента через 3, 7 и 24 часа после воздействия составила  $212,0 \pm 32,3$  усл.ед./г,  $129,8 \pm 8,54$  усл.ед./г,  $132,2 \pm 12,06$  усл.ед./г соответственно. После кровопотери объемом 0,75% соответственно указанным сроком активность ЛДГ определялась как  $160,1 \pm 13,63$  усл.ед./г,  $109,5 \pm 10,88$  усл.ед./г,  $203,7 \pm 24,89$  усл.ед./г (рис. 4).

По данным, уровень активности ЛДГ при кровопотере объемом 1,5% растет по отношению к интактным животным. На сроках 7 и 24 часа уровень активности ЛДГ имеет тенденцию к увеличению на 6,22% и 8,18% соответственно. Спустя 3 часа

после кровопотери активность фермента достоверно увеличивается на 73,49%. При кровопотере объемом 0,75% активность фермента изменяется волнообразно. На сроках 3 и 24 часа активность ЛДГ достоверно повышается на 31,01% и 66,69% соответственно. На сроке 7 часов имеется тенденция к спаду активности фермента на 10,39% по отношению к интактным животным.

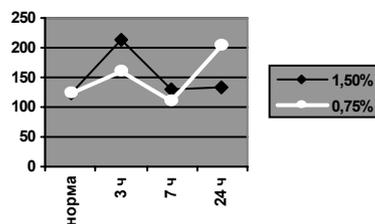


Рис. 4. Уровень активности ЛДГ в ткани печени интактных крыс и на разных сроках после кровопотери объемами 1,5% и 0,75% от массы тела

Полученные биохимические показатели в печени крыс после воздействия острой кровопотери разного объема свидетельствуют о происходящих изменениях метаболических процессов в ткани. Исследуемые ферменты принимают непосредственное участие в клеточном метаболизме кислорода. Нарушение обеспечения клетки кислородом является следствием изменений системного кровообращения, сопровождающих острую потерю крови. Как известно, кислород – конечный акцептор электронов в дыхательной цепи, поэтому недостаток его приводит к уменьшению транспорта электронов и протонов, а следовательно, к рассогласованию субстратного окисления и фосфорилирования. Это приводит к уменьшению энергетического потенциала в ткани, выражающегося снижением концентрации АТФ, то есть эффективность аэробного энергетического обмена понижается [11].

Снижение содержания АТФ в условиях гипоксии показано М. В. Биленко [1]. Восстановление концентрации АТФ спустя 24 часа после кровопотери можно объяснить включением адаптационных механизмов по поддержанию процессов жизнеобеспечения. В связи с тем, что в настоящее время установлено, что АТФ разного происхождения (аэробного или анаэробного) потребляется в различных внутриклеточных процессах, вопрос о том, какие пути синтеза АТФ повреждены, а какие компенсаторно временно усилены или могут быть усилены медикаментозно, приобретает особое значение [1].

Компенсаторную функцию по синтезу дополнительных количеств АТФ в условиях гипоксии берут на себя анаэробные энергопродуцирующие процессы, важнейшим из которых является гликолиз [11]. Усиление гликолиза является частным проявлением компенсаторной перестройки метаболизма, направленным на поддержание уровня энергетического обеспечения клеток в условиях усиления в них АТФ-зависимых процессов. Стимуляция анаэробного гликолиза в печени выступает в роли универсальной реакции метаболизма на стресс [4]. В анаэробном гликолизе важную роль играет ЛДГ. Существует два пути реокисления внемитохондриального НАДН, образующегося на окислительной стадии гликолиза: либо за счет пирувата с образованием лактата при участии внемитохондриальной ЛДГ, либо при участии дыхательной цепи митохондрий (челночный механизм). В анаэробных условиях лактат образуется в клетке вследствие того, что внемитохондриальный НАДН не может быть окислен дыхательной цепью и должен подвергнуться реокислению с участием пирувата. В присутствии кислорода в большинстве клеток реокисление внемитохондриального НАДН должно происходить через дыхательную цепь, так как в обычных условиях лактат не накапливается в клетке. В аэробных условиях лактат может образовываться путем реокисления НАДН пируватом, если не действуют челночные системы, обеспечивающие поступление внемитохондриального НАДН в митохондрии. Накопление лактата способствует активации ЛДГ [7].

В литературе показано увеличение активности ЛДГ в процессе адаптации к гипоксическому воздействию согласуются с литературными [7]. Однако при летальном исходе циркуляторной гипоксии на криостатных срезах гистоэнзиматических реакций

печени людей установлено снижение активности ЛДГ на 15,8% по сравнению с контролем [10]. Фосфорилирование с образованием АТФ происходит в нескольких участках дыхательной цепи, причем одним из важнейших является транспорт электронов через систему цитохромов [5]. Конечным компонентом цепи дыхательных ферментов, переносящим электроны от цитохрома на молекулярный кислород, является ЦХО. ЦХО катализирует более 95% утилизации клеточного кислорода. Уровень активности ЦХО может служить критерием выраженности гипоксии [8]. Согласно литературным данным [5] в печени крыс, погибавших при явлениях быстро наступившей декомпенсации кровообращения после кровопотери, активность ЦХО падала до 73% по сравнению с контрольным уровнем. Однако на ранних сроках после кровопотери (5 минут) активность ЦХО возрастала.

Результаты нашей работы по изучению уровня активности ЦХО частично согласуются с литературными. Выявленное снижение активности фермента через 3 часа после кровопотери и восстановление его активности через 7 часов свидетельствуют о произошедшей адаптации к возникшим условиям. При этом необходимо учитывать, что сильное снижение активности ЦХО наблюдается на терминальной стадии биоэнергетической гипоксии [8], развивающейся в условиях тяжелого и длительного экстремального воздействия с возможным летальным исходом. Одним из вариантов подобного состояния является полное прекращение кровотока в органе. В случае нашего эксперимента доза воздействия на орган не привела к летальному исходу, однако изменения уровня активности ЦХО были близки при разных объемах потери крови.

С дыхательной цепью митохондрий прочно связана СДГ. В опыте добавление СДГ к цитохромным частицам вызывает интенсивное дыхание, что объясняют восстановлением нативной структуры полиферментного комплекса [6]. В [1] также указывается, что при определенных условиях при ишемии в митохондриях наблюдается переход дыхания с НАД-зависимого на СДГ-зависимый путь. Кроме того, СДГ в значительной мере определяет скорость потребления кислорода и образования АТФ в дыхательной цепи. Уровень активности СДГ также может служить критерием оценки выраженности гипоксии [8].

По данным А.П. Довганского (1989) [5], в пределах 4 часов после кровопотери в печени крыс обнаружено возрастание активности СДГ. Рост активности СДГ в эксперименте А.П. Довганский объясняет интенсивностью процессов в печени млекопитающих, значительную роль в скорости потребления кислорода в дыхательной цепи и в адаптации организма к экстремальным воздействиям. В литературе есть опытные данные по двукратному увеличению активности СДГ и ЦХО в печени при кровопотере; усилению окислительных процессов в печени в ближайшие сроки после геморрагии на фоне роста потребления кислорода; нормальной утилизации субстратов митохондриями печени при снижении сопряженности дыхания и фосфорилирования. (Mela, 1971) [14]. Оценка исследования корреляционной зависимости между уровнем ЦХО и СДГ, а также связи активности этих ферментов с содержанием АТФ в органе при разных условиях эксперимента (при n = 12), не обнаружили достоверных взаимосвязей. Результаты исследований свидетельствуют, что наибольшая степень выраженности изменений уровня активности ЦХО, СДГ, ЛДГ и концентрации АТФ в печени наблюдается через 3 часа с момента кровопотери, независимо от ее объема.

При этом снижение содержания АТФ в ткани, а затем восстановление через 24 часа после кровопотери можно объяснить изменениями путей синтеза макроэргических соединений при гипоксии. Так, на раннем сроке эксперимента наблюдается снижение активности ЦХО на фоне возрастания активности СДГ и ЛДГ. К 24 часам после кровопотери происходит адаптация к воздействию и восстановление работы дыхательной цепи, сопровождающееся нормализацией содержания АТФ и сохраняющегося небольшого повышения активности ЛДГ и СДГ по сравнению с контролем. Острая кровопотеря приводит к стадийному изменению параметров метаболизма кислорода разной степени выраженности, в зависимости от степени воздействия.

#### Литература

1. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов.– М., 1989.

2. *Генинг Т.П.* Ферментный спектр сыворотки крови и ткани печени при остром и хроническом токсическом поражении и в условиях стимуляции ее регенерации: Дис...канд.биол.наук.– Семипалатинск, 1980.
3. *Гипоксические, гипоксические и гиперкапнические состояния / Агаджанян Н.А. и др.– М., 2003.*
4. *Давыдов В.В. и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия.– 2005.– № 1.– С.12–14.*
5. *Довганский А.П. и др.* Печень при экстремальных состояниях.– Кишинев, 1989.
6. *Зимакова Н.И., Виноградов А.Д. // Митохондрии. Структура и функции в норме и патологии.– М., 1971.– С.189–195.*
7. *Ксейко Д.А.* Антиоксидантная система печени и эритроцитов при вторичной тканевой гипоксии и в условиях коррекции аскорбиновой кислотой: Дис...канд. биол. наук.– Ульяновск, 2004.
8. *Лукьянова Л.Д. // Вестн. РАМН.– 2000.– № 9.– С.9–12.*
9. *Меньшиков В.М.* Лабораторные методы исследования в клинике.– М., 1987.
10. *Мишнев О.Д. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед.– 1992.– Т. 113, № 4.– С. 435–437.*
11. *Резистентность к гипоксии/ Зиновьев Ю.В. и др.– Красноярск, 1988.*
12. *Руководство к практическим занятиям по биологической химии/ Алейникова Т.Л. и др.– М., 1988.*
13. *Утешев Н.С.и др. // Вестн. хирургии им. Грекова.– 1999.– № 6.– С. 24–27.*
14. *Mela L., Bacalzo L.V., Miller L.D. // Amer. J. Physiol.– 1971.– Vol. 220.– P. 571–577.*
15. *Sapirstein R.A. at al. // Circ.Res.– 1960.– Vol. 8.– P. 135–147.*

#### THE OXIGEN METHABOLISM AND ATP CONCENTRATION IN A LIVER TISSUE AT ACUTE CIRCULATORY HYPOXIA

T.P. GENING, N.N. IVANSKAYA

#### Summary

The dynamics of parameters of oxygen and energy metabolism in a liver tissue of rats is studied on the model of acute circulatory hypoxia at blood loss in volumes of 0,75 % and 1,5 % from the weight of a body. The activity of cytochromoxidase, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase and the concentration of ATP are estimated in dependence on the terms from the moment of experimental influence and a degree of blood loss intensity. It is shown, that the most intensive changes are observed in 3 hours from the moment of the blood loss irrespective of its volume.

**Key words:** cytochromoxidase, succinate



**Генинг Татьяна Петровна**, зав.кафедрой физиологии и патофизиологии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, доктор биологических наук, профессор, академик РАЕН



**Иванская Наталья Николаевна**, аспирант кафедры физиологии и патофизиологии Института медицины, экологии и физкультуры Ульяновского государственного университета, ассистент кафедры химии Ульяновского государственного политехнического университета

УДК 661.847.9

#### ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЦИНКА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.Р. АНТОНОВ, Е.А. ВАСЬКИНА, Ю.Д. ЧЕРНЯКИН\*

**Цель** – анализ уровня Zn в плазме крови больных инфарктом миокарда (ИМ) и в плазме крови и лимфе опытных животных линий Вистар и НИСАГ с экспериментальным ИМ (ЭИМ).

**Методы исследования:** обследовано 30 больных мужчин в острой стадии ИМ в сочетании с АГ, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, контролем для которых служи-

\* Новосибирский госмедуниверситет, г. Новосибирск

ли здоровые доноры. Возраст больных 40–65 лет (в среднем 48,6 лет). По степени тяжести заболевания больные разделились на 2 группы. 1 группа (23 больных) – тяжелые Q-позитивные ИМ, 2 группа (7 больных) – Q-негативные ИМ. Диагноз ИМ устанавливался на основании полного клинического обследования в соответствии с классификацией ВОЗ.

В эксперименте использовались самцы крыс нормотензивной линии Вистар и гипертензивной линии НИСАГ (с наследственной индуцированной стрессом АГ). Использовались крысы в возрасте 2–2,5 месяца массой 200–250 г. Моделирование катехоламинового («метаболического») ИМ проводилось однократным введением адреналина в дозе 0,2 мг на 100 г массы тела. Артериальное давление определялось сфигмографическим методом на хвосте с помощью датчиков давления. Лимфа у крыс забиралась из цистерны Хиля грудного протока. Zn сыворотки крови и лимфы определяли атомно-абсорбционным способом на спектрофотометре Unicam-939. Результаты выражались в мкг/см<sup>3</sup>.

**Результаты:** у больных 2 группы в острой стадии ИМ содержание Zn значительно снижено, что составило 0,63±0,05 мкг/см<sup>3</sup>, в 3,5 раза ниже контрольных показателей (p<0,05). В 1 группе эти показатели еще ниже (0,51±0,04 мкг/см<sup>3</sup>, p<0,05).

У крыс нормотензивной линии Вистар с ЭИМ в сыворотке крови содержание Zn составило 0,062±0,005 мкг/см<sup>3</sup>, что выше контрольных показателей (p<0,05). У крыс линии НИСАГ с ЭИМ содержание Zn составило 0,032±0,003 мкг/см<sup>3</sup>, в 2,4 раза меньше, чем до моделирования ИМ (p<0,05). В лимфе у нормотензивных крыс Вистар с ЭИМ содержание не отличалось от нормальных показателей (0,04±0,001 мкг/см<sup>3</sup>, p>0,05). У крыс гипертензивной линии НИСАГ с ЭИМ в лимфе концентрация Zn в 2 раза превышала цифры, выявленные до моделирования ИМ (0,066±0,001 мкг/см<sup>3</sup>, p<0,05). При оценке плазменно-лимфатического индекса (ПЛИ), который объясняет распределение микроэлементов в системе «кровь – лимфа», получено: у нормотензивных крыс Вистар с ЭИМ ПЛИ повышен в сравнении с контролем в 5 раз. Противоположная картина – у гипертензивных крыс линии НИСАГ, где ПЛИ при моделировании ИМ падает в 4,1 раза.

**Заключение:** у больных в острую стадию ИМ происходит значительное снижение содержания Zn. Степень снижения зависит от тяжести ИМ и наличия АГ. Изменение обмена Zn у лабораторных животных можно считать адекватным аналогичным изменениям у человека. В эксперименте существенное снижение концентрации Zn наблюдались в группе гипертензивных крыс линии НИСАГ и ЭИМ, а у нормотензивных крыс показатели были сравнимы с нормой, что может быть связано с «гипертензивным» действием ионов цинка, благодаря стимуляции депрессорной системы организма, снижающей АД. Кроме этого, через систему перекисного окисления липидов Zn выступает в качестве вазодилатора. Изменения ПЛИ были неоднозначными и даже противоположными у крыс нормотензивной и гипертензивной линий, что свидетельствует о том, что у гипертензивных крыс преобладает лимфатический пул Zn, и при ИМ лимфатическая система является донором микроэлементов, в частности Zn. Гипоцинкемия у больных ИМ, особенно в сочетании с АГ, является неблагоприятным признаком, что требует коррекции.

от изменений, вызванных инфарктом миокарда, гипертрофией желудочков сердца и блокадами проведения возбуждения.

**Цель исследований** – выработка неинвазивной методики топической локализации ДПП при синдроме WPW по ВЭКГ для повышения эффективности хирургического лечения.

При возбуждении миокарда возникает переменное электрическое поле, характеризующееся интегральным электрическим вектором сердца (ИЭВС), конец которого в течение кардицикла описывает в пространстве сложную кривую – в общем случае тройную векторную петлю, которая регистрируется с помощью векторкардиографа [2, 3]. Методика ВЭКГ благодаря возможности пространственной визуализации ИЭВС позволяет оценить его величину и локализацию в пространстве в различные моменты электрической систолы желудочков. Дельта-волна, возникающая на линиях стандартных отведений ЭКГ-12 при синдроме WPW, с точки зрения дипольной теории сердечного электрогенеза и концепции Гранта – Пенелоца – Транчези о существовании в процессе электрической систолы желудочков трех основных электрических векторов, составляющих ИЭВС (вектора возбуждения межжелудочковой перегородки (1), верхушки и свободных стенок желудочков (2), базальных отделов сердца (3) [1], рис.1), представляет собой не что иное, как проекции дополнительного дельта (Δ)-вектора на стандартные отведения.

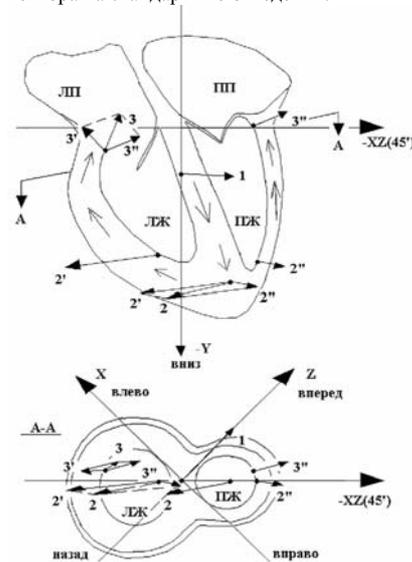


Рис.1. Схема строения сердца в плоскости -XZ (вид сзади; ось XZ расположена под углом 45° к оси X и к оси Z) и в горизонтальной плоскости (вид сверху). ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, А-А плоскость сечения.

Начало, направление и локализация Δ-вектора зависят от анатомического расположения участка преэкситации, что указывает на локализацию дополнительного предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС). Таким образом, ВЭКГ, зарегистрированные при синдроме WPW, представляют собой результат сложения Δ-вектора с ИЭВС. Общая методика регистрации ВЭКГ изложена в [4]. После обработки и визуализации сигнала, получаются проекции ИЭВС на фронтальную, горизонтальную и сагитальную плоскости и в пространстве – плоскостные ВЭКГ и 3D-форма, соответственно. Выделяются векторные петли, возникающие при деполяризации предсердий (P), желудочков (QRS) и реполяризации (принятая в настоящее время интерпретация) желудочков (T). Далее проводится анализ векторной петли QRS. Анализируются величины, динамика и локализации в пространстве результирующего ИЭВС и Δ-вектора, возникающего при функционировании ДПЖС. Анализ проводится в соответствии с упомянутыми выше дипольной теорией сердечного электрогенеза и концепцией Гранта – Пенелоца – Транчези. Выявляются типичные изменения траектории петли QRS, возникающие при функционирующем ДПЖС, определяется область преэкситации и формулируется заключение.

Векторный анализ петли QRS ведется следующим образом.

УДК 616.12-073.97

НОВЫЙ МЕТОД ЛОКАЛИЗАЦИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ СИНДРОМЕ ВОЛЬФА – ПАРКИНСОНА – УАЙТА

В.Н. БАКУЦКИЙ\*, А.Н. ВОЛОБУЕВ\*, М.Е. ЗЕМЛЯНОВА\*\*

Известны методы диагностики дополнительных проводящих путей (ДПП) при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) по вектор- (ВЭКГ) и электрокардиограмме (ЭКГ) [1]. Общим слабым местом используемых в настоящее время для этой цели неинвазивных методик является невозможность получения информации для топической локализации ДПП. Имеющиеся методики позволяют лишь диагностировать синдром WPW и дифференцировать изменения, возникающие при этом синдроме,

\* Кафедра медицинской и биологической физики, Самарского государственного медицинского университета  
 \*\* Самарский областной кардиодиспансер, Самара

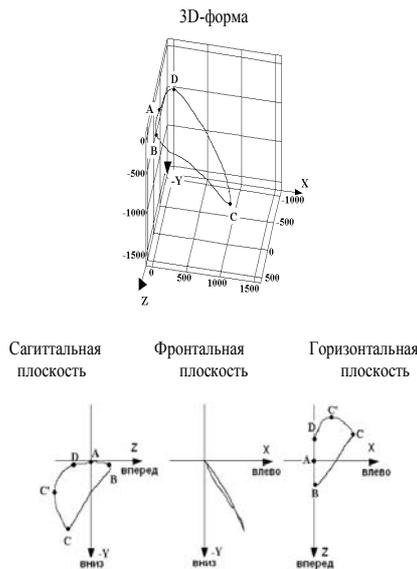


Рис. 2. (Женщина, 26 лет.) Вектор-электрокардиограмма нормы (в пространстве (3D-форма) и в проекциях на стандартные плоскости). X, Y, Z – оси координат. Масштаб в микровольтах.

На рис.2 представлены петля QRS в пространстве и ее проекции в стандартных фронтальной, горизонтальной и сагиттальной плоскостях, которые наблюдаются при распространении возбуждения по желудочкам в норме. Ход развития петли QRS – по часовой стрелке в сагиттальной плоскости и против часовой стрелки в горизонтальной плоскости. Во фронтальной плоскости петля QRS для поставленной цели малоинформативна. Петля отклонена назад, влево и вниз. Делим петлю QRS на четыре условных участка точками A, B, C, (C'), D. На каждом участке можно отметить преобладание возбуждения в определенных анатомических областях левого и правого желудочков. На рис.1 показана схема анатомической локализации вышеуказанных векторов. Для удобства и наглядности проведения векторного анализа, схема строения сердца представлена в горизонтальной плоскости и в плоскости -XZ, составляющей угол в 45° с фронтальной плоскостью. Участок AB на данной ВЭКГ отражает локализацию и направление в пространстве вектора 1, который возникает в средней части левой перегородочной поверхности и направлен к основанию передней папиллярной мышцы правого желудочка, ориентирован вперед, вверх или вниз (в зависимости от положения сердца). На представленной схеме вектор 1 направлен несколько вниз и строго вперед по оси Z, что обусловлено анатомическим расположением сердца в грудной полости. Затем вектор 1 при своем развитии начинает отклоняться вниз, влево и назад и постепенно переходит в вектор 2. Этот процесс отражает участок BC на ВЭКГ, который обусловлен распространением возбуждения по нижней трети межжелудочковой перегородки с захватом верхушки сердца. В дальнейшем происходит переход возбуждения на свободные стенки желудочков: левого и правого с формированием векторов 2' и 2'', соответственно. Так как масса миокарда левого желудочка больше массы миокарда правого желудочка, то при распространении возбуждения на стенки желудочков преобладают потенциалы левого желудочка. Этим фактом объясняется локализация в пространстве вектора 2, который, являясь результирующим при сложении векторов 2' и 2'', ориентируется в пространстве влево, назад и вниз (участок CC').

Участки C'D и DA характеризуют локализацию в пространстве вектора 3. Данный вектор, обусловленный возбуждением базальных отделов левого (3') и правого (3'') желудочков, является результатом сложения векторов 3' и 3''. Он поворачивается вправо, вверх и вперед до окончания цикла возбуждения.

На рис.3 представлена типичная пространственная ВЭКГ (3D-форма) и ее проекции на плоскости при левом верхнебоковом ДПЖС (диагноз окончательно подтвержден результатами последовавшего хирургического вмешательства), который, располагаясь между левым предсердием и левым желудочком, приводит к преждевременному возбуждению базального участка

верхнебоковой стенки левого желудочка. Ход развития петли QRS – по часовой стрелке в сагиттальной плоскости и против часовой стрелки в горизонтальной плоскости. Петля смещена по сравнению с нормой вперед, влево и вниз.

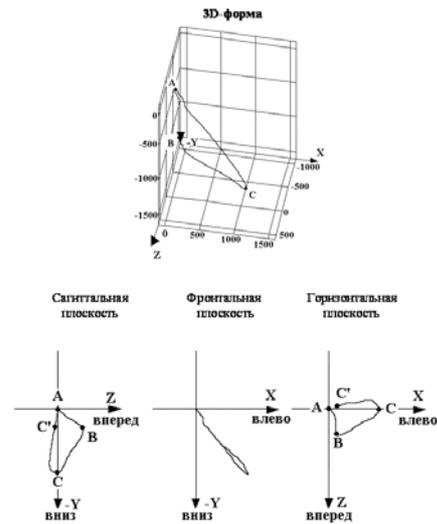


Рис.3. (Женщина, 18 лет. Сопутствующих заболеваний нет.) Вектор-электрокардиограмма при левой верхнебоковой локализации дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

Петля QRS разделена на характерные участки AB, BC, CC', C'A. Схема строения сердца с проведенным векторным анализом представлена на рис.4. На схеме ДПЖС отмечен жирной линией в плоскости -XZ и точкой – в горизонтальной плоскости. В анализе использовались аналогичные схемы и в других плоскостях.

На ВЭКГ в сагиттальной плоскости, по сравнению с нормой, наблюдается смещение участка AB несколько книзу. Данное изменение можно объяснить следующими особенностями распространения возбуждения по миокарду желудочков. Вследствие преэкситации за счет ДПЖС базального участка верхнебоковой стенки левого желудочка возникают дополнительные векторы. Обозначим их: 1Δ' – вектор, обусловленный распространением возбуждения на нижнебоковую область левого желудочка, 1Δ'' – вектор, возникающий за счет распространения возбуждения на парасептальную область левого желудочка. При сложении векторов формируется результирующий вектор 1Δ, который ориентирован вниз, влево и вперед (рис.4).

Практически одновременно с процессом формирования Δ-вектора, происходит распространение возбуждения по проводящей системе сердца с образованием вектора 1. В результате сложения вектора 1Δ и вектора 1 формируется результирующий вектор 1'Δ. Его локализация в пространстве наглядно отражена участком AB петли QRS в сагиттальной и горизонтальной плоскостях. Изменение локализации участка AB по сравнению с нормой обусловлено взаимодействием волн возбуждения, возникающих в сердце, включая и функционирующее ДПЖС, в начале процесса деполяризации.

Следующий участок BC отражает преобладающие потенциалы вектора 2. Несмотря на его незначительное смещение вперед в сагиттальной и горизонтальной плоскостях, он существенно не отличается от такового в норме. Его локализация в пространстве обусловлена взаимодействием волн возбуждения. При учете скорости распространения возбуждения вдоль и поперек мышечных волокон, становится ясно, что за одно и то же время при распространении возбуждения по проводящей системе сердца и миокарду в процесс деполяризации вовлекается больше анатомических структур сердца, а именно – нижняя треть межжелудочковой перегородки и верхушка, по сравнению с участком возбуждения стенки левого желудочка за счет дополнительного проводящего пути. Следовательно, потенциалы вектора 2 по величине будут преобладать над потенциалами Δ-вектора. Несмотря на столь выраженное преобладание вектора 2, Δ-вектор не

угасает и продолжает влиять на локализацию в пространстве ИЭВС. Волна возбуждения, формирующая Δ-вектор, продолжает распространяться по стенке левого желудочка до тех пор, пока не произойдет ее взаимодействие со встречной волной возбуждения, распространяющейся по проводящей системе сердца и миокарду.

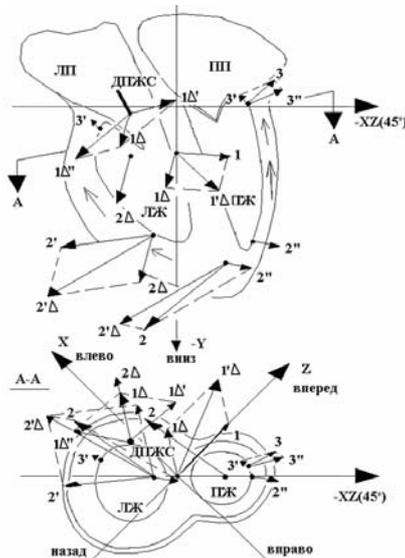


Рис. 4. Схема строения сердца в плоскости -XZ (вид сзади; ось XZ расположена под углом 45° к оси X и к оси Z) и в горизонтальной плоскости (вид сверху). ДПЖС – дополнительное предсердно-желудочковое соединение.

Локализация участка петли QRS вблизи точки С отражает продолжение процесса взаимодействий волн возбуждения в стенке левого желудочка. На ВЭКГ в сагиттальной и горизонтальной плоскостях участок вблизи точки С, по сравнению с нормой, смещен вперед и влево. Данные изменения обусловлены следующим. В результате распространения возбуждения, обусловленного функционированием ДПЖС, в стенке левого желудочка вектор 1Δ, нарастая, переходит в вектор 2Δ, который ориентирован вниз, вперед. Одновременно с ним в результате перехода возбуждения с верхушки сердца на стенки левого и правого желудочков в норме формируются еще два вектора: 2' – в левом желудочке и 2'' – в правом желудочке. Однако в данном случае на локализацию в пространстве вектора 2' оказывает влияние вектор 2Δ, существующий в том же желудочке. При сложении 2' и 2Δ получаем результирующий вектор 2'Δ, который по сравнению с вектором 2' вначале более резко опускается книзу, но в целом оказывается ослаблен, особенно в развитии назад, вследствие взаимной компенсации волн возбуждения. При дальнейшем сложении векторов 2'Δ и 2'', получаем результирующий вектор 2 (рис.4). Его формирование и локализацию в пространстве в различные моменты времени отражают участки ВС и СС' петли QRS в сагиттальной и горизонтальной плоскостях. При распространении возбуждения по миокарду желудочков в норме, по принятой концепции, должен формироваться вектор 3. Однако, к моменту перехода возбуждения со свободных стенок желудочков на их базальные отделы часть базального участка более мощного левого желудочка уже возбудилась, поэтому вектор 3' при данной локализации ДПЖС значительно ослаблен. Вектор 3'', обусловленный возбуждением базальных отделов правого желудочка, не отличается от такового в норме. При сложении векторов 3' и 3'' формируется результирующий базальный вектор 3, который в данном случае изменил свое направление в сторону правого желудочка (рис.3). Участок С'А на ВЭКГ в сагиттальной и горизонтальной плоскостях смещается при этом вперед и в сторону правого желудочка.

По выявленным отклонениям от нормы, а именно по смещению участков АВ вниз и СА вперед, делается вывод, что ДПЖС локализуется в верхнебоковой области левого желудочка.

Результат пространственной ВЭКГ анатомически достаточно наглядно отражает процессы деполяризации миокарда при синдроме WPW, что приводит к возможности повышения точности топической диагностики ДПП. Наиболее информативными

для локализации ДПЖС являются характер и степень начального отклонения векторной петли QRS в горизонтальной и сагиттальной плоскостях. С помощью предложенного метода векторного анализа можно определить локализацию ДПЖС на дооперационном этапе с точностью >95% (по результатам операций), тем самым снизить риск осложнений за счет снижения времени операции, длительности флюороскопии и анестезии, что повышает эффективность оперативного лечения. Полученные с помощью ВЭКГ данные о локализации ДПЖС сравнимы по точности с результатами используемого ныне инвазивного метода эндокардиального электрофизиологического исследования [1] (как правило, тяжело переносимого больными), а иногда (при определенной геометрии ДПЖС) и превосходят их. К настоящему времени методика и результаты исследований нашли практическое применение в Самарском областном кардиологическом диспансере.

Литература

1. Долобчан З.Л. Основы клинической электрофизиологии и биофизики.– М., Медицина, 1968.– С. 101–367.
2. Бакуцкий В.Н.и др. // Кардиология.– 2003.– № 4.– С. 52–54.
3. Гаджаева Ф.У. и др. Электрокардиографические системы отведений.– Тула: НИИ НМП.– 1996.– С. 116.
4. Бакуцкий В.Н. и др. // Мед. физика.– 2005.– № 1 (25).– С. 29–34.

THE NEW METHOD OF LOCALIZATION THE ADDITIONAL CONDUCTING WAYS AT VOLF – PARKINSON – WAIT SYNDROME

V.N.BAKUTSKIY, A.N.VOLOBUEV, M.E. ZEMLANOVA

Summary

It is offered new noninvasive method of localization of additional conducting ways ventricular hearts at syndrome WPW in which the detailed analysis spatial a vector - electrocardiography is used. Accuracy of a method - more than 95 %. In result and beam loading time of operation and, accordingly, time of anesthesia is reduced to the patient.

**Key words:** syndrome WPW, a vector-electrocardiography

УДК 502+519.6

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИНЕРГЕТИКИ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К РЕАЛИЗАЦИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ

Ю.А. ЛУЦЕНКО\*

Достаточно условно назовем электромагнитной физиотерапией процедуры, включающие в себя КВЧ-терапию, магнитотерапию, включая вихревую магнито- [1], лазеротерапию. Эту группу терапевтических процедур объединяет тот фактор, что эндогенными агентами воздействия на организм являются низкоинтенсивные электромагнитные поля (ЭМП) [2].

Используемые в терапии поля по своим характеристикам (частота, мощность, поляризация, киральность и пр.) отличаются от природных ЭМП, в процессе эволюции ставших имманентными процессам жизнедеятельности. Поэтому с осознанием этого факта в последние десять лет [1, 2] внимание разработчиков соответствующих процедур и обеспечивающей их аппаратуры привлечено не только к достижению терапевтического эффекта, но во многом к минимизации патогенных воздействий:

$$\text{Max}\{\text{Ter}\} \gg \text{min}\{\text{Pat}\} \quad (1)$$

Однако неравенство (1) является лишь желательным условием, но не строгим законом. Последний – в самой общей форме – имеет вид:

$$F = \text{opt}\{\text{max}\{\text{Ter}\}; \text{min}\{\text{Pat}\}\} \quad (2)$$

\*Тульская обл., Новомосковский институт Российского химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева, кафедра электротехники

где  $opt$  – оператор функциональной оптимизации, а  $F$  – регулирующая функция, в данном случае – общесистемный закон распределения. Известен такой закон [3], согласно которому в любой сложной, целостной и устойчивой системе все возможные варианты оптимизации  $opt$  подчиняются гиперболическому ранговому распределению [4], то есть закон  $F(2)$  действителен в функциональном пространстве геометрии Лобачевского (гиперболической геометрии). Заметим, что такой закон в зависимости от конкретной области применения – имеет различные названия, например, в экономике – закон Парето и т.п. Геометрическая иллюстрация закона  $F(2)$  такова: площадь под гиперболой динамически изменяется при стабильности формы гиперболы.

Справедлива лемма:

**Лемма 1.** *Процесс оптимизации биотехнической системы электромагнитной терапии подчиняется общесистемному гиперболическому ранговому распределению (2), что позволяет, в принципе, минимизировать  $\min[Pat]$  патологические сопутствующие эффекты.*

**Выводы:** из леммы 1 достоверно следует: минимизация  $\min[Pat]$  пропорциональна уменьшению интенсивности воздействующего на организм ЭМП и приближению его характеристик ( $P, f, \Omega_{\text{мод}}, \chi, Pol \dots$ ), где  $P$  – мощность,  $f$  – частота,  $\Omega_{\text{мод}}$  – частота модуляции,  $\chi$  – киральность (см. [1]),  $Pol$  – поляризация, к характеристикам естественных ЭМП, имманентных процессам жизнедеятельности. Это самоочевидно вытекает из предыдущих рассуждений и не требует отдельного доказательства. Единственное уточнение: живой организм есть устойчивая система, но в варианте «устойчивого равновесия» – по Э.Бауэру [5], что не изменяет сущности действия гиперболического закона. Сформулированный выше принцип относится к области действия законов синергетики, то есть науки о самоорганизации, изучающей самоорганизующиеся системы, наиболее яркими (и наиболее сложными) представителями которых являются живые организмы.

Справедлива

**Лемма 2.** *Биотехническая система электромагнитной терапии, включающая в себя контур «организм – излучающая аппаратура», замкнутый по системе обратных связей (ОС), является самоорганизующейся (синергетичной), то есть открытой, устойчиво неравновесной и нелинейной – на рабочем участке квазилинейной.*

**Выводы:** спроектированная таким образом биотехническая система (лемма 2) является оптимальной и характеризуется тем, что в ней действует процесс самоизменения ее структуры, направленный на увеличение степени организации, векторизованной на переход от хаоса к упорядочению. Выходя из содержания лемм 1 и 2, можно сформулировать основные принципы организации синергетических биотехнических систем электромагнитной терапии, воспользовавшись общей классификацией [3]:

1. Движение от первоначального хаоса к упорядочению, то есть автоматический поиск наиболее устойчивого режима работы биотехнического контура.

2. Структура системы задается «изнутри», то есть ее функционирование не определяется факторами, внешними по отношению к биотехнической системе; оператор же выполняет только функции контроля.

3. Функционирование биотехнической системы не определяется начальными условиями; это противоречит самому определению самоорганизующейся системы.

4. Устойчивая работа системы не требует притока (оттока) энтропии извне, только затрат не векторизованной энергии.

5. Самоорганизация биотехнической системы адекватна увеличению ее разнообразия, конфигурационной свободы; при этом система характеризуется избыточной информацией и поглощением (преобразованием) свободной энергии.

6. Синергетическая система характеризуется повышением функциональности при кооперативности процессов. Для биотехнических систем электромагнитной терапии это проявляется в части повышения терапевтической эффективности при расширении диапазона варьирования характеристик воздействующего ЭМП.

7. Синергетическая биотехническая система требует постоянного совершенствования, иначе неизбежна ее деградация, понимаемая как отставание ее возможностей от уровня развития научного знания, в частности, в физиологии, биофизике, биохимии, медицинском приборостроении.

8. Из утверждения предыдущего пункта следует выполнение для синергетических систем известного в философии закона Спенсера: сложность системы уравнивает сложность среды.

Кроме названных принципов действуют и другие, сравнительно просто раскрываемые для конкретики биотехнических систем электромагнитной терапии: самоорганизация исполняется скачкообразно; для синергетических систем выполняется закон постоянства суммы энтропии ( $S$ ) и информации ( $I$ ):  $S+I=Const$ ; в самоорганизующихся системах информационное ( $I$ ) действие превышает энергетическое ( $E$ ):  $I \gg E$ ; соотношение степени порядка и хаоса в синергетической системе подчиняется гармоническому закону; малые флуктуации в самоорганизующейся системе могут в определенных ситуациях усиливаться и «руководить» системой (принцип И.Пригожина); самоорганизация возникает только при нарушении симметрии процесса и/или среды.

**Заключение.** Современный этап использования ЭМП в терапевтических целях характеризуется реализацией синергетического принципа при организации соответствующих биотехнических систем. Последний имеет многоступенчатую иерархическую организацию, а соблюдение его при проектировании биотехнического контура позволяет одновременно повысить эффективность терапевтического действия и минимизировать побочные патогенные эффекты.

#### Литература

1. *Архипов М.Е. и др.* Киральная асимметрия биоорганического мира: Теория, эксперимент. – Тула: Тульский полиграфист, 2002. – 242 с.
2. *Нефедов Е.И. и др.* Взаимодействие физических полей с биологическими объектами / Под ред. Е.И.Нефедова и А.А.Хадарцева. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2005. – 344 с.
3. *Селезнев Г.Д.* // Экология. Экологическое образование. Нелинейное мышление: Сб. тр. III Межд. конф. – Воронеж, 1997. – С. 217–223.
4. *Мацуо Комацу.* Многообразие геометрии / Пер. с япон. – М.: Знание, 1981. – 208 с.
5. *Бауэр Э.С.* Теоретическая биология. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2001. – 280 с.

УДК 614.89+314.18

#### СХЕМО-КОНСТРУКТОРСКИЕ РЕШЕНИЯ БАЗОВЫХ ГЕНЕРАТОРНЫХ МОДУЛЕЙ ДЛЯ СИНЕРГЕТИЧЕСКИХ БИОТЕХНИЧЕСКИХ СИСТЕМ КВЧ-ТЕРАПИИ

Ю.А.ЛУЦЕНКО\*

При проектировании биотехнических систем КВЧ-терапии, работающих на основе синергетических принципов, то есть принципов самоорганизации, возникает ряд специфических требований [1–3], связанных с многофункциональностью таких систем. Особенно это относится к базовым генераторным модулям (БГМ), т.к. именно они задают исходные параметры электромагнитного излучения (ЭМИ) КВЧ-диапазона, воздействующего на организм пациента. В первую очередь это относится к мере когерентности ЭМИ КВЧ, генерируемого БГМ. По базовым концепциям взаимодействия низкоинтенсивного ЭМИ с организмом, воздействующие поля должны обладать очень высокой когерентностью [1, 3]. А собственно мера когерентности оценивается, как правило, по уровню амплитудно- и частотномодулированных (АМ и ЧМ) шумов, но к настоящему времени количественно не определена. Поэтому при разработке синергетических биотехнических контуров следует исходить из соображений компромисса между терапевтической эффективностью и стоимостными показателями проектирования и серийного изготовления соответствующей аппаратуры.

Вторым требованием к БГМ является его стабильность. А когерентность и стабильность в полупроводниковых БГМ обеспечиваются высокой собственной добротностью колебательной системы генератора КВЧ [2]. Наиболее эффективное решение

\* Тульская обл., Новомосковский институт Российского химико-технологического ун-та им. Д.И.Менделеева, кафедра электротехники

последней задачи – реализация в колебательной системе БГМ большой (по модулю) положительной реактивности, образующей короткозамкнутым (КЗ) отрезком коаксиальной линии, встроенной в волноводный резонатор и заполненный ферритом [3].

Другой момент – использование МЭП-диода [2], работающего на участке отрицательной проводимости. Выбор именно МЭП-диода в качестве генерирующего элемента объясняется тем, что его импеданс имеет емкостный характер, что позволяет стабилизировать рабочую точку. Одновременно повышение эксплуатационной надежности и расширения частотного диапазона  $\Delta\omega$  генерации обеспечивается при повышении добротности контура усилением контролирующего влияния КВЧ-поля на доменную неустойчивость в МЭМ-диоде. Определенные требования предъявляются и к пассивным конструктивным элементам БГМ. Техничко-экономическая эффективность БГМ обеспечивается его хорошими эксплуатационными характеристиками; последние, в свою очередь, обусловлены простотой конструкции, расширенным частотным диапазоном  $\Delta\omega_{\text{раб.}}$ , возможностью магнитного управления частотой генерации, надежностью и пр. По сравнению с традиционными методами повышения частотной стабильности, например, применением стабилитронных схем, предлагаемое схемно-конструкторское решение технологичнее и экономичнее.

Испытания макетного образца БГМ показали существенное снижение АМ- и ЧМ-шумов на малых отстройках от несущей частоты  $\omega_0 \pm \Delta\omega$  по сравнению с обычными КВЧ-модулями. В диапазоне частот 37...41,5 ГГц уровень ЧМ-шумов составил 55...50 дБ/Гц на отстройках 5 кГц от  $f_0$ , что существенно ниже, чем аналогичные показатели для серийных измерительных генераторов Г4-141 и Г4-142, широко используемых в медико-биологических исследованиях, в КВЧ-терапии при клинических экспериментах.

Еще раз подчеркнем особенность БГМ: магнитное управление частотой генерации ЭМИ КВЧ. При этом колебательная система реализуется значительно более простой по сравнению с обычными системами на варикапах; в последнем случае велика роль паразитных параметров корпуса. Использование же феррита приводит к снижению числа резонансных частот  $\omega_{\text{рез}}$ , разрежению спектра  $S(\omega)$ , повышению устойчивости автоколебательного режима при вариациях нагрузки иных условий эксплуатации – с точки зрения возможных перескоков частоты.

Конструкция разработанного БГМ явилась основой аппарата КВЧ-терапии, используемого в синергетическом биотехническом контуре при лечении стоматологических заболеваний [1]. Предусмотренная в конструкции БГМ возможность магнитного управления частотой ЭМИ КВЧ без срывов генерации и перескоков частот  $\omega_1 \rightarrow \omega_2$  позволяет решить простыми средствами такую насущную для КВЧ-терапии с фиксированной частотой излучения задачу, как регуляция психофизиологического состояния пациента. Это достигается режимом аperiodической комбинированной АМ-ЧМ-модуляции ЭМИ КВЧ:

$$M \sin \omega t \rightarrow \sin(\omega t) \rightarrow \dots$$

Для задач активации и мобилизации защитных сил организма используется режим модуляции, при котором обеспечивается плавная линейная девиация частоты  $\Delta\omega/\Delta t$  в начале и в конце радиоимпульса при неизменной частоте  $\omega_{\text{раб}} = \text{const}(t)$  в его центральной части; имеется в виду режим импульсной АМ-модуляции: меандр с частотой повторения  $f_c = 0,8 \dots 100$  Гц.

Примерно такой же эффект достигается при использовании экспоненциально  $A \exp[f_c(t)]$  нарастающей девиации частоты в начальной части радиоимпульса и резкого изменения этого параметра в конечной части импульса (задний фронт). С позиций синергетики отметим: экспоненциальный закон эндогенного воздействия на организм является наиболее адекватным для адаптации биосистемы. Для задач психофизиологического «успокоения» характер девиации  $\Delta\omega/\Delta t$  частоты должен быть иным, а именно: быстра девиация в начале радиоимпульса и экспоненциальный задний фронт. Механизм магнитного управления частотой наиболее просто решает перечисленные задачи. И еще отметим один методический момент. Оптимальной считается ситуация, когда спектральный состав ЭМИ КВЧ адекватен полям в биологических активных точках (БАТ) организма человека, что является непременным условием реализации синергетического коммуникационно-информационного механизма терапевтического воздействия ЭМИ КВЧ. Заметим, что кроме обоснованных в

КВЧ-терапии «терапевтических частот» [1, 3], экспериментально установлена эмиссионная способность БАТ и рефлексогенных зон (РГЗ) Подшибякина и Захарьина – Гада на частотах 120, 170, 330 и 400 ГГц [1], что соответствует полосам непрозрачности атмосферы. Это означает, что чувствительность организма к ЭМИ в этих диапазонах очень высока, то есть эти частоты потенциально эффективны для терапии. Отсюда и задача получения технического решения высококогерентной синергетической КВЧ-аппаратуры на частотах непрозрачности.

**Заключение.** Повышение эффективности КВЧ-терапии напрямую связано с разработкой методов проектирования высококогерентной маломощной аппаратуры, работающей в режиме комплексной АМ-ЧМ-модуляции и изменения поляризации (киральности) в различных, в том числе и коротковолновой, частях КВЧ-диапазона. При этом все изменения рабочих параметров – частоты, модуляции, поляризации и пр. – должны выполняться в автоматическом режиме, которым управляет биотехнический контур, замкнутый по системе обратных связей от пациента (с датчиков) к аппаратуре ЭМИ КВЧ. Это есть первое и основное условие реализации принципов синергетики. Еще отметим важный вопрос об элементной базе БГМ ЭМИ КВЧ. Традиционно используемыми в генераторах ЭМИ КВЧ малой мощности (КВЧ-терапии) активными элементами являются полупроводниковые диоды с междолинным переносом электронов (МЭП-диоды или диоды Ганна), а также лавинно-пролетные диоды (ЛПД). Эти элементы являются пролетными приборами, то есть связь между генерируемой мощностью  $P_e$  и частотой генерации  $f_0$  выражается через каноническое соотношение [2]:  $P_e f_0^2 = \text{const}$ . Поэтому с ростом частоты величина генерируемой мощности резко падает. Поэтому при проектировании БГМ, работающих на частотах свыше 40...50 ГГц, наиболее целесообразным является генерация на более низких частотах с последующим удвоением частоты; наиболее эффективны здесь конструкции умножителей на запрелетных волноводах [1, 3], что позволяет обойти реальный вопрос с отсутствием серийно выпускаемой высокочастотной элементной базы.

#### Литература

1. Ю.А. Луценко и др. Электромагнитная терапия в стоматологии / Под ред. Т.И.Субботиной, А.А.Яшина.– Тула: ТулГУ, 2002.– 228 с.
2. Костылев С. и др. Полупроводники с объемной отрицательной проводимостью в СВЧ-полях.– Киев: Наукова думка, 1987.– 144 с.
3. Архипов М.Е. и др. // Физика волновых процессов и радиотехнические системы.– 1999.– Т. 2, № 3–4.– С. 56–68.

УДК 611-18.1; 576.3/7:611-013.11

#### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕПАТОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ – НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Д.В. ИВАНОВ, А.И. РЯЗАНОВ, А.А. ХАДАРЦЕВ\*

Интерес к клеточным технологиям в лечении заболеваний печени постоянно нарастает, что в первую очередь связано с нехваткой донорских органов (не только за рубежом, но и в России). В России с 2003 года продолжается судебный процесс над врачами-трансплантологами, который практически свел к нулю число трансплантаций органов. Трансплантация гепатоцитов (ГЦ) или гепатоцитоподобных клеток в клинику может стать альтернативой ортотопической трансплантации печени при острой печеночной недостаточности, наследственных метаболических заболеваниях печени и на последних стадиях цирроза печени. Концепция клеточной терапии заболеваний печени широко известна, но применение ее для лечения ограничено. Ведутся дискуссии о значимости клинических и экспериментальных данных по трансплантации ГЦ, о роли стволовых клеток в восстановлении ткани печени.

\* ГУП ТО НИИ новых медицинских технологий

**Цель обзора** – обобщение имеющихся результатов применения трансплантации ГЦ в лечении заболеваний печени и определить его дальнейшие перспективы.

**Введение.** Трансплантация ГЦ может явиться своеобразным «мостом» для пациентов ожидающих трансплантацию печени [7, 69], влиять на уменьшение смертности при острой печеночной недостаточности [18, 58] и результаты лечения метаболических болезней печени [3, 16, 19, 22, 29–30, 47–48, 66–67, 69]. В отличие от трансплантации целого органа клеточная терапия является менее инвазивной и может повторяться неоднократно. Ограничение применения трансплантации ГЦ обусловлено нехваткой жизнеспособных клеток. Имеются как минимум два доступных источника получения клеток, нужных для трансплантации: гепатоцитоподобные клетки, полученные из стволовых и клеток-предшественников, или реплицированные линии гепатоцитов [36] и гепатоцитоподобные клетки из внепеченочных стволовых и прогениторных клеток. Это открывает новые возможности клеточной терапии, т.к. некоторые типы стволовых клеток пролиферируют *in vitro*, что обеспечит создание ГЦ или клеток-предшественников для трансплантации. Широкая доступность человеческих ГЦ открывает новые перспективы лечения заболеваний печени [60, 68].

Какие заболевания печени являются первостепенными для применения клеточных технологий?

**Острая печеночная недостаточность (ОПН)** из-за стремительного ухудшения функции печени ведет к высокой смертности. Вирусный гепатит, идиосинкразия (лекарства, ацетаминофен – парацетамол), отравление грибами – частые причины ОПН. Печеночная энцефалопатия, отек головного мозга, коагулопатия, септицемия и полиорганная недостаточность являются важными звеньями патогенеза ОПН [44, 61]. Клеточная терапия при этом должна обеспечивать нормализацию функций печени, влияя на метаболизм токсинов, секрецию протеинов (альбумина) и стабилизацию гемодинамических параметров. В ряде исследований аллогенные гепатоциты, полученные из трупной печени, вводились через селезеночную артерию или портальную вену [53, 69, 7], после чего отмечалось улучшение клиники печеночной энцефалопатии, нормализация протромбинового индекса. Благодаря большой вместимости и доступности перитонеальной полости интраперитонеальное введение гепатоцитов может стать альтернативной стратегией лечения до начала спонтанной регенерации печени. У ряда пациентов с ОПН и энцефалопатией 3 стадии фетальные ГЦ вводились в перитонеальную полость, отмечено достоверное улучшение частоты выживания по сравнению с контрольной группой [26]. Так как ГЦ в перитонеальной полости имеют ограниченный срок жизни, альтернативой простого введения может служить введение на носителях. Опыты на крысах показали достоверное улучшение выживаемости ГЦ, введенных на носителях [14], а трансплантация ГЦ без носителей не улучшила их выживаемость. Эта терапия ОПН ограничена из-за разнообразия этиологии, успехов комплексного поддерживающего лечения и восстановления (саморегенерации) печени.

**Наследственные метаболические заболевания печени (МЗП)** менее изменчивы и протекают более мягко. Объективные параметры (желчные кислоты, факторы свертывания крови и т.д.) четко контролируются, обеспечивая оценку корректности лечения. Но при этих заболеваниях редко возникают ургентные состояния, часто эффективна обычная терапия, поэтому потенциальный успех должен быть взвешен, чтобы избежать таких осложнений как иммуносупрессия, эмболизация легочных артерий ГЦ, сепсис, гемодинамические нарушения. Результаты трансплантации ГЦ для большинства МЗП весьма обнадеживающие [8]. Например, описана отличная эффективность метода при синдроме Криглер – Найяра I типа – наследственного заболевания по рецессивному типу, характеризующегося тяжелой гипербилирубинемией. Введением ГЦ через портальную вену удалось частично компенсировать уровень билирубина в крови более чем на 11 месяцев [19]. Похожие результаты получены в лечении 9-летнего мальчика, которому вводились ГЦ в количестве  $7,5 \times 10^9$  через портальную вену, что позволило добиться уменьшения уровня билирубина с  $530 \pm 38$  до  $359 \pm 46$  мкмоль/л [3]. Hughes R.D. et al. [30] опубликовали данные о снижении на 40% уровня билирубина после применения трансплантации ГЦ у пациента с синдромом Криглер – Найяра I типа. Хотя все эти данные демонстрируют эффективность и безопасность, единичное введение оказалось недостаточным для коррекции симптоматики болезни.

Обнадеживающие результаты получены у 47-летней пациентки, страдающей от гликогеноза I типа (Гирке-ван-Кревельда синдром) – заболевания, передающегося по аутосомно-доминантному типу, с избыточным содержанием гликогена из-за недостаточности глюкозо-6-фосфата, что ведет к увеличению печени и почек [48]. Ей были введены ГЦ через портальную вену в количестве  $2 \times 10^9$ . Обследование через 9 мес. показало, что метаболические показатели достоверно улучшились.

4-летней девочке с врожденным нарушением метаболизма пероксисом, приводящим к росту уровня желчных кислот в крови и образованию патологических желчных кислот на курс ввели  $2 \times 10^9$  ГЦ от донора мужчины в портальную вену, курс состоял из 8 введений. Выработка патологических желчных кислот (пипехолиновой кислоты) уменьшилась на 40% через 18 месяцев.

Недавно была выполнена успешная трансплантация ГЦ при лечении наследственного дефицита VII фактора коагуляции [16] двум братьям (в возрасте 3 месяца и 3 года): им провели трансплантацию донорских ГЦ ( $1,1 \times 10^9$  и  $2,2 \times 10^9$  соответственно) через нижнюю брыжеечную вену. Трансплантация достоверно уменьшила коагулопатию и количество экзогенного VII фактора на 20% по сравнению с состоянием до начала терапии. Трансплантация ГЦ, помимо коррекции МЗП, частично корректирует нарушения в цикле обмена мочевины. Отмечено клиническое улучшение: уменьшение количества аммиака и увеличение продукции мочевины [29, 47, 67, 70]. Результаты трансплантации ГЦ в лечении НЗП представлены в работах [16, 19, 29, 48, 51, 66, 69].

Сведений о длительности времени существования трансплантированных ГЦ недостаточно. Отмечено уменьшение дозы рекомбинантного VII фактора в течение 6 месяцев и общее улучшение. Это говорит о функционировании в течение 6 месяцев трансплантированных ГЦ, что важно для дальнейших исследований: действительно ли трансплантированные аллогенные ГЦ погибают или это последствия проводимой иммуносупрессии? В отношении долговременного приживления – важно понять, действительно ли трансплантированные ГЦ получают преимущество над клетками реципиента.

Целесообразно разделение МЗП на две группы. **Первая группа** – наследственные нарушения свертывания крови. Секреция свертывающих факторов важна для организма, но их дефицит не влияет на выживаемость ГЦ. Поэтому селективного преимущества у ГЦ ожидать не приходится. **Вторая группа** МЗП – болезнь Вильсона, которая выражается в дефекте транспортировки меди белком АТР7В. Следствием этого генного дефекта является патологическое накопление меди в печени, приводящее к повреждению ГЦ [25]. В этом случае трансплантация немутантных клеток (ГЦ) может иметь селективное преимущество перед ГЦ реципиента. Большое количество трансплантированных ГЦ позволяет лучше приживаться клеткам и, возможно, что для I группы МЗП понадобятся повторные трансплантации. Но клинических данных о различиях в долговременном приживлении ГЦ между заболеваниями I и 2 групп пока еще нет.

**Конечные стадии болезни печени (цирроз).** Клеточная терапия цирроза печени (ЦП) более проблематична, т.к. идет гибель функциональных ГЦ, печеночная архитектоника влияет на ухудшение функции печени, внутрипеченочные porto-портальные шунты могут не допускать действенного обмена между ГЦ и плазмой крови. В этой ситуации успех дополнительно трансплантированных ГЦ в печень без сохранения нормальной архитектоники печени – весьма спорный. Альтернативной стратегией является введение ГЦ в другие места: селезенку, брюшную полость, сальник – для поддержания метаболических функций и регенерации. Изучая эффективность внутриселезеночной трансплантации ГЦ, ряд исследователей групп вызывал ЦП у крыс с помощью фенотарбита и 4-хлористого углерода, после чего ГЦ вводились непосредственно в пульпу селезенки [9, 35, 54]. Через 4 недели у животных с четкой картиной ЦП проводилась терапия клетками – крысинными и свиными ГЦ [54], сингенными крысинными ГЦ [35], импортированными крысинными ГЦ [9]. Во всех случаях было достоверное улучшение функций печени и выживаемость животных.

Отмечено улучшение результатов у человека по сравнению с животными моделями [46, 51], вероятно, из-за того, что ГЦ вводились через селезеночную вену, а не непосредственно в пульпу селезенки. Этот взгляд поддерживается Nagata et al., которые доказали, что путь введения ГЦ влияет на их приживаемость и функции [55]. Остается открытым вопрос: как пульпа

селезенки способна принять достаточное количество функциональных ГЦ для компенсации функций цирротической печени. В селезенке трансплантированные клетки могут вызвать иммунологическую реакцию, более интенсивную, чем в других экстрагепатических местах трансплантации, потому что они имеют большую вместимость и доступность. Брюшная полость является альтернативным местом трансплантации ГЦ при лечении конечных стадий заболеваний печени. Однако суспензия ГЦ не выживает в течение длительного промежутка времени, и поэтому результаты могут быть кратковременными. Применение ГЦ при декомпенсированном состоянии пациентов может улучшить клинические параметры, но не изменить природу заболевания. Инкапсулированные ГЦ [4, 62] или ГЦ на носителях могут быть альтернативным вариантом роста выживаемости клеток в брюшной полости. Имплантация ГЦ на носителях предпочтительнее при декомпенсированных состояниях [10]. Однако эти методы пока являются концептуальными и еще далеки от клинического применения.

**Какой путь введения клеток лучший?** При МЗП и ОПН гистоархитектоника печени остается интактной, поэтому введение ГЦ через портальную или нижнюю брыжеечную вену вполне адекватно. Экспериментально показано, что введенные через портальный кровоток ГЦ в итоге располагаются в печеночных синусоидах перипортальной области печеночной доли [37]. Единичные клетки успешно проходят эндотелиальный барьер и встраиваются в паренхиму. После восстановления контакта с окружающими ГЦ пациента, донорские ГЦ начинают пролиферировать. Донорские клетки и их поколения постепенно увеличиваются в количестве и заполняют печень пациента. Мониторинг портального давления у 4-летней девочки после трансплантации ГЦ через портальную вену показал рост портального давления, которое вскоре было компенсировано до значений перед трансплантацией [66]. Способность печени вмещать трансплантированные ГЦ может быть усилена ишемией. При транзиторной ишемии печени показано улучшение терапевтического действия аллогенных ГЦ, введенных через портальную вену для лечения липопротеинемии низкой плотности [5]. Эта техника может быть перспективной для улучшения приживаемости донорских ГЦ у больных с МЗП.

Когда печеночная гистоархитектоника повреждена, введение клеток через портальную вену может быть причиной еще большего повышения портального давления и эмболизации легких [71]. Необходимы экстрагепатические места для трансплантированных ГЦ, наилучшим из которых является селезенка. Работы, проведенные на свиньях, показали, что непосредственное введение донорских клеток в пульпу селезенки лучше по приживаемости по сравнению с введением через селезеночную артерию [55]. Введение через селезеночную артерию может вызвать некроз пульпы из-за окклюзии сосудов донорскими ГЦ. Введение ГЦ в пульпу селезенки менее опасно, единственным осложнением было незначительное кровотечение в брюшную полость, что обеспечивает реальную стратегию в лечении грубо нарушенной гистоархитектоники печени. В ряде работ клетки вводились непосредственно в ткани печени [74, 63, 6], но при этом трансплантированные клетки обнаруживались в тканях печени, а также в центральных венах, что представляет риск эмболизации легких.

**Какой должна быть наиболее эффективная иммуносупрессия?** Трансплантация островковых клеток хорошо изучена при лечении сахарного диабета. Она обычно выполняется через систему во внутривенную портальную систему. Это обеспечивает условия для клеточной терапии заболеваний печени и может стать основой терапевтических методов применения клеток. Клинический исход трансплантации островковых клеток с начальным уровнем с-пептида  $>0,5$  нг/мл, инсулиновой независимостью менее чем на 40% после одного года трансплантации ([www.med.uni-giessen.de/itr](http://www.med.uni-giessen.de/itr)) не может быть более успешным, чем трансплантация целой поджелудочной железы с 70% инсулиновой независимостью после одного года трансплантации ([www.iptr.umd.edu](http://www.iptr.umd.edu)).

Оптимизация иммуносупрессии улучшает клинический исход трансплантации островковых клеток [17]. Иммуносупрессивный режим играет важную роль в клеточной терапии заболеваний печени. Ингибирование активности печеночных натуральных киллеров или локальная иммуносупрессия могут дополнительно улучшить приживаемость и пролиферацию трансплантированных клеток [20]. Конечной целью должна быть эффективная иммуносупрессия с минимальным количеством побочных эффектов.

Большинство иммуносупрессивных протоколов включает ингибитор кальциневрина (СNI, такролимус или циклоспорин) совместно или без стероидов в комбинации с индукционной терапией – антителами к рецепторам ИЛ-2 (базиликсимаб) или антицитотоксическим глобулином (тимоглобулин). В зависимости от основной болезни пациента и сопутствующей патологии иммуносупрессия без стероидов или уменьшенной дозой циклоспорина (СNI) предпочтительнее. Уменьшение или полное удаление циклоспорина может быть достигнуто с помощью других иммуносупрессивных лекарств: микофенолатом мофетила (ММФ) или сиролимусом. Так как имеется ряд методов иммуносупрессии после клеточной трансплантации и нет специфических протоколов, которые могут быть рекомендованы для этих пациентов, необходимо осторожное использование стандартных иммуносупрессивных протоколов. Надо принять во внимание, что необходимая после клеточной трансплантации иммуносупрессия намного меньше по сравнению с трансплантацией целого органа. Инкапсуляция трансплантированных клеток уменьшает их иммуногенность. Это может не только увеличить выживаемость трансплантированных клеток, но также уменьшить дозы и осложнения иммуносупрессивной терапии.

**Количество клеток и частота назначения.** Печень человека состоит из  $\sim 250 \times 10^9$  клеток, которые организованы в  $\sim 10^6$  печеночных долек, каждая из которых содержит около 250000 клеток. ГЦ составляют порядка 65–70% клеток из общего количества. Простым арифметическим действием получаем, что печень человека содержит в среднем  $175 \times 10^9$  ГЦ. Как правило, количество ГЦ соответствующее 1–5% от общей массы печени ( $\sim 1,8\text{--}8,8 \times 10^9$  ГЦ) приносит ожидаемый терапевтический эффект. Количество  $8,8 \times 10^9$  ГЦ является желаемой целью при трансплантации. В ряде опубликованных работ неудачный или слабо выраженный клинический эффект объясняется небольшим количеством трансплантированных клеток. Желательные 8,8 миллиардов ГЦ (соответствующее 5% массы печени) могут быть одномоментно безопасно трансплантированы посредством разделения общей дозы на 5–6 равных частей, которые вводятся в течение нескольких часов. Когда портальное давление возвращается к нормальному или снижается до приемлемых значений, можно безопасно вводить следующую порцию клеток. Возможна трансплантация клеток до 5% от массы печени в виде отдельных трансплантаций в течение более длительного промежутка времени (несколько недель в месяц), что позволит увеличить общее число трансплантированных клеток до 15–20% от массы печени.

**Ограничение доступности – главный барьер для трансплантации ГЦ.** С 1977 года трансплантация ГЦ признается желательной для лечения МЗП [23]. Groth et al. продемонстрировали, что применение внутрипортального введения ГЦ у крыс с недостаточностью глюкуронсульфотрансферазы уменьшает гипербилирубинемия. Большинство публикаций сообщает о положительном воздействии трансплантации ГЦ у людей, но, несмотря на положительные результаты, применение этого способа осуществлено для лечения лишь 100 пациентов. Причина этого – в успешности ортотопической трансплантации печени и ограниченной доступности ГЦ человека. Количество и/или качество гепатоцитов, полученных из донорской печени, пока не позволяет широко применять их трансплантацию. Так будет до тех пор, пока не станут доступными первичные ГЦ. При облегчении доступности клеток эквивалентных первичным ГЦ лечение ОПН, врожденных или приобретенных МЗП, возможно, и ЦП, будет кардинально изменено.

**Являются ли человеческие стволовые и прогениторные клетки обнадёживающими кандидатами для клеточной терапии заболеваний печени?** С 1999 года появились сведения о получении гепатоцитоподобных клеток из различных типов стволовых и прогениторных клеток [27]. Новая возможность клеточной терапии считается недостаточно доказательной и не осуществляется в клинических условиях. Несмотря на это, вето на применение клеточных технологий в лечении заболеваний печени при согласии и просьбе самого пациента – представляется нецелесообразным.

**Экспериментальные данные получения гепатоцитов из внепеченочных стволовых и клеток-предшественников. Получение гепатоцитоподобных клеток из внепеченочных стволовых клеток in vivo.** Первые публикации показали, что гемопоэтические клетки могут дифференцироваться в ГЦ и

холангиоциты с высокой степенью приживления в поврежденной печени лабораторных животных (грызунов). Petersen et al. [59], используя 3 метода, показали, что костно-мозговые клетки содействуют клеткам печени. **Первый** – детально облученным крысам женского пола был трансплантирован костный мозг от крыс мужского пола. У крыс женского пола вызывали поражение печени и блокировку эндогенной пролиферации ГЦ, используя совместно CCL<sub>4</sub> и 2-ацетиламинофлуорен (2-AAF). При этом в печени крыс женских особей обнаружены ГЦ с Y+ хромосомой.

**Второй метод**, – используя похожий протокол, костно-мозговые клетки от дипептидилпептидазы IV (DPP<sub>IV</sub>)+ F-344 крыс мужского пола были введены в (DPP<sub>IV</sub>)- F-344 крыс женского пола, что дало в результате экспрессию DPP<sub>IV</sub> в желчных канальцах между ГЦ у крыс женского пола. **Третий** – ткани печени крыс породы Lewis, которые экспрессируют главный комплекс гистосовместимости II типа, – изофермент L21-6 – были трансплантированы крысам породы Brown-Norway, которые не экспрессируют данный изофермент. После протокола CCL<sub>4</sub>/2-AAF реципиенты (Brown-Norway крысы) показали положительную экспрессию изофермента L21-6 в печени. Похожие результаты были получены в дальнейших исследованиях на различных животных моделях с очищенными типами клеток для трансплантации [27]. Однако маркеры, экспрессирующиеся внепеченочными клетками в комбинации с печеночноклеточными факторами, не гарантируют трансдифференцировку трансплантированных клеток в истинные ГЦ, а, скорее всего, вызваны клеточным слиянием (fusion). Поколение ГЦ in vivo из костного мозговых клеток имеет одно фундаментальное условие: костный мозг реципиента может быть восстановлен заблаговременно благодаря трансплантированным донорским клеткам. С клинической точки зрения, это обеспечит выбор для большинства пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. Полученные обнадеживающие результаты при трансплантации внепеченочных клеток для лечения патологии печени у крыс стимулировали большое число независимых исследователей изучить судьбу различных типов человеческих стволовых и клетко-предшественников на экспериментальных животных [1, 6, 13, 31, 33, 38–39, 56–57, 63–64, 72, 74, 76, 78]. Несомненно, дифференцировка человеческих стволовых клеток в истинные ГЦ или даже ткани печени может быть значительным прогрессом с высокой клинической значимостью. Во всех экспериментах, опубликованных до настоящего времени, используется похожая стратегия. Внепеченочные стволовые клетки вводились в печень экспериментальных животных различными путями. После периода наблюдения в среднем от 3 недель до 6 месяцев была проанализирована экспрессия маркеров, характерных для человеческих ГЦ, с помощью иммуногистохимии, обратной ПЦР или тканевой гибридации. Были изучены различные типы человеческих клеток, пути введения, реципиенты (мыши, овцы, козы), и были получены похожие результаты. В 14 из 15 опубликованных работ у реципиентов определена экспрессия человеческого альбумина. В одной из работ [56] человеческий альбумин не был определен, но был обнаружен специфичный для человека антиген (HepPar1). В большинстве публикаций положительные результаты с использованием иммунной метки были подтверждены с помощью обратной ПЦР. Два исследования включили анализ клеточного слияния (fusion) и не обнаружили доказательств этого механизма [56, 38]. Другие параметры ГЦ, включая активность энзимов по метаболизму лекарств, факторы свертывания крови и компонентов в этих экспериментах, – не были тестированы. Без сомнений, интригует обнаружение в печени животных клеток, экспрессирующих человеческий альбумин и HepPar1. Тем не менее, остаются спорным: действительно ли клетки, выдающие себя за человеческие ГЦ, способны взять на себя все функции клеток печени?

Большинство авторов настроены оптимистически. Например, адгерентнопролиферирующие клетки, полученные из пуповинной крови, вводились в печень плода овцы [38]. Авторы обследовали экспрессию человеческого альбумина и человеческого гепатоцит-специфического антигена после трансплантации и сделали заключение о том, что клетки пуповинной крови дифференцируются в человеческие паренхимные клетки печени. Newsome обнаружил экспрессию HepPar1 и сделал заключение, что клетки из пуповинной крови человека становятся зрелыми ГЦ в печени SCID/NOD мышей [56]. Ishikawa определяя человеческий альбумин и HepPar1 антиген в печени иммунодефицитных мышей, считал, что прижившиеся клетки из пуповинной крови

человека функционируют как ГЦ [31]. Должна критически обсуждаться регенерация ГЦ из костно-мозговых клеток. Cantz et al. [11] исследовали вклад трансплантированного в селезенку костного мозга и мобилизованных гемопоэтических стволовых клеток в создании ГЦ в здоровой и в поврежденной печени. Он проводил введение мышам породы C57Bl/6 с нормальной печенью и после резекции 2/3 от (EGFP)-трансгенных мышей, нутриселезеночно – костно-мозговые мононуклеары, Scal<sup>7</sup>/Lin<sup>+</sup> гемопоэтические стволовые клетки и очищенную фракцию гемопоэтических клеток из «side population», которые имели зеленый флуоресцирующий протеин. Полученные результаты показали, что имеется незначительный или практически отсутствует вклад костно-мозговых клеток в регенерацию нормальной или поврежденной печени на использованных моделях [11]. Должно быть учтено, что экспрессия альбумина была обследована в большинстве исследований. Однако экспрессия альбумина не связывается автоматически с экспрессией других маркеров ГЦ. Например, GATA-4, α-фетопротейн и CYP3A4 [6], так же как и цитокератин 18 (CK-18) и DPP<sub>IV</sub> [64], были отрицательны, несмотря на положительное окрашивание человеческого альбумина. Смешанные или химеризованные типы клеток возникают после трансплантации стволовых клеток или клеток-предшественников. Их воздействие на физиологию печени не исследовано.

**Единичные клетки, но тканевая структура.** Типичные единичные клетки или небольшие группы гепатоцитоподобных клеток были обнаружены после трансплантации в печень мышей человеческих стволовых клеток или клеток-предшественников [13, 33, 39, 56, 63–64, 74, 76]. Но ни у одной мыши не сформировалась ткань печени человека [1, 38, 57, 63–64, 78]. В противоположность этому >20% альбумин-продуцирующих человеческих паренхиматозных клеток печени обнаружено после трансплантации адгерентнопролиферирующих клеток пуповинной крови фетальной овце [38], что требует еще подтверждения.

**Нет опубликованных функциональных улучшений.** Большинство заболеваний печени на животных моделях кажется адекватным для доклинических исследований [12, 15, 25, 28, 34, 40, 43, 49–50, 52, 73, 75]. Обычно четкие критерии способны оценить успех терапии: содержание меди у ATP7B-дефицитных мышей [21] или гемофилии у VIII фактора-дефицитных мышей [42]. Ряд этих моделей был оценен после трансплантации первичных ГЦ или клеток-предшественников. Введение внутриселезеночно мышам с моделью болезни Вильсона клеток из печени 14-дневного фетуса мыши уменьшает токсическое накопление меди [65]. Но оценки улучшения функции печени на мышинных моделях после введения человеческих внепеченочных стволовых клеток – пока нет.

**Ошибочная стратегия?** Для изучения дифференцировочной способности трансплантируют человеческие стволовые клетки в печень иммунодефицитных мышей. Преимущество этого – в подлинности создания микроокружения, которое чрезвычайно тяжело создать in vitro. Известно большинство человеческих ростовых факторов и факторов дифференцировки (и для ГЦ). Нельзя утверждать, что именно микроокружение печени мышей может направлять дифференцировку человеческих стволовых клеток в ГЦ.

Для уточнения идентичные типы стволовых клеток и клетко-предшественников должны быть изолированы из человеческих и мышинных тканей и протестированы на одинаковых мышинных моделях. В худшем случае развития данного сценария оба типа клеток (мышинные и человеческие) не приведут к улучшению функции печени. В этом случае четко ограниченная дифференцировочная способность тестируемых типов стволовых клеток ответственна за негативный результат. Однако, если мышинные клетки улучшают функцию печени, в то время как человеческие остаются с негативными результатом, в будущем должны быть приняты более адекватные модели для человеческих клеток. По данной проблеме (сравнение человеческих и аллогенных стволовых клеток в одних и тех же животных моделях) публикации отсутствуют. Но появились работы, в которых мышинные стволовые клетки были трансплантированы мышам. Jang et al. [79] использовал комплексный метод изоляции гемопоэтических стволовых клеток, включающий 3 ступени: изоляция клеток малого размера от мужских особей мышей C57Bl6 с помощью противоточного сжигания костно-мозговых клеток; отмывание маркер-положительных клеток; мечение клеточной фракции красным флуоресцентом с помощью PKH26 и изоляция после

введения смертельно облученным женским особям мышей C57B16. Эти клетки были введены внутривенно мышам, после воздействия CCL<sub>4</sub>, в количестве 100 000 клеток. Описано, что функция печени была восстановлена уже через 2–7 дней после трансплантации. Средняя концентрация фибриногена в плазме крови составляла 129 мг/дл через 2 дня после воздействия CCL<sub>4</sub> по сравнению с 252 мг/дл через два дня после воздействия CCL<sub>4</sub> в сочетании со стволовыми клетками. Контроль с маркер-отрицательными клетками в этом исследовании не проводился, но он необходим для доказательства преимущества тщательно отобранной клеточной фракции. Полученные результаты Jang et al. [79] – обнадеживающие, но требуют подтверждения независимых исследователей и оценка будущих экспериментов на животных моделях. Человеческие стволовые клетки не были проверены на печени свиней, что надо сделать. Печень грызунов (крыс, мышей) имеет способность к быстрой регенерации, более эффективной по сравнению с печенью свиней и человека, хотя печень свиньи представляет более реалистичную модель в отношении регенерации человеческой печени, т.к. она по анатомической структуре и размеру более точно отражает человеческую.

**Какие из стволовых клеток или клеток-предшественников являются более перспективными?** Трудно сравнивать различные типы человеческих клеток в отношении их способности дифференцироваться в ГЦ *in vivo*, но наиболее изучены следующие типы человеческих клеток:

1. Адгерентнопролиферирующие клетки пуповинной крови. Эти клетки выделены из мононуклеарной фракции путем адгезии на культуральных чашках и повторных пассажах в культуру после трипсинизации для удаления моноцитарной контаминации. Эти клетки имеют фибробластоподобную морфологию и пролиферацию, – по крайней мере, 10 пассажей с 1:5 разделением.

2. Мононуклеарная клеточная фракция из пуповинной крови как необработанная фракция или как после FACS-сортировки на маркеры (CD34). Эти клетки отличаются от адгерентнопролиферирующих клеток пуповинной крови, т.к. они не прилипают к культуральной посуде и (обычно) не пролиферируют *in vitro*

3. Гемопоэтические клетки из костного мозга, изолированные с помощью селектирования (FACS-сортировка) на хорошо известных маркерах [32]. Эти клетки не прилипают к культуральным чашкам и не могут увеличиваться *in vitro* путем пролиферации.

4. Нестин-положительные островковые клетки поджелудочной железы. Эти клетки изолируются после выростов из панкреатических островков *in vitro* и отбираются благодаря высокой экспрессии нестина. Они имеют фибробластоподобную морфологию и очень хорошо пролиферируют *in vitro*.

5. Гепатоцитоподобные клетки, полученные из моноцитов периферической крови по протоколу дифференцировки-дифференцировки *in vitro*. После дифференцировки у клеток останавливают пролиферацию, и они получают гепатоцитоподобную морфологию.

6. Амниотические эпителиальные клетки, которые развиваются в эпибласте на 8 день после фертилизации и могут дифференцироваться в гепатоцитоподобные клетки [45].

Имеется значительно больше внепеченочных стволовых и клеток-предшественников, но мы не имеем информации о возможности дифференцировки этих стволовых и клеток-предшественников в ГЦ *in vivo*. Сравнительные работы *in vivo* одновременно на нескольких типах стволовых и клетках-предшественников по их дифференцировке при стандартизованных условиях в ГЦ или клетки печени – не проводились. Но при трансплантации человеческих клеток мышам отмечаются схожие результаты. Почти все авторы наблюдали альбумин и/или Herpang1-положительные единичные клетки или группы клеток, но не тканевые формации [1, 6, 13, 31, 33, 38–39, 56–57, 63–64, 72, 74, 76, 78]. Не понятно, действительно ли это отражает истинную дифференцировочную способность клеток или имеются ограничения на животных моделях. Преимущество адгерентно-пролиферирующих клеток – в доступности получения их большого количества. Однако особенно для пролиферирующих клеток важным является исключение злокачественной трансформации после трансплантации. Преимущество гепатоцитоподобных клеток, полученных из моноцитов [63], является возможность формирования из собственных клеток пациента гепатоцитоподобных без медикаментозной иммуносупрессии.

**Показания для применения гепатоцитоподобных клеток у пациентов.** Клетки должны быть получены по GMP-

стандартам, чтобы гарантировать безопасность (исключение вирусной контаминации – гепатитов), устойчивость и качество клеточного материала. Приживаемость, жизнеспособность и функциональность клеток – важные факторы, от которых зависит частота повторного лечения, стоимость терапии и её успешность. Криоконсервация клеток является обязательным фактором гарантии их постоянной доступности медицинским центрам. Соизмеряя клеточную трансплантацию с трансплантацией органов, клетки должны нести те же АВО антигены, как и реципиент. Поэтому клетки групп крови должны храниться с запасом.

**Слияние клеток, или «сливающаяся клеточная терапия».** Принято считать, что некоторые типы стволовых клеток могут сливаться с клетками реципиента [2], обеспечивая перемешивание цитоплазмы и репрограммирование клеток. Альтернативой представляется мнение, что благодаря многочисленным факторам микроокружения реципиента, клетки принимают на себя функции ГЦ. Различие между слиянием клеток и трансдифференцировкой является фундаментально важным и имеет несколько практических выводов. Например, слившиеся клетки могут быть использованы как средство, которое может доставить немутированные гены к ГЦ реципиента с дефицитным геномом. Эффективность «сливающейся клеточной терапии» продемонстрирована на модели мышей с дефицитом фумарилацетоацетата (FAN<sup>-/-</sup>): модель на лабораторных животных с фатальной тирозинемией 1 типа. FAN<sup>-/-</sup> мыши страдают от тяжелого повреждения печени как следствия накопления гепатотоксичных метаболитов фумарилацетоацетата и его предшественника малеилацетоацетата. Из-за повреждения ГЦ, FAN-дефицитные мыши не могут выжить без постоянного приема 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензол)-1,3-циклоксенадиона (NTBC), который предупреждает выработку токсических метаболитов. Благодаря постоянному повреждению ГЦ FAN<sup>-/-</sup> мыши представляют модель лабораторных животных с высокоселективной степенью для воздействия немутированных (т.е. FAN<sup>+/+</sup> или FAN<sup>+/-</sup> мыши) ГЦ. Как минимум 3 публикации (от 2 независимых групп) убедительно продемонстрировали, что у FAN<sup>-/-</sup> мышей после трансплантации стволовых клеток произошло слияние с ГЦ хозяина, что привело к регенерации печени [73, 75, 77]. Wang et al. [75] трансплантировал клетки костного мозга от LacZ трансгенных самок мышей к самцам FAN<sup>-/-</sup> мышей. Цитогенетический анализ выявил кариотип 80 XXXY, подтверждая, таким образом, слияние двух диплоидных клеток. Похожие результаты: кариотип 120 XXXXY появился после слияния тетраплоидных ГЦ реципиента с диплоидными клетками костного мозга донора. Vassilopoulos et al. [75] проанализировал геном DNA из узлов печени FAN<sup>-/-</sup> мышей после трансплантации клеток костного мозга FAN<sup>+/-</sup> мышей. Интересно, что данные узлы содержали больше измененных (реципиентных) аллелей, чем немутированных (донорских). Если донорские клетки костного мозга трансдифференцировались в ГЦ, то узлы печени должны чаще содержать именно донорские DNA. Willenbring et al. [77] сфокусировались на типах клеток, ответственных за терапевтическое слияние. Они продемонстрировали, что дифференцированные макрофаги (полученные из мононуклеарной фракции OSA26<sup>+/+</sup>[R26R] FAN<sup>+/-</sup> мышей) могут взаимодействовать с ГЦ FAN<sup>-/-</sup> мышей как партнеры по слиянию. В противоположность этому, ГЦ – ГЦ слияние не проявляется или бывает крайне редко, что было продемонстрировано при трансплантации немутированных ГЦ FAN мышей в FAN<sup>-/-</sup> мышам. Эксперименты с FAN<sup>-/-</sup> мышами доказали, что моногенетические заболевания могут быть вылечены с помощью «сливающейся клеточной терапии». Сомнительно, что экстремальное селективное воздействие на печень FAN<sup>-/-</sup> мышей может облегчить слияние клеток. Обычно такие селективные воздействия отсутствуют у человека с наследственным МЗП. Поэтому эффективность передачи генов с помощью клеточного слияния может быть недостаточной для достоверного улучшения клинического результата. Слияние клеток является редким механизмом и не является принципиальным для репопуляции печени. Тем не менее, дальнейшее развитие может увеличить «потенциал слияния» клеток для «сливающейся терапии». Хорошие кандидаты для нее – наследственные МЗП, которые вызваны дефектом одного или ряда генов. Но должно быть учтено, что «сливающаяся терапия» может иметь серьезные последствия. Слияние клеток приводит к ануплоидии, к неустойчивости и потере хромосом. Поэтому серьезные последствия, включающие неоплазию, должны быть исключены до того, как «сливающаяся терапия» будет применяться для лечения.

**Технические методы, связанные с трансплантацией клеток человека.** Экспериментальная трансплантация клеток печени для ее репопуляции имеет 2 фундаментальных требования: во-первых, донорские клетки должны быть идентифицированы в тканях реципиента и, во-вторых, донорские клетки должны иметь дополнительный стимул для пролиферации над клетками реципиента. Из методов идентификации трансплантированных клеток выделяются окраска флуоресцентом, наночастицы и генетические маркеры. После идентификации трансплантированных клеток в тканях реципиента с помощью маркеров должно быть подтверждено их происхождение от человека. Следующий этап – доказательство, что ранее молчащие печеночные маркеры начинают экспрессироваться в трансплантированных клетках. Для этих целей комбинация гибридизации *in situ* (используя окраску с использованием иммунной метки на маркеры человеческого ГЦ) может идентифицировать клетки, имеющие человеческое происхождение, которые экспрессируют маркеры, к примеру, альбумин. Полагаться только на тканеспецифичность антител – проблематично, так как трудно создать условия, которые гарантируют 100% тканеспецифичность. После идентификации клеток, экспрессирующих маркеры человеческих гепатоцитов, рекомендовано подтвердить экспрессию независимыми методами, например ПЦР или тканеспецифическими праймерами. Создавая донорским клеткам условия для пролиферации, можно повредить регенерационную способность печени реципиента. Для этих целей у опытных животных используются токсины или карциногены для печени (ретрозин, 2-ацетиламинофлуорен, CCL<sub>4</sub>). Но из-за тяжелых побочных эффектов эти вещества не могут быть применимы у людей. Недавно показано, что химиотерапия может быть подготовкой для трансплантации ГЦ [25]. Могут ли быть распознаны клетки как подлинные функциональные ГЦ? Некоторые недавние работы подтвердили, что только экспрессия альбумина и эпителиальная морфология не гарантируют проявления всех функций ГЦ [6, 27, 64]. Для этого необходимо функциональное изучение болезней печени на лабораторных животных [12, 15, 25, 28, 34, 40, 43, 49–50, 52, 73, 75]. Может ли человеческая гепатоцитоподобная клетка самостоятельно формировать ткани печени, если она получит преимущества перед клетками реципиента. Сможет ли изолированная с помощью коллагеназы человеческая гепатоцитоподобная клетка быть способной к энзимной активности, как культивированный ГЦ [27]?

Большинство исследователей демонстрировали гепатоцитоподобные клетки, полученные после трансплантации стволовых клеток и клеток-предшественников в печень экспериментальным животным. Возможно, это – промежуточные типы клеток, которые экспрессируют незначительное количество маркеров ГЦ. Для клинического применения нужен функциональный анализ заболеваний печени опытных животных.

**Литература**

1. Almeida-Porada G. et al. // Blood 2004;104:2582–2590.
2. Alvarez-Dolado M. et al. // Nature 2003;425:968–973.
3. Ambrosino G. et al. // Cell Transplant 2005;14:151–157.
4. Aoki T. et al. // Transplantation 2005;79:783–790.
5. Attaran M. et al. // J Hepatol 2004;41:837–844.
6. Beerheide W. et al. // Biochem Biophys Res Commun 2002;294:1052–1063.
7. Bilir B.M. et al. // Liver Transplant 2000;6:32–40.
8. Burlina A.B. // J Inherit Metab Dis 2004;27:373–383.
9. Cai J. et al. // Hepatology 2002;36:386–394.
10. Chan C. et al. // Liver Transplant 2004;10:1331–1342.
11. Cantz T. et al. // Cell Transplant 2004;13:659–666.
12. Chowdhury J.R. et al. // Science 1991;254:1802–1805.
13. Danet G.H. et al. // Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:10441–10445.
14. Demetriou A.A. et al. // Hepatology 1988;8:1006–1009.
15. De Vree J.M. et al. // Gastroenterology 2000;119:1720.
16. Dhawan A. et al. // Transplantation 2004;78:1812–1814.
17. Ryan Edmond A. et al. // Diabetes 2001;50:710–719.
18. Fisher R.A. et al. // Transplantation 2000;69:303–307.
19. Fox I.J. et al. // N Engl J Med 1998;338:1422–1426.20.
- Francavilla A. et al. // Hepatology 1991;14:140–143.
21. Fuentetaja I.C., Aburto E.M. // Comp Hepatol 2003;2:5.
22. Goss J.A. et al. // Clin Liver Dis 1998;2:187–210.
23. Groth C.G. et al. // Transplant Proc 1977;9:313–316.
24. Guha C. et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:451.
25. Harada M. et al. // Am J Pathol 2005;166:499–510.
26. Habibullah C.M. et al. // Transplantation 1994;58:951–952.
27. Hengstler J.G. et al. // Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005;1:61–74.

28. Hitomi Y. et al. // Biochem Biophys Res Commun 1998;251:11–16.
29. Horslen S.P. et al. // Pediatrics 2003;111:1262–1267.
30. Hughes R.D. et al. // J R Soc Med 2005;98:341–345.
31. Ishikawa F. et al. // Ann NY Acad Sci 2003;996:174–185.
32. Jiang Y. et al. // Nature 2002;418:41–49.
33. Kakinuma S. et al. // Cells 2003;21:217–227.
34. Kiyaki K. et al. // Hum Gene Ther 1996;7:821–830.
35. Kobayashi N. et al. // Hepatology 2000;31:851–857.
36. Kobayashi N. et al. // Addict Biol 2001;6:293–300.
37. Koenig S. et al. // Cell Transplant 2005;14:31–40.
38. Kogler G. et al. // J Exp Med 2004;200:123–135.
39. Kollet O. et al. // J Clin Invest 2003;112:160–169.
40. Kumaran V. et al. // J Thromb Haemost 2005;3:2022–2031.
41. Laconi E, Laconi S. // Semin Cell Dev Biol 2002;13:433.
42. Landskroner K.A. et al. // Haemophilia 2005;11:346–352.
43. Li J. et al. // J Clin Invest 1995;95:768–773.
44. Meier M. et al. // Postgrad Med J 2005;81:269–270.
45. Miki T. et al. // Stem Cells 2005 [Epub ahead of print].
46. Mito M. et al. // Transplant Proc 1992;24:3052–3053.
47. Mitry R.R. et al. // Transplantation 2004;77:1614–1616.
48. Muraca M. et al. // Lancet 2002;359:317–318.
49. Rosen E.D. et al. // Nature 1997;390:290–294.
50. Seppen J. et al. // Mol Ther 2003;8:593–599.
51. Strom S.C. et al. // Semin Liver Dis 1999;19:39–48.
52. Moscioni A.D. et al. // Cell Transplant 1996;5:499–503.
53. Mito M., Kusano M. // Cell Transplant 1993;2:65–74.
54. Nagata H. et al. // Gastroenterology 2003;124:422–431.
55. Nagata H. et al. // Transplantation 2003;76:732–734.
56. Newsome P.N. et al. // Gastroenterology 2003;124:1891.
57. Nonome K. et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005.
58. Ott M. et al. // Cells Tissues Organs 2000;167:81–87.
59. Petersen B.E. et al. // Science 1999;284:1168–1170.
60. Petersen J. et al. // Z Gastroenterol 2001;39:975–980.
61. Jalan Rajiv. // J Hepatol 2005;42 (Suppl. 1):S115–S123.
62. Ringel M. et al. // Toxicology 2005;206:153–167.
63. Ruhnke M. et al. // Gastroenterology 2005;128:1774–1786.
64. Sharma A.D. et al. // Am J Pathol 2005;167:555–564.
65. Shi Z. et al. // World J Gastroenterol 2005;11:3691–3695.
66. Sokal E.M. et al. // Transplantation 2003;76:735–738.
67. Stephenne X. et al. // Am J Transplant 2005;5:2058–2061.
68. Strom S, Fisher R. // Gastroenterology 2003;124:568–571.
69. Strom S.C. et al. // Transplantation 1997;63:559–569.
70. Strom S.C. et al. // Transplant Proc 1997;29:2103–2106.
71. Strom S.C. // Semin Liver Dis 1999;19:39–48.
72. Turrini P. et al. // Biochem Biophys Res Commun 2005;326:66–73.
73. Vassilopoulos G. et al. // Nature 2003;422:901–904.
74. Von Mach M.A. et al. // Stem Cells 2004;22:1134–1141.
75. Wang X. et al. // Am J Pathol 2002;161:565a–574a.
76. Wang X. et al. // Blood 2003;101:4201–4208.
77. Willenbring H. et al. // Nat Med 2004;10:744–748.
78. Zeng F. et al. // DNA Cell Biol 2005;24:403–409.
79. Jang Y.Y. et al. // Nat Cell Biol 2004;6:532–539.
80. Brustle O. et al. // Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:14809–14814.

УДК 613.63:5463+615.838.7

**ПРОФИЛАКТИКА НАКОПЛЕНИЯ И СТИМУЛЯЦИЯ ЭКСКРЕЦИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕОЛИТОПОДОБНЫХ ГЛИН (ИРЛИТОВ) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

В.Б. БРИН, М.Р. БУЗОВА, Э.М. ГАГЛОЕВА\*

Природные цеолиты и глинистые минералы находят все более широкое применение в качестве сорбентов [1–2]. В Северной Осетии открыты богатые месторождения цеолитоподобных глин, названных ирлитами. Ирлиты относятся к категории морских глин, образовавшихся после разрушения тонкодисперсных суспензий, отложившихся в морской среде на глубине 200–300 м.

В зависимости от химического состава различают две разновидности, названные илит-1 и ирлит-7. Ирлиты поглощают загрязняющие взвеси, имеют сорбционную, каталитическую и ионообменную способность, молекулярно-ситовые свойства [3].

**Цель** – изучение влияния ирлитов на уровень тяжелых металлов в тканях печени, почек, плазме крови, моче, кале крыс при внутрижелудочном введении хлорида кобальта и хлорида ртути.

\* Кафедра нормальной физиологии Северо-Осетинской госмедикадемии

Исследования проведены на 60 крысах-самцах линии Вистар в шести группах (по 10 животных в каждой). Первую группу составили интактные крысы (фон), во вторую группу включены крысы, получавшие 6% водную взвесь иррита-1 в количестве 2,5% массы тела через зонд в желудок через день в течение 2-х месяцев, третью группу составляли крысы с ежедневным энтеральным введением в течение двух месяцев хлорида ртути в дозе 0,5 мг/кг в день (в расчете на металл); в четвертую группу вошли крысы, получавшие энтеросорбент иррит-1 одновременно с хлоридом ртути в тех же дозировках, пятую группу составляли животные с интрагастральным ежедневным введением хлорида кобальта в дозе 0,2мг/кг (в расчете на металл), шестую группу ввели водную взвесь иррита-7 в количестве 2,5% массы тела через зонд в желудок через день в течение 2-х месяцев одновременно с ежедневным введением хлорида кобальта в дозе 0,2 мг/кг. У контрольных и опытных животных по истечении 2 мес. опыта содержание ртути в биоматериале (почки, кал, моча) определялось методом «холодного пара» (беспламенным вариантом атомно-абсорбционной спектрометрии) на установке «Квант-2», содержание кобальта в тканях (печень и почки), в плазме крови, моче и кале определяли с помощью масс-спектрометра ICP-MS HP 4500 «Хьюлетт-Паккард» в лаборатории ФГУ «Центр изучения, использования и охраны водных ресурсов РСО-А».

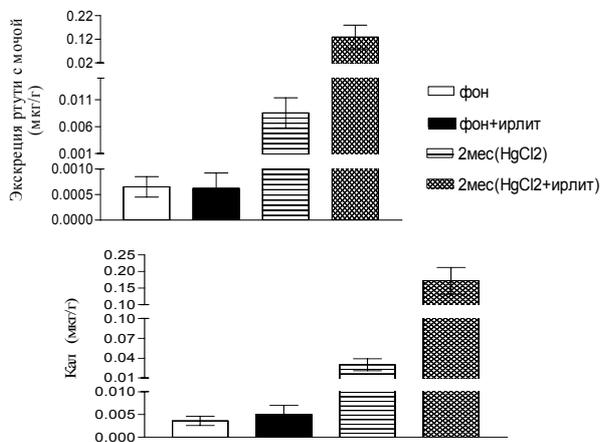


Рис. 1. Изменения экскреции ртути с мочой и ее концентрации в кале у крыс через 2 месяца интрагастрального введения 0,5 мг/кг хлорида ртути и применения иррита

Проведенные исследования показали, что применение взвеси иррита-1 практически не меняет концентрацию ртути в ткани почек, моче и кале у контрольных животных по сравнению с фоном. Вместе с тем, у животных спустя 2 месяца введения хлорида ртути в ткани почек происходит накопление огромных количеств ртути (фон – 0,072±0,01; опыт – 21,58±3,456 мкг/кг; p < 0,001), что подтверждает существующий взгляд о преимущественном накоплении ртути в ткани почек. Резко повышается и содержание ртути в моче и кале (рис.1). Применение иррита одновременно с введением хлорида ртути в 3 раза снизило накопление ртути в ткани почек, повысив ее концентрацию в моче более, чем в 10 раз (по сравнению с крысами, получавшими только хлорид ртути), и в кале почти в 5 раз.

Анализ содержания кобальта при дозировке введения 0,2 мг/кг также выявили выраженное накопление металла в тканях печени и почек и повышение его концентрации в кале и моче. Применение иррита вместе с введением хлорида кобальта существенно понизило накопление металла в ткани печени (с 0,162±0,022 до 0,061±0,005 мкг/г; p<0,001) и почек (с 0,214±0,02 до 0,090±0,01; p<0,001). При этом содержание кобальта в кале резко возрастало (рис.2), а в моче снижалось, что говорит о явном влиянии иррита на экскрецию кобальта с калом.

Снижение экскреции кобальта с мочой, видимо, было связано с уменьшением его концентрации в плазме крови под влиянием иррита-7 (1,7±0,22 в фоне; 12,0±3,4 через 2 мес. введения, p<0,01; 3,37±0,52 мкг/л при использовании иррита-7, p < 0,05).

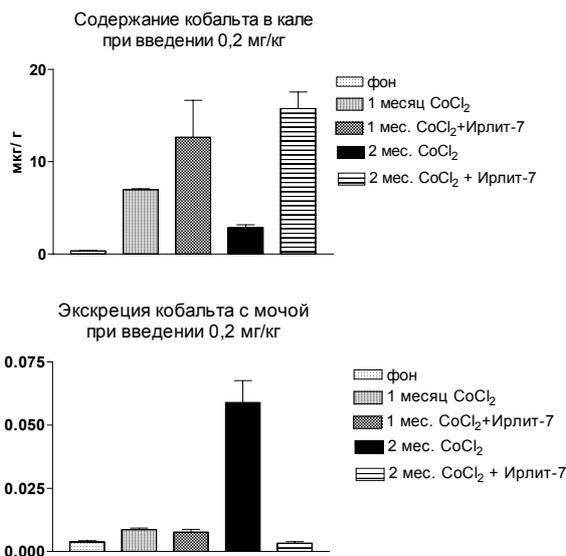


Рис. 2. Влияние применения иррита-7 на экскрецию кобальта с мочой и его содержание в кале при дозировке 0,2 мг/кг

Полученные нами результаты подтверждают сведения о сорбционных свойствах природных глинистых минералов ирритов [1, 4]. Очевидно, часть ионов металлов связывается энтеросорбентом и экскретируется с калом. Об этом говорят данные, что в сорбентах на «выходе» через ЖКТ, содержится больше ионов, чем до попадания в организм [5]. Результаты позволяют считать целесообразным использование природных минералов ирритов для поддержания гомеостаза, профилактики накопления металлов в тканях и снижения вызываемой ими интоксикации.

#### Литература

1. Тезиев Т.К. и др. // Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф.: Экологически безопасные технологии в сельскохозяйственном производстве XXI века.– Владикавказ, 2000.– С.478.
2. Брин В.Б., Кокаев П.И. // Владикавказский медико-биологический вестник.– 2003.– Т. III, вып. IV.– С. 178–180.
3. Цогоев В.Б., Бекузарова С.А. Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. «Экологически безопасные технологии в сельскохозяйственном производстве XXI века».– Владикавказ: Иристон, 2000.– С.378.
4. Brin V.B. et al. Abstracts of Sixth International Nickel Conference.– Murmansk, 2002.– P.79.
5. Бирагова Н.Ф. // ЭкиП: Экология и промышленность России.– 2004.– №2.– С.15–16

УДК 616.153.96-001.16-07-08

БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ, МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

О.В. ЧИРКОВА\*

Живая клетка, как и организм, способна защищаться от перегрева, гипоксии, аноксии и др. повреждающих факторов путем включения молекулярных систем защиты. Одно из общих свойств клеток живых организмов состоит в том, что в ответ на рост температуры, как повреждающего агента, они включают синтез специфического набора белков, которые помогают клетке выжить в условиях температурного стресса и вернуться после его прекращения к нормальной жизни. Сходство аминокислотной последовательности (гомология) ряда из них у разных организмов говорит об их консервативности в эволюции, характерной для жизненно важных белков. Именно с этим типом белков, с т.н. белками теплового шока (*Heat Shock Proteins, HSP*), или белками

\* Гомельский государственный медицинский университет

стресса, связывают развитие феномена адаптационной стабилизации структур при экстремальных состояниях.

Своим названием *HSP* обязаны случайному обстоятельству, а именно тому, что впервые они были обнаружены в клетках, подвергнутых тепловому воздействию. Это произошло в лаборатории генетики и биофизики в Неаполе в 1962 г., когда *Ritossa F.* обнаружил, что кратковременный подъем температуры вызывает образование пухов на хромосомах слюнных желез *Drosophila melanogaster*. Позже было установлено, что образование пухов сопровождается ростом синтеза *HSP*. Проведенный в 1974 г. электрофоретический анализ продуктов генов, локализованных в пухах, показал, что существует несколько групп *HSP*, каждая из которых соответствует определенному семейству генов.

Для понимания значения *HSP* в развитии представлений о природе клеточного ответа на изменение внешних условий среды важным представляется определение нескольких моментов: *HSP* были обнаружены во всех клетках и организмах, изученных к настоящему времени, т.е. экспрессия этих консервативных белков является общим признаком реакции живых систем на неблагоприятные факторы внешней среды [1]; установлено, что стрессорные факторы: тепло; гипоксия, аноксия, ишемия; магнитное поле, радиоактивное излучение, ультрафиолетовый свет; гипер- и гипосолеимость; окислительный стресс; инфекции, некоторые вирусы; лихорадка, воспаление; гемодинамический стресс; мутагены, канцерогены, тератогены; алкоголь, никотин, металлы ( $Cd^{2+}$ ;  $Cu^{2+}$ ;  $Zn^{2+}$ ;  $Pb^{2+}$ ), фенол; инсектициды, пестициды и др.) – способны индуцировать синтез *HSP*, что демонстрирует универсальность этого механизма клеточного ответа на стресс; выяснилось, что *HSP* могут существовать в клетках в нормальных условиях или их уровень может модулироваться агентами, стимулирующими в клетке нормальные физиологические процессы: дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Это свидетельствует об универсальности феномена *HSP*, что основывается на их высокой консервативности (60–70% гомологии между белками эукариот и 40–60% – между белками прокариот). Еще одним открытием явилось то, что после воздействия теплового шока клетки приобретали устойчивость не только к последующему более сильному тепловому воздействию, но и к др. видам стресса. Этот феномен получил название «кросс-толерантность».

С момента, когда в 1974 г. была доказана индукция *HSP* в клетках плодовой мушки, обновился арсенал методов, с помощью которых фиксируется резкое увеличение синтеза *HSP* или накопление этих белков. Впервые синтез *HSP* был выявлен с помощью анализа вновь синтезированных белков, включивших радиоактивную аминокислоту-предшественник [6]. Метод заключается в том, что клетки или ткань инкубируются с аминокислотами, помеченными изотопами  $^{14}C$  или  $^{35}S$ . Меченые аминокислоты попадают в течение мс в клетки и включаются далее во вновь синтезирующиеся полипептиды. В этом случае метяется только те белки, синтез которых нужен клетке в период инкубации с меткой; именно в число этих белков попадают *HSP*. Затем обрабатываемый материал подвергают электрофорезу и экспонируют с рентгеновской пленкой. На пленке после экспозиции могут быть видны зоны, которые соответствуют полипептидам, синтезированным в период мечения [2]. Подобную методику с использованием меченых радиоизотопов предлагали и др. исследователи с вовлечением различных факторов при индукции и синтезе *HSP*. Кроме методов определения индукции *HSP* используются технологии определения объемов *HSP* в клетке, т.к. для функционирования в условиях действия стрессорного фактора клетке, по-видимому, требуются значительные количества *HSP*. Уровень накопления белка принято оценивать с помощью иммуноблоттинга, ИФА или теста иммунопреципитации. Метод иммуноблоттинга (вестерн-блотт-анализ) [3, 4] включает в себя электрофоретическое разделение клеточных белков, перенос их на нитроцеллюлозную мембрану, инкубацию последней с антителами, узнающими определенный белок, и со вторыми антителами, связанными с ферментативной или радиоактивной меткой и направленными против первых. В зависимости от типа метки блотт далее помещают в раствор, содержащий субстрат фермента и хромоген. С помощью иммуноблоттинга можно выявить пиктограммные количества белка и тончайшие изменения в уровне последнего в клетках под воздействием стрессорного фактора.

Самым подходящим для точного количественного анализа уровня *HSP* является метод ИФА. Существует ряд разновидностей систем ИФА, но предпочтительным ввиду большей чувстви-

тельности считается набор типа «сэндвич», в котором молекулы антигена захватываются антителами, связанными с твердой подложкой, и узнаются другими антителами, направленными к альтернативному эпитопу и конъюгированными с ферментом. Для определения анти-*HSP* 60 IgG используется метод твердофазного ИФА (*Enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA*). Тест иммунопреципитации можно использовать для определения как мощности синтеза *HSP*, так и уровня их накопления, но ввиду своей трудоемкости данный метод крайне редко используется для анализа эффективности синтеза или накопления белков. Однако комбинацию иммунопреципитации и иммуноблоттинга часто применяют для выявления белков, связанных с антигеном. Для определения динамики экспрессии *HSP* на клеточно-тканевом уровне обычно необходимы методы иммуноцитохимии или гистохимии, а для анализа уровня *HSP* в клеточной популяции используется проточная флуориметрия. Все эти иммунохимические методы требуют высокоспецифичных антител [8].

Реакция клетки на какое-либо воздействие или фактор распадается на ряд отдельных молекулярных процессов, одним из которых является индукция *HSP*. В клетках человека выявлено 11 генов, кодирующих *HSP*. Все *HSP* можно разделить на ряд групп в соответствии с молекулярными массами составляющих их белков. В эукариотической клетке тепловой шок или иной вид стресса способен вызвать синтез *HSP*: *HSP* 100/110, *HSP* 90, *HSP* 70, *HSP* 60, *HSP* 40, *HSP* 25/27 и *HSP* 10 [5]. Каждое семейство представляет собой продукт группы родственных генов, и степень гомологии между отдельными членами семейства бывает очень высокой. Между членами разных семейств никакой гомологии не прослеживается [12]. Признана важная роль *HSP* 70 в развитии патологических состояний [6]. Семейство *HSP* 70 млекопитающих включает 4 белка:

- *HSP* 72 – основной белок, индуцируемый различными стрессорными факторами (тепловым шоком, тяжелыми металлами и аналогами аминокислот, ишемией). Локализуется в основном в цитоплазме, при определенных условиях обнаруживается в ядре. При стрессе участвует в предотвращении денатурации/агрегации цитоплазматических, ядерных и мембранных белков, а также в разборке агрегатов денатурированных белков в период восстановления после стресса;

- *HSP* 73 – конститутивный белок цитоплазмы и ядра, участвует в лизосомальной деградации белков, биосинтезе, сборке и транслокации полипептидов, транспорте нуклеофильных белков;

- ГРБ 75 – конститутивный глюкозорегулируемый белок матрикса митохондрий. Он является необходимым элементом транслокационной «машины» и участвует в сборке митохондриальных белков и олигомеров;

- ГРБ 78 (Grp 78, BiP) – конститутивный глюкозорегулируемый белок матрикса эндоплазматического ретикулума. Как и ГРБ 75, участвует в транслокации белков и сборке олигомеров.

Также семейство *HSP* 70 делится на две группы: конститутивные и индуцибельные. Конститутивные *HSP* 70 при стрессе слабо индуцируются, имея высокий базальный уровень. Синтез индуцибельных *HSP* 70 резко увеличивается при стрессе, практически отсутствуя в нормальных условиях. Особенностью генов индуцибельных *HSP* является отсутствие интронов – не кодирующих участков гена, требующих сплайсинга после транскрипции мРНК. В связи с этим нарушение сплайсинга, в частности, при тепловом шоке блокирует процессинг большинства генов, но не генов индуцибельных *HSP*. Индуцибельные *HSP* 70 при двухмерном электрофорезе располагаются на участке с границами по молекулярной массе от 62 до 78 кДа, а по рН от 6,5 до 5,5 и представлены пятью изоформами [7]. Первые три изоформы являются кислыми, остальные – щелочными.

Белки семейства *HSP* 70 участвуют во многих клеточных процессах, как в нормальных условиях, так и при стрессе. Наиболее важной функцией *HSP* 70 является участие в синтезе белков и их последующем транспорте через внутриклеточные мембраны. *HSP* 72 и *HSP* 73 ассоциируются с вновь синтезирующимися полипептидами в тех областях, где может произойти нежелательное гидрофобное слипание пептидных цепей друг с другом. Далее, благодаря энергии АТФ они транспортируют белковую цепь в митохондрии, эндоплазматическому ретикулуму, комплексу Гольджи, где передают белковую цепь на другой *HSP* через мембрану. Далее *HSP* органелл регулируют формирование окончательной структуры белка [8]. Функции, которые *HSP* выполняют в регуляции правильного свертывания вновь синтези-

рованных белков и в дезагрегации аномальных белковых агрегатов, обозначают как шаперонные функции, а сами HSP часто называют шаперонами (фр. *chaperon* – пожилая дама, сопровождающая молодую девушку на балу). HSP 70 принимают участие не только в синтезе, но и в деградации внутриклеточных белков, так как после дезагрегации не все белки обретают нативную структуру. Существует ряд способов утилизации необратимо поврежденных протеинов. HSP 73 участвуют в лизосомальной деградации клеточных «шлаков», обеспечивая транспорт денатурированного белка к лизосомам. HSP 72 способствуют доставке комплекса протеолитических ферментов к поврежденным протеинам, участвуя в убиквитин-зависимом протеолизе [9].

В норме часть внутриклеточного пула HSP 70 находится в комплексе с фактором теплового шока (ФТШ). Стрессорное повреждение клетки приводит к частичной денатурации ряда внутриклеточных белков. Происходит обнажение гидрофобных областей, благодаря которым поврежденные протеины слипаются с образованием нерастворимых агрегатов, с которыми связываются HSP 70, высвобождаясь из комплекса ФТШ, предотвращая дальнейшую денатурацию белков и образование агрегатов. Далее с участием HSP 40, белков хил/хоп и АТФ происходит реактивация денатурированного белка. Отмечено протективное действие HSP даже в отсутствие АТФ-связывающего домена. Этот эффект обусловлен тем, что связывание и гидролиз АТФ HSP не влияют на взаимодействие с денатурированными протеинами и предотвращение агрегации, а гидролиз АТФ нужен для диссоциации комплекса «HSP 70 – субстрат». Свободный ФТШ тримеризуется, фосфорилируется и накапливается в ядре, где взаимодействует со специфической нуклеотидной последовательностью элементов теплового шока, что ведет к активации генов HSP 70 [10]. Объем информации о структуре, функциях, механизмах синтеза и накопления HSP в норме и при стрессе привлекают внимание специалистов из разных областей медицины, экологии, ветеринарии и фармакологии. Применение HSP в медицине основывается на трех положениях. Во-первых, гены HSP экспрессируются в клетках, претерпевающих стресс, и поэтому возросшее количество этих белков может служить показателем ответа организма на повреждающие факторы. Во-вторых, HSP 27, HSP 60 и HSP 70 обладают защитной функцией, и, вызывая рост уровня этих белков, мы можем защитить клетки от патогенов и токсических воздействий. В-третьих, HSP 70 обладают высокой шаперонной активностью, и их можно применять для создания комплексов с другими белками, например в качестве ко-вакцин [8].

Характер возможных трансформаций количества HSP изучается очень интенсивно, можно найти работы по анализу его концентрации при широком спектре заболеваний – от септического шока до нейротравмы [11, 12]. При хронической ишемической болезни сердца в миокарде человека накапливаются кислые изоформы индуцибельных HSP 70, описано появление индуцибельных HSP 70 в лимфоцитах периферической крови у больных острым инфарктом миокарда [13]. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что рост количества HSP может защитить сердце от последующей ишемии. Защитная роль HSP 70 была выявлена в исследованиях как на культурах клеток, так и *in vivo*. Крысинные клетки, экспрессирующие высокий уровень человеческого HSP 70, лучше защищены от тяжелого метаболического стресса. Подобно этому культура миогенных клеток, трансфицированная плазмидой с геном HSP 70 (трансфекция – метод переноса генов в клетку), обладает лучшей выживаемостью к индуцируемой ишемии. Одно из предположений состоит в том, что HSP 70 играет основную роль в ренатурации денатурированного, неправильно свернутого или агрегированного белка, восстанавливая тем самым активность макромолекулы [14]. Другая возможность состоит в том, что HSP 72, как и HSP 73, могут облегчать перенос митохондриальных энзимов от места трансляции в митохондрии. Возросшая способность к «импорту» заново синтезированных протеинов в митохондрии может вносить вклад в восстановление митохондриальных функций после ишемического повреждения. Повышение концентрации HSP защищает клетку и от апоптоза. Предполагается, что в основе этого явления может лежать как неспецифическая шаперонная функция HSP по предотвращению денатурации белков, так и непосредственное участие HSP в специфических сигнальных каскадах программируемой клеточной гибели [15]. Исследования по оценке жизнеспособности пораженного при инфаркте миокарда с использованием определения HSP определили, что система

синтеза HSP 72 является составной частью многокомпонентного ответа у больных постинфарктным кардиосклерозом с признаками хронической сердечной недостаточности, который включает как снижение, так и увеличение способности организма к продукции HSP 72i лимфоцитами периферической крови и целесообразности использования данного показателя для дополнительной характеристики особенностей течения постинфарктного кардиосклероза, и его прогностической оценки. Проводилась оценка HSP 70 у кардиохирургических больных, оперированных с использованием искусственного кровообращения, в результате полученных данные о целесообразности разработки средств, направленных на увеличение содержания HSP 72 в миокарде, о применении их в период предоперационной подготовки кардиохирургических больных в связи со значительным снижением степени повреждения миокарда, вызванного неблагоприятными воздействиями искусственного кровообращения, при более высоком исходном уровне содержания HSP 72 [16].

Опубликованы данные исследований по оценке степени выраженности атеросклероза в связи с количественной оценкой HSP, где было показано увеличение растворимых форм HSP 60 как основного маркера атеросклеротического поражения сонных артерий. Данные исследований свидетельствуют о связи повышения уровня HSP 70 с развитием эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью (ГБ). Индуктором синтеза HSP 70 в миокарде и сосудах при ГБ является фактор механического стресса, связанный с циклическим растяжением стенок сердца и сосудов, а также с напряжением сдвига на эндотелии, вызванным движущимся потоком крови. Рост уровня индуцибельной формы HSP 70 в сыроворотке крови является маркером патологической гипертрофии левого желудочка при ГБ и может быть отражением поражения органов-мишеней. HSP 70 входят в состав глюкокортикоидного [17] и прогестеронового рецепторов, тем самым, участвуя в стабилизации последних.

Большой интерес представляет определение возможной взаимосвязи синтеза белков теплового шока и началом, прогрессированием и течением болезни Альцгеймера. При болезни Альцгеймера стресс-белки оказывают, прежде всего, нейропротекторное влияние. Известны следующие механизмы их защитного эффекта. Это: 1) ограничение апоптоза; 2) ограничение гиперпродукции NO; 3) дезагрегация внеклеточных  $\beta$ -амилоидных агрегатов; 4) усиление выведения  $\beta$ -амилоида из межклеточного пространства; 5) ограничение гиперфосфорилирования тау-белка; 6) защита нейронов от токсических эффектов глутамата; 7) ограничение внутриклеточной цитотоксичности  $\beta$ -амилоида. Стресс-белки HSP 70 представляют собой важную эндогенную систему защиты нейронов при болезни Альцгеймера, которая реализует свое защитное действие на нескольких уровнях молекулярного механизма этого заболевания [18].

Важным и перспективным представляется вопрос использования HSP в онкологии на современном этапе развития. С точки зрения создания противоопухолевых вакцин, ценно свойство HSP связываться с пептидами опухолевой клетки и фактически нести антигенный репертуар той клетки, из которой они получены. На экспериментальных моделях установлено, что иммунизация HSP 70, HSP 90 и GP96, выделенными из опухолевых клеток, вызывает образование специфических цитолитических Т-лимфоцитов. Этого не наблюдалось при введении аналогичных белков, полученных из других тканей. Другие белки этого семейства: *Calreticulin*, HSP 110 и GRP170 – также могут использоваться в иммунотерапии рака. Предварительные данные клинических испытаний показали повышение числа опухолеспецифических цитолитических (CD8+) Т-лимфоцитов у большинства больных меланомой (IV стадия), иммунизированных белком GP96, полученным из аутологичных опухолевых клеток, что коррелировало с клиническим эффектом. HSP и антитела к ним могут использоваться как ранние биомаркеры при начальных стадиях канцерогенеза; в качестве прогностического критерия течения определенного вида заболевания: так, экспрессия HSP 27 связана с неблагоприятным прогнозом рака желудка, простаты и печени, остеогенными саркомами; а экспрессия HSP 70 является неблагоприятным фактором в плане прогноза при раке мочевого пузыря, молочной железы и матки. Особенности синтеза и функции HSP, возможные пути терапии активно обсуждаются в сфере гематологии. Полная ремиссия опухолевого процесса у пациентов с острой лейкоемией имеет четкую обратную связь с уровнем экспрессии HSP [19].

Несмотря на многочисленные исследования, роль белков теплового шока в этиологии и патогенезе ревматоидного артрита по-прежнему остается неизвестной. Данные, полученные при экспериментальном моделировании ревматоидного артрита (РА) у животных, позволяют предположить ведущую роль белков теплового шока семейства 60 кДа как триггера в развитии аутоиммунных процессов при РА [20]. При РА в лимфоцитах синтез индуцибельных и конститутивных (65, 70, 95, 120 кДа) HSP *in vitro* угнетается, степень угнетения зависит от тяжести и продолжительности заболевания. У больных РА уровень синтеза белков *in vitro* в лимфоцитах крови в состоянии покоя значительно снижен, в среднем на 60%. В результате теплового шока синтез конститутивных белков подавляется еще сильнее (уровень синтеза составляет около 30% от нормы), но увеличивается синтез индуцибельных HSP 65, 70, 90 кДа, хотя уровень их индукции достоверно ниже, чем в норме [21].

В настоящем обзоре представлены новейшие результаты исследования функций и механизмов протекторного действия HSP, характеризующих молекулярный уровень патогенеза заболеваний внутренних органов и оказывающих влияние на характер течения и прогноз. Отражены перспективные в плане создания новых методов лечения и профилактики заболеваний предпосылки терапевтических методов коррекции, основанные на активации эндогенных систем защиты стресс-белков.

#### Литература

1. Schlesinger M. et al Heat Shock from Bacteria to Man.– New York, 1982.
2. Остерман Л.А. 1983. Исследование биологических макромолекул электрофокусированием, иммуноэлектрофорезом и радиоизотопными методами.– М.: Наука.– 304 с.
3. Задорожная О.О. Стресс-белки при инфаркте миокарда: Дис... канд. мед. наук.– М.: 1999.
4. Карпищенко А. // Клин.лаб.диагн.– 2000.– №3.– С.10–12.
5. Feige U. et al. Stress-inducibile cellular responses.– Basel: Birkhauser., 1996.– 512 p.
6. Мальшева Е.В. и др. // Бюл. экпер. биол.– 1994.– Т. 118, №8.– С. 126–129.
7. Афанасьев С.А. и др. // Биохимия.– 1996.– Т. 61, Вып. 10.– С. 1779–1784.
8. Beckmann R.P. et al // Science.– 1990.– Vol. 248.– P. 850.
9. R.J., Arnold J. et al. // Biochem. Biorhys. Acta.– 1991.– Vol 1089, №13.– P. 141–157.
10. Sarge K., et al // Molec. Cell. Biol.– 1993.– Vol. 13.– P. 1392–1407.
11. Delogu G. et al. // J. Crit. Care.– 1997.– № 12.– P. 188–192.
12. Мальшев И.Ю., Мальшева Е.В. // Бюл. экперим. биол. мед.– 1998.– Т.126.– С. 604–611.
13. Ивашкин В.Т., Задорожная О.О. // Клин. мед.– 2001.– №2.– С.33–37.
14. Craig E.A. et al // Cell.– 1994.– Vol. 78.– P. 365–372.
15. Guzhova I.V. et al // Cell. Stress Chap.– 1997.– Vol. 2, №2.– P. 132–139.
16. Демидов О.Н. Система белков теплового шока 70 кДа у кардиохирургических больных: Автореф. дис... канд. мед. наук.– СПб, 1999.
17. Sanchez E.R. et al // Biochem.– 1990.– Vol. 29.– P. 5145.
18. Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б. // Вест. Рос. АМН.– 2005.– №7.– С. 40–46.
19. Thomas X. et al. // Hematol.– 2005.– №10(3)– P. 225–235.
20. Holoshitz J. et al. // J. Clin. Invest.– 1994.– Vol. 73.– P. 211–215.
21. Исламов Б.И. и др. // Бюлл. экпер. биол. и мед.– 1999.– Т. 128, №1.– С. 525–528.

HEAT SHOCK PROTEINS: PHYSIOLOGICAL ROLE, DETECTION TECHNIQUE AND CLINICAL VALUE

O.V. CHIRKOVA

#### Summary

The article represents the role of heat shock proteins (HSP) in the number of biological processes (both under normal conditions and stress): proteins synthesis and their transport through intracellular membranes; in the renaturation of the denaturated and aggregated protein. Also, it describes the protective action of inducible HSP in stressful conditions – cell protection from ischemia, influence on the

apoptosis process, restoration of mitochondrial functions after ischemic affection.

**Key words:** review, heat shock proteins, stress factors

УДК 546.33+546.32:541.32:548.56

#### ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ПАРАМЕТРОВ СПЕКТРА АКТИВНОСТИ ИОНОВ ВОДОРОДА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ II. ИНДИКАТОРНЫЙ МЕТОД

И. Г. ГЕРАСИМОВ, А. В. ЧУГАЙ\*

Наличие в биологических жидкостях ионов водорода (H<sup>+</sup>), различных по величине коэффициента активности – спектра активности H<sup>+</sup> (САИВ) – дает организму возможности осуществлять биорегулирование при его посредстве [1–3]. На формирование САИВ влияют другие, даже близкие по природе, ионы, например, натрия (Na<sup>+</sup>) и калия (K<sup>+</sup>). Они неодинаково изменяют состояние H<sup>+</sup>, по-видимому, по причине разной степени гидратации (у Na<sup>+</sup> она больше, чем у K<sup>+</sup>) [4–7]. Подходы к разработке параметров САИВ только начинают разрабатываться, и в [8] оценены некоторые из них с помощью электрохимического метода. Рассчитаны константы скорости (k<sub>1</sub>) и эффективные энергии активации (E<sup>\*</sup>) процесса диффузии H<sup>+</sup> в мембрану измерительного электрода в фосфатных буферах (ФБ) с рН, близким к физиологическому, содержащих только Na<sup>+</sup> или только K<sup>+</sup>, либо одновременно Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в концентрациях и при рН, близких к вне- и внутриклеточным. Показано, что в ФБ с Na<sup>+</sup> активность H<sup>+</sup> выше в 1,3 раза, по сравнению с ФБ, содержащим K<sup>+</sup>, что объясняется разной степенью гидратации ионов, а значение энергии активации процесса диффузии согласуется с энергией активации Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-обмена в эритроцитах. Различия в активностях H<sup>+</sup> в ФБ разной природы подтверждены методом ЯМР. Вместе с тем в растворах, моделирующих вне и внутриклеточный состав, несмотря на различия рН, величины k<sub>1</sub> и E<sup>\*</sup> близки между собой. Следует заметить, что k<sub>1</sub> характеризует преимущественно H<sup>+</sup> с относительно низкой активностью. Поэтому для оценки параметров САИВ могут быть полезны другие подходы.

Помимо электрохимического метода и ЯМР, для измерения рН применяют индикаторный метод. Имеется данные, что от метода измерения рН зависит определяемая концентрация H<sup>+</sup> ([H<sup>+</sup>]). Значения рН, полученные электрохимически и индикаторным методом отличаются в пределах одного порядка [9]. Величины вне- и внутриклеточного рН различаются между собой на 0,1–0,2 в зависимости от применяемого индикатора [9, 10]. Параметры САИВ оценены помощью индикаторного метода.

**Экспериментальная часть.** Исследовали такие же, как в [8], ФБ (0,086 М) с рН = 7,2 (I–III) и 6,8 (IV); ФБ I содержал только Na<sup>+</sup>, ФБ II – только K<sup>+</sup>, ФБ III и IV – и Na<sup>+</sup>, и K<sup>+</sup>. Солевой состав и рН ФБ III близок к внеклеточным, а в IV – внутриклеточным. Измеряли оптическую плотность (D) растворов индикаторов (Ind) фенолового красного, конго красного, фуксина основного, нейтрального красного (0,01 – 1 г/л), приготовленных на основе ФБ, а также водных растворов Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> и KMnO<sub>4</sub> (10<sup>-4</sup> моль/л, рН = 5,3 (0,05) и растворов Ind в ацетонитриле. Электронные спектры снимали при T = 293° (2 К на СФ-46 в видимой и ближней УФ-области областях в диапазоне длин волн 250–620 нм. Площади спектров рассчитывали методом ступенчатой аппроксимации [11]. Измеряли рН на «рН-150». Среднее и его доверительный интервал рассчитывали с P = 0,95.

**Результаты.** Исследование электронных спектров Ind в ФБ в зависимости от сопутствующего катиона может дать информацию о параметрах САИВ. Известно [4], что Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в разной мере изменяют отношение коэффициентов активности двух форм Ind, и поэтому при определении рН с помощью Ind вводится солевая поправка, учитывающая смещение их кислотно-основного равновесия [4]. Но влияние катионов на D растворов Ind может быть обусловлено степенью гидратации Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>, что соответственно влияет на активность H<sup>+</sup> и параметры САИВ.

\* НИИ медицинских проблем семьи ДГМУ им. М. Горького, 83015, Донецк, ул. Левичко, 4, Украина

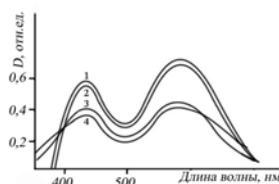


Рис. Спектры растворов конго красного в ФБ I (1) и II (2) (0,15 г/л) и в ФБ III (3) и IV (4) (0,1 мМ/л)

На рис. на примере конго красного представлены типичные электронные спектры растворов Ind. В исследованной области длин волн наблюдаются два пика, соответствующие связанной с  $H^+$  и несвязанной с ним формам. Как видно из рисунка, в растворах с  $Na^+$  максимальная  $D$  ( $D_{max}$ ) и ширина на полувысоте больше по сравнению с этими характеристиками спектра в растворах с  $K^+$ . Отношения площадей спектров поглощения растворов всех исследованных Ind в ФБ, содержащих  $Na^+$  и  $K^+$ , в пределах погрешности равны отношению, полученному в соответствующих ФБ для  $k_1$  [8], и между собой (для кислой формы –  $1,2 \pm 0,13$ , для основной –  $1,3 \pm 0,15$ ). Равенство отношений площадей спектров поглощения в случае разных Ind не может быть обусловлено влиянием ионной силы на константу равновесия между двумя формами Ind или влиянием катиона на хромофорную группу, т.к. различные Ind требуют разной солевой поправки [4]. То же отношение площадей (1,3) получено для спектров поглощения в ФБ I и II перманганата калия и бихроматов независимо от того,  $Na^+$  или  $K^+$  содержала соль. Т.е., имеется проявление влияния степени гидратации  $Na^+$  и  $K^+$  на активность  $H^+$  в растворе. Поэтому в ФБ с  $Na^+$ , который гидратирован в большей степени, чем  $K^+$ , при одинаковом рН, определенном электрохимически, с хромофорными группами Ind может связать больше  $H^+$ , активность которых выше, чем в ФБ с  $K^+$ . Параметры электронных спектров поглощения растворов, как и  $k_1$ , найденная по [8], являются проявлением САИВ и могут быть его интегральными характеристиками.

Обращает на себя внимание, что параметры САИВ, полученные электрохимически [8], и площади спектров Ind для ФБ I и II примерно равны отношению ионных радиусов  $K^+$  и  $Na^+$ , рассчитанному по данным, приведенным в [12] ( $1,34 \pm 0,0079$ ), и отношению радиусов комплексов ион-растворитель для  $Na^+$  и  $K^+$ , рассчитанных по данным [5], которое составило 1,3. Кроме того, рассчитанное по данным [6], отношение изобарических коэффициентов объемного расширения свободного растворителя для водных растворов NaCl и KCl, характеризующих, по мнению авторов, своеобразный «фазовый переход» при образовании растворов, также равно 1,3. Отношения гидратированных радиусов  $Na^+$  и  $K^+$  и энтальпий гидратации этих ионов, рассчитанные по [13] и [14] соответственно, равны 1,3. Все эти отношения одинаковы и согласуются с отношениями параметров САИВ, полученными электрохимически и спектрофотометрически. Активность  $H^+$  и их спектр определяются степенью гидратации сопутствующих ионов, а исследование электронного поглощения Ind в растворах позволяет оценить параметры этого спектра.

Можно получить равные площади под электронными спектрами ФБ I и II, изменяя их  $D$  добавлением одного из компонентов ФБ, но тогда  $[H^+]$ , определенные электрохимически, будут отличаться в 1,3 раза. Перекрытие электронных спектров кислой и щелочной форм Ind происходит в областях, соответствующих более активным  $H^+$ , параметры которых, как и при электрохимическом подходе [8], оценить затруднительно. Такое положение вынуждает к поиску других Ind, например таких, у которых поглощает только одна (предпочтительно – кислая) форма. Полное удаление из раствора протонов и ионов гидроксила не позволяет решить эту задачу, т.к. в нерастворенном Ind уже содержатся и кислая, и щелочная формы, на что указывает наличие двух пиков поглощения Ind в апротонном растворителе (ацетонитриле). Присоединение таких окрашенных солей, как бихроматы или перманганаты, у которых щелочной и кислый пики поглощения сильно накладываются друг на друга, может быть выходом из положения только в случае модельных растворов, т.к. эти соединения имеют значительную окислительную активность.

Спектры поглощения в видимой и ближней УФ областях растворов Ind в ФБ, с соответствующими вне- и внутриклеточ-

ными концентрациями  $Na^+$ ,  $K^+$  и рН, изменяются качественно и количественно по сравнению с ФБ I и II. На рисунке вновь на примере конго красного представлены типичные электронные спектры Ind в ФБ III и IV. Поскольку  $D$  всех четырех ФБ близки между собой при одной длине волны и одинаковых концентрациях Ind, то для наглядности на рисунке приведены спектры при разных концентрациях Ind в ФБ I и II и ФБ III и IV. Отношения площадей спектров поглощения в ФБ III и IV для всех исследованных Ind в пределах погрешности расчета равны между собой и составляют  $1,04 \pm 0,043$ . Разумеется, численное значение отношения в какой-то мере зависит от концентраций  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $H^+$ . Важно, что интегральные активности  $H^+$ , оцененные с помощью Ind, в ФБ III и IV близки между собой, несмотря на значительное различие величин рН, полученных электрохимически. При последнем методе измеряется число  $H^+$ , диффундирующих из раствора, а при первом – их количество в среде; результат указывает, что в моделирующем внутриклеточный ФБ IV имеется больше  $H^+$ , неспособных к диффузии в этих условиях по сравнению с моделирующим внеклеточный состав ФБ III. Возможно наличие в клетке большего, чем во внеклеточной среде, объема  $H^+$  с низкой активностью. Это перераспределение имеет физиологический смысл в связи с потребностью ограничить активность  $H^+$  внутри клетки для нормального протекания биохимических процессов.

Качественные изменения электронных спектров Ind, в ФБ, содержащих и  $Na^+$ , и  $K^+$  заключаются в том, что в области  $D_{max}$  поглощения кислой и щелочной форм величины  $D$  в случае ФБ III выше по сравнению с ФБ IV. Помимо известных причин, обуславливающих размытость электронных спектров [15], величина  $D$  в области  $D_{max}$  определяется статистическими концентрацией форм Ind, связанных с  $H^+$  средней активности. В областях, соответствующих «хвостам» кислой и щелочной форм,  $D$  определяется связыванием с Ind преимущественно высоко- и низкоактивных  $H^+$ , которые в случае ФБ III (внеклеточный состав), имеют  $D$  выше по сравнению с ФБ IV (внутриклеточный состав). Более высокая во внутриклеточной среде  $[H^+]$  (меньший рН, определенный электрохимически) реализуется одновременно с выравниванием  $H^+$  по активности, а во внеклеточной среде распределение  $H^+$  по активности менее равномерно. В ФБ IV меньшая ширина на полувысоте, по сравнению с ФБ III, указывает на меньшую размытость спектров поглощения Ind, т.е. на большую однородность  $H^+$  в моделирующем внутриклеточный состав ФБ.

**Заключение.** Спектрофотометрический и электрохимический подходы, позволяют оценить параметры САИВ. Результаты указывают на влияние ионов  $Na^+$  и  $K^+$  на распределение  $H^+$  по активности. Моделирование внутри- и внеклеточного состава  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $H^+$  подтверждает, что ряд параметров САИВ вне и внутри клетки одинаковы.

#### Литература

1. Герасимов И.Г. // ВНМТ.– 1999.– Т. 6, № 1. С. 143–145.
2. Герасимов И.Г. // ВНМТ.– 1999.– Т. 6, № 3–4.– С. 12–15.
3. Герасимов И.Г. // ВНМТ.– 2000.– Т. 7, № 2.– С. 26–28.
4. Баньяни Е. Кислотно-основные индикаторы / Индикаторы. Т. 1.– М.: Мир, 1976.– С. 92–246.
5. Кузнецова Е. М. Теоретическое описание температурной зависимости предельных значений эквивалентной электропроводности однозарядных одноатомных ионов в водных растворах // Ж. физ. химии.– 1999.– Т. 73, № 12.– С. 2280–2282.
6. Термодинамические характеристики неводных растворов электролитов: Справочник.– Л.: Химия, 1984.– 304 с.
7. Антомонов Ю. Г. Биокibernетика. Бионика.– Киев, 1970.– С. 150–155.
8. Герасимов, И. Г. // ВНМТ.– 2006.– Т. 12, № 1.– С. 136–138.
9. Hannan S. F., Wiggins P. M. // Biochim. Biophys. Acta.– 1976.– Vol. 428, № 1.– P. 205–222.
10. Wang Z. H. et al. // Cytometry. 1990.– Vol. 11, № 5.– P. 617–623.
11. Орнатский П. П. Теоретические основы информационно-измерительной техники.– К.: Вища школа, 1976.– 431 с.
12. Краткий справочник по химии / Под ред. А. Т. Пилипенко.– Киев: Наук. думка.– 987.– 830 с.
13. Барковский Е. В. и др. Введение в химию биогенных элементов и химический анализ.– Минск: Вышэйша школа, 1997.– С. 23.
14. Чанг Р. Физическая химия с приложениями к биологическим системам.– М.: Мир, 1980.– 662 с.
15. Драго Р. Физические методы в химии.– в 2-х тт.– Т. 1.– М.: Мир, 1981.– 423 с.

**Раздел II**

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

УДК 617.7-007.681.611.843.3

АНАЛИЗ СОПОСТАВИМОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПОЛЯ ЗРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Т.В. ЗАРУБИНА\*, Е.П. КАНТАРЖИ\*\*, Н.А. ЛИСТОПАДОВА\*\*

Патология сетчатки и зрительного нерва среди причин необратимой слепоты занимает первое место в мире. В нашей стране отмечается резкий рост доли этой патологии среди причин инвалидизации, которая за последнее десятилетие возросла с 12 до 30% [5]. Задачей лечебно-диагностического процесса заболеваний с прогрессирующим течением является ранняя диагностика, оптимизация и контроль проводимого лечения. Для оценки течения патологического процесса и эффективности проведенного лечения больных с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва используют показатели динамики состояния зрительных функций, которую определяют по изменениям параметров центрального поля зрения (ЦПЗ) [3, 9]. Исследование ЦПЗ по времени проведения зрительного восприятия позволяет выявить функциональные и органические поражения в одиночных волокнах зрительного нерва [1, 4, 6]. Исследуя комбинации состояний волокон, можно получить картину поля зрения больных. Показателями течения заболевания и эффективности лечения считают различие результатов начальных и повторных исследований ЦПЗ.

По данным зарубежной литературы, исследованием времени сенсомоторной реакции впервые занимались Frohlich Fr. и Hazelhoff F. в 1924–1925 годах. Большой вклад в развитие этого направления в нашей стране принадлежит Г.И. Немцеву [4, 6]. Не удалось найти работ, где бы имелась сопоставимость результатов исследования ЦПЗ по времени сенсомоторной реакции при повторных обследованиях пациентов в течение короткого промежутка времени без учета воздействия лечебных факторов.

Настоящее исследование проводилось, исходя из предположения, что состояние зрительных функций подвержено системным колебаниям относительно постоянного уровня и кратковременным изменениям случайного характера. При оценке динамики состояния ЦПЗ надо учитывать наличие этих колебаний, как естественную изменчивость зрительных функций. Определив количественно его значение, можно повысить надежность оценки изменений ЦПЗ и оптимизировать лечебный процесс.

**Цель работы** – анализ результатов повторных исследований ЦПЗ по времени сенсомоторной реакции больных с патологией сетчатки и зрительного нерва и определение величины естественной изменчивости зрительных функций для различных начальных состояний патологического процесса.

**Материалы и методы.** Определение изменений параметров ЦПЗ пациентов при повторных измерениях проводилось методом цветовой компьютерной кампиметрии по времени сенсомоторной реакции, реализованным программным комплексом «Окуляр». В качестве анализируемых параметров были выбраны традиционно используемые: общее среднее время сенсомоторной реакции и количество абсолютных и относительных скотом в зоне 0–21° центрального поля зрения [7, 9].

Критерием включения данных обследования ЦПЗ в анализ сопоставимости результатов повторных измерений было наличие не более 5% сомнительных ответов пациента на предъявленные

стимулы. Не включались данные, полученные при обследовании больных, если были выявлены причины, которые могли повлиять на состояние зрительных функций помимо их естественной изменчивости. Всем больным повторное исследование проводилось при одинаковой мезопической освещенности, с одинаковым уровнем яркости предъявляемого стимула в одно и то же время. При необходимости коррекции зрения вблизи больным предлагалось использовать одни и те же очки. Перед каждым исследованием проводился подробный инструктаж по его проведению, мотивировалась необходимость обследований в том объеме, который запланировал исследователь. После получения устного согласия пациента, обязательным условием было проведение им укороченного тренировочного теста до полного понимания поставленной задачи. Исследование согласованности результатов повторных измерений ЦПЗ проводилось в течение одного часа, в течение одной недели и более одной недели, но не более месяца с момента проведения первого обследования. Сроки наблюдения были выбраны, исходя из наиболее часто встречающихся случаев контроля динамики зрительных функций больных с патологией сетчатки и зрительного нерва. Мероприятия: проведение пилокарпиновой пробы (повторное определение ЦПЗ через 1–1,5 часа); проведение ксалатановой пробы (повторное исследование через одни сутки); оценка эффективности гелиево-неоновой стимуляции сетчатки и диска зрительного нерва (повторное исследование через две-три недели после начала лечения). Объем выборки определялся методом последовательного ее увеличения по одному исследованию ЦПЗ до достижения сходимости результатов анализируемых параметров. Для обеспечения репрезентативности использовался случайный повторный способ отбора, когда один и тот же пациент мог оказаться в любой из групп по сроку наблюдения несколько раз. Анализ сходимости результатов повторных измерений ЦПЗ позволил сделать вывод о достаточности включения данных 119 повторных исследований глаз пациентов с глазной патологией и без нее. Исследования на 103 глазах проведены больным с различной патологией сетчатки и зрительного нерва и средним возрастом 65 (10) лет. Из них: 61 – на глазах больных глаукомой, средний возраст 68 (9) (26 глаз – I стадия, 14 – II стадия, 21 – III стадия); 15 – больных гипертонзией глаза, средний возраст 57 (9); 16 – больных с подозрением на глаукому, средний возраст 58 (10); 11 – больных диабетической ретинопатией, средний возраст 66 (9).

Таблица 1

Вариабельность параметров ЦПЗ повторных измерений

Параметры	Максим. значение параметра	Максим. значение разности начального и повторного измерений	Миним. значение разности начального и повторного измерений	Размах варьирования	Относит. размах варьирования в %
ВСМР	0,92	0,04	-0,04	0,08	8,7
Кол-во отн.скотом	50	15	-13	28	56,0
Кол-во абс.скотом	20	5	-4	9	45,0

Проведено 16 исследований ЦПЗ на глазах людей без глазной патологии, ср.возраст которых составил 60 (10) лет. Повторные измерения ВСМР проводились на 42 глазах в течение часа с момента проведения начального исследования, на 20 глазах – в течение одной недели и на 57 глазах – не более одного месяца.

Результаты исследований ЦПЗ анализировались с помощью следующих статистических методов: 1) анализ вида распределения количественных данных с использованием критерия Шапиро

\*117997, Москва, ул. Островитянова, 1, РГМУ, кафедра медицинской кибернетики и информатики, (495)434-55-82; E-mail: t.zarubina@mail.ru  
 \*\*121552, Москва, Рублевское ш., 135, академическая группа академика РАМН А.П.Нестерова при ИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева, (495)375-25-60; E-mail: kantardgi@yandex.ru

– Уилка; 2) определение параметров выборки (среднее значение, размах, среднее квадратическое (стандартное) отклонение (СКО), стандартная ошибка среднего СО); 3) сравнение двух связанных групп по критерию Вилкоксона для парных сравнений; 4) сравнения более трех групп по методу Краскела – Уоллиса; 5) изучение взаимосвязи признаков по методу Спирмана; 6) определение согласованности результатов повторных измерений, выполненных одним и тем же способом по методу Блэнда – Алтмана; 7) определение численности выборки путем оценки сходимости результатов [2, 8]. Расчеты сделаны с применением пакета прикладных программ STATISTICA 5.0.

**Результаты.** Анализ изменений параметров ЦПЗ повторных измерений позволил определить величину естественной изменчивости зрительных функций пациентов с разными начальными уровнями развития патологического процесса в сетчатке и зрительном нерве. Исследовалось влияние возраста, пола, наследственной предрасположенности к глаукоме, сопутствующих заболеваний, срока наблюдений пациентов на параметры ЦПЗ. Предварительный анализ размаха варьирования параметров ЦПЗ повторных измерений (n=119) выявил, что разность показаний времени сенсомоторной реакции (ВСМР) начального и последующего исследований менее вариабельна по сравнению с разностями абсолютных и относительных скотом. Результаты расчетов вариабельности параметров ЦПЗ см. в табл. 1.

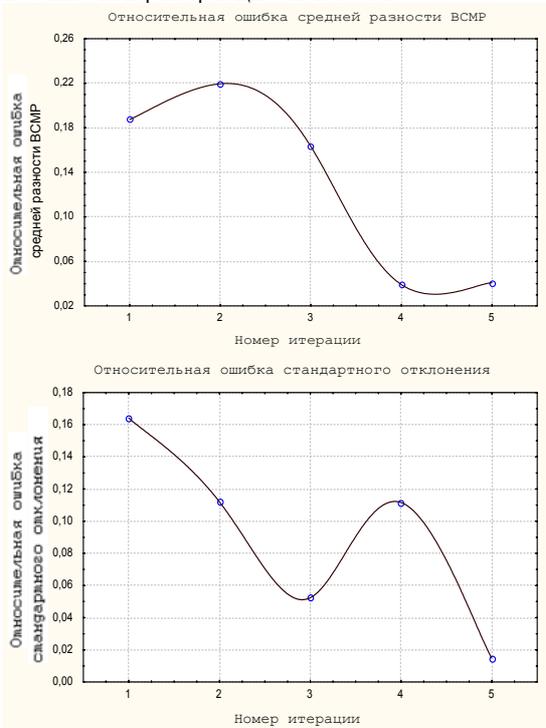


Рис. 1. Графики сходимости относительных ошибок анализируемых параметров по последовательным итерациям: а) среднего значения разности ВСМР повторных измерений; б) стандартного отклонения

Размах варьирования параметров ЦПЗ повторных измерений определялся по формуле:  $R = \Delta X_{max} - \Delta X_{min}$ , где  $\Delta X$  – разность значений параметра ЦПЗ (ВСМР, количества относительных или абсолютных скотом) при начальном и повторном измерениях. Соответственно, относительный размах варьирования параметров ЦПЗ определялся по формуле:  $R_{отн} = 100 \frac{R}{X_{max}}$  – (%), где  $X_{max}$  –

максимальное значение параметра ЦПЗ. Как показали расчеты (табл.1), самую низкую вариабельность (8,7%) имеет ВСМР повторных измерений. Поэтому промежуточные исследования основывались на анализе поведения этого параметра. Объем выборки определялся по результатам анализа сходимости параметров при последовательном увеличении количества исследований ЦПЗ. В качестве анализируемых параметров были приняты среднее значение разности ВСМР повторных измерений и стандартное отклонение. Их относительные ошибки определялась по

формуле:  $S_{i_{отн}} = \frac{X_{i+1} - X_i}{X_{i+1}}$ , где  $X_i$  – анализируемый параметр

(среднее значение разности ВСМР повторных измерений и стандартное отклонение) на  $i$ -й итерации. На рис.1 представлены графики сходимости относительных ошибок анализируемых параметров по последовательным итерациям.

Необходимый объем выборки принимался таким, что при его увеличении относительные ошибки не превышали 5%, что и было достигнуто к 5-й итерации: относительные ошибки средней разности ВСМР и стандартного отклонения ниже 5% (0,0408 и 0,0148 соответственно). Было принято решение о прекращении увеличения количества итераций, т.к. сходимость параметров была достигнута при численности выборки равной 119 исследованиям, из них 103 – на глазах больных с патологией сетчатки и зрительного нерва и 16 – пациентов без глазной патологии.

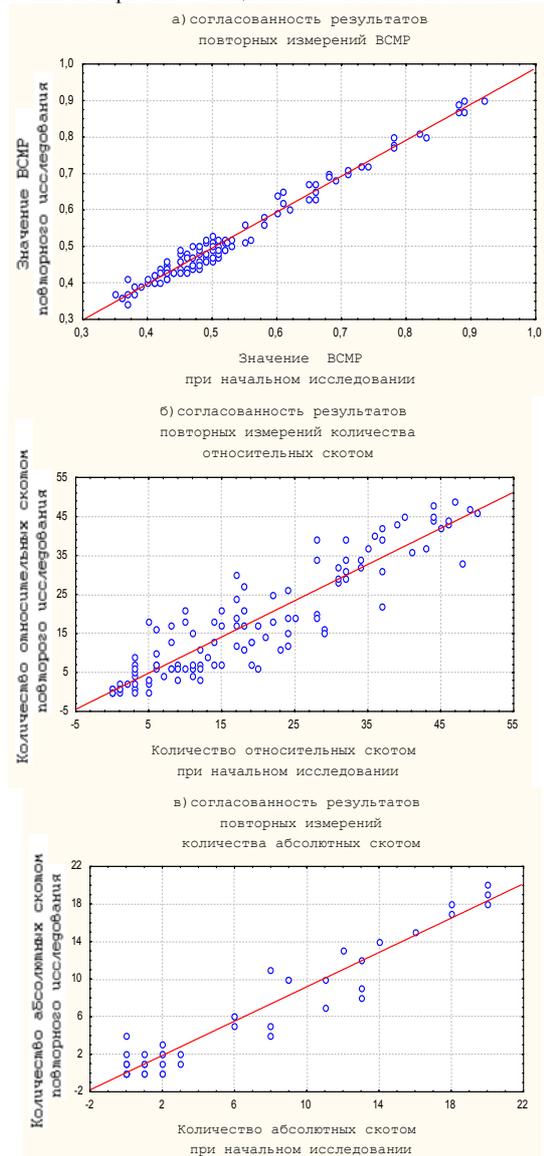


Рис.2. Согласованность результатов повторных исследований ЦПЗ пациентов объединенной группы: а) времени сенсомоторной реакции, б) количества относительных и в) абсолютных скотом

Первым этапом статистического анализа данных повторного измерения ЦПЗ стало определение соответствия распределения значений признака нормальному закону с применением критерия Шапиро – Уилка. За величину уровня статистической значимости при проверке статистических гипотез было принято значение  $p=0,05$ , что приемлемо. Рассчитаны точные значения уровня статистической значимости для разности ВСМР и числа относительных и абсолютных скотом при повторных измерениях по нозологическим формам и в объединенной группе.

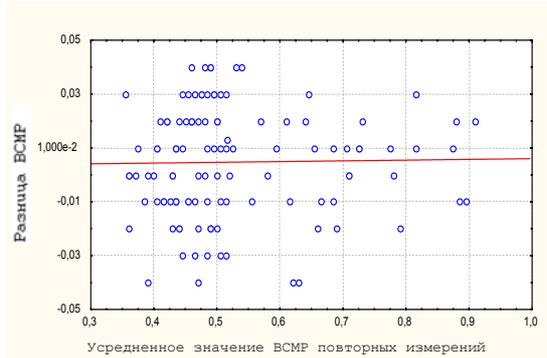


Рис.3. Сравнение повторных измерений по методу Блэнда – Алтмана

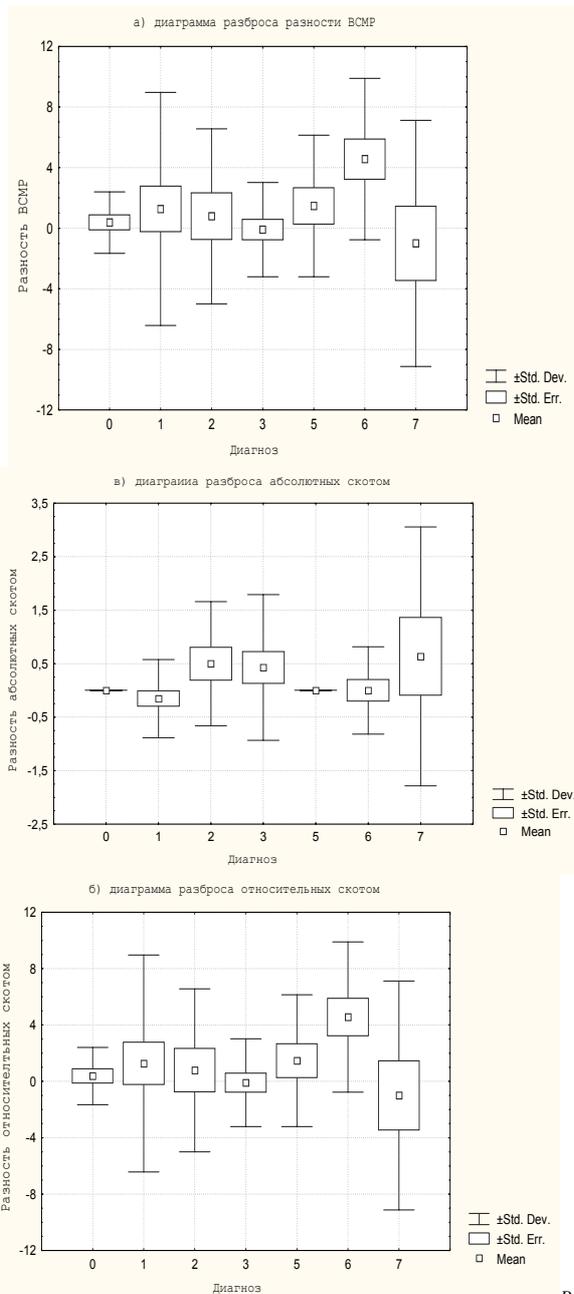


Рис.4

4 Диаграммы диапазонов контролируемых параметров повторных измерений ЦПЗ для различных нозологических форм: а) разность ВСМР, б) разность относительных и в) абсолютных скотом

Распределение абсолютных скотом во всех группах не является нормальным ( $p < 0,001$ ). Распределение остальных параметров ЦПЗ можно принять за условно нормальное ( $p > 0,05$ ). Можно считать нормально распределенной разность значений ВСМР повторных измерений и количества относительных скотом почти во всех группах и анализировать их с применением параметрических методов, а параметры выборки описывать средними значениями, среднеквадратическим (стандартным) отклонением (СКО) и стандартной ошибкой (СО). Распределения признаков, характеризующих пациента по возрасту, полу, наследственной предрасположенности, сопутствующим заболеваниям в группах отличались от нормального ( $p < 0,001$ ). Для изучения их влияния на параметры ЦПЗ применялись непараметрические методы статистической обработки данных.

Проведен анализ состояния ЦПЗ начального и повторного измерений по критерию Вилкоксона для парных сравнений зависимых выборок. Рассчитанные значения  $p$  по критерию Вилкоксона для разности парных измерений ВСМР и относительных скотом составляют соответственно 0,012 и 0,032 для объединенной группы; 0,013 и 0,042 – для группы больных с патологией сетчатки и зрительного нерва, т.е.  $p < 0,05$ . Полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии различий между параметрами ЦПЗ повторных измерений в указанных группах. Выявленное различие, по нашему мнению, объясняется влиянием естественной изменчивости зрительных функций на состоянии ЦПЗ при повторных исследованиях пациентов, не подвергшихся лечебным воздействиям. Проведено исследование зависимости разности парных параметров ЦПЗ повторных измерений от таких признаков, как возраст, пол, сроки проведения исследования, диагноз, сопутствующие заболевания, генетическая предрасположенность к глаукоме по методу Краскела – Уоллиса. Проверка гипотезы о различии групп, дифференцированных по этим признакам, показала, что во всех случаях  $p > 0,05$ , что говорит об отсутствии различий. Это позволило анализировать результаты повторных исследований ЦПЗ по объединенной группе. Исследование взаимосвязи вышеперечисленных признаков с разностью ВСМР повторных измерений ВСМР методом корреляции по Спирману не выявило ни одного достоверного коэффициента корреляции ( $p > 0,05$ ). Отсюда разность ВСМР повторных измерений не зависит от пола, возраста, диагноза, срока испытаний, сопутствующих заболеваний, наследственности. Была получена зависимость расхождения данных повторных измерений от величины параметра. В качестве оценки измеряемого параметра было принято усредненное значение пары измерений. Выявлена слабая зависимость разности ВСМР от значения времени сенсомоторной реакции  $r = 0,195$  ( $p = 0,034$ ), разности относительных скотом от количества относительных скотом  $r = 0,187$  ( $p = 0,042$ ) и умеренная зависимость разности абсолютных скотом от количества абсолютных скотом  $r = 0,444$  ( $p < 0,001$ ). Определены коэффициенты корреляции по Спирману между параметрами начального и повторного измерения ЦПЗ пациентов: для ВСМР 0,953 ( $p < 0,001$ ); для относительных скотом 0,913 ( $p < 0,001$ ) и для абсолютных – 0,844 ( $p < 0,001$ ). Высокое значение коэффициента корреляции говорит о тесной линейной связи. Однако для оценки согласованности результатов повторных измерений этого недостаточно, так как даже весьма высоким коэффициентам корреляции соответствует довольно значительная неопределенность предсказания независимой переменной. Поэтому для анализа согласованности результатов исследований ЦПЗ пациентов, выполненных одним и тем же способом в разные сроки наблюдения, был применен метод Блэнда – Алтмана. Идея метода такова: для каждой пары измерений определялась разность контролируемых показателей. Вычислялись средние значения разности показателей, стандартные отклонения и стандартные ошибки среднего для объединенной группы пациентов и групп с различными нозологическими формами заболеваний. По величине средней разности контролируемого параметра делались выводы о систематическом расхождении, а по величине стандартного отклонения – о степени разброса результатов повторных измерений. На рис.2 представлены графики согласованности значений ВСМР, количества относительных и абсолютных скотом повторных измерений ЦПЗ, из которых очевидно, что наиболее согласованным параметром является ВСМР. Ряд последующих выкладок проведен для этого параметра. За усредненное значение ВСМР по каждому пациенту принято среднее значение начального и повторного измерения данного параметра, в качестве разности ВСМР – их разность.

Таблица 2

Параметры выборок по нозологическим группам

Группа наблюдений	Число повторных измерений	СКО ВСМР	СКО отн.скотом	СКО абс.скотом	СКО ВСМР	СКО отн.скотом	СКО абс.скотом
Без глазной патологии	16	0,41 (0,037)	2,8 (3,87)	0 (0)	0,002 (,018)	0,38 (2,03)	0 (0)
Больные глаукомой I стадии	26	0,49 (0,066)	15,3 (12,61)	0,69 (1,98)	0,002 (0,026)	1,26 (7,69)	-0,15 (0,73)
Больные глаукомой II стадии	14	0,51 (0,078)	17,9 (14,73)	1,14 (2,91)	0,004 (0,019)	0,79 (5,78)	0,50 (1,16)
Больные глаукомой III стадии	21	0,74 (0,107)	33,6 (11,43)	10,2 (6,74)	0,001 (0,013)	-0,10 (3,11)	0,43 (1,36)
Больные глаукомой всего	61	0,58 (0,146)	22,2 (15,08)	4,8 (6,23)	0,002 (,020)	0,69 (5,96)	0,20 (1,11)
Больные с подозрением на глаукому	16	0,47 (0,040)	13,31 (9,01)	0,19 (0,54)	0,016 (0,020)	4,56 (5,33)	0 (0,82)
Больные гипертонией глаза	15	0,47 (0,038)	14,2 (10,47)	0 (0)	0,006 (0,017)	1,47 (4,67)	0 (0)
Больные с диабетич. ретинопатией	11	0,59 (0,132)	28,91 (12,53)	2,91 (5,09)	0,004 (0,025)	-1,00 (8,12)	0,64 (2,42)
Больные с патологией	103	0,55 (0,131)	20,38 (14,12)	2,76 (5,35)	0,005 (0,021)	19,16 (6,08)	0,18 (1,19)
Объединенная группа	119	0,53 (0,132)	18,02 (14,51)	2,39 (5,06)	0,004 (0,020)	1,11 (5,71)	0,16 (1,11)

На рис 3. изображены разности долей для каждого усредненного значения ВСМР. Такое представление позволяет сделать ряд выводов. Во-первых, средняя разность ВСМР повторных измерений ЦПЗ пациентов объединенной группы равна всего лишь 0,004, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Во-вторых, стандартное отклонение разностей ВСМР составило 0,02, что невелико по сравнению с самими значениями измеряемой величины, и говорит о малой степени разброса результатов повторных испытаний. В-третьих, практически отсутствует зависимость разности ВСМР повторных измерений от величины ВСМР. Анализ зависимости среднего значения разности контролируемых параметров ЦПЗ повторных измерений от диагноза заболевания по методу Краскела – Уоллиса показал отсутствие различий ( $p > 0,05$ ). Графически результаты анализа представлены на рис. 4. По горизонтальной оси отложены коды диагноза заболевания: 0 – практически здоровые лица без глазной патологии; 1 – больные глаукомой I стадии; 2 – II стадии; 3 – III стадии; 5 – больные с гипертонией глаза; 6 – с подозрением на глаукому; 7 – с диабетической ретинопатией. По вертикальной – соответствующие средние значения контролируемого параметра (mean), стандартные отклонения (Std.Dev.) и ошибки (Std.Err.).

Таблица 3

Характеристика естественная изменчивость зрительных функций больных глаукомой

Заболевание глаукомой	Изменение ВСМР	Изменение относительных скотом	Изменение абсолютных скотом
I стадия	0,002±0,026~+0,03	1,26±7,69~+9	-0,15±0,73~+1
II стадия	0,004±0,019~+0,02	0,79±5,78~+6	0,50±1,16~+2
III стадия	0,001±0,013~+0,01	-0,10±3,11~+3	0,43±1,36~+2

Диаграммы на рис.4 наглядно демонстрируют, что диапазон контролируемых параметров ЦПЗ уменьшается с ростом отягощенности патологии. Поэтому, несмотря на статистически незначимое различие между значениями параметров ЦПЗ повторных измерений в группах с разными нозологическими формами заболеваний, нами была предпринята попытка определения клинически значимых различий для каждой формы в отдельности. Результаты расчетов представлены в табл. 2.

Анализ результатов проведенных исследований позволяет сделать вывод о том, что данные, полученные последующими

измерениями ЦПЗ, хорошо согласуются друг с другом с учетом естественной изменчивости зрительных функций. Для определения ее количественного выражения суммируем величину систематического расхождения (средняя разность контролируемых параметров) с величиной степени разброса (стандартное отклонение) В табл. 3 представлен расчет величины естественной изменчивости зрительных функций больных глаукомой с различной степенью тяжести заболевания.

Сравнивая характеристики изменчивости параметров ЦПЗ при проведении лечения с данными для естественной изменчивости, можно объективно оценить эффективность лечебного воздействия. Для метода цветовой компьютерной кампиметрии по времени сенсомоторной реакции, применяемого для контроля зрительных функций в мониторинге больных глаукомой, были получены клинически значимые косвенные критерии оценки эффективности. Использование их в офтальмологической практике позволит: обеспечить объективную оценку изменений ЦПЗ при динамическом наблюдении больных глаукомой; оптимизировать лечение, используя наиболее эффективные воздействия; производить оперативную коррекцию лечебных мероприятий с учетом стадий заболевания и факторов риска; повысить надежность и эффективность оценки изменений центрального поля зрения по времени сенсомоторной реакции в мониторинге состояния больных с патологией сетчатки и зрительного нерва.

Литература

1. Арефьева Ю.А. // Актуальные проблемы офтальмологии: Сб. науч. трудов. – г.Уфа. – 1996. – С. 32–40.
2. Гланц Ст. Медико-биологическая статистика.–М. «Практика».–1999.– 460 с.
3. Егорова И.В. и др. // Вестн.офтальмологии.– 2001.– №6.– С. 38–40.
4. Ендриховский С.Н. // Клиническая физиология зрения: Сб. науч.трудов.–М.,1993.–С. 261–276.
5. Либман Е.С., Шахова Е.В. //7-й съезд офтальмологов России: Тез.докл.– М., 2000.–С.209–214.
6. Немцев Г.И. Временные параметры проводимости зрительного пути в норме и при его заболеваниях: Дис...докт.мед.наук.– Харьков, 1970.
7. Нестерук Л.И.// Мат-лы 6-й научно-практ. Конф. офтальмологов Республики Беларусь.– Минск – 1996.– С.62–63.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA.– М. «МедиаСфера».– 2003.– 312 с.
9. Шамишинова А. М. и др. // Вестн. офтальмол.– 1995.– № 2.– С. 24–28.

ANALYSIS OF THE TIME RECURRING MEASUREMENTS COMPATIBILITY THE CENTRAL VISUAL FIELD SENSOR-MOTOR REACTION OF THE PATIENTS WITH PATHOLOGY OF RETINA AND OPTIC NERVE

T.V. ZARUBINA, E.P. KANTARDGI, N.A. LISTOPADOVA

Summary

The study of the sensor-motor reaction time visual functions has been carried out for patients with various degrees of affection. The same method of the computer-aided campimetry was applied after one hour, one week, and not more than one month from the first measurement without any treatment. The implementation of them into criteria of the treatment efficiency results in the more objective control of the treatment.

Key words: sensor-motor reaction time

**Зарубина Татьяна Васильевна** окончила 2-й МОЛГМИ им Н.И. Пирогова, отделение медицинской кибернетики и с тех пор работает там же. Профессор, с 2004 г. – зав.кафедрой медицинской кибернетики и информатики РГМУ. Президент Академии медицинской информатики на правах отделения Международной академии информатизации. Имеет более 90 печатных научных и учебно-методических работ.

**Кантаржи Елена Петровна** с отличием закончила Московский энергетический институт. С 1977 по 1986 г.г. работала инженером-конструктором в Институте кибернетики им. Глушкова (г. Киев) в отделе медицинской кибернетики, с 1988 г. – научный сотрудник НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева в группе академика А.П. Нестерова. Имеет 20 научных работ.

**Листопадова Наталья Александровна** окончила 1-й ММИ им И.М. Сеченова. С 1988 г. – старший научный сотрудник НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева в группе академика А.П. Нестерова, доктор медицинских наук. Имеет более 80 научных и учебно-методических работ.

УДК616-002.4

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЙ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.

А.Э. ПОЛИВАНОВ, В.Н. СОРОЦКАЯ\*

**Актуальность.** Патология тазобедренных (т/б) суставов по частоте и тяжести занимает одно из ведущих мест в клинике ревматических болезней. Среди общего количества протезированных суставов т/б сустав занимает первое место [1, 3–4]. При этом недостаточно изучены рентгенологические изменения т/б суставов в сопоставлении с клиническими данными [2–3]. Неполно освещены дифференциально-диагностические признаки при воспалительных и дистрофических поражениях т/б суставов.

**Материалы и методы.** Мы провели анализ 403(100,0%) историй болезни пациентов, лечившихся в ревматологическом отделении в 2002–2003 г.г., которым была проведена рентгенография т/б суставов. Среди них были пациенты с диагнозами: ревматоидный артрит (РА) 90/22,3% больных, болезнь Бехтерева (ББ) 48/12,0% больных, болезнь Рейтера (БР) – 96/23,8% больных, псориатический артрит (ПСА) – 33/8,1% больных, первичный остеоартроз (ПОА) – 136/33,7% больных.

**Результаты исследования.** Среди 403(100,0%) пациентов, боли в т/б суставах в покое отмечали: при РА – 50(12,4%), при ББ – 13(3,2%), при ПСА – 4(1,0%), при БР – 4(1,0%), при ПОА – 14(3,4%) пациентов. Боли в т/б суставах при движении отмечали: при РА – 28(7,0%), при ББ – 10(2,4%), при БР – 8(2,0%), при ПСА – 10(2,4%), при ПОА – 95(23,5%) пациентов. Жалоб не предъявляли: при РА – 12(3,0%), при ББ – 25(6,2%), при ПСА – 19(4,7%), при БР – 84(20,8%), при ПОА – 27(6,6%) пациентов. Боль и нарушение функции в т/б суставах наблюдалась у 85(21,0%) и 151(37,4%) пациентов. Жалоб не предъявляли 167(41,4%) больных. При анализе рентгенограмм, патологические изменения в т/б суставах были выявлены у 138(34,2%) больных. При этом у 265(65,7%) пациентов на рентгенограммах не отмечалось никаких изменений. Наши исследования показали, что рентгенологическая симптоматика при поражении т/б суставов характеризуется разнообразием. Эти изменения колебались от минимальных до выраженной деструкции суставов с вторичным грубым артрозом.

Остеопороз 75(18,6%) являлся одним из наиболее часто встречаемых рентгенологических симптомов. Чаще он характеризовался как «умеренный выраженный» и «околосуставной». Данный признак оценивался нами визуально по толщине кортикального слоя шейки бедренной кости и крыши вертлужной впадины, подчеркнутости трабекул и выраженности замыкательных пластинок (РА – 24/6,0%, ББ – 9/2,2%, ПСА – 8/2,0%, БР – 7/1,7%, ПОА – 27/6,6%). Эрозии суставных поверхностей

69(17,1%) были вызваны процессом, который наблюдался в основном при воспалительных ревматических заболеваниях (РА – 22/5,4%, ББ – 9/2,2%, ПСА – 2/0,4%, БР – 4/1,0%). Однако данные изменения были и при ПОА 32(8,0%), они носили вторичный характер и были минимальными. Остеофиты 125(31,0%) по краям суставных поверхностей – признак дистрофического поражения суставов, в основном наблюдался у пациентов старшей возрастной группы и чаще у больных с ПОА 66(16,3%). При этом остеофиты мы наблюдали и у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями при развитии вторичного артроза (РА – 26/6,4%, ББ – 10/2,4%, ПСА – 11/2,7%, БР – 12/3,0%). Сужение суставной щели являлось одним из ранних признаков поражения суставов и наблюдалось у 89(22,0%) пациентов. Последняя считалась суженой, если была <4 мм. (РА – 30/7,4%, ББ – 12/3,0%, ПСА – 5/1,2%, БР – 5/1,2%, ПОА – 37/9,1%).

Перестройка костной структуры в виде кистовидных просветлений 75(18,6%), выявлялась при сосудистых нарушениях и протрузии синовиальной мембраны в хрящевую ткань. В наших исследованиях этот симптом встречался и при первичном артрозе, и при хронических воспалительных процессах (артритах), приводящих к вторичному артрозу (РА – 22/5,4%, ББ – 13/3,2%, ПСА – 4/1,0%, БР – 4/1,0%, ПОА – 32/8,0%). Асептический некроз бедренных головок (АНГБК) являлся наиболее тяжелым поражением т/б суставов и встречался в 71(17,6%) случаях. Он наблюдался нами чаще при РА 27(6,6%) и ПОА 37(9,1%). АНГБК при ПСА и БР встречался в 3(0,7%) и 4(1,0%) соответственно. При ББ мы его не наблюдали. АНГБК располагался в верхне-наружном участке бедренной головки с картиной типичной компрессионной деформации и последующей эволюции с фрагментацией и формированием картины артроза. При этом если АНГБК наступал в интактной до этого бедренной головки, то суставная щель была нормальной или даже расширена (5 и более мм), а при АНГБК, как результате воспалительных и дистрофических процессов, наблюдалось сужение суставной щели. Этот процесс, как правило, протекал длительно на протяжении ряда лет и всегда с отрицательной динамикой. В дальнейшем происходило полное разрушение суставов. Подвывихи бедренной головки 8(2,0%) мы встречали у больных РА и ПОА, 3(0,7%) и 5(1,2%) соответственно. Эти изменения наблюдались на фоне нарушений конгруэнтности головки и суставной впадины при воспалительных и дистрофических изменениях.

Анкилозирование 5(1,2%) т/б сустава было при РА 3(0,7%) и при ББ 2(0,4%), как последствие воспалительного поражения. Рентгеновская суставная щель при этом практически исчезала. Это проявлялось в резком ограничении подвижности сустава. Протрузия вертлужных впадин у 6(1,4%) больных была одним из проявлений остеомалиции и нарушенного метаболизма костной ткани. Она имела при РА 3(0,7%) и при ПОА 3(0,7%).

**Заключение.** Боли и нарушение функции т/б суставов у пациентов ревматологического профиля не всегда сопровождается изменениями на рентгенограммах. Это нередко связано с поражением сухожильно-связочного аппарата, суставных сумок и мягких тканей, патологией крестцово-поясничного отдела позвоночника. Рентгенологические изменения т/б суставов при воспалительных и дистрофических заболеваниях имеют много общего. При оценке сочетаний клинико-рентгенологических симптомов возможно выделение ведущего патологического процесса. АНГБК являлся наиболее тяжелым осложнением поражения т/б суставов при ревматических болезнях

Литература

1. Дуглас С. Кац и др. Секреты рентгенологии.– М.: Бином, СПб.: Невский диалект.– 2003.– 703 с
2. Соков Л.П., Романов М.Ф. Деформирующие артрозы крупных суставов.– М.: Изд-во РУДН, 1991.– 119 с.
3. Карпей Х. Л. Клиническая ревматология.– М.: Медицина.– 1990.– 445 с.
4. Мазуров В.Н. Клиническая ревматология: рук-во для практик. врачей.– СПб.: Фолиант, 2001.

\* ГУЗ ТО «Тульская областная больница»

УДК 618.145

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

Р.А.САИДОВА, Е.В.ФЕДИНА\*

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) пристально изучаются на протяжении длительного времени. Частота данной патологии, среди женщин репродуктивного возраста с различными нарушениями репродуктивной функции колеблется от 4,6% до 5,6% [12]. Интерес к проблеме определяется тенденцией ГПЭ к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических симптомов, сложностью дифференциальной диагностики [3, 4]. Нарушения менструальной функции (меноррагии и/или метроррагии) по данным ряда авторов встречаются у 32,4-78,8% женщин с ГПЭ [1, 5, 12].

В патогенезе ГПЭ основное место отводится абсолютной или относительной гиперэстрогении, а также комплексу нейроэндокринных и метаболических нарушений (ожирение, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность)[3-4, 12]. В работах ряда исследователей в развитии патологических процессов эндометрия значительная роль отводится нарушению гормонорецепторных систем эндометрия, процессов апоптоза, иммунной дисрегуляции, вызванной вирусными и другими инфекционными агентами [2, 4, 9-10, 12, 15-16]. Своевременная диагностика ГПЭ, последовательное и адекватное комплексное лечение способствуют нормализации менструальной и детородной функций, предотвращению рецидивов заболевания, предупреждению развития рака эндометрия [3-4, 13].

Для диагностики патологии эндометрия в настоящее время широко используются эхография, гистероскопия, цитологическое и гистологическое исследование эндометрия. При ультразвуковом сканировании важное значение придается определению величины передне-заднего размера так называемого срединного маточного эха (М-эха) и его структуре. По данным ряда авторов, на протяжении длительного времени изучавших эхографические критерии патологически измененного эндометрия, точность гиперпластических изменений слизистой матки трансвагинальной эхографии составляет при полипах 85,9-93,1% и 80-88,4% при гиперплазии эндометрия [6, 7, 14, 18]. Гистероскопическая картина при гиперплазии может напоминать нормальную слизистую оболочку в одну из фаз менструального цикла [3, 14]. Наиболее высокая чувствительность гистероскопии отмечена в диагностике полипов эндометрия и составляет 86,4% – 95% [4, 13].

По-прежнему основным методом для диагностики и выбора тактики лечения данной патологии является гистологическое исследование эндометрия, полученного в результате раздельного диагностического выскабливания слизистой шейки и тела матки (РДВ). Однако, инвазивность метода и риск возможных осложнений имеет ограничения к частому и повторному его применению [3, 11, 18]. По результатам гистологических исследований эндометрия, отмечается высокая частота ошибочных первичных диагнозов у пациенток в постменопаузе с подозрением на патологию эндометрия, которая составляет 38% – при полипозе эндометрия, 52% – при железистой гиперплазии, достигая 74% при атипичической гиперплазии [11]. Изучение патогенеза ГПЭ, характеризующегося сложным взаимодействием общих системных процессов и локальных изменений, остается окончательно не завершенным [4, 12]. Имеются данные о влиянии нарушений в системе гемостаза на процесс отторжения эндометрия [1, 7].

**Цель работы** – изучение роли нарушений в системе гемостаза в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и разработка принципов обследования и ведения пациенток с подозрением на ГПЭ по состоянию системы гемостаза.

**Материалы и методы исследования.** Всего нами были изучены результаты про- и ретроспективного обследования 657 пациенток репродуктивного возраста, наблюдавшихся в гинекологическом отделении ГКБ №67 за период с 01.1999 по 03.2006, а также в Медицинском Женском Центре. Из них 637 женщин с подозрением на ГПЭ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. В группу контроля были включены 20 пациенток от 18 до 45 лет с регулярным овуляторным менстру-

альным циклом и отсутствием в анамнезе нарушений менструальной и репродуктивной функции. Изучались и анализировались данные анамнеза менструальной и репродуктивной функции, результатов гинекологического обследования.

Проведение УЗИ органов малого таза осуществлялось на 5-7 и на +7-8 день овуляции (21-23 день цикла). Оценка гормонального фона пациенток и типа нарушений проводилась путем определения концентрации в крови уровня стероидных (эстрадиол, прогестерон, тестостерон) половых гормонов на +7-8 день после овуляции (21-23 день менструального цикла). А так же выполнялось гемостазиологическое исследование с оценкой хронометрической и структурной коагуляции (по данным ТЭГ) и определением состояния системы прокоагулянтного, микроциркуляторного-тромбоцитарного и фибринолитического звеньев системы гемостаза. У всех пациенток было проведено гистологическое исследование эндометрия после раздельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и тела матки или аспирационной биопсии эндометрия при помощи кюретки Pipell.

**Результаты исследования.** Нами были обработаны результаты про- и ретроспективного обследования 637 пациенток репродуктивного периода (средний возраст составил 36,1±1,7 лет), с подозрением на ГПЭ. По данным УЗИ толщина М-эха у обследованных пациенток колебалась от 9 до 28 мм, и в среднем составила на 5-7 день цикла 10,3±1,3 мм, на 21-23 – 18,5±1,3 мм.

При изучении результатов гистологического исследования эндометрия, ГПЭ был подтвержден у 335 (52,6%) пациенток, а у 302 (47,4%) женщин ГПЭ не был выявлен (табл. 1, 2).

Таблица 1

Результаты гистологического исследования эндометрия у женщин с подтвержденным гиперпластическим процессом эндометрия

Гистологическое заключение	Число пациенток	
	Абс.	%
Фиброзно-железистый полип	84	57,5
Железистый полип	25	17,1
Фиброзный полип	23	15,7
Полип базального типа	11	7,5
Аденоматозный полип	3	2,05
Итого	146	43,6
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия	102	54,0
Простая железистая гиперплазия эндометрия	52	27,5
Сложная гиперплазия эндометрия	35	18,5
Итого	189	56,4
Всего с подтвержденным ГПЭ	335	52,6

Среди отрицательных результатов наиболее часто был выявлен эндометрий в секреторной фазе (43,7%), эндометрий явлениями десквамации или в стадии обратного развития (18,5%) и эндометрий смешанного переходного типа.

Таблица 2

Результаты гистологического исследования эндометрия у женщин с неподтвержденным гиперпластическим процессом эндометрия

Гистологическое заключение	Число пациенток	
	Абс.	%
Стадия секреции	132	43,7
Явления обратного развития, десквамации	56	18,5
Эндометрий смешанного, переходного типа	38	12,6
Стадия пролиферации	34	11,2
Эндометрий с фиброзом стромы и мелкими трубчатыми железами	32	10,6
Атрофичный, гипопластический эндометрий	10	3,3
Всего с неподтвержденным ГПЭ	302	47,4

При изучении состояния репродуктивной системы, с оценкой менструального анамнеза проведенного у 64 пациенток, было выявлено, что 37 (57,8%) из них отмечают нерегулярный менструальный цикл с тенденцией к задержке от 2-х недель до 4-х месяцев. Длительность менструации варьировалась от 4 до 14 дней, в среднем – 7,9±1,7 дней. Объем менструального кровотечения колебался от 80 мл до 125 мл и в среднем составил 100,8±7,9 мл. 30 (46,9%) пациенток страдали нарушением менструальной функции по типу менометроррагий, а 15 (23,4%) – по типу меноррагий. Симптомы альгодисменореи отмечали 22 (34,3%) женщины.

\* Кафедра акушерства и гинекологии МПФ ММА им. И.М. Сеченова

В зависимости от результатов гистологического исследования эндометрия, гормонального обследования и изучения состояния системы гемостаза пациентки были распределены на три группы: 1 группа – 25 пациенток, средний возраст – 40,2±1,7 год, с ГПЭ по данным гистологического исследования эндометрия; 2 группа – 17 пациенток, средний возраст – 30,9±2,3 лет, с неподтвержденным морфологически диагнозом ГПЭ и гормональными нарушениями по типу недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ); 3 группа – 22 пациентки с неподтвержденным гистологически диагнозом ГПЭ и нарушениями в системе гемостаза, геморрагической направленности.

Контрольная группа (КГ) – 20 женщин от 18 до 45 лет (средний возраст – 30,1±1,4 лет) с регулярным овуляторным менструальным циклом и отсутствием в анамнезе нарушений менструальной и репродуктивной функции

При УЗИ на 3–7 день менструального цикла в 1-й группе толщина эндометрия в среднем составляла 11,3±1,3 мм (p<0,05), во 2-ой группе – 10,1±1,5 мм (p<0,05), в 3-ей группе – 9,9±1,0 (p<0,05) мм, достоверно отличаясь от показателей группы контроля 6,0±0,8 мм. При анализе результатов УЗИ на 7–8 день овуляции размер желтого тела у 19 (48,7%) пациенток с неподтвержденным ГПЭ был меньше – 17,4±0,3 мм (p<0,05), по сравнению с контрольной группой – 23,0±0,5 мм, а у 21 (84,0%) пациенток с ГПЭ желтое тело не обнаружено, а у 7 (28%) были обнаружены ретенционные кисты яичников.

Полученные данные свидетельствовали о преимущественном нарушении репродуктивной функции по типу ановуляции у пациенток с ГПЭ, а в группе с неподтвержденным ГПЭ преобладали нарушения по типу недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ). Толщина эндометрия на 21–23 день цикла у пациенток 1-й группы составила – 16,5±1,3 (p<0,05) мм, во 2-й группе – 14,1±1,2 мм, в 3-ей группе – 15,0±1,2 мм, а в контрольной – 13,1±1,0 мм. При гормональном обследовании на 7–8 день овуляции в 1 группе выявлено достоверное снижение прогестерона, у пациенток с ГПЭ – 7,8±3,2 нмоль/л (p<0,05), соотношения P/E2 – 11,3±9,1 (p<0,05). Изучение уровня эстрадиола показало, что его средний уровень у больных с ГПЭ был достоверно выше, чем в группе контроля, и составил 772,7±110,9 пмоль/л (p<0,05), и соответственно 570,0±32,8 пмоль/л (табл.3). У пациенток 2 группы выявлено достоверное снижение уровня прогестерона – 22,5±8,5 нмоль/л (p<0,05), соотношения P/E2 – 15,3±9,1 (p<0,05), по сравнению с группой контроля – 58,1±11,8 нмоль/л и соответственно 101,7±8,2, что свидетельствует о НЛФ(табл.3).

У пациенток с ГПЭ гормональные нарушения носят характер гиперэстрогенной ановуляции, а для пациенток с отсутствием ГПЭ по гистологическому заключению в 43,6% случаев характерна гипопрогестероновая форма НЛФ, тогда как у 56,4% женщин показатели гормонов практически не отличались от группы здоровых женщин. Для 1-ой и 2-ой групп ведущим гормональным нарушением является дефицит прогестерона, однако, его степень более значительна при ановуляции и ГПЭ (табл.3).

Таблица 3

Результаты гормонального исследования на 21–23 день менструального цикла

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=17	3 группа n=22	КГ N=20
P	7,8±3,2*	22,5±8,5*	51,9±10,7	58,1±11,8
E2	772,7±110,9*	514,7±105,8	645,4±189,2	570,0±32,8
P/E2	11,3±9,1*	43,9±13,2*	94,2±31,2	101,7±8,2
Г	2,3±0,3	2,5±0,4*	2,4±0,5	2,0±0,1
Г/E2	3,2±1,0	5,6±1,5	3,8±0,7	3,5±0,7

Примечание. Здесь и в табл. 4: достоверные различия (p<0,05) \* – с группой контроля

При определении состояния системы гемостаза было обнаружено, что у 22 (56,4%) женщин 3-ей группы, с неизменным гормональным фоном и отсутствием ГПЭ при гистологическом исследовании эндометрия, выявляются нарушения в системе гемостаза геморрагической направленности. По результатам гемостазиологического исследования у пациенток 3 группы было выявлено снижение показателя Ма – 43,3±1,8 мм (p<0,05), что свидетельствовало о структурной гипокоагуляции и снижении 2

ТЭГ-К – 0,5±0,2 (p<0,05), подтверждающее снижение функциональной активности тромбоцитов, по сравнению с контрольной группой – 48,8±3,2 мм и соответственно – 1,1±0,1. При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза отмечалось снижение агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ – 34,5±7,3% (p<0,05), коллагеном – 27,5±4,5% (p<0,05), при соответствующих показателях в группе контроля 46,6±2,4%, 55,6±2,8% (табл.4). При изучении состояния системы гемостаза у пациенток 1-й группы с ГПЭ и 2-ой группы с НЛФ выявлены структурная гиперкоагуляция ИТП-27,6±4,5 усл. ед. (p<0,05) и 32,9±2,1 усл. ед. (p<0,05), по сравнению с контрольной группой 20,4±0,1 усл. ед., а по данным агрегатограммы была отмечена некоторое снижение агрегации тромбоцитов при стимуляции: коллагеном – 34,4±1,6% (p<0,05), при показателях контрольной группы – 55,6±2,8% (табл. 4).

Таблица 4

Результаты гемостазиологического исследования пациенток

Параметры	1 группа n=17	2 группа n=17	3 группа n=22	КГ n=20
"r+k", mm	19,3±2,3	17,1±0,7	15,7±1,8*	22,5±2,1
Ma, mm	51,4±3,2	52,8±2,4	43,8±1,2*	48,8±3,2
ИТП, усл. Ед.	27,6±4,5*	32,9±2,1*	19,8±2,4	20,4±0,9
2ТЭГ	1,5±0,2	0,9±0,2	0,5±0,1*	1,1±0,1
Агрегация Тма, %				
Стимуляторы:				
АДФ	46,7±2,4	46,3±9,5	34,5±1,5*	45,4±2,7
Ристомин	43,0±3,04	40,9±8,1	45,3±6,4	46,6±2,4
Коллаген	34,4±1,6*	45,8±7,3	27,5±4,5*	55,6±2,8

По нашему мнению, выявленные гормональные нарушения (43,6%) и дефекты системы гемостаза (56,4%) у пациенток с отсутствием ГПЭ, являются причиной нарушенной реакции отторжения эндометрия, вызывающей «иллюзию» измененного эндометрия при УЗ-сканировании. Основным принципом коррекции у пациенток с нарушенной реакцией отторжения эндометрия являлось назначение патогенетически обоснованной терапии. Пациенткам проводилась коррекция имеющихся нарушений, в зависимости от формы патологии. Для коррекции гормональных нарушений мы считаем наиболее физиологичной терапию натуральными гормонами и их аналогами: При диагностировании ановуляции применяли гидрогестерон (коммерческое название – «Дюфастон», пр-во Solvay Pharma) 20–30 мг с 5 дня менструального цикла по 21-дневной схеме, при НЛФ соответственно дюфастоном 20–30 мг в сутки или натуральный прогестерон (коммерческое название – «Утрожестан», пр-во Laboratoires BESIN INTERNATIONAL) 200 мг в сутки с 16 дня цикла по 10-дневной схеме.

Принимая во внимание наличие у 23 (58,6%) женщин патологии тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза геморрагической направленности, всем пациенткам была назначена неспецифическая комплексная гемостатическая терапия (КГТ) в сочетании с терапией направленной на коррекцию гормональных нарушений. КГТ включала дицинон (этамзилат натрия) в суточной дозе 0,75–2,0 г, аскорбиновая кислота в суточной дозе 1,5–2,0 г, препараты кальция в суточной дозе 2,0 г назначались на менструацию, а в случаях выраженных геморрагических нарушений непрерывно на 1–2 месяца.

Гормональная коррекция, выявленных нарушений на протяжении 3–6 месяцев в группе пациенток с отсутствием ГПЭ позволила у 16 (94,1%) женщин добиться восстановления менструального цикла, овуляции, стабилизации функционирования репродуктивной системы, по данным контрольного УЗИ – 6,3±1,1 мм. Применение у всех пациенток с патологией системы гемостаза КГТ в течение 1–2 циклов позволило снизить менструальную кровопотерю до 75,0–85,0 мл, толщина эндометрия при контрольном УЗ-сканировании составила в среднем 6,5±0,9 мм, что подтверждает наше мнение о важной роли микроциркуляторного звена гемостаза в регулировании менструального кровотечения и важной роли нарушенной реакции отторжения при дифференциальной диагностике ГПЭ.

По нашему мнению, для диагностики ГПЭ показатель М-эха при УЗ-сканировании, является необходимым предварительным диагностическим критерием патологического процесса эндометрия, однако при его отклонении от нормы требуется

проведение гистологического исследования эндометрия (РДВ, гистерорезектоскопия, Pipell-биопсия), а также гормонального и гемостазиологического обследования, т.к. изменение М-эха может быть следствием нарушения реакции отторжения эндометрия. Предложенный нами алгоритм обследования пациенток с подозрением на ГПЭ, позволяющий учитывать гормональные и геморрагические нарушения и вести их коррекцию (схема 1).

**Выводы.** У больных с ГПЭ, подтвержденными гистологически, наиболее часто (75%) при гормональном обследовании диагностируется гиперэстрогенная форма ановуляции, что после удаления патологически измененного эндометрия требует гормональной коррекции (прогестерон, прогестагены) по 16-ти или 21-дневной схеме, в зависимости от формы и степени нарушений, с целью профилактики последующего рецидивирования ГПЭ. У женщин при отсутствии ГПЭ по данным гистологического исследования эндометрия наиболее часто (51,3%) выявляется гипопрогестероновая НЛФ, подтвержденная результатами гормонального обследования, требующее гормональной коррекции (прогестерон, прогестагены) по 10-дневной схеме с 16 дня менструального цикла, с целью коррекции нарушений репродуктивной и менструальной функций. Наличие у 22 (56,4%) женщин патологии системы гемостаза геморрагической направленности, страдающих малыми формами геморрагического синдрома, подтверждает необходимость проведения коррекции данных нарушений КГТ, при которой происходит нормализация менструальной функции, а исследование системы гемостаза необходимым этапом при обследовании пациенток с подозрением на ГПЭ.

**Литература**

1. Алиева А.В. Роль исследования системы гемостаза в дифференциальной диагностике аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного периода: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.– М.– 2003.
2. Баянова Л.Р. Роль половых гормонов и их рецепторов при выборе оптимального метода лечения с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.– М.– 1997.
3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии.– М.: МИА, 1998.– 765 с.
4. Гаспарян Н.Д. и др. //Российский вестник акушера-гинеколога.– 2004.– №1.– С.27–30.
5. Демидов В.Н. // Sonoacé international.– 2001.– №8.– С.60–64.
6. Озерская И.А. и др. //Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2002.– №1.– С.45–50.
7. Саидова Р.А. и др. //Акушерство и гинекология.– 2004.– №2.– С.55–58.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая трансвагинальная эхография.– М., 1997.– С.50–92.
9. Стрижаков А.Н. и др. Избранные лекции по акушерству и гинекологии.– Ростов-на-Дону: Феникс, 2000.– С.286–294.
10. Сухих Г.Т. и др. //Акушерство и гинекология.– 1999.– №5.– С.12–14.
11. Табакман Ю.Ю. Предрак и рак эндометрия: алгоритм диагностики и тактика ведения.: Автореф. дис. ...докт. мед. наук.– М., 2000.
12. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия.: Автореф. дис. ...докт. мед. наук.– М., 1999.
13. Чернуха Г.Е. и др. // Проблемы репродукции.– 2002.– №5.– С.36–40.
14. Garuti G. et al. // Minim. Invasive. Gynecol.– 2005.– Vol.12.– № 3.– P.247–253.
15. Hu K. et al. // Int. J. Gynecol. Cancer.– 2005.– Vol.15.– №3.– P.537–541.
16. Lecce G. et al. // Clin. Endocrinol. Metab.– 2001.– Vol.86.– №3.– P.1379–1386.
17. Smith S.K. The physiology of menstruation.// Contraception and Mechanism of Endometrial Bleeding.// d'Arcanques C.– Cambridge.– 1990.– P.33–42.
18. Van den Bosch T. et al. //Ultrasound Obstet. Gynecol.– 2005.– Vol.26.– № 3.– P.283–286.

INVESTIGATION OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH PROVISIONAL DIAGNOSIS - ENDOMETRIAL HYPERPLASIA.

E.V. FEDINA, R.A. SAIDOVA

**Summary**

The hyperplastic changes of the endometrium most often are associated with hyperestrogenic status. The results indicate, that examination of the women in reproductive age with provisional diagnosis - endometrial hyperplasia must include ultrasonography, hormonal status, hemostasis investigation, histological endometrial sampling.

**Key words:** endometrial hyperplasia, hemostasis

УДК 577.3:616; 616.831-005

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

Н.К. БОТОВА\*, А.Л. ЗАСЕЕВА\*, К.А. МАГАЕВ\*\*, Л.Г. ХЕТАГУРОВА\*

**Введение.** Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц молодого и среднего возраста высокий удельный вес занимает нейроциркуляторная дистония (НЦД). Сведения о распространенности НЦД весьма противоречивы. По данным ряда авторов, в разных регионах России этим заболеванием страдает от 32 до 50% населения [1, 16].

Актуальность проблемы обусловлена тем, что НЦД рассматривается как интегральный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, включающих артериальную гипертензию, нарушение толерантности к углеводам, дислиппротеидемию, гиперинсулинемию, особенно у молодых лиц из семей с отягощенным анамнезом по ишемической болезни сердца [14]. Заболевание часто протекает с многочисленными жалобами, снижением толерантности к физической нагрузке. При средне- и тяжелом течении трудоспособность больных НЦД резко снижается в наиболее активный период жизни, что отрицательно отражается на её качестве. Объективная диагностика НЦД представляется достаточно сложной: с одной стороны – полиморфизм жалоб, с другой – всестороннее обследование не выявляет грубой органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [2].

Нарушения нейрогормонально-метаболической регуляции сердечно-сосудистой системы реализуются в неадекватном ее реагировании на обычные раздражители и незначительные нагрузки, в т.ч., на сверхсильные, что выражается в неадекватности тахикардии, колебании тонуса сосудов, не соответствующим нагрузке росте минутного объема сердца, регионарных спазмах сосудов [13, 17]. При гипотензивном типе НЦД имеется вазоконстрикция в артериолах на фоне гипотонии вен, что наряду с констрикцией артериовенозных анастомозов оценивается как компенсаторная реакция, обеспечивающая централизацию кровообращения. Течение НЦД по гипотензивному типу практически во всех случаях сопровождается рядом церебральных симптомов: головной болью, головокружением, мельканием «мушек» перед глазами. Изменения гемодинамики, сосудистого тонуса и микроциркуляции становятся причиной сосудистых головных болей, которые наблюдаются в 75–90% случаев артериальной гипотензии и имеют артерноспастический вариант, что может повлечь за собой ишемическую дисциркуляторную гипоксию [2, 8, 10–16]. В основе сосудистых нарушений при нейроциркуляторной дистонии лежит изменение неврогенной регуляции сосудистого тонуса, связанное с дисфункцией вегетативной нервной системы, играющей основную роль в обеспечении адаптивных сосудистых реакций организма на меняющиеся условия окружающей среды. Прогресс в изучении функционального состояния мозговой гемодинамики связан с внедрением в практику метода транскраниальной доплерографии и транскраниального цветового дуплексного сканирования. Наиболее широкое распространение среди функциональных тестов, позволяющих оценивать состояние мозгового кровообращения и его регуляцию, получили тесты химической природы: гиперкапнический – с произвольной задержкой дыхания и гипоксический-гипероксический – спонтанная гипервентиляция. Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока у больных НЦД было доказано с помощью транскраниальной доплерографии с проведением гипервентиляционной пробы [8]. Изучение церебральных изменений при НЦД является актуальной задачей, решение которой необходимо для патогенетической коррекции этих изменений и улучшения качества жизни пациентов. Наиболее информативным способом, оценивающим деятельность мозга, является электроэнцефалография (ЭЭГ). В литературе немного данных, описывающих изменения биоэлектрической активности головного мозга при НЦД в виде десинхронизированных или плоских фоновых ЭЭГ, усиления навязывания ритма при фотостимуляции [4, 6].

**Цель работы** – УЗ-оценка состояния церебральной артериальной гемодинамики у больных НЦД гипотензивного типа во взаимосвязи с показателями биоэлектрической активности мозга.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 23 больных (4 мужчин, 19 женщин), средний возраст – 29±1,6 лет, с

\* Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и Правительства РСО-Алания, 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел./факс 67(2)537335  
 \*\* Поликлиника №1, г. Владикавказ

верифицированным диагнозом нейроциркуляторной дистонии по гипотензивному типу, легкой и средней степени тяжести, длительностью заболевания  $\leq 3$  лет, без сопутствующих сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний, черепно-мозговых травм в анамнезе. Все пациенты предъявляли жалобы на периодические головные боли разной степени интенсивности, головокружение, боли в области сердца колющего или ноющего характера, ощущение «неудовлетворенности» вдохом, немотивированную слабость, повышенную утомляемость, раздражительность, плохой сон (НЦД). Для сравнения результатов обследования была набрана группа контроля из 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, без признаков расстройств вегетативной системы, с нормальным артериальным давлением (контрольная группа – КГ). УЗИ экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) с цветовым доплерокартированием и импульсно-волновой доплерографией проводили на ультразвуковом сканере «SONOLINE – G50» (Siemens, Германия).

Дуплексное сканирование магистральных артерий шеи проводили линейным датчиком с частотой 7 МГц по общепринятым методикам [3], последовательно лоцируя плечеголовную ствол (ПГС), общие сонные (ОСА), внутренние сонные (ВСА) и наружные сонные артерии (НСА), проксимальные отделы подключичных артерий (ПКА), позвоночные артерии (ПА) на экстракраниальном уровне. При визуализации брахиоцефальных артерий оценивали: проходимость, сосудистую геометрию, состояние комплекса интима-медиа (эхогенность, сохранность дифференцировки на слои, толщину КИМ). Измеряли следующие гемодинамические показатели: пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved); рассчитывали систоло-диастолическое отношение (S/D) и индекс резистентности Pourcelot (RI).

Транскраниальное дуплексное сканирование проводили секторным датчиком с частотой 2,5 МГц через транстемпоральный доступ. Регистрировали пиковую систолическую скорость кровотока (Vps) и индекс резистентности Pourcelot (RI) в средних мозговых артериях (СМА), правой и левой. Для определения состояния функции локальных механизмов ауторегуляции кровотока проводили изучение артериальной сосудистой реактивности в бассейне левой и правой средней мозговых артерий (СМА сегмент М1). С этой целью всем пациентам проводили функциональные нагрузки: гиперкапнические с произвольной задержкой дыхания на 30 с; гипокапнические со спонтанной гипервентиляцией в течение 30 с. Гиперкапническая проба в норме приводит к реализации вазодилаторного резерва резистивных сосудов, вследствие чего в сосудистом бассейне снижается циркуляторное сосудистое сопротивление и возрастает линейный и объемный кровотоков. Гипокапническая нагрузка приводит к вазоконстрикции пинально-капиллярной сосудистой сети, повышению циркуляторного сосудистого сопротивления и, соответственно, снижению линейного и объемного кровотока. По результатам «вазодилаторных» тестов рассчитывали коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку:  $Kp+ = V+ / V_0$ . По результатам «вазоконстрикторных» тестов рассчитывали коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку:  $Kp- = 1 - V- / V_0$  [3, 9–10]. Уровень биоэлектрической активности головного мозга определяли методом ЭЭГ на совмещенном с компьютером 8-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-1» фирмы «Нейрософт». ЭЭГ регистрировали от 8 отведений по международной системе «10-20», с использованием мостиковых электродов, крепившихся с помощью резинового шлема билатерально над фронтальными (Fp1, Fp2), височными (T3, T4), центральными (C3, C4) и затылочными (O1, O2) областями коры головного мозга. Исследование проводили в затемненной комнате, в поло-

жении пациента сидя в удобном кресле, состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах (фоновая ЭЭГ), а также при проведении функциональных проб с ритмической фотостимуляцией 6, 10, 16, 20, 24 Гц и 3-минутной гипервентиляцией. ЭЭГ регистрировали монополярно с использованием в качестве референта мочки ипсилатерального уха в полосе пропускания 0,5–35 Гц при частоте квантования 256 Гц. Для дальнейшего анализа использовали по 5 эпох безартефактной ЭЭГ длиной 4 с автоматизированным количественным вычислением мощности спектра в  $\theta$ -(4–7 Гц),  $\alpha$ -(8–12 Гц),  $\beta$ -1 (13–20 Гц),  $\beta$ -2 (20–35 Гц) диапазонах частот и анализа когерентности, как показателя, отражающего стабильность взаимосвязи между различными зонами головного мозга [6]. Когерентность равна 0 для полностью независимых процессов,  $>0,7$  – для высокой степени связи между процессами. Интерпретацию результатов исследования проводили с помощью электронных таблиц Excel 2003 и пакета программ Statist с использованием t-критерия Стьюдента, вычислением средней арифметической, среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), ошибки средней и коэффициента достоверности (p). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки степени связи между показателями гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга применен метод корреляционного анализа. При оценке величины коэффициента корреляции  $r$  использованы общепринятые критерии: при  $r < 0,4$  – слабая, при  $0,6 < r < 0,8$  – средняя – и при  $0,8 < r < 1,0$  – сильная степени связи.

**Результаты.** У всех обследованных с НЦД и лиц КГ при ДС БЦА просветы артерий проходимы, сосудистая стенка четко дифференцирована на слои без изменения эхогенности комплекса интима-медиа, внутрисосудистые изменения и экстравазальные воздействия в исследованных зонах не выявлены. Аналогичная ультразвуковая картина получена в контрольной группе. При анализе фоновых показателей кровотока установлено достоверное общее снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) во всех экстракраниальных сосудах у больных НЦД – в правых общей сонной артерии (ОСА) и позвоночной артерии (ПА) (сегмент 1) на фоне тенденции к повышению индексов резистентности в общих сонных артериях. При этом не отмечено повышения индексов резистентности при регистрации кровотока во внутренних сонных артериях (ВСА) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели церебральной гемодинамики в ГК и у больных НЦД

Показатели	КГ	НЦД
Правая ОСА		
ЛСК, см/с	73,97±4,35	60,77±4,76*
ИР	0,76±0,01	0,78±0,014
Левая ОСА		
ЛСК, см/с	64,41±2,18	59,45±3,43
ИР	0,76±0,01	0,79±0,012
Правая ВСА		
ЛСК, см/с	63,96±2,81	58,25±2,42
ИР	0,59±0,022	0,58±0,018
Левая ВСА		
ЛСК, см/с	55,74±2,45	54,73±8,27
ИР	0,59±0,025	0,58±0,018
Правая ПА (V1)		
ЛСК, см/с	45,25±3,49	33,09±3,30**
ИР	0,66±0,011	0,65±0,018
Левая ПА (V1)		
ЛСК, см/с	37,5±2,69	31,55±3,31
ИР	0,66±0,016	0,65±0,024

Таблица 2

Показатели цереброваскулярной реактивности в бассейне левой и правой средних мозговых артерий (СМА, сегмент М1) в контрольной группе (КГ) и у больных НЦД

Группа	Левая СМА (М1)					Правая СМА (М1)				
	Фонов.	СО2+	СО2–	Kp+	Kp–	Фонов.	СО2+	СО2–	Kp+	Kp–
КГ	99,8±7,2	126±8,8	75,6±5,2	1,26±0,06	0,24±0,07	93,4±5,4	117±6,4	71,2±12,1	1,25±0,05	0,2±0,03
НЦД	95,4±7,9	107±9,2	65,5±5,4	1,12±0,02*	0,31±0,07	105,3±4,5	117±4,8	72,2±3,5	1,1±0,02***	0,3±0,04

Примечание: СО2+ – ЛСК при гиперкапнической нагрузке; СО2– – ЛСК при гипокапнической нагрузке; Kp+ – коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку; Kp– – коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку; \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$

Таблица 3

Средняя мощность спектров ритмов ЭЭГ у здоровых и больных НЦД

Отведения	α		β-1		β-2		θ	
	КГ	НЦД	КГ	НЦД	КГ	НЦД	КГ	НЦД
Fp1A1	1,43± 0,22	1,58± 0,34	0,23± 0,02	0,32± 0,048	0,12± 0,016	0,19± 0,036	1,42± 0,19	1,54± 0,27
Fp2A2	1,54± 0,26	1,81± 0,43	0,24± 0,03	0,34± 0,049	0,17± 0,026	0,24± 0,056	1,52± 0,21	1,49± 0,22
C3A1	2,60± 0,51	2,43± 0,73	0,33± 0,029	0,38± 0,044	0,13± 0,012	0,15± 0,023	1,75± 0,13*	2,75± 0,33*
C4A2	2,67± 0,47	2,35± 0,77	0,36± 0,047	0,39± 0,051	0,14± 0,015	0,14± 0,016	1,93± 0,18*	2,79± 0,46*
T3A1	1,68± 0,24	1,83± 0,47	0,26± 0,024	0,33± 0,048	0,12± 0,017	0,20± 0,077	1,7± 0,11	1,58± 0,26
T4A2	1,64± 0,27	1,84± 0,49	0,28± 0,027	0,31± 0,046	0,12± 0,021	0,11± 0,02	1,2± 0,16	1,77± 0,39
O1A1	7,02± 1,82	5,68± 2,15	0,48± 0,058	0,48± 0,054	0,22± 0,025	0,20± 0,034	1,57± 0,13*	2,18± 0,21*
O2A2	9,9± 1,75	6,32± 2,27	0,41± 0,087	0,49± 0,059	0,23± 0,028	0,19± 0,038	1,96± 0,22*	2,56± 0,25*

Примечание: \* – p<0,05;

Рост индекса резистентности в общих сонных артериях у больных НЦД по гипотоническому типу является скрытым патогенетическим механизмом компенсации гемодинамики, который за счет рефлексов синокаротидного синуса поддерживает больного, обеспечивая состояние церебральной гемодинамики в пределах стабильной нормы.

При ТКДС артерии основания мозга у всех обследованных проходимы. Фоновые показатели кровотока в бассейне левой и правой средних мозговых артерий (сегмент M1) у больных НЦД достоверно снижены, по сравнению с аналогичными показателями у лиц из КГ. При проведении пробы с гиперкапнической нагрузкой коэффициент реактивности (Кр+) у больных НЦД достоверно ниже в бассейне обеих СМА, чем в КГ; при проведении пробы с гипокапнической нагрузкой, напротив, отмечена тенденция к повышению коэффициента реактивности (Кр-) у больных НЦД, что говорит о недостаточности вазодилаторного ответа. При проведении пробы с гипокапнической нагрузкой, напротив, отмечалась тенденция к повышению коэффициента реактивности (Кр-) у больных НЦД, что является свидетельством исходного ангиоспазма на интракраниальном уровне (табл.2, рис.1). Результаты функциональных проб свидетельствуют об изменении ЦВР у больных НЦД.

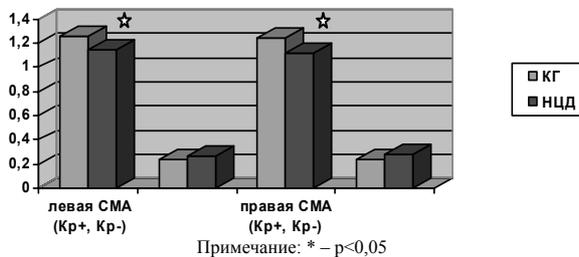


Рис. 1. Коэффициенты реактивности на гипо- и гиперкапническую нагрузку у лиц КГ и больных НЦД

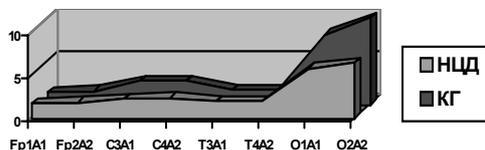


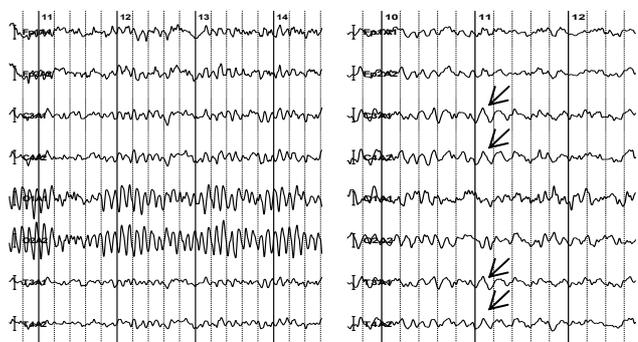
Рис. 2. Средняя мощность спектра α-ритма у лиц КГ и больных НЦД

Визуальный анализ ЭЭГ больных НЦД дал возможность отнести 74% ко 2-му типу ЭЭГ (по классификации [5]), характеризующемуся появлением на фоне регулярного α-ритма медленной θ- и Δ-активности, быстрых асинхронных колебаний. У 10% обследованных наблюдались изменения, характерные для 3-го типа ЭЭГ, т.е. дезорганизация всех ритмов, нерегулярная α- и β-активность и низкоамплитудная медленная активность. Только у 16% больных ЭЭГ можно было отнести к 1-му типу, отличающемуся наличием регулярного α-ритма с сохранением зональных различий в распределении компонентов ЭЭГ.

При анализе «сырой» ЭЭГ у больных НЦД была отмечена дезорганизация α-ритма, стертость зональных различий, некоторая сглаженность доминантного пика α-ритма, и некоторое уплощение спектра с распределением мощности по всем основным частотам, хотя различия не носили статистически достоверный характер (рис.2). У больных НЦД в сравнении со здоровыми лицами отмечалось увеличение средней мощности θ-ритма, преимущественно в центральных и затылочных областях, где различия были статистически достоверны и тенденция к снижению мощности α-ритма в затылочных областях (табл.3, рис.3, 4). Эти изменения могут быть объяснены преобладанием тормозных процессов в лимбической зоне головного мозга, снижением тонуса симпатической нервной системы.

Одним из условий для нормального функционирования головного мозга является поддержание оптимального уровня когерентности ЭЭГ, отражающего оптимальный тонус коры. Когерентный анализ дал возможность отметить снижение средней когерентности в симметричных областях правого и левого полу-

шарий головного мозга у больных НЦД в сравнении с КГ: в спектре θ-ритма статистически достоверные различия имелись в лобных областях, в спектре α-ритма – в центральных и затылочных, β-1 – изменения статистически недостоверны, хотя налицо тенденция к снижению; β-2 – в лобных и затылочных областях (рис. 5). При проведении пробы с 3-минутной гипервентиляцией у больных НЦД отмечалось быстрое возникновение таких симптомов, как головная боль и головокружение, причем эти явления продолжались длительное время и после окончания пробы. Эти субъективные ощущения имели и объективное отражение. По данным ЭЭГ, у больных, в отличие от лиц КГ, наряду с увеличением дезорганизации основного ритма, шло достоверное усиление гипокапнической θ-активности в центральных и затылочных областях (табл. 4, рис. 6).



К-ва М., 25 лет, жалоб не предъявляет

Ст-ва С., 27 лет, жалобы на снижение работоспособности, головокружение, повышенную утомляемость, общую слабость

Рис. 3. Фрагменты ЭЭГ здорового и больного НЦД

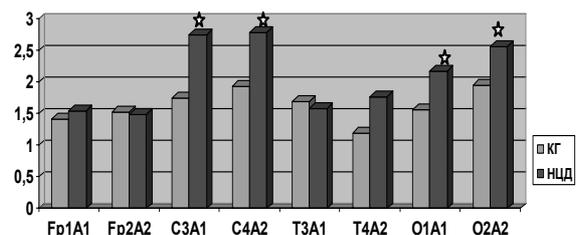
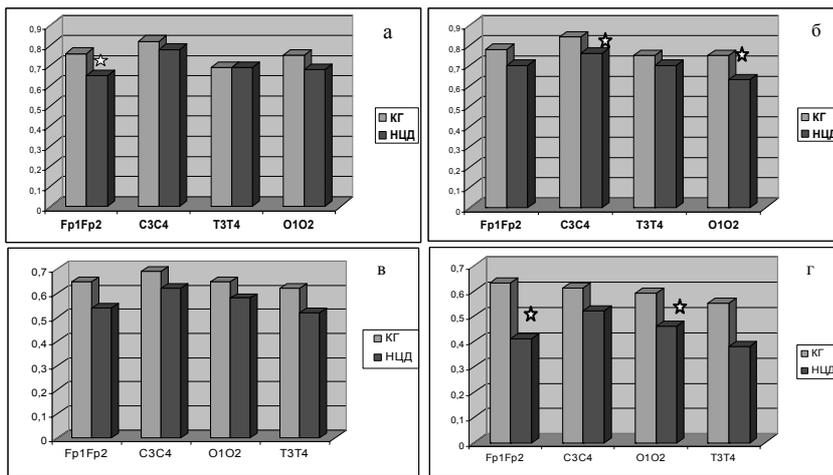


Рис. 4. Средняя мощность спектра θ-ритма у лиц КГ и больных НЦД



Примечание: а – тета; б – альфа; в – бета-1; г – бета-2. \* –  $p < 0,05$

Рис. 5. Средняя когерентность у больных НЦД в сравнении со здоровыми лицами

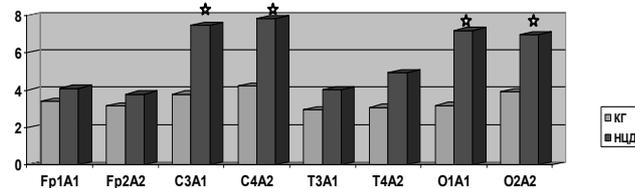


Рис. 6. Изменение средней мощности тета-ритма при гипервентиляции

Таблица 4

Изменение средней мощности спектров ЭЭГ при гипервентиляции

Отведения	альфа		бета-1		бета-2		тета	
	КГ	НЦД	КГ	НЦД	КГ	НЦД	КГ	НЦД
Fp1A1	1,56±0,25	2,22±0,62	0,41±0,049	0,48±0,073	0,21±0,026	0,17±0,04	3,43±0,65	4,1±0,98
Fp2A2	1,63±0,24	2,29±0,62	0,39±0,043	0,47±0,080	0,25±0,04	0,24±0,078	3,16±0,46	3,79±0,88
C3A1	3,35±0,62	4,49±1,17	0,66±0,069	0,74±0,082	0,20±0,019	0,17±0,026	3,79±0,62	7,48±1,73*
C4A2	3,42±0,56	4,29±1,23	0,70±0,11	0,78±0,141	0,21±0,020	0,16±0,024	4,23±0,72	7,86±1,47*
T3A1	2,27±0,37	3,06±0,73	0,48±0,063	0,55±0,070	0,17±0,012	0,16±0,029	2,94±0,48	4,01±0,82
T4A2	2,18±0,39	2,96±0,66	0,47±0,057	0,60±0,081	0,17±0,019	0,18±0,043	3,08±0,51	4,95±1,21
O1A1	6,37±1,12	8,57±2,11	0,85±0,10	1,33±0,246	0,29±0,032	0,22±0,043	3,18±0,66	7,21±1,73*
O2A2	7,67±1,38	7,46±1,84	1,13±0,18	1,22±0,251	0,40±0,056	0,19±0,040	3,92±0,51	6,98±1,42*

Примечание: \* –  $p < 0,05$

При проведении корреляционного анализа между средней мощностью спектра  $\alpha$ -ритма и линейной скоростью кровотока во внутренней сонной и средней мозговой артериях у больных НЦД была выявлена слабая связь между лобными и затылочными областями и линейной скорости кровотока (ЛСК) в ВСА; средняя связь между центральными и теменными областями и ВСА, затылочными областями и СМА, а также теменной зоной и СМА слева; сильная связь между фронтальными, теменными, центральными и СМА справа и центральными, теменными и СМА слева (рис. 7). Выявлена очевидная, иногда тесная корреляция между показателями церебральной гемодинамики и мощностью спектра  $\alpha$ -ритма, усиливающаяся по мере перехода от экстракраниального к интракраниальному уровню кровотока.

**Выводы.** Методы ТКДС и ЭЭГ являются адекватными высокоинформативными методами для изучения взаимосвязи церебральной гемодинамики с показателями биоэлектрической

активности головного мозга у больных НЦД. У больных НЦД по гипотензивному типу выявлены неспецифические изменения церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга в сравнении со здоровыми лицами без признаков сосудистых нарушений. Со стороны мозгового кровообращения они проявились в повышении индексов резистентности в ОСА при неизменных индексах в ВСА на фоне снижения ЛСК на экстра- и интракраниальном уровнях и изменении цереброваскулярной реактивности в виде снижения вазодилаторного ответа на гиперкапническую пробу. Биоэлектрическая активность головного мозга больных НЦД по гипотензивному типу отличалась дезорганизованностью и снижением мощности спектра  $\alpha$ -ритма при усилении медленно-волновой активности и снижением спектра когерентности в симметричных областях, сравнительно с КГ.

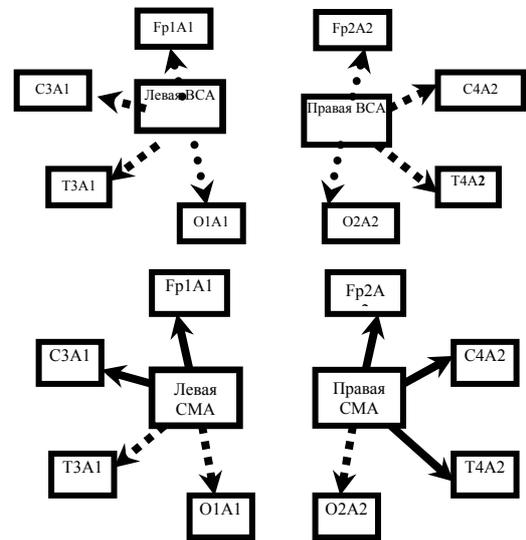


Рис. 7. Корреляционный анализ  
Примечание:   
 – сильная связь  
 – средняя связь  
 – слабая связь

Между показателями церебральной гемодинамики и мощностью спектра  $\alpha$ -ритма у больных НЦД выявлена тесная корреляция; связь усиливалась по мере перехода от экстра- к интракраниальному уровню кровотока, что указывает на общность их патогенетических механизмов. Знания патогенеза церебральных нарушений гемодинамики и биоэлектрической активности при НЦД по гипотензивному типу надо учитывать при построении алгоритма ориентированной патогенетической терапии больных.

**Литература**

1. Александров А.А. // Кардиология.– 1995.– №7.– С. 4–8.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение диагностика / Под ред. А.М. Вейна.– М.: Медицинское информационное агентство, 2000.– 752 с.
3. Гайдар Б.В. и др./ В кн. Ультразвуковая доплерографическая диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю.М.Никитина, А.И Труханова.– М.: Видар, 1998.– С. 241–249.
4. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография.– М.: МЕДпресс-информ, 2004.– 624 с.
5. Жирмунская Е.А. Электрическая активность мозга в норме, при гипертонической болезни и мозговом инсульте.– М., 1963.
6. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии).– М.: МЕДпресс-информ, 2004.– 368 с.

7. *Клиническая нейрофизиология* / Под ред. Н.П. Бехтеревой.– Сер. Руководство по физиологии.– Л.: Наука, 1972.– 720 с.

8. Колесникова Л.Н., Веселина Г.И. Состояние ЦВР у больных с НЦД и мягкой артериальной гипертензией, влияние атенолола / В сб.: Кардиология: Эффективность и безопасность диагностики и лечения.– М., 2001.– 190 с.

9. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. // Ультразвуковая диагностика.– 1995.– №3.– С. 65–77.

10. Маколкин В.И. и др. Нейроциркуляторная дистония.– Чебоксары, 1995.

11. Маколкин В.И., Стрижаков Л.А. // Кардиология.– 2004.– №7.– С. 67–70.

12. Маколкин В.И. // Клиническая медицина.– 2001.– №7.– С. 66

13. Маколкин В.И., Абакумов С.А. // Клиническая медицина.– 1996.– №3.– С. 22–24.

14. Отева Э.А. и др. // Тер. архив.– 2000.– №4.– С. 31–34.

15. Покалев Г.М. Нейроциркуляторная дистония.– Н. Новгород.– 1994.– 300 с.

16. Сидоренко Г.И. // Кардиология.– 2003.– №10.– С. 93–98.

17. Федосова Н.Н. и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2005.– №3.– С. 72–77.

CORRECTION OF THE CEREBRAL HEMODYNAMICS AND THE BIOELECTRIC ACTIVITY OF BRAIN IN PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

N.K. BOTOEVA, A.L. ZASSEVA, K.A. MAGAEV, L.G. KHETAGUROVA

Summary

23 neurocirculatory dystonia (NCD) patients were examined according to the hypotensive type, light or middle severity rate, with the length of the disease more 3 years, and 20 healthy volunteers.

The increase of the resistance indices in the common carotid arteries while unchanged indices in the internal carotid arteries was revealed in NCD patients according to hypotensive type and as well the change of the cerebrovascular reactivity in the form of vasodilatation decrease in response to the tests with hypercapnic load. Desynchronization and the decrease of alpha-rhythm spectrum power were evaluated while the increase of slow-wave activity and the coherence spectrum in the symmetric regions. Close correlation was revealed between cerebral hemodynamic indices and alpha-rhythm spectrum power in NCD patients, that indicates the similarity of their pathogenetic mechanisms.

**Key words:** neurocirculatory dystonia, duplex scanning

УДК 618.146 – 006.6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИЕЙ. ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА

С.М. КОЗЫРЕВА, К.М. КОЗЫРЕВ\*

Каждая попытка проникновения в тайны бытия – маленький шаг вперед по пути бесконечного познания. Это опыт, на основе которого формируется алгоритм достижения цели [9].

Техногенно-экологические аварии и катастрофы, межэтнические конфликтные и социально-драматические ситуации, психоэмоциональный стресс, бесконтрольное применение медикаментов (лекарственная экспансия), особенно обладающих дурнотными свойствами, изменение характера питания (оксидантный стресс), резкое снижение качества жизни – способствуют стремительному росту онкозаболеваний, в т.ч. – рака шейки матки (РШМ), который по социально-экономическому ущербу, влиянию на здоровье и качество жизни вышел в число лидирующих патологий женской репродуктивной системы.

Учитывая широкое распространение РШМ, занимающего среди всех злокачественных новообразований женских половых органов 2-е место в мире и 3-е место (после рака молочной железы и рака толстой кишки) в структуре онкозаболеваемости у женщин [14], дающий высокий процент летальности даже при

активном лечении, становится очевидной актуальность поиска новых высокоэффективных диагностических и лечебно-реабилитационных технологий.

По данным ВОЗ, ежегодно выявляется ~370000 новых случаев РШМ, и 190000 женщин умирает от него [13]. В России доля РШМ III–IV стадии составляет 39,8%, налицо факт роста заболеваемости женщин молодого возраста. Это явилось стимулом к разработке и внедрению в клинику более точных методов диагностики [10–12] и органосохраняющих методов лечения ранних стадий РШМ, совершенствованию комбинированных методов лечения больных с генерализованным процессом.

Общепринятым в лечении РШМ являются два метода: комбинированный и сочетанный лучевая терапия. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах и степень вовлеченности параметрия в процесс имеют для результатов лечения большее значение, чем клинически определяемая стадия заболевания. Основной причиной неудач в терапии этой локализации рака является метастатическое поражение регионарных л/узлов. Пятилетняя выживаемость с метастатически пораженными л/узлами составляет при I стадии 33%, II стадии – 29%, при отсутствии метастазов в I стадии – 87,2% и II стадии – 68,9% соответственно. Большинство авторов подчеркивает толерантность РШМ к воздействию цитостатических средств. При системной химиотерапии лишь у малого числа больных отмечается субъективное или объективное улучшение.

За последние 5 лет число женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в РФ выросло на 3% [5]. Показатель выявления запущенных форм опухолей этой локализации остается стабильно высоким, и с момента установления диагноза в течение первого года умирает каждая пятая женщина. Несмотря на то, что чаще всего методом лечения местно-распространенного РШМ считается сочетанная лучевая терапия, но результаты лечения, частота и степень тяжести осложнений у больных этой категории, особенно Ib2-IIIb стадий, остаются неудовлетворительными. С появлением новых цитостатиков, обозначился новый подход к химиотерапии РШМ – как необходимого компонента лечения больных с опухолями всех стадий.

Неутешительные отдаленные результаты лечения местно-распространенных стадий РШМ показывают, что завершение лучевого лечения с первичным клиническим выздоровлением не является гарантией стойкого излечения от опухоли этой локализации. Хотя есть сообщения [3], указывающие на положительный эффект метода гиперфракционирования, применяемого для снижения количества и интенсивности лучевых повреждений.

С помощью традиционных способов диагностики РШМ с наибольшей частотой за первые два года диагностируются только манифестированные случаи локального рецидива процесса в параметральной клетчатке, тазовых л/узлах или на территории слипчивого процесса. Используемый арсенал противоопухолевых средств, имеет ряд ограничений и не обеспечивает полноценного лечебного воздействия, что достоверно делает проблематичной отдаленную выживаемость больных РШМ, коррелирующую с рецидивированием процесса. В схеме лечения РШМ важная роль отводится индукционной полихимиотерапии (ПХТ), позволяющей добиться регрессии опухоли до проведения основного этапа лечения, что повышает выживаемость больных.

В последние два десятилетия большинство исследователей склоняется в сторону преимущественного применения неoadьювантной ПХТ, как способа воздействия на скрытые метастазы, способствующего уменьшению первичной опухоли и повышению возможности проведения радикальной операции. ПХТ дает возможность определения порога индивидуальной чувствительности опухоли к противоопухолевым агентам, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость пациентов.

Частое применение цитостатиков усугубляет иммунодефицитное состояние, сопровождающееся прогрессированием опухолевого роста; из-за высокой токсичности большинства цитостатиков ограничивается возможность проведения полных курсов лечения. Все это способствует поиску перспективных методов в онкогинекологии, способствующих интенсификации ПХТ и профилактике ее токсических воздействий. Одним из радикальных путей достижения уменьшения токсичности ПХТ при РШМ является применение лекарственных форм, обеспечивающих адресную доставку химиопрепаратов к опухолевым клеткам, или введение больной веществ, вырабатываемых в ее

\* Республиканский онкодиспансер РСО-Алания, Северо-Осетинская госмедакадемия; e-mail: tzaal@mail.ru

организме. С этой целью успешно применяется аутогеохимиотерапия (АГХТ) – введение химиопрепаратов онкобольшым на собственной крови [6] и лимфе (аутолимфохимиотерапия) [2, 7].

Экспериментальными и клиническими исследованиями подтверждена эффективность и надежность применения методики АГХТ, положительное влияние которой на организм объясняется рядом механизмов. Основное механизм заключается в инкубации химиопрепарата с кровью больного, которая сопровождается образованием стойких биохимических соединений, таких как химиопрепарат – форменный элемент и химиопрепарат – белок, обладающих иммунокоррекцией и универсальным противоопухолевым действием. С помощью этих соединений значительная часть активного препарата оказывается на естественном носителе, что приводит к его активизации на поверхности клетки, пролонгации времени нахождения химиопрепарата в крови и времени воздействия на опухолевые клетки [6]. Биотерапевтический эффект АГХТ заключается в качественно новом функциональном метаморфозе свойств переливаемых клеток и белков плазмы крови, проявляющиеся в гемопозитическом и иммуномодулирующем действиях, способствующих снижению частоты осложненной химиотерапии, активации адаптационных механизмов и неспецифической резистентности организма, росту сроков выживаемости и улучшению качества жизни больных [8].

**Цель работы** – изучение эффективности лечения РШМ способом АГХТ с применением 3-(2,2,2-триметилгидразиний)-пропионата – милдроната (М), назначаемого больным с ПХТ и АГХТ в пред- и послеоперационном периоде.

**Материал и методы.** В республиканском онкодиспансере Республики Северная Осетия-Алания за последние 15 лет обследованы и пролечены 110 пациентов II-III стадии РШМ, из которых 52 представляли группу первичных больных и 58 – группу с рецидивом заболевания, подвергшихся химиотерапии. Пациентки были разделены на 3 возрастные группы. 1-ю возрастную группу составили больные 25–35 лет (15), 2-ю – пациенты 36–45 лет (35) и 3-ю – больные 46–55 лет (60).

В 1-й возрастной группе у 12 пациентов гистологически диагностировался плоскоклеточный рак влагалищной части шейки матки, у 2 больных – аденокарцинома цервикального канала и у одной – эндометриодная карцинома. Во 2-й возрастной группе у 30 больных выявлялся плоскоклеточный рак, у 3 – аденокарцинома цервикального канала и у 2 пациентов – железисто-плоскоклеточный рак. В 3-й возрастной группе у 55 больных идентифицирован плоскоклеточный РШМ, у 3 – выявлена аденокарцинома цервикального канала и у 2 – железисто-плоскоклеточный РШМ. Для точной диагностики стадий развития РШМ использован метод плоидометрии [1]. Срезы, окрашенные по Фельгену, дополнительно исследовались при помощи программно-аппаратного комплекса обработки и анализа биомедицинских изображений «Имаджер-ЦГ» с компьютерной программой «Автан-Сан» для получения количественных характеристик патологических процессов. Результаты обрабатывались математически методом вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента. Обработка, расчеты и построение графиков производились на ЭВМ «Pentium-3» с помощью компьютерных программ «Statistica 5.1» и «Microsoft Excel 2000».

По данным измерений содержания в ядрах клеток ДНК, определяющей их плоидность (с), уточняли изменения в клеточном составе опухоли и устанавливали стадии озлокачивания тканей. Для этого, определяли стандарт плоидности по ядрам малых лимфоцитов (по содержанию ДНК, соответствующему 2с), на цитологических и гистологических препаратах проводили компьютерную микроскопию опухолевой ткани и определяли средние значения плоидности ядер клеток ее ростковых зон. По данным измерений, при полученных средних значениях показателей плоидности ядер клеток ткани, диагностировали рак *in situ* (3,5с–4,4 с) – пограничную стадию процесса и злокачественную стадию канцерогенеза – карциномы ( $\geq 4,5с$ ).

При диагностике карцином шейки матки дополнительно определяли степень дедифференцировки опухолевых клеток. При значениях 4,5с–5,4с устанавливали 1-ю степень – высокодифференцированную карциному, 5,5с–6,4с – 2-ю степень – умеренно дифференцированную, 6,5с–7,4с – 3-ю степень – низкодифференцированную и  $\geq 7,5с$  и выше – недифференцированную карциному. Примененный способ обеспечивает объективность и повышает точность дифференциальной диагностики

стадий РШМ, что имеет значение для организации рационального и адекватного лечения этих больных.

Группа первичных больных II-III стадии РШМ получала комплексное лечение, состоящее из предоперационной лучевой терапии СОД 30 Гр и внутрисполостной лучевой терапии РОД – 10 Гр и АГХТ по схеме САР и СР. Изучалась эффективность двух вариантов химиотерапии традиционной ПХТ и АГХТ при комплексном лечении больных  $T_2N_1Mo$ ,  $T_3N_1Mo$ . Способ АГХТ основан на том, что производится пункция периферической вены с подключением обычной системы для переливания крови и флакона с 50,0 мл глюцира, после чего из вены забирается 200–250 мл крови. Химиопрепарат растворяется в 10 мл физраствора и во флаконе смешивается с кровью больного, содержимое флакона при температуре 37–37,5°C инкубируется в течение получаса и с частотой 30–40 капель в минуту производится внутривенная реинфузия крови с цитостатиками. После введения химиопрепаратов (при условии уменьшения опухоли на шейке матки) производилась расширенная экстирпация матки с придатками по Вертгейму. С учетом первичного распространения процесса влагалищная трубка резецировалась на уровне средней трети, после чего с 12-х суток проводилось лучевое лечение, которое доводилось до лечебных доз – ДГТ (дозированная гамма-терапия) – 10 Гр. и внутрисполостное – до 25 Гр. В дальнейшем по схемам САР и СР с интервалом через 3 недели проводилась до 3–4 курсов АГХТ. 2-я группа, составленная из 58 больных с рецидивами РШМ, получала АГХТ по схеме САР. До и после оперативного лечения всем трем возрастным группам больных РШМ назначался М без АГХТ и в сочетании с ней. По своей химической структуре М является аналогом  $\gamma$ -бутиробетанина – естественного метаболита в цепи биосинтеза карнитина. Препарат обладает универсальной способностью снижать содержание свободного карнитина и длинноцепочечного ацилкарнитина в миокарде.

Милдронат влияет на карнитинзависимые обменные процессы и корректирует соотношение окисления углеводов и жирных кислот в организме. Альтернативный или параллельный механизм действия М может кооперироваться с возможностью участия бетаинов аминокислот, в частности  $\gamma$ -бутиробетанина, в передаче импульса между соматическими клетками, идущего путем этерификации и гидролиза карбоксилатной группы бетаинов при помощи специфических эстераз, например  $\gamma$ -бутиробетанинэстеразы. Влияние препарата на обменные процессы имеет значение для физической и психической реабилитации больных гипертонической болезнью, ИБС, сахарным диабетом, язвенной болезнью, онкозаболеваниями, в частности РШМ, а также при других чрезмерных или пролонгированных стрессовых состояниях [4]. Милдронат назначался в виде в/в инъекций 10% раствора по 5–10 мл один раз в сутки в течение 14 дней, затем принимался внутрь по 0,25 или 0,5 г 2 раза в сутки на протяжении 7–30 дней, в ряде случаев – до 50 дней. Курс лечения начинался до операции, не прерываясь, после нее.

**Результаты.** Сравнительная оценка полученных данных по двум способам предоперационной химиотерапии, характеру осложнений и исходов оперативного лечения первичных больных с II-III стадиями РШМ, говорит о достоверном преимуществе способа АГХТ с использованием М. Подтверждением являются показатели после проведения комплексного лечения с предоперационной химиотерапией по схеме ПХТ+М, при которой продолжительность безрецидивного периода составила  $5,3 \pm 0,6$  мес., а при применении АГХТ+М –  $15,9 \pm 1,8$  мес., что в 3 раза больше ( $P < 0,05$ ) показателей ПХТ.

В контрольной группе, получавших ПХТ, показатели средней продолжительности жизни больных были в пределах  $15,3 \pm 2,2$  мес., после курса АГХТ эти значения достоверно увеличились на  $8,2$  мес. и составили  $24,5 \pm 2,9$  мес. ( $P < 0,05$ ). Применение метода АГХТ у 35 больных с рецидивами РШМ позволило 20 пациентам улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. Результаты этой группы, выглядят так: средние показатели жизни –  $19,7 \pm 2,9$  мес., продолжительность безрецидивного периода –  $16,4 \pm 1,8$  мес. После АГХТ у 70% больных ремиссия увеличилась до  $15,6 \pm 2,2$  мес., продолжительность жизни – до  $22,6 \pm 2,9$  мес. с качественным ее улучшением (оптимизм, желание лечиться и дальше).

Преимущества АГХТ перед ПХТ при РШМ показательны при сопоставлении значений длительности сроков выживаемости первичных больных. Если в контроле 5-летняя выжи-

ваемость равнялись 10%, то у больных основной группы эти показатели были равны 30,8%, что подтверждает преимущество АГХТ в предоперационном периоде, увеличивающей сроки 5-летней выживаемости в 3,8 раза. Предоперационная АГХТ у первичных больных увеличивала период ремиссии (с 10,8±2,4 до 20,2±3,2 мес.) и продолжительность жизни (с 14,3±2,8 до 32,2±3,5 мес.; P<0,05) в среднем в 2,5 раза, а в отдельных случаях – и в 3–4 раза по сравнению с контролем. В основной группе каждая 2-я больная прожила >5 лет, а 10 больных – >10 лет. Применение АГХТ в группе больных с рецидивом РШМ и распространением опухолевого процесса позволило в 58,2% случаев достичь ремиссии, в 31,8% – стабилизации, лишь в 10% наблюдений шло прогрессирование процесса.

Изучение побочных токсических проявлений и осложнений при химиотерапии показало, что АГХТ менее токсична и легче переносится пациентами. При лечении по схеме ПХТ такие осложнения, как стоматит, диспептический синдром, почечная и печеночная недостаточность, алоpecia, гипертермия – наблюдались значительно чаще и протекали тяжелее, чем при АГХТ. Тошнота и рвота разной степени выраженности при ПХТ отмечались в 85,5% случаев, при АГХТ – в 28,6%.

В контроле в 18,5% случаев ПХТ осложнилась диареей, из которых у 5 больных наблюдалось периодически появляющееся кишечное кровотечение, у 18,2% выявлен афтозный стоматит, у 28,5% – печеночная недостаточность средней тяжести, у 10,2% – температурная реакция до 37,8° с лихорадкой, у 24,6% пациенток отмечена алоpecia. При применении АГХТ осложнения имели место, но в единичных случаях и клинически протекали в легкой форме. Достоверное различие осложнений объясняет лучшую переносимость АГХТ по сравнению с ПХТ. У первичных больных эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась частотой и длительностью ремиссии и появлением возможности оперативного лечения опухоли. При проведении АГХТ не отмечены случаи прекращения курса лечения по причине осложнений. Применение АГХТ в группе больных с рецидивом РШМ и распространением опухолевого процесса в 58,2% случаев позволило достичь ремиссии, у 31,8% произошла стабилизация процесса, у 10% больных отмечалось его прогрессирование. При рецидивах РШМ с генерализацией процесса достоверных различий в эффективности АГХТ в зависимости от возраста больных не выявлено. Результаты эффективного лечения больных РШМ способом АГХТ в комплексе с М, в 2006 году внедрены в практику Республиканского онкологического диспансера РСО-Алания, как научные достижения медицины.

Полученные данные достоверно иллюстрируют целесообразность лечения М больных РШМ в сочетании с АГХТ. В комплексном применении с АГХТ М давал клинический эффект уже на 8–9 сутки вплоть до окончания курса лечения, что вело к повышению уровня физической активности и психической адаптации больных, которые легче перенесли операцию. Все это позволяет утверждать, что М в комбинации с АГХТ с учетом его универсального иммуномодулирующего, кардио- и энцефалопротекторного действия [3] может быть использован как вспомогательный лекарственный препарат в комплексном лечении РШМ. Этот феномен благоприятного воздействия М на больных всех трех возрастных групп способствует решению вопроса о роли стрессорных факторов в патогенезе обменных сдвигов, характерных для РШМ, и их негативном влиянии на функциональную активность иммунокомпетентной ткани и клеточный метаболизм с ростом внутриклеточного содержания недоокисленных субстратов, часть из которых может выступать в качестве эндогенных мутагенов, влияющих на патогенез опухолевого роста.

**Выводы.** Предоперационная АГХТ в комплексном лечении первичных пациенток со II–III стадией РШМ, по сравнению с ПХТ, имеет преимущества, доказывающие возможность ее предпочтительного применения. Введение цитостатиков на крови больных РШМ существенно повышает эффективность химиотерапии и снижает ее токсическое воздействие. АГХТ может применяться в качестве резервного метода лечения рецидивов РШМ в стадии распространения опухолевого процесса, т.к. способствует жизненному оптимизму у тяжелых больных и росту сроков их выживаемости. Достоверное улучшение состояния больных при регрессии РШМ в результате АГХТ дает возможность проведения оперативного лечения у ряда тяжелых больных,

считавшихся неоперабельными. Милдронат в комбинации с АГХТ рекомендуется как вспомогательное лекарственное средство для комплексного лечения РШМ, так как препарат повышает резистентность к гипоксии, снижает структурные повреждения органов, нормализует содержание в плазме биоактивных веществ и гормонов, положительно влияет на качество жизни больных.

#### Литература

1. Автандилов Г.Г. Методика плонидометрии в диагностике стадий новообразований: Метод. реком.-ции.– М., 2005.– 12 с.
2. Бордюшков Ю.Н. Новые аспекты эндолимфатической терапии: Новое в решении проблемы онкологии /Под ред. Ю.С. Сидоренко.– М.,1990.– С.122–131.
3. Хадидова Л.В. и др. // Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов.– Ростов-на-Дону.– 2005.– С.166–167.
4. Козырев К.М. Клинико-морфологические аспекты старческого амилоидоза в Республике Северная Осетия-Алания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 33 с.
5. Крейнина Ю.М., Шитилова А.Н. // Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов.– Ростов-на-Дону.– 2005.– С.178–179.
6. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия.– Ростов-на-Дону, 2002.– 303 с.
7. Сидоренко Ю.С. Лимфохимиотерапия.– Ростов-на-Дону, 2003.– 319 с.
8. Сидоренко Ю.С. и др. // Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов.– Ростов-на-Дону, 2005.– С.203–204.
9. Хадарцев А.А. и др. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем / Под ред. А.А.Хадарцева.– Тула, 2003.– 172 с.
10. Cataltepe S. et al. // Tumor Biol.–2002.– Vol.23.– P.439–444.
11. Duk J., et al. // Gynecol.– Oncol.–1990.– Vol.39, № 2.– P.186–194.
12. Gaarenstroom K. et al. // Anticancer Res.–1997.– Vol.17, № 4.– P.2955–2958.
13. Pras E. et al. // Int-J-Radiat-Onc-Biol-Phys.– 2002.– Vol. 52, №1.– p. 23–32.
14. Wollenberg B. et al. // Anticancer – Res.–1996. – Vol.16, № 5 – P.3117 – 3124.

#### ESTIMATION OF EFFECTIVE TREATMENT OF CARCINOMA OF UTERINE CERVIX BY THE AUTOHEMOCHEMOTHERAPY. INFLUENCE OF THE MILDRONATE

S.M. KOZYREVA, K.M. KOZYREV

#### Summary

For the first time it is given the assessment to the results of complex treatment of carcinoma of uterine cervix according to the autochemotherapy method with the using of pharmacologic preparation mildronate during the patients' preparation to the operation and after it. The reliable findings are received, confirming the advantages of autochemotherapy in combination with mildronate against traditional methods of the indicated pathology treatment. Under the influence of autochemotherapy the effectiveness of cytostatics' influence substantially increases, their toxic effect decreases, the survival is elevated and the patients' life improves.

**Key words:** autochemotherapy, mildronate



**Козырева Светлана Мархатовна**, врач высшей категории, зав. онкогинекологическим отделением Республиканского онкодиспансера РСО-Алания. Провела >4000 тысяч операций, в т.ч. 400 расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму. Отличник здравоохранения, первым Президентом РФ награждена именными грамотами.



**Козырев Константин Мурадиевич**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патанатомии с судебной медициной Северо-Осетинской госмедакадемии, заслуженный деятель науки РСО-Алания, заслуженный работник здравоохранения РСО-Алания, академик Нью-Йоркской академии наук. Более 200 научных работ, в т.ч. Федерального значения.

УДК 616.833-009; 616.323

ПРИМЕНЕНИЕ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ

В.В. МАЛАХОВСКИЙ\*

Постгерпетическая невралгия (ПГН) – широко распространенное алгическое осложнение herpes zoster. Она определяется, как боль жгучего, стреляющего, ноющего и иного характера, часто сочетающаяся с зудом и чувствительными расстройствами, которая сохраняется на участке высыпаний в зоне поражения один месяц или более после начала атаки Varicella zoster virus [4, 8] или ДНК-вируса, вызывающего у детей ветряную оспу, а у взрослых – опоясывающий герпес (herpes zoster) [5]. Наглядным примером того, что ПГН не является редким заболеванием, служат данные [6]: «в любой момент времени приблизительно 200 000 человек в Великобритании страдают ПГН». Особенно тяжело и длительно болезнь протекает у пожилых [7–8]. С учетом того, что доля лиц пожилого и старческого возраста в популяции постоянно растет, проблема терапии ПГН все более актуальна. Чаще пациенты жалуются на ланцинирующую, жгучую, ноющую, дергающую и давящую боли. Среди проявлений следует отметить также гипестезию, гиперестезию, диспептические расстройства, зуд, тактильную аллодинию. Длительность заболевания составляет от ряда месяцев до ряда лет. Болевым ощущениям свойственна значительная эмоциональная окрашенность. Боль приводит к психоэмоциональным и поведенческим изменениям. Возникают такие нарушения, как снижение фона настроения, расстройство сна. В 50,5% поражаются грудные сегменты, в 19,5% – первая ветвь тройничного нерва, в 20% – шейные сегменты [4, 6, 8]. ПГН – одно из заболеваний, боль при котором рассматривается как невропатическая и представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимулозависимой) болью и вызванной (стимулозависимой) гипералгезией. Спонтанная боль делится на два вида: симпатически независимую боль и симпатически поддерживаемую боль. Симпатически независимая боль развивается в результате повреждения периферического нерва, носит стреляющий, ланцинирующий характер и исчезает или регрессирует после местной блокады анестетиком поврежденного периферического нерва или пораженного участка кожи. Симпатически поддерживаемая боль носит жгучий характер, и может регрессировать после проведения симпатической блокады [2]. Второй компонент невропатической боли – гипералгезия, наиболее дискомфортным видом которой для пациента является аллодиния [1]. Наряду с невропатической болью пациенты с ПГН часто жалуются на ноющие давящие, тянущие, распирающие боли, возникновение которых не может быть объяснено в рамках невропатической концепции. Этот компонент болевой синдромы часто является частью алгического симптомокомплекса. Большинство источников рассматривает этот вид боли в рамках проявлений формирующегося у пациента по мере продолжения ПГН порочного круга «боль – депрессия», предлагая терапевтическое решение в виде назначения больших доз антидепрессантов, в первую очередь трициклических. И хотя такие средства, как amitriptylin, и более современные производные являются крайне эффективными, есть категория пациентов, у которых не представляется возможным применение адекватных доз (75–100 мг/сут) [4, 8–9] в связи с влиянием на общесоматический статус побочных эффектов этой группы препаратов.

Можно рассмотреть этот компонент постгерпетического страдания с точки зрения дефицита биомеханической свободы в рамках концепции «напряженной целостности». «Напряженная целостность» – это структуральная система, состоящая из непротяженных элементов компрессии, связанных протяженными нитями напряжения, которая из-за способа, посредством которого силы напряжения и компрессии распределяются внутри структуры, является самостабилизирующейся структурой, т.е. прочной, способной взаимодействовать в динамике [10].

Выбрав именно торакальное поражение, как наиболее частое, модельное, для ПГН можно расценивать грудную клетку, как биомеханическую подсистему, целостной системы тела человека, в которой, в связи с односторонним герпетическим поражением ряда спинномозговых корешков торакальной зоны, оказывается

частично нарушена двигательная активность ряда межреберных мышц, и становятся дефицитными информационные потоки поверхностной и проприоцептивной чувствительности. Применение мануально-терапевтических техник, частично нормализующих биомеханику этой области, может быть одним из компонентов помощи пациентам с ПГН, предъявляющих жалобы на боли с доминированием давящего, тянущего компонента.

Нами было проведено лечение 38 лиц в возрасте от 37 до 69 лет с длительностью течения заболевания от трех месяцев до двух с половиной лет. У них наблюдался устойчивый алгический синдром в торакальной области, описываемый пациентами как ноющие, давящие, тянущие боли, четко связанные по локализации с зонами имевших место ранее герпетических высыпаний. Следует подчеркнуть, что в группу лечения не попали пациенты, доминирующими алгическими жалобами которых были жжение и ланцинирующая боль. Указанные виды боли отмечались многими пациентами как «боли второго плана». Показатели ВАШ (визуально-аналоговой шкалы) колебались от 65% до 85%. Женщин было 28, мужчин – 10. Всем пациентам проводилось неврологическое, мануально-терапевтическое и рентгенологическое обследование. Пациенты были разбиты на две сопоставимые группы по 19 человек. В одной проводилось стандартное лечение с использованием amitriptylina (75 мг/сут.) – что является стандартной фармакологической помощью в данном случае. В другой группе применялся amitriptylin в дозе 25 мг/сут., в сочетании с непрямыми техниками мануальной терапии [3], как крайне щадящего, малоамплитудного метода лечения, что особенно актуально у людей пожилого возраста. Длительность лечения составила полтора месяца. Мануально-терапевтическое воздействие осуществлялось с частотой два раза в неделю и включало в себя от 10 до 12 процедур. Все пациенты применяли местный анестетик (лидокаин-спрей 10%), при усилении поверхностных болевых ощущений и зуде. На фоне лечения был достигнут запланированный клинический эффект в виде болевой регресса симптоматики. Но в группе монотерапии amitriptylinом, несмотря на полную ликвидацию болей у 13 пациентов, и уменьшению их выраженности до 20% ВАШ у остальных, через месяц после прекращения медикаментозного лечения, 50% испытуемых отметили возвращение болевой симптоматики до уровня 30–40% ВАШ. Во второй группе – лишь 9 пациентов отметили полный регресс боли, у остальных было отмечено уменьшение боли до 20–25% ВАШ. Но важно указать, что наблюдение через месяц констатировало сохранение достигнутого клинического эффекта у 16 пациентов, и лишь у троих отмечалась негативная динамика. Эти наблюдения свидетельствуют, что применение техник мягкой мануальной терапии позволяет добиваться достаточно устойчивого клинического эффекта у пациентов с ПГН, предъявляющих жалобы на боли давящего и ноющего характера, с использованием меньших доз amitriptylina, что крайне актуально, учитывая побочные эффекты препарата. И клинические результаты в этом случае более устойчивы во времени. Длительная локализованная боль способствует нарушению повседневного двигательного стереотипа на уровне стандартных дыхательных движений и микродвижений мышц, и связочного аппарата, что ухудшает капиллярный кровоток и усугубляет ишемизацию пострадавших тканей, затрудняя репаративные процессы, а также ухудшает венозный отток и лимфодренаж данной зоны. Мануально-терапевтическое воздействие оказывает регулирующее влияние, приводя к частичному восстановлению механизмов компенсации организма в рамках концепции «напряженной целостности». На фоне применения мягких мануальных техник регрессируют именно боли ноющего и давящего характера, что свидетельствует о более значительном влиянии мануальных методов на вертеброгенные, миогенные и связанные с фасциальными дисфункциями компоненты болевой синдромы при ПГН. Тогда как боли ланцинирующего характера лишь опосредованно подвержены мануальному влиянию, так как имеют иные механизмы генеза. При доминировании этих болей оправданы иные схемы терапии с использованием антиконвульсантов, таких, как карбамазепин, нейронтин [4].

Литература

1. Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Лечение невропатической боли // // РМЖ – 2003 – Т.11, № 25.

\* Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

2. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль. Патфизиологические механизмы и принципы терапии // РМЖ.–2001.– Т. 9, № 7–8.

3. Фоссгрин Й. Непрямые функциональные техники. Методический курсовой материал.– М., 2003.– 51 с.

4. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли.– М.: Гэотар-медиа, 2005.– С.238–244

5. Юшук Н.Д. и др. Поражение нервной системы при герпетических инфекциях.– М.: Профиль, 2005.– 95 с.

6. Bowsheer D. // Eur. J. Pain.– 1999.– Vol.3(4).– P.335–342.

7. Hess T.M. et al. // Minn. Med.– 1990.– Vol. 73(4).– P.37–40

8. Kost R.G., Straus S.E. // New Eng J Med.– 1996.– Vol. 335(1).– P. 32–42.

9. Lefkowitz M., Marini R.A. Ann Acad Med Singapore.–1994.– Vol. 23(6 Suppl).– P. 139–144.

10. Parsons J. Tensegrity – a unifying concept // Mat междунар симп.«Функциональные нарушения тканей тела человека и восстановление функций организма».– СПб,2005.– С.124–139.

УДК 616.633.922; 681.51; 621.391.008-05

ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

В.А. МЕЛЬНИКОВ\*, А.А. ХАДАРЦЕВ\*\*

**Введение.** Дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) – это несогласованное (чрезмерное или недостаточное) сокращение желчного пузыря и сфинктеров Одди, Люкенса и Мирицци, обусловленное нарушением взаимодействия систем, координирующих последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и желчевыводящих путей, двигательная функция которых в значительной степени зависит от влияния симпатического и парасимпатического компонентов вегетативной нервной системы, а также нейро-гуморальной регуляции гепатобилиарного тракта. Дискинезии желчевыводящих путей разделяются на первичные и вторичные (симптоматические). Первичные ДЖВП возникают на фоне неврогенных (психогенных) или гормональных расстройств; вторичные – на фоне заболеваний гепатобилиарного тракта или других органов пищеварения (Фролькис А.В., 1988; Комаров Ф.И., Гребенёв А.Л., Хазанов А.И., 1995).

При длительном существовании первичных ДЖВП в итоге к ним присоединяется воспалительный процесс и формируется смешанная клиническая картина (Ногаллер А.М., 1976; Максимов В. А., 1980; Hess F., 1961).

В квалификации ДЖВП лежат два определяющих показателя: 1) нарушение моторики пузыря и сфинктеров – *гиперкинетическая и гипокинетическая дискинезия*; 2) нарушение тонуса пузыря и сфинктеров – *гипертоническая и гипотоническая (атоническая) дискинезия* (Галкин В.А., Логинов А.С., 1972; Ногаллер А.М., 1977; Скуя Н.А., 1981).

С целью воздействия на секреторную и моторную функцию желчевыводящих путей были предложены методы электростимуляции (ЭС) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) условно подразделяющиеся на *внутриполостные, внутриклеточные и наружные*, а внутриполостная ЭС, в свою очередь, на *моно-, бимоно- и биполярную* (Арилов А.Н., Кокорев Б.А., Сактуева О.Ш., 1990).

В 1963 году фирмой «Медтроник» (США) впервые в мире выпущен портативный транзисторный стимулятор ЖКТ для *монополярной трансгастральной и трансдуоденальной* стимуляции периодическими импульсами, током 10 мА, частотой 50 Гц и продолжительностью 5–10 с, установлен эффект последствия в виде усиления моторной функции ЖКТ через несколько часов и даже 2 суток после стимуляции. Специально разработанный стимулятор и *монополярную* методику применили Morgan и Nabseth (1965). Проводимая под контролем дуоденокинезиографии *транскутанная* ЭС двенадцатиперстной кишки модулированным синусоидальным током низкой частоты в пределах 40-50 Гц, силой тока 5-15 мА, обеспечила выраженный клинический эффект: уменьшение болевого синдрома, улучшение общего состояния, нормализацию стула. Положительные результаты были

получены также у больных хроническим бескаменным холециститом, дискинезией желчевыводящих путей, вирусным гепатитом (Вагнер Е.А. и соавт., 1975; Гришкевич Э.В. и соавт., 1975; Волокин Г.Г., 1977; Федотов А.В., Маргулис С.В., 1984; Галицкий А.В. и соавт., 1984;)

В начале 80-х годов XX века разработан *автономный электронный стимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек* (АЭС ЖКТ и СО) в виде глотаемой капсулы и разрешён к применению в медицинской практике Приказом министра здравоохранения СССР № 58 от 16 января 1995 г.

АЭС ЖКТ и СО состоит из втулки с двумя колпачками – электродами. Внутри втулки размещены три элемента электропитания типа СЦ-21, под одним из колпачков-электродов находится гибридная интегральная микросхема генератора импульсов, под другим – пружина, поджимающаяся элементы электропитания. Все материалы устройства допущены к контакту со слизистой оболочкой ЖКТ. Амплитуда импульсов тока через нагрузку 100 Ом составила (10 ± 2) мА. Источник питания обеспечивает оптимальный импульсный ток электростимуляции вплоть до окончания процесса. В ждущем режиме сохранность АЭС определяется саморазрядом элементов электропитания. Контролировать функционирование АЭС ЖКТ и СО в живом организме можно рентгенологически, путём регистрации электрокардиограмм, электрогастроэнтерографии, а также при помощи индикатора функционирования АЭС. Контроль продвижения АЭС позволяет судить о степени нормализации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Условием эффективности ЭС моторной функции ЖКТ является выбор оптимальных параметров стимулирующих импульсов. Методика применения АЭС относится к биполярной с минимальным межэлектродным расстоянием, позволяющим уменьшить амплитудные значения напряжения на электродах, но вопросы выбора временных и амплитудных характеристик импульсов не теряет своей актуальности (Агафонников В.Ф. и др., 1999).



Рис. Схема АЭС ЖКТ

Важным эффектом АЭС является перестройка активности и реактивности вегетативно-гуморального комплекса, которая обеспечивает восстановление нарушенных физиологических функций, нормализацию гомеостаза (Кассиль Г.Н., 1975). С.И. Рапопорт (1996) изучал влияние АЭС ЖКТ и СО на моторную функцию желчного пузыря и толстого кишки. В результате приёма АЭС у большинства больных исчезли или значительно уменьшились клинические признаки заболевания: боли и чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, ощущение горечи во рту. По результатам УЗ-холецистографии у 1/2 больных наблюдали нормализацию сокращения пузыря, укорочение латентного периода. А. М. Сазонов (1998) показал, что АЭС ЖКТ и СО является оптимальным средством для стимуляции кишечника у больных перенесших операции на органах гепатобилиарной зоны.

\* Пензенский государственный университет  
 \*\* Тульский государственный университет

Не изученной остаётся возможность лечения больных с заболеваниями гепатобилиарного тракта путём проведения им внутриполостной электростимуляции, в том числе АЭС ЖКТ и СО, как средства комплексного неспецифического воздействия, в связи с чем представляется целесообразным изучение влияния АЭС ЖКТ и СО на секреторные и моторно-тонические нарушения у данных групп больных.

Таблица 1.

Характеристика клинических проявлений у больных дискинезиями желчевыводящих путей (n=40)

	Жалобы и симптомы	Число больных	%
Болевой синдром	Приступообразные боли в правом подреберье	32	80
	Тупые, давящие боли в правом подреберье	24	60
	Тяжесть в правом подреберье	20	50
	Иррадиация болей в правую половину грудной клетки, лопатку, ключицу	28	70
	Периодические боли в эпигастральной области	12	30
Диспепсический синдром	Ухудшение аппетита	34	85
	Горечь во рту	26	65
	Изжога	25	62,5
	Тошнота	16	40
	Рвота желчью	2	5
	Снижение аппетита	32	80
	Непереносимость жирной пищи	31	77,5
	Нарушение стула	21	52,5
	• Запоры	4	10
	• Поносы	12	30
	Метеоризм	14	35
Астено-вегетативный синдром	Неприятные ощущения в области сердца, сердцебиение	8	20
	Похудание	6	15
	Потливость	24	60
	Субфебрильная температура	2	5

**Цель работы** – Установление эффектов воздействия АЭС ЖКТ и СО при дискинезиях желчевыводящих путей.

**Объект и методы исследования.**

Обследовано 40 больных первичными дискинезиями желчевыводящих путей. При формировании данной группы мы основывались на отсутствии какой-либо выявленной патологии органов пищеварения. Всем больным проведено этапное хромотическое дуоденальное зондирование. АЭС вводился в просвет ЖКТ при проглатывании, натошак, не ранее чем через 4 часа после приёма пищи, что обеспечивает более надёжный контакт электродов стимулятора со слизистой оболочкой желудка. Очередной приём пищи – не ранее чем через 2 часа после проглатывания АЭС. После приёма АЭС больной сохранял активный режим, что имеет социальное значение при лечении пациентов с хроническими формами нарушения моторики ЖКТ. Специальный режим диеты не требовался.

**Результаты исследований.** Систематизированные жалобы больных первичными ДЖВП с учётом их синдромной принадлежности, а также их процентное соотношение к общему количеству обследованных больных приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в клинической картине *болевого синдрома* преобладали боли приступообразного характера в правом подреберье в 32 случаях (80%). Данные проявления больше всего характерны для *гипертонической (гиперкинетической)* формы дискинезии. Тупые, давящие боли и тяжесть в правом подреберье наблюдались у 24 (60%) больных, что чаще характерно для *гипотонической-гипокинетической (гипомоторной)* формы дискинезии. Болевой синдром часто сопровождался различной иррадиацией, что значительно осложняло процесс постановки клинического диагноза.

По выраженности клинических проявлений не уступал *диспепсический синдром*. Ухудшение аппетита наблюдалось у 85% больных, более половины обследованных жаловались на изжогу, тошноту и непереносимость жирной пищи. Нарушение стула отмечалось в 62% случаев, причём более чем у половины пациентов были выявлены запоры. Практически у всех больных основное заболевание сопровождалось различными вегетативными проявлениями, наиболее выраженными из которых были потливость (60%), и неприятные ощущения в области сердца (20%).

Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы – 25 случаев (62%), из которых у 45% обследованных обращает на себя внимание нейрорегуляторная дистония, что соответствует данным литературы о наличии у больных ДЖВП психовегетативного синдрома. Выявлено ожирение у 30% больных, остеохондроз позвоночника у 40%, хронический аднексит в 37% женщин с ДЖВП.

При этапном хромотическом дуоденальном зондировании (ЭХДЗ) классические порции были получены практически у всех больных. Базальная и печёночная желчь получена в 100% случаев, а пузырная в 35 случаях (88%). При часовом сборе печёночной желчи у 36 больных (90%) её выделение прекращалось ранее 60 минут, поэтому часовой дебит печёночной желчи рассчитывали косвенно, исходя из напряжения V этапа. Изучая состояние моторной функции билиарного тракта у больных ДЖВП, по данным ЭХДЗ мы выявили различные нарушения печёночной секреции и моторики желчевыводящей системы (табл. 2).

При анализе этапов дуоденального зондирования мы обнаружили у большей части больных гиперсекреторный тип желчеотделения. Повышение объёма базальной секреции на I этапе имело место у 23 больных (58%), а гиперсекреторный тип желчеотделения на V этапе выявлен у 34 больных (85%), что с учётом практически неизменного напряжения желчеотделения характерно для гипокинетической формы дискинезии.

**II этап** (этап латентного желчевыделения и сфинктера Одди) у этих больных характеризовался выраженными дискинетическими расстройствами. Так, у 21 (52%) больных выявлен гипертонус сфинктера Одди, у 14 больных (35%) – гипотонус сфинктера Одди, в остальных случаях (5) его тонус нарушен не был. Всё это объясняется тем, что на фоне гиперсекреторного типа желчеотделения и роста объёма пузырной желчи (V этап) снижалась «запирательная способность» сфинктера Одди и что, несомненно, повышало давление в дистальном отделе холедоха.

Таблица 2

Характеристика этапов холереа по данным ЭХДЗ у больных ДЖВП до и после АЭС ЖКТ и СО (M±m)

Этапы	Объём (мл)			Время (мин)			Напряжение мл/мин		
	Результат	Норма	p	Результат	Норма	p	Результат	Норма	p
I	36±4	30±4	p>0,05	14±1	20±2	p<0,01	2±0,5	1,3±0,1	p>0,05
II				6,8±1	6±1	p<0,05			
III	14±2	3±2	p<0,001	8±2	3±1	p<0,05	1,5±0,2	1,0±0,2	p>0,05
IV	72±4	64±7	p>0,05	19±2	33±3	p<0,001	2,7±0,1	2,1±0,2	p<0,01
V	49±8	34±5	p>0,05	20±4	24±2	p>0,05	2±0,2	1,3±0,1	p<0,01
ПЖ/час	104±7	78±7	p<0,05	60	60		1,6±0,1	1,3±0,1	p<0,05

**III этап** (этап сфинктера Люткенса и холедоха) характеризовался гипертонусом сфинктера Люткенса у 18 больных (45%), гипотонус – и у 12 больных (30%). У 10 больных (25%) тонус сфинктера Люткенса не был изменён.

При анализе **IV этапа** (этап желчного пузыря) было выявлено увеличение объёма пузырной желчи у 26 больных (65%), у 11 больных (27%) объём пузырной желчи практически не был изменён, и только в 3 случаях (7%) было выявлено его снижение. Сократительная способность желчного пузыря была повышена у 24 больных (60%), у 14 больных (35%) кинетическая способность была снижена и в 2 случаях (5%) она была без изменения.

**На V этапе** (внешней секреции печени) у 10 больных (25%) наблюдался диссинергизм в работе сфинктеров Одди и Мирицци, который выражался в прерывистом выделении желчи, примеси окрашенной желчи и уменьшении времени желчеотделения. Часовое напряжение было повышено у 24 больных (60%), снижено у 10 больных (25%), и у 6 пациентов оно было в пределах

нормы (15%). Проведённые исследования желчевыделительной функции билиарного тракта и изучение его моторных функций, достоверно выявило дискинетические расстройства. Определен их тип и диагностирован диссинергизм в работе сфинктерного аппарата. В процессе исследования выявлено достоверное увеличение желчеотделения на I и V этапах, что говорит о *гиперсекреторном* типе желчеотделения. Отмечено уменьшение времени 2-го этапа, рост напряжения желчеотделения на III и IV этапах и часового напряжения печёночной желчи.

Таблица 3

Результаты микроскопии желчи у больных дискинезией желчевыводящих путей

Микроскопическая Картина желчи	Порция желчи					
	«А»(n=32) (Iэтап)		«В»(n=40) (IVэтап)		«А»(n=32) (Vэтап)	
	Изменено					
	n	%	n	%	n	%
Слизь	–	–	–	–	–	–
Эпителий цилиндрический						
-мелкий	14	35	22	55	18	5
-удлинённый	18	45	14	35	12	30
-широкий	5	12,5	–	–	5	12,5
Лейкоциты в поле зрения						
-мало,до10	21	52,5	27	67,5	27	67,5
-много	2	5	5	12,5	5	12,5
Кристаллы холестерина						
-мало, единичные	3	7,5	6	15	5	12,5
-много	7	17,5	3	7,5	4	10
Билирубинат кальция						
-мало, единичные	3	7,5	3	7,5	6	15
-много	–	–	–	–	–	–
Кристаллы жирных кислот						
-мало, единичные	–	–	–	–	–	–
-много	–	–	–	–	–	–
Микролиты	6	15	10	25	8	20
Паразиты	–	–	–	–	–	–

Таблица 4

Физико-коллоидные свойства различных порций желчи у больных дискинезией желчевыводящих путей

Показатели	Порция«А» Iэтап		Порция«В» IVэтап		Порция«С» Vэтап	
	n	Норма	n	Норма	n	Норма
Цвет	32	Светло-соломенный	40	Сине-зелёный	40	Золотистый
Прозрачность						
Прозрачная	27	Прозрачная	26	Прозрачная	29	Прозрачная
Слабомутная	5		10		6	
Мутная	9		4		5	
Плотность	1010±3	1010±2	1032±1	1016±2	1010±1	1011±2
pH	6,3±0,3	Слабощелочная	6,5±0,2	7,1±0,2	7,1±0,2	7,1±0,2

Бесспорную ценность представляло изучение различных порций желчи под микроскопом. Полученные нами в ходе ЭХДЗ различные порции желчи у всех 40 больных, были подвержены микроскопическому исследованию (табл. 3). В ходе микроскопического исследования признаков воспаления не получено ни в одной порции желчи. Слизь и паразиты отсутствовали во всех случаях. Цилиндрический эпителий разного вида в базальной желчи выявлен у 80% больных, в порции «В» у 57% больных и в печёночной желчи у 85%, что свидетельствовало о нарушении физиологического пассажа желчи по желчевыводящим путям.

У всех 40 больных ДЖВП изучены физико-коллоидные свойства различных порций желчи (табл. 4), откуда видно, что все порции ЭХДЗ соответствовали своей цветовой гамме. Прозрачная желчь на всех этапах получена у 55,4% больных, слабомутная в пузырной порции – у 12 больных (30%) и печёночной порции – у 10 больных (25%). Шло статистически достоверное (p<0,05) повышение плотности пузырной желчи, что говорит о

повышении её коллоидной стабильности. Удельный вес базальной и печёночной желчи не был изменён. При исследовании pH не выявлено достоверного изменения этого показателя.

В табл. 5 приведены показатели концентрации основных компонентов пузырной желчи у больных ДЖВП.

Таблица 5

Биохимический состав пузырной желчи у больных дискинезией желчевыводящих путей (M±m моль/л), n=40

Компоненты	Результаты	Норма	p
Холевая кислота	13,1±2,1	19,48±1, 2	p<0, 05
Холестерин	6,9±0,8	8, 04±0, 72	p<0, 05
ХХК	1,5±0,3	2,9±0, 2	p<0, 001
Фосфолипиды	1,4±0,2	3,63±0,41	p<0, 001
Фосфолипидно-холестер.коэф.	0,2±0,02	0,34±0,06	p<0, 05
Билирубин	2,7±0,7	3, 9±0, 38	p>0, 05
Кальций	1, 48±0,03	1, 4±0, 05	p>0, 05
СРБ	отрицат.	отрицат.	

Таблица 6

Биохимический состав печёночной желчи у больных дискинезией желчевыводящих путей (M ± m моль/л, n=40)

Компоненты	Результаты	Норма	p
Холевая кислота	2,3±0,5	3,76 ± 0,3	p<0,05
Холестерин	2,4±0,27	2,38 ± 0,27	p>0,05
Холато-холестериновый коэф.	0,75±0,02	2,0±0,2	p<0,001
Фосфолипиды	0,4±0,02	0,38±0,03	p>0,05
Фосфолипидно/холестер. коэф.	0,166±0, 03	0,19±0,05	p>0,05
Билирубин	0,57±0,04	1,04±0,07	p>0,05
Кальций	1,53±0,4	1,3±0,08	p>0,05
СРБ	отрицат.	отрицат.	

Установлено снижение концентрации холевой кислоты у 31 больного (77, 5%). Изучение концентрации холестерина показало его недостоверное совокупное уменьшение. Соотношение концентрации холевой кислоты и холестерина определяет один из основных показателей литогенности желчи – *холато-холестериновый коэффициент*. В наших исследованиях мы выявили его достоверное снижение, что свидетельствует о преобладании агрегационных процессов в пузырной желчи. Концентрация билирубина и кальция не отличалась от нормы. Отмечено снижение концентрации фосфолипидов, соответственно и фосфолипидно-холестеринового коэффициента в 34 случаях (85%), что позволяет судить о преобладании литогенных тенденций в исследуемой порции желчи. Аналогичные изменения биохимических показателей происходили и при изучении концентрации основных компонентов в печёночной порции желчи: снижение концентрации холевой кислоты, фосфолипидов и ХХК. Выявленные изменения концентрации основных ингредиентов пузырной и печёночной желчи у больных ДЖВП свидетельствуют о литогенной её характеристике. Отрицательная реакция на «С» реактивный белок во всех порциях желчи свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса в билиарной системе. Кроме этого билиарная недостаточность выявлена у 66,3 % больных. Выше описанные изменения коллоидной стабильности желчи вместе с различными дискинетическими расстройствами билиарного тракта могут способствовать формированию холелитиаза и патологических процессов в поджелудочной железе. Возникает необходимость целенаправленной коррекции выявленных нарушений.

Для этого назначен прием АЭС ЖКТ и СО утром натощак внутрь, длительность его пребывания в ЖКТ составила от 6 часов до 4-х суток. Осложнений и побочных явлений не наблюдалось. После ЭС произошли определённые изменения нарушенных функций. По результатам I этапа ЭХДЗ отмечалась нормализующее действие АЭС на состояние сфинктера Одди и уменьшение исходно-повышенной базальной секреции желчи, что проявлялось уменьшением объёма, повышением показателя времени на I этапе и снижением времени II этапа ЭХДЗ, а также некоторым снижением напряжения на I этапе. На III этапе мы отмечали

снижение исходно повышенного показателя объёма, времени, а показатель напряжения почти не отличался от исходного. Наиболее показательны изменения кинетической способности желчного пузыря, проявляющиеся снижением исходно-повышенного объёма желчи, показателя напряжения и повышением времени сокращения желчного пузыря.

Таблица 7

Характеристика показателей этапов ЭХДЗ до и после АЭС ЖКТ и СО (M±m)

Показатели	Норма	До АЭС ЖКТ	После АЭС ЖКТ
<b>I этап</b>			
Объём, мл	30,0±4,0	36,0±4,0(p>0,05)	44,1±2,2(p>0,05)
Время, мин.	20,0±2,0	14,0±1,0(p<0,01)	9,0±2,0(p<0,01)
Напряжение, мл/мин	1,3±0,1	2,0±0,5(p>0,05)	2,16±0,3(p>0,05)
<b>II этап</b>			
Время, мин.	6,0±1,0	3,2±1,0(p<0,05)	4,6±0,7(p>0,05)
<b>III этап</b>			
Объём, мл	3,0±2,0	14,0±2,0(p<0,001)	5,2±1,9(p<0,01)
Время, мин.	3,0±1,0	8,0±2,0(p<0,01)	3,7±1,2(p>0,05)
Напряжение, мл/мин.	1,0±0,2	1,5±0,2(p>0,05)	1,8±0,8(p>0,05)
<b>IV этап</b>			
Объём, мл	64,0±7,0	72,0±4,0(p>0,05)	54,5±3,3(p<0,01)
Время, мин.	33,0±3,0	19,0±2,0(p<0,001)	27,3±1,9(p<0,01)
Напряжение ,мл/мин	2,1±0,2	2,7±0,1(p<0,01)	2,1±0,2(p<0,01)
<b>V этап</b>			
Объём, мл	34,0±5,0	49,0±8,0(p>0,05)	40,6±5,4(p>0,05)
Время, мин.	24,0±2,0	20,0±4,0(p>0,05)	21,0±2,9(p>0,05)
Напряжение, мл/мин	1,3±0,1	2,0±0,2(p<0,01)	1,9±0,2(p>0,05)

Таблица 8

Биохимический состав пузырной желчи у больных ДЖВП на фоне применения АЭС ЖКТ и СО (M ± m ммоль/л, n=40)

Компоненты	Норма	«В» концентрация, ммоль/л		
		До АЭС ЖКТ	После АЭС ЖКТ	p
Холеваякислота	19,5±1,3	13,1±2,1	18,5±1,0	p<0,05
Холестерин	8,04±0,72	6,9±0,8	8,8±0,8	p>0,05
Холато/холестерин.коэф.	2,9±0,2	1,5±0,3	2,5±0,5	p<0,05
Фосфолипиды	3,63±0,4	1,4±0,2	1,8±0,35	p>0,05
Фосфолип/холест.коэф.	0,34±0,06	0,2±0,02	0,28±0,02	p>0,05
Билирубин	3,9±0,38	2,7±0,7	3,3±0,16	p>0,05
Кальций	1,4±0,05	1,5±0,03	1,39±0,02	p<0,01
СРБ	Отрицат.	Отрицат.	Отрицат.	

Таблица 9

Биохимический состав печёночной желчи у больных ДЖВП на фоне применения АЭС ЖКТ и СО (M ± m ммоль/л, n=40)

Компоненты	Норма	«С»концентрация, ммоль/л		
		До АЭС ЖКТ	После АЭС ЖКТ	p
Холеваякислота	3,76±0,3	2,3±0,5	3,65±0,4	p<0,05
Холестерин	2,38±0,27	2,4±0,27	3,1±0,4	p>0,05
Холато/холестерин.коэф.	2,0±0,2	0,75±0,02	1,25±0,2	p<0,05
Фосфолипиды	0,38±0,03	0,4±0,02	0,42±0,015	p>0,05
Фосфолип/холест.коэф.	0,19±0,05	0,166±0,03	0,15±0,02	p>0,05
Билирубин	1,04±0,07	0,57±0,04	0,8±0,03	p>0,05
Кальций	1,3±0,08	1,53±0,04	1,44±0,06	p>0,05
СРБ	Отрицат.	Отрицат.	Отрицат.	

Одним из вариантов оценки моторики гепатобилиарного тракта является метод ультразвукового исследования желчного пузыря и желчевыводящих путей с использованием желчонного завтрака и расчётом показателя двигательной функции (ПДФ). Уменьшение исходного ПДФ у исследованной группы свидетельствовало о функциональной недостаточности сфинктерного аппарата и гипертонусе желчного пузыря. Контрольную группу составили 33 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 21 года, при этом ПДФ у них составил 0,78±0,04. Исходный показа-

тель в исследованной группе был равен 0,43±0,12. После проведённой коррекции АЭС ЖКТ и СО получили достоверное увеличение ПДФ желчного пузыря и желчевыводящих путей до 0,56±0,4, что свидетельствует о нормализующем действии АЭС ЖКТ и СО на моторную функцию гепатобилиарной системы.

После воздействия АЭС ЖКТ и СО биохимические показатели желчи изменились в сторону увеличения показателя холевой кислоты, ХХК в пузырной и в печёночной желчи (табл.8–9).

**Заключение.** Установлены особенности желчевыделения при ДЖВП, а также состава печеночной и пузырной желчи, свидетельствующие о возрастании ее литогенности, а также оптимизирующее влияние автономной электростимуляции ЖКТ и СО на измененные показатели моторики и состава желчи.

УДК 611-18.1; 576.3/7:611-013.11

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ЗА ПАЦИЕНТОМ С ПОДАГРОЙ, ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК

Д.В. ИВАНОВ\*, и.В. ПОТАПОВ \*\*, А.В. ШАТАЛОВ\*\*\*, А.А. ХАДАРЦЕВ\*

**Цель:** оценить влияние трансплантации аутологичных клеток костного мозга на течение подагрического артрита.

**Обоснование:** подагра – клинический синдром, который характеризуется развитием артритов, чаще плюснефалангового, связанных с отложением в тканях сустава моносодиевых уратных кристаллов. Эти отложения связаны с изменением метаболизма мочевой кислоты, которое возникает при наличии генетических дефектов и внешнесредовых воздействий, что в совокупности формирует каскад порочных метаболических реакций в организме пациента. Для нормализации состояния выполнена трансплантация аутологичных клеток костного мозга пациента.

**Материалы и методы.** Пациент 46 лет болел подагрой в течение 9 лет. Регулярно принимал аллопуринол, при возникновении выраженного болевого синдрома нерегулярно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В течение последних 2 лет до проведения терапии с применением аутологичных клеток костного мозга появились боли в крупных суставах (коленных, локтевых). После обследования произведен забор аспириата костномозговой взвеси из гребня подвздошной кости. Введение клеточного материала велось внутривенно капельно по 150 млн. клеток с промежутком в месяц. Первичное введение осуществлялось через 3 суток после забора аспириата костномозговой взвеси, повторное введение криоконсервированных клеток проводилось через 30 дней после первичного введения. Размораживали криоконсервированные клетки непосредственно перед введением. Рентген плюснефаланговых суставов, коленных и локтевых суставов проводили до терапии и через 12 месяцев. Контрольные точки обследования – 1, 3, 6 и 12 месяцев после проведения трансплантации; пациент сдавал биохимический анализ крови, общий анализ мочи, заполнял стандартизированные опросники SF-36, EQ-5D. Опросник SF-36 используется для оценки качества жизни в различных популяционных группах здоровых людей и пациентов с различными хроническими заболеваниями. EQ-5D (EuroQol) – общий опросник качества жизни, разработанный Европейской группой исследования качества жизни. EQ-5D – многомерный инструмент оценки качества жизни, который может быть выражен с помощью одного показателя – индекса EQ-5D. Опросник позволяет получить 243 варианта «состояния здоровья». Часть опросника может быть представлена как профиль (EQ-5D profile), состоящий из 5 компонентов, или как индекс здоровья – EQ-5D utility. Последний удобен для использования в фармакоэкономических расчетах. Вторая часть представляет собой визуальную шкалу («градусник») с градуировкой от 0 до 100, где 0 – смерть.

**Результаты.** Перед введением аутологичных клеток пациенту было проведено исследование клеточного состава на точном цитофлуориметре с использованием моноклональных антител. Результаты представлены в табл. 1.

\* ГУП НИИ НМТ  
 \*\* ООО «Биостэм»  
 \*\*\* 3 ЦВКГ им.А.А.Вишневого

При обработке опросника SF-36 результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Данные по результатам опросника SF-36 представлены в табл. 2.

Таблица 1

Клеточный состав

Маркер	Результат исследования, %
CD3	38,6
CD5	44,6
CD7	36,6
CD19	5,1
CD20	2,5
CD22	1,4
CD23	1,4
CD34	1,2
CD38	15,1
CD71	12,5
HLA-DR	6,9

Таблица 2

Данные по результатам опросника SF-36

Шкалы SF-36	До терапии	Через 1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
PF	45	100	85	75	75
RP	0	100	100	100	100
BP	32	100	74	62	62
GH	50	92	67	77	77
VT	80	90	80	85	85
SF	50	100	87.5	100	100
RE	0	100	100	100	100
MH	72	92	84	88	88
Физический компонент здоровья	34.3729	50.34751	48.31816	43.0104	43.0104
Психический компонент здоровья	59.32201	72.68344	70.67215	75.23853	75.23853

Примечание: физическое функционирование – PF; физическо-ролевое – RP, социальное – SF, эмоционально-ролевое – RE, физическая боль – BP, общее здоровье – GH, жизненная сила – VT

Оценка полученных данных идет достаточно простым способом: чем ближе показатель к 100, тем лучше состояние здоровья. Наилучший показатель физического компонента здоровья был через месяц после проведенной терапии. Затем он стабилизировался и немного снизился, продолжая быть неизменным в течение >6 месяцев. Клиническая картина болезни у пациента кардинально изменилась, что произошло практически в течение первого месяца. Если раньше при погрешностях в диете (алкоголь, белковая пища – мясо в больших количествах) вызывало резкий болевой синдром не только в мелких, но и крупных суставах, с отеком и местами гиперемией, тугоподвижностью и болями, то после терапии болевой синдром локализовался в области I плюснефалангового сустава на стопе. Пациент не изменил свой образ жизни, погрешности в диете происходят достаточно регулярно, но число таблетированных препаратов резко уменьшилось. В настоящее время пациент иногда прибегает к приему НПВП, в основном болевой синдром купируется только диетой. Анализ первой части опросника EQ-5D подтвердил данные, полученные при помощи опросника SF-36. Данные обработки опросника EQ-5D представлены в табл. 3. Различия заключаются в числовом значении, в EQ-5D, чем ближе к 1,00 показатели, тем выше оценка здоровья пациентом. В опроснике отмечена тенденция к улучшению через 1 месяц, которая стабилизировалась на весь период наблюдения, т.е. более 12 месяцев. Более наглядно представлена собственная визуальная оценка здоровья пациента. Значительное улучшение на 30% через месяц по сравнению с

периодом до терапии и впоследствии – снижение и стабилизация. При сравнении результатов, полученных при обработке всех опросников, отмечено, что даже через год после терапии, пациент не приблизился в оценке своего здоровья (как интегрального показателя) к значениям до терапии. В течение наблюдаемого промежутка времени пациент не был ни разу госпитализирован в стационар для лечения, хотя перед проведением терапии госпитализировался не менее 2 раз в год.

Таблица 3

Данные обработки опросника EQ-5D

Сроки	Индекс	«Градусник»
до терапии	0.688625	60
1 месяц	0.810001	90
3	0.810001	80
6	0.810001	75
12	0.810001	75

В анализах пациента, которые выполнялись на контрольных точках (до, 1, 3, 6, 12) происходили колебания показателей функции печени, азотистого обмена, липопротеидов, ревматологических проб. Ухудшение биохимических показателей было связано с погрешностями в диете перед исследованиями, что быстро компенсировалось диетой, и повторные анализы приближались к норме.

**Заключение:** Проведенное пилотное исследование на единственном больном не позволяет говорить о каких-либо закономерностях, но положительный результат позволяет проводить дальнейшую работу в лечении пациентов с подагрическим артритом с использованием аутологичных клеток. Необходимо также обратить внимание, что, несмотря на остающиеся завышенными некоторые биохимические показатели, качество жизни пациента кардинально изменилось. В течение целого года, а период наблюдения за пациентом продолжается, он вел активный образ жизни, был социально значим и полезен. Ни один из проводимых ранее стандартных курсов лечения не принес столь длительного и стабильного результата. В настоящее время проводится наблюдение за группой пациентов.

THE CLINICAL ANNUAL OBSERVATION OF PATIENT WITH GOUT AFTER THE AUTOLOGIC CELLS INTRODUCTION

DS.V. IVANOV, I.V. POTAPOV, A.V. SHATALOV, A.A. KHADARTSEV.

Summary

The obtained results allow to treat the patients with gouty arthritis by means of autologous cells.

**Key words:** autologous cells, introduction

УДК 616.831.3-07-09

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

И.А. ГРИБАЧЕВА, Т.Ф. ПОПОВА, Е.Л. ПОТЕРЯЕВА, О.В. ЧУРАЛЕВА, А.А. ШТОББЕ\*

**Введение.** В процессе формирования новых представлений о механизмах возникновения отдельных форм цереброваскулярной патологии возникло целое направление, получившее название ангионеврология, которое относится к разделу нейронаук, изучающих проблему сосудистых заболеваний головного мозга (СЗГМ) на основе взаимосвязи метаболизма, кровообращения и функций мозга в норме и их нарушений при различных заболеваниях и патологических состояниях. Становление ангионеврологии как научного направления необходимо в связи с возрастанием медицинской и социальной значимости СЗГМ [1–3]. Значение изучения хронической церебральной ишемии (ХЦИ) особенно велико в связи с прогрессирующим течением патологического

\* Новосибирский госмедуниверситет, г. Новосибирск, 630091, Красный проспект, 52. Тел./факс 382-2-222286

процесса и частым исходом его в инсульт с тяжелой инвалидизацией, а также сосудистую деменцию.

Медико-социальная значимость проблемы СЗГМ продиктована их значительной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временных трудовых потерь и инвалидизацией. Социальная значимость проблемы возрастает в связи с отчетливой тенденцией к «омоложению» СЗГМ, поэтому актуальными становятся такие аспекты ангионеврологии, как профилактика ХЦИ и острого мозгового инсульта (ОМИ) у лиц молодого возраста [1, 3–5]. Огромное значение для понимания патогенеза СЗГМ имеют систематизация и анализ факторов риска (ФР) возникновения патологического процесса. Учет отдельных ФР и их сочетаний важен для понимания возникновения ХЦИ в молодом возрасте.

На пересмотр существующих и разработку новых концепций патогенеза ХЦИ с мелкоочаговыми и диффузными изменениями оказали влияние методы нейро- и ангиовизуализации, внедрение которых дает возможность выявления сосудистого повреждения на самых ранних этапах болезни, позволяет дифференцировать их от очагов другой этиологии, помогает установить нарушения краниовертебрального перехода, которые могут иметь значение для ранних форм сосудистой патологии [6]. Широкое внедрение УЗИ сосудов мозга имеет важное значение для разработки медикаментозных и хирургических методов лечения, а также для выявления особенностей строения сосудов мозга. Одним из важнейших для клиники научных направлений является определение структурных изменений вещества головного мозга и сосудов мозга и костей черепа с учетом стадии эволюции патологического процесса, что позволит расширить имеющиеся представления о причинных факторах возникновения ХЦИ.

**Цель исследования** – выявление и систематизация основных и дополнительных ФР хронической ишемии головного мозга в молодом возрасте с оценкой их прогностической значимости для решения лечебных и экспертных вопросов.

**Методы исследования.** Изучена группа больных ХЦИ (117 человек), у которых имело место мелкоочаговое поражение белого и серого вещества головного мозга, подтвержденное методами нейровизуализации. Критериями исключения явились: возраст 45 лет и старше, тяжелые соматические заболевания, нейроинфекции с положительными ПЦР и ИФА, а также выраженное снижение когнитивных функций. Среди обследованных больных было 64 (54,7%) женщины и 53 (45,3%) мужчины. Средний возраст составил  $43,7 \pm 1,2$  года. Оценка состояния больных проводилась по единому диагностическому алгоритму, включающему в себя формализованную историю болезни, в структуру которой вошло неврологическое исследование с учетом повреждения основных функциональных систем головного мозга, нейропсихологическое исследование с применением психометрических шкал, оценка внешних и внутренних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, регионарных дисплазий с изучением патологии краниального соматотипа и краниовертебрального перехода, УЗИ магистральных сосудов головы и шеи. Необходимо было установить влияние этих факторов, а также ранее хорошо изученных ФР, таких как артериальная гипертензия, болезни сердца, дислипидемия, сахарный диабет и др. на развитие ХЦИ в молодом возрасте. Неврологический осмотр вели по общепринятой схеме с применением традиционных методов, оценкой функций черепных нервов, двигательной и чувствительной сфер, оценкой мозжечковых функций, нарушенной высшей нервной деятельности, функций тазовых органов.

Для оценки нарушения качества жизни к данной категории больных была применена шкала инвалидизации Рэнкина, содержащая пять градаций степени тяжести. Для изучения состояния когнитивной сферы больным предъявлялся набор психометрических тестов: Тест Mini – Mental State Examination (экспресс-метод), который широко используется во всем мире для диагностики заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, включает 12 заданий, отражающих основные показатели когнитивных функций (суммарный балл – 0–30), и отличается высокой чувствительностью и специфичностью; краткий опросник для определения психического статуса Short portable mental status questionnaire, который отличается от экспресс-метода исследования психического статуса тем, что учитывает образовательный уровень больного, при этом его чувствительность выше, но специфичность ниже. Для выявления депрес-

сивных расстройств использована шкала Гамильтона (HDRS). При изучении ФР ХЦИ использовался метод сопоставления в когорте больных основной группы (ОГ) и контрольной группе (КГ) с подсчетом отношения шансов (ОР). В КГ были включены больные, сопоставимые по полу и возрасту, у которых были ФР возникновения цереброваскулярной патологии, но без признаков ХЦИ, определяемых методами нейровизуализации и УЗИ.

В работе использованы понятия: диспластико-зависимые изменения органов и систем при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (локомоторные, кожные, висцеральные) и состояния, ассоциированные с ДСТ. При выполнении работы речь шла только о недифференцированных ДСТ, т.к. набор фенотипических признаков не укладывался ни в одно из дифференцированных заболеваний. Особое место занимала оценка телосложения, поскольку астеническое телосложение является одним из важных фенотипических признаков ДСТ. Оценка телосложения проводилась с расчетом росто-весового показателя (РВП), снижение которого на  $\geq 20$  (при норме 37–40%) указывает на астенический вариант.  $РВП = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (см)} \times 100 (\%)$ .

Использовалась методика расчета конституции по В.М. Черноруцкому (1972), в основе которой лежит индекс Пинье (ИП), отражающий связь типа телосложения с ферментативными функциями и показателями обмена веществ:  $ИП = ДТ - (МТ/100 + ОГК)$ , где ДТ – длина тела; МТ – масса тела; ОГК – окружность грудной клетки. Использовались следующие значения конституции по В.М. Черноруцкому (астеник –  $ИП > 30$ ; нормостеник –  $30 > ИП > 10$ ; гиперстеник –  $ИП < 10$ ). Для СТД характерно сочетание астенического телосложения с краниоцефальными признаками. В зависимости от величины головного указателя (ГУ) определялись сл. краниотипы: долихоцефалия ( $ГУ \leq 76$ ), мезоцефалия ( $ГУ = 77 \div 80$ ), брахицефалия ( $ГУ = 81 \div 90$ ). Отклонения могут быть расценены как конституционально-морфологические дизгенезии, диспластические признаки. При оценке патологии краниовертебрального перехода учитывались изменения краниовертебрального перехода с помощью магнитно-резонансной томографии, а также рентгенологического исследования черепа (боковая проекция) и шейного отдела позвоночника.

**Результаты.** Огромное значение для понимания патогенеза СЗГМ имеют систематизация и анализ ФР возникновения патологического процесса. Поскольку учет отдельных ФР и их сочетаний важен для понимания развития и при определении прогноза течения ХЦИ, был проведен анализ наиболее распространенных и изученных ФР у лиц молодого возраста. Достоверно значимыми ФР ХЦИ у мужчин молодого возраста по сравнению с группой контроля являются: артериальная гипертензия (88,7 $\div$ 38,7%), дислипидемия (20,8 $\div$ 0,0%), сахарный диабет (17,0 $\div$ 3,2%), заболевания сердца (13,0 $\div$ 0,0%), а также курение (84,9 $\div$ 61,3%) –  $P < 0,05$ . Среди женщин достоверно более значимыми являются такие ФР как АГ (85,9 $\div$ 46,2%), гипотиреоз (17,2 $\div$ 2,6%) и дислипидемия (48,4 $\div$ 10,3%) –  $P < 0,05$ . Обращает на себя внимание, что, и в группе мужчин, и в группе женщин достоверно значимыми являются ФР, патогенетически связанные между собой: артериальная гипертензия, дислипидемия, гипотиреоз, сахарный диабет и курение. Каждый из перечисленных ФР ведет к каскадным патобиохимическим механизмам, характеризующихся нарушением всасывания липопротеидов высокой плотности, которые несут антиатерогенную функцию [7]. Этим продиктована необходимость рассмотрения ФР в объединенной группе лиц молодого возраста. В результате установлено, что эндокринопатии (сахарный диабет и гипотиреоз), дислипидемия и заболевания сердца (ИБС и нарушения ритма сердца) являются несомненными и статистически доказанными ФР, но следует отметить, что в обследованной возрастной группе отношение шансов у данных ФР  $\leq 3,5$  (ОР), в то время как в более старших возрастных группах этот показатель составляет 3,5 $\div$ 5,8 [8].

Наиболее распространенным ФР в обследуемой группе является артериальная гипертензия (87,2%), что послужило поводом для более детального изучения этого ФР. При определении степени артериальной гипертензии применена классификация уровня артериального давления ДАГ- I (2000 г.). Большая часть обследованных страдала АГ I и 2 степени (85,47%). Имеется отрицательная корреляционная зависимость между степенью тяжести АГ и стадией хронической цереброваскулярной недостаточности ( $r = -0,33$ ). В [9] указывается на смещение нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока вверх, то есть даже

умеренное повышение АД у больных с АГ может значительно уменьшить мозговой кровоток. Имеются указания на многофакторное повреждающее действие АГ на головной мозг. Эти изменения особенно выражены у больных с длительно текущей артериальной гипертензией [16], которая приводит к развитию циркуляторной гипоксии. В обследованной группе артериальная гипертензия <5 лет отмечалась у 10,3% больных, 6-10 лет – у 64,1%, >10 лет – у 25,6%. Большая часть больных страдала АГ >5 лет (89,7%). Имеется положительная корреляционная зависимость между длительностью АГ и стадией ХЦИ ( $r = +0,34$ ) [10].

Время начала развития ХЦИ у обследованных установить не удалось, поэтому был проведен сравнительный анализ частоты ФР у лиц молодого возраста (<45 лет) с более старшими возрастными группами: средней (45-59 лет) и пожилой (60-69 лет). При этом в обследуемых группах установлено, что в молодом возрасте основные ФР существенно не отличались ( $P > 0,05$ ) от ФР в группах среднего и пожилого возраста, в связи с чем была предпринята попытка выявления других независимых ФР, способствующих формированию ХЦИ у этой категории лиц, важную роль среди которых могут играть диспластические нарушения со стороны шейного отдела позвоночника, краниовертебрального перехода и магистральных отделов головы.

Под термином «ДСТ» понимают нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [11]. Наследственные аномалии и заболевания соединительной ткани встречаются очень часто, а их клинические проявления многолики и разнообразны [12]. Изучена частота внешних, выявляемых при физикальном обследовании, и внутренних, то есть признаков ДСТ со стороны центральной нервной системы и внутренних органов (табл. 1).

Таблица 1

Частота фенотипических проявлений ДСТ у больных с ХЦИ

Фенотипический признак		ХЦИ, n=86		КГ, n=70		P
		Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
внешние	Изменение кожи и ее дериватов	66	76,7%	14	20,0%	<0,05
	Изменение костей, суставов, позвоночника	74	86,0%	16	22,9%	<0,05
	Особенности строения рук и ног	44	51,2%	9	12,9%	<0,05
	Особенности строения ушной раковины и полости рта	68	79,1%	17	24,3%	<0,05
	Особенности строения глаз	19	22,1%	6	8,6%	<0,05
	Краниоцефальные признаки	58	67,4%	9	12,9%	<0,05
	Наличие добавочных хорд	47	54,7%	15	32,6%	<0,05
внутренние	Пролапсы клапанов сердца	44	51,2%	13	28,3%	<0,05
	Нефроптоз (II-III степени)	54	62,8%	3	6,5%	<0,001
	Аномалии развития почек	31	36,0%	1	2,2%	<0,01

В группе больных с ранней ХЦИ по сравнению с КГ внешние и внутренние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани встречались достоверно чаще. Особое место занимает нефроптоз – 62,8% (в КГ этот показатель составил 6,5%,  $P < 0,001$ ), это позволяет подтвердить данные [11], которые относят нефроптоз с последующим формированием фибромускулярной дисплазии почечных артерий к одному из механизмов возникновения АГ у молодых. При изучении наследственной отягощенности ДСТ были проанализированы родословные у 61 больного (70,9%), учитывалось наличие признака или заболевания у родственников I-II степени родства по восходящей линии. Анализ полученных данных показал отсутствие достоверных отличий ( $P > 0,05$ ) всех внешних и внутренних фенотипических диспласти-

ческих признаков среди больных и их ближайших родственников, что позволяет подтвердить наличие генетической детерминированности соединительно-тканых дисплазий.

В рамках выявления признаков соединительно-тканых дисплазий был проведен анализ распределения больных по вариантам конституции. У лиц молодого возраста с ХЦИ и признаками дисплазии соединительной ткани преобладал астенический тип телосложения у мужчин, у женщин астеников и нормостеников было приблизительно поровну. В группе контроля, которую составили лица без признаков соединительно-тканной дисплазии как у мужчин, так и у женщин преобладал гиперстенический тип конституции (60,0-63,6% соответственно).

Поскольку в современных исследованиях растет интерес к изучению локальных (регионарных) особенностей конституций, как морфо-функциональных комплексов, особое внимание было уделено изучению краниального соматотипа у больных с ДСТ. С учетом того, что в крайними формами изменчивости черепа являлись его долихо- и брахицефалия, обращало на себя внимание преобладание долихоцефалов у больных с ХЦИ в молодом возрасте (55,8%) по сравнению с КГ, где обследуемые равномерно распределены между тремя краниотипами (33,3% – 26,7% – 36,7%). Эти особенности строения мозгового скелета являются гипопластическими вариантами и отражают протекание онтогенеза по типу ретардации. Направленность изменений мозгового черепа в сторону гипопластических тенденций показывает, что следует рассматривать их как один из вариантов фенотипических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани. Для комплексного рассмотрения клинической значимости краниовертебральных аномалий изучались количественные и качественные нарушения краниовертебрального перехода (табл. 2).

Таблица 2

Изменения краниовертебрального перехода у больных с ХЦИ (n=63)

Характер поражения		Абс. знач-е	Относит. знач-е
Количественные	Изменение количества верхних шейных позвонков	2	3,2%
	Изменение строения верхних шейных позвонков	3	4,8%
	Образование дополнительных костных перемычек	11	17,5%
	Стеноз большого затылочного отверстия	2	3,2%
Качественные	Дефект развития костей основания черепа	31	49,2%
	Дефект развития ромбовидного мозга	19	30,2%
	Платибазия	21	33,3%
	Базиллярная импрессия		
	Арнольда – Киари (тип I)		

У больных ХЦИ с аномалиями краниовертебрального перехода страдают те же функциональные системы ЦНС, что и в ОГ: пирамидная (100%), мозжечковая (73,0-52,1%;  $P < 0,05$ ), стволная (65,1- 64,9%;  $P > 0,05$ ), чувствительная (19,0-33,3%;  $P < 0,05$ ), зрительная (28,6-6,8%;  $P < 0,05$ ), нарушения высшей нервной деятельности (57,1-99,7%;  $P < 0,05$ ). Чаще других страдала мозжечковая, стволная и зрительные системы, функция которых связана с вертебробазилярным бассейном кровоснабжения. Пирамидная система страдала у всех больных, так как имеет большую протяженность. Изменения психики, как и в ОГ характеризовались обратимостью, динамичностью, снижением трудоспособности, неустойчивостью настроения, раздражительностью, быстрой утомляемостью, снижением памяти. По результатам теста Mini-Mental State Examination средний суммарный балл составил  $23,4 \pm 0,9$  по сравнению с общей группой больных, где этот показатель составил  $21,6 \pm 1,1$  ( $\chi^2$  Пирсона 9,071;  $df=2$ ;  $p=0,005$ ). Среднее число ошибок по опроснику Short portable mental status questionnaire составило  $2,6 \pm 0,21$ , что также указывало на более легкие когнитивные нарушения по сравнению с общей группой больных, где этот показатель составил  $3,1 \pm 0,44$  ( $\chi^2$  Пирсона 8,038;  $df=2$ ;  $p=0,005$ ). Такие результаты объяснимы, если принимать во внимание, что при краниовертебральных аномалиях преимущественно страдают структуры задней черепной ямки, а когнитивные функции контролируются большими полушариями.

Учитывая тот факт, что краниовертебральные аномалии являются диспластическими признаками поражения основания черепа и верхне-шейных отделов позвоночника, проанализирована частота сочетаний краниовертебральных аномалий (КВА) с другими признаками дисплазии соединительной ткани. У больных с КВА с такой же частотой, что и у больных с ДСТ, выявляются основные внешние и внутренние диспластические признаки ( $P>0,05$ ), что позволяет рассматривать варианты КВА как самостоятельный ФР ХЦИ у молодых в структуре полисистемного диспластического поражения соединительной ткани. У обследованных больных 79,5% (58 чел.) имелись анатомические изменения экстракраниальных артерий, в КГ эта цифра составила 76,7% (46 чел.,  $P>0,05$ ), подтверждая, что частота анатомических диспластических нарушений экстракраниальных отделов магистральных сосудов в ОГ и КГ существенно не отличается ( $P>0,05$ ), и данные анатомические особенности не влияют на формирование ХЦИ. У этой категории больных кроме анатомических нарушений сосудов шеи и головы были и другие внешние и внутренние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, что позволяет рассматривать диспластические изменения магистральных сосудов шеи и головы в структуре дисплазии соединительной ткани и не противоречит работе [10]. 87,9% диспластических расстройств приходится на позвоночные артерии, а патология каротидной системы составляет 12,1%. Для больных с КВА характерно сочетание с аномалиями развития сосудов шеи и головы, что еще больше усугубляет васкуляризацию мозговых структур. Для подтверждения этого исследована частота и глубина поражения основных функциональных систем у больных с сочетанием диспластического развития экстракраниальных отделов сосудов шеи и головы в сочетании с КВА; при исследовании частоты поражения основных функциональных систем не выявлено явных отличий от группы больных только с КВА ( $P>0,05$ ). При исследовании глубины неврологических расстройств установлено, что в этой группе больных сумма неврологического дефицита составила уже  $14,9 \pm 1,02$  балла (у лиц только с КВА этот показатель составил  $13,2 \pm 0,97$  –  $\chi^2$  Пирсона 8,152;  $df=2$ ;  $p=0,005$ ). При этом инвалидизация I степени тяжести отмечалась у 48,3%, а II – у 51,7% (52,2% и 42,9% соответственно в группе больных с КВА), то есть имеет место углубление неврологических расстройств. Ср. возраст пациентов этой группы –  $38,3 \pm 2,3$  лет по сравнению со средним возрастом общей группы –  $43,7 \pm 1,2$  года. Гипопластические изменения магистральных сосудов шеи и головы не являются самостоятельным ФР ХЦИ, но в сочетании с КВА становятся клинически значимыми, усугубляя неврологические нарушения еще в более раннем возрасте.

Анализируя глубину неврологических расстройств в общей группе больных ХЦИ, группе с КВА, а также группе, где КВА сочетались с диспластическими изменениями сосудов головы и шеи, установлено, что, если в общей группе обследованных больных сумма неврологического дефицита составила  $11,3 \pm 1,02$ , у больных с КВА –  $13,2 \pm 0,97$ , то в группе пациентов с сочетанием диспластического процесса магистральных сосудов и краниовертебрального перехода этот показатель составил уже  $14,9 \pm 1,02$  ( $\chi^2$  Пирсона 9,043;  $df=1$ ;  $p=0,004$ ). При оценке качества жизни с помощью шкалы Рэнкина отмечено нарастание уровня инвалидизации в названных группах. I степень тяжести составила 66,8% – 52,2% – 48,3%, II степень тяжести – 33,3% – 42,9% – 51,7% соответственно обследуемым группам. Идет утяжеление неврологического дефицита по мере усиления диспластического процесса.

**Заключение.** Ведущим ФР ХЦИ в молодом возрасте является артериальная гипертензия (87,2%), которая патогенетически связана с др. ФР. У больных с ХЦИ в молодом возрасте выявлены конституционально-анатомические и функциональные нарушения, характерные для соединительно-тканых дисплазий с полисистемным характером патологии. По материалам анализа анамнестических и клинических признаков в группе обследованных больных с ранней ХЦИ, а также у их родственников I-II степени родства с одинаковой частотой ( $P>0,05$ ) прослеживаются наличие внешних и внутренних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, что позволяет думать о наследственной отягощенности диспластического процесса. В формировании ранних форм хронических сосудисто-мозговых расстройств важную роль играет комплекс качественных и количественных диспластических изменений краниовертебрального перехода, вызывающих уменьшение размеров задней черепной ямки. Дис-

пластические изменения магистральных сосудов шеи и головы, выявляемые УЗИ, не являются самостоятельным ФР ХЦИ, но в сочетании с КВА и др. ФР могут стать клинически значимыми. Результаты укладываются в концепцию гетерогенности хронической ишемии головного мозга и дополняют ее. Учет ряда ФР и их сочетаний важен при прогнозировании ХЦИ в молодом возрасте.

#### Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М: Медицина, 2001. – 326 с.
2. Верещагин Н.В. // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1996. – №1. – С. 11-13
3. Верещагин Н.В. и др. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. – М., 2002. – 208 с
4. Трошин В.Д. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения. – Н-Новгород, 2000. – 438 с.
5. Fabris F. et al. // Stroke. – 1994. – Vol.25, № 6. – P.1113–1140.
6. Лобзин С.В. Вертеброгенные цереброваскулярные расстройства: Автореф. дис... док. мед. наук. – С-Пб, 2001. – 44 с.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология. – Т.2. – Основы патохимии. – СПб, 2001. – 687 с.
8. Гилева О.А. Изучение ишемического инсульта в Кузбассе методом популяционного регистра: клинико-эпидемиологическое исследование: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2004. – С. 26
9. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. – СПб., 1999. – 336 с.
10. Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М., 1997. – 287 с.
11. Нечаева Г.И. и др. // Консилиум. – 2002. – №1. – С. 15–18.
12. Земцовский Э.В. Соединительно-тканые дисплазии сердца. – С-Пб, 1998. – 94 с.

#### SIGNIFICANCE OF RISK FACTOR OF CEREBRAL ISCHEMIA IN YOUNG AGE

I.A. GRIBACHYOVA, T.F. POPOVA, E.L. POTERYAEVA,  
O.V. CHYURALYOVA, A.A. SHTOBBE

#### Summary

The leading risk factor of the chronic cerebral ischemia in young people is high blood artery pressure (87,2%), concerning pathogenetically with the others main and subsidiary risk factors. The constitutional-anatomy and functional disturbances typical for the connective tissue dysplasia with multi-systems pathologies were found out in young patients with chronic cerebral ischemia. The complex of the quantitative and qualitative displastical changes of the craniovertebral joint causing the decrease of the posterior cranial fossa has the important place in forming of the early form of the chronic cerebral vascular disturbances. The dysplastical changes of the neck and head arterial vessels finding out by the ultrasonic method of examinations are not the independent risk factor of the chronic cerebral ischemia, however are able to become clinical important together with craniovertebral anomaly and other risk factors.

**Key words:** cerebral ischemia, risk factor

УДК: 616.36-004:[616.127:577.175.14

#### СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗВИТИИ ДИС- ФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

А.И. КОНОПЛЯ, С.А. ПРИБЫЛОВ\*

**Актуальность проблемы.** Цирроз печени (ЦП) характеризуется гипердинамическим кровообращением, проявляются как висцеральная вазодилатация и увеличенный сердечный выброс. Эти нарушения циркуляции в сочетании с высоким внутрипеченочным сопротивлением вносят вклад в развитие и прогрессирование портальной гипертензии и часто представляют главные осложнения цирроза в форме варикозного кровотечения, задержки жидкости и сниженного почечного кровотока [1]. Миокардиальные структурные и функциональные отклонения

\* Курский госмедуниверситет, кафедра внутренних болезней ФПО

были также описаны у больных с циррозом печени [15]. Они включают увеличенную полость левого желудочка, связанную с диастолической дисфункцией, и систолическую некомпетентность при физических нагрузках (нормальная или увеличенная начальная фракция выброса без адекватного прироста на физиологические нагрузки). Сочетание таких отклонений было названо цирротической кардиомиопатией. В ряде исследований, в т.ч. и многоцентровых (SOLVD, VEST), показана связь между ростом активности провоспалительных цитокинов (ПЦ) в сыворотке крови и тяжестью сердечной недостаточности не- и ишемической этиологии [9]. Роль ПЦ в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени не совсем ясна. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) вовлечен в повреждение печени, особенно при остром и хроническом гепатите, активируя звездчатые клетки печени, интрабулярный фиброгенез и синтез коллагена, что ведет к формированию ЦП. Увеличиваются доказательства, что ПЦ (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6) являются медиаторами печеночного воспаления, апоптоза и некроза клеток печени, холестаза и фиброза [5], но они также модулируют регенерацию ткани печени после повреждения [3].

**Цель исследования** – проверка гипотезы о том, что ПЦ являются медиаторами дисфункции миокарда при циррозе печени.

**Материалы и методы.** В исследование включены 30 больных (21 мужчина) ЦП вирусной (16,6%) и алкогольной (74,4%) этиологии в возрасте 45±65 лет, стажем болезни 7±5 лет. Из них 10 – в опытную группу (1ОГ) составили 12 больных с класса А-В цирроза по Child, 2 – в опытную группу (2ОГ) – 18 больных с тяжелым течением ЦП (класс С) и ухудшением функциональных проб печени за период наблюдения, несмотря на адекватную медикаментозную поддержку. Критерии исключения: острая дыхательная и сердечная недостаточность, ИБС и острый коронарный синдром, установленные острые воспалительные заболевания. Контрольную 3 группу (КГ) составили 15 практически здоровых лиц, согласованных по возрасту.

Уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в плазме крови исследовали с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «ProCon» (С-Петербург, Россия). Всем больным проводилось эхокардиография («Logic 500», «Aloka 1700») с исследованием внутрисердечной гемодинамики по рекомендациям ASE [10] с расчетом конечно-систолического (КСО) и диастолического (КДО), ударного (УО) и минутного (МО) объемов и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца, измерением временных характеристик (Е/А) диастолического потока. Статобработку данных вели по Statgraphics Plus for Windows 3.0. Параметры распределения признаков указывались в виде (M±SD), n – объем выборки. Методы множественного сравнения применяли после того, как с помощью дисперсионного анализа отвергнута нулевая гипотеза. Регрессионный анализ – с представлением результатов в виде коэффициента корреляции Пирсона (r).

**Результаты.** Выявлены высокие системные концентрации ПЦ (табл. 1) у больных ЦП в сравнении с КГ. Во 2ОГ больных с декомпенсированным ЦП уровни IL-6 и TNF- $\alpha$  повышались в среднем 2–3 раза по сравнению с 1ОГ (2,7–3,3; 95% ДИ). Статистически значимым оказалось повышение уровня IL-1 $\beta$  в сравнении с КГ. По сывороточным уровням TNF- $\alpha$  больные 1ОГ были ранжированы на две подгруппы. В первую (1а) вошли 5 лиц без значимых концентраций TNF- $\alpha$  в сыворотке и уровнями интерлейкинов IL-1 $\beta$  до 107±23 пг/мл и IL-6 до 95±35 пг/мл, во вторую (1б) – 7 пациентов с уровнем TNF- $\alpha$  200±60 пг/мл и уровнями IL-1 $\beta$  до 235±45 пг/мл и IL-6 до 142±33 пг/мл. При этом в 1а подгруппе только 2 пациента имели минимальные проявления синдрома портальной гипертензии (малый асцит, спленомегалия), из них у 1 – варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) I ст.

В 1б подгруппе 1 все имели проявления синдрома портальной гипертензии, 5 (71%) пациентов – средний асцит, 4 (57%) – ВРВП II-III ст. и 7 (100%) – проявления активности ЦП. По [3, 5], увеличенные уровни цитокинов связаны с воспалением клеток печени и формируют каскад, где TNF- $\alpha$  может быть главным цитокином и опосредовать цитотоксическое действие иммунных клеток при хронических диффузных заболеваниях печени. Управляемые TNF- $\alpha$  воспалительные процессы могут служить маркером развития портальной гипертензии и гипердинамического кровообращения при ЦП. В анализируемых группах больных обнаружены существенные различия как в клинико-инструментальных проявлениях дисфункции миокарда ЛЖ (табл.

1), так в параметрах легочной и морфометрии левых отделов сердца (табл. 2). Во 2ОГ с декомпенсированным ЦП наблюдалась относительная дилатация ЛЖ с нарушением диастолы по 1 типу, что свидетельствует о перегрузке миокарда объемом.

Таблица 1

Уровни цитокинов и маркеры дисфункции миокарда при ЦП

Параметры	1ОГ n=12	2ОГ n=18	КГ n=15
TNF- $\alpha$ , пг/мл	161,4±96,3*	240,6±42,7*	42,3±6,7*
IL-1 $\beta$ , пг/мл	210,6±61,4	247,7±46,8	24,6±9,0*
IL-6, пг/мл	109,0±51,1*	211,1±55,4*	38,7±10,3*
ФВ ЛЖ < 50%	1 (8%)	7 (39%)	-
Диастолическая дисфункция ЛЖ	7 (58%)	16 (89%)	1 (7%)
Асцит, n (%)	9 (75%)	17 (94%)	-
Периферические отеки, n (%)	3 (25%)	15 (83%)	-

Примечание: \* p<0,05 при множественных сравнениях

Сохранялись стабильными УО и МО левого желудочка в покое. Расчет относительного риска (ОР) в таблице сопряженности между группами пациентов с ЦП показал, что значимо чаще у лиц с ЦП класса С встречались низкая фракция выброса ЛЖ в покое (ОР 5,05) и периферические отеки (ОР 3,33) по сравнению с 1ОГ. Риск иметь диастолическую дисфункцию ЛЖ в покое при ЦП был 11,5 по сравнению с КГ.

Таблица 2

Систола-диастолическая функция левого желудочка сердца у больных ЦП

Параметры	1ОГ n=12	2ОГ n=18
КДО ЛЖ, мл	112,4±10,7	154,2±22,5*
КСО ЛЖ, мл	50,1±7,0	77,3±12,6*
УО ЛЖ, мл	63,5±12,3	82,6±17,9*
МО ЛЖ, л/мин	3,8±0,6	4,2±0,8
ФВ ЛЖ, %	59,4±6,2	46,5±7,1*
Е/А отношение	1,12±0,10	0,72±0,08*

Примечание: \* p<0,05 при сравнении по t-критерию Стьюдента

Установлены корреляции между анализируемыми гемодинамическими параметрами и системным уровнем цитокинов у больных ЦП (n=30): ФВ левого желудочка и TNF- $\alpha$  (r=0,61; p=0,02), IL-6 (r=0,53; p<0,05), а также между диастолическим объемом ЛЖ и уровнем IL-1 $\beta$  (r=0,43; p=0,03). Продукция TNF- $\alpha$  – одно из самых ранних событий при многих типах повреждения печени. TNF- $\alpha$  обеспечивает триггерную продукцию других цитокинов, которые вместе рекрутируют воспалительные клетки, уничтожают гепатоциты и далее инициируют репаративные реакции, включая фиброгенез с исходом в ЦП. Хотя анатомическое местоположение печени и центральная роль в детоксикации подвергают гепатоциты постоянному воздействию реактивного кислорода и бактериальных эндотоксинов, вызывающих продукцию TNF- $\alpha$  в других тканях, транскрипция генов для TNF- $\alpha$  и других ЦП едва поддается обнаружению в нормальной печени [13]. Лица с прогрессирующим ЦП, особенно с асцитом, имеют высокую местную продукцию TNF- $\alpha$  в кишечных лимфатических узлах, согласующуюся с данными по экспериментальным ЦП у крыс. Такие изменения могут быть индуцированы бактериальной транслокацией и эндотоксинемией при развитии ЦП [6].

Причины повышения активности цитокинов при хронической сердечной недостаточности пока не ясны. В настоящее время существует несколько теорий иммуновоспалительной активации при сердечной недостаточности: иммунологическая, теория миокардиальной продукции цитокинов, теория периферической продукции и эндотоксиновая теория [14]. В связи с этим представляют интерес полученные нами данные о увеличенной системной продукции провоспалительных цитокинов при дисфункции миокарда у лиц с прогрессирующим ЦП. Эндотоксин, компонент внешней оболочки грамотригативных бактерий, является стимулом для макрофагальной продукции TNF- $\alpha$ . Лица с декомпенсированной сердечной недостаточностью и отеками

часто имеют субклиническую эндотоксемию без проявлений септического шока [8]. А разрешение отеков при лечении диуретиками связано с исчезновением эндотоксина: отечный кишечник является более проницаемым для бактерий и эндотоксина.

В исследовании Meng X. крысам вводился липополисахарид в дозе 0,5 мг/кг, т.е. использовалась модель эндотоксемии без шока. Циркулирующие и миокардиальные уровни TNF- $\alpha$  увеличивались в течение 1–2 часа, а миокардиальная сократимость была угнетена на протяжении 4–6 час. Предварительная обработка дексаметазоном устранила увеличение циркулирующего и миокардиального TNF- $\alpha$  и сохранила систолическую функцию миокарда [7]. Эндогенный TNF- $\alpha$  является посредником миокардиальной депрессии при эндотоксемии у крыс, а ингибирование продукции TNF- $\alpha$  или нейтрализация циркулирующего цитокина сохраняет сократительную функцию миокарда при наличии в крови эндотоксинов. Сверхэкспрессия TNF- $\alpha$  может внести вклад в прогрессирование сердечной недостаточности на базе прямых токсических эффектов, которые этот цитокин оказывает на сердце и периферическое кровообращение [12]. Негативные инотропные эффекты TNF- $\alpha$  являются непосредственными и полностью обратимы после элиминации цитокина.

У больных с сердечной недостаточностью увеличенные системные уровни TNF- $\alpha$  связаны со слабым функциональным статусом и низкой толерантностью к нагрузкам [2]. А повышенные уровни циркулирующих ПЦ (TNF- $\alpha$ , IL-6) и растворимых рецепторов TNF- $\alpha$  явились предикторами смерти у лиц с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью [4].

Хотя явная хроническая сердечная недостаточность не часто развивается при ЦП, случаи смерти по кардиологическим причинам у больных ЦП во время трансплантации не редки [11], поэтому надо тщательно исследовать функцию миокарда у этих пациентов. Определение плазменных уровней ПЦ может иметь высокое прогностическое значение для решения вопроса об оперативном лечении портальной гипертензии и трансплантации печени у больных ЦП с дисфункцией миокарда.

#### Литература

1. Bosch J., Garcia-Pagan J.C. // J Hepatol.– 2000.– Vol.32.– P.141–156.
2. Ciccoira M., Bolger A.P., Doehner W. et al. // Cytokine.– 2001.– Vol.15.– P.80–86.
3. Cressman D.E et al. // Science.– 1996.– Vol.274.– P.1379.
4. Deswal A. et al. // Circulation.– 2001.– Vol.103.– P.2055.
5. Friedman S.L. // J Biol Chem.– 2000.– Vol.275.– P.2247.
6. Genesca J. et al. // Gut.– 2003.– Vol.52.– P.1054–1059.
7. Meng X., Ao L. et al. // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.– 1998.– Vol. 275.– P.R502–R508.
8. Niebauer J. et al. // Lancet.– 1999.– Vol.353.– P.1838–1842.
9. Orus J. et al. // J. Heart. Lung Transplant.– 2000.– Vol.19(5)– P.419–425.
10. Park S.H. et al. // J Am Soc Echocardiogr.– 1996.– Vol.9.– P.119–128.
11. Rayes N. et al. // Zentralbl. Chir.– 1995.– Vol.120.– P.435.
12. Seta Y. et al. // J Card Fail.– 1996.– Vol.2.– P.243–249.
13. Trautwein C. et al. // Gastroenterology.– 1996.– Vol.110.– P.1854–1862.
14. Tziakas D.N. et al. // Hellenic J. Cardiology.– 2003.– Vol.44.– P.195–205.
15. Wong F. et al. // Clinical Science.– 2001.– Vol.101.– P.621.

#### SYSTEMIC PRODUCTION OF CYTOKINES IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH MYOCARDIAL DYSFUNCTIONS

S.A. PRIBYLOV, A.I. KONOPLYA

#### Summary

Circulating proinflammatory cytokines is an important mediator of the circulatory disturbances in portal hypertension. This cytokines directly implicated in mediating myocardial depression in systemic sepsis and other forms of cardiac dysfunction include TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6. To investigate the mechanism of the cardiac dysfunction in 30 patients with liver cirrhosis and 15 healthy controls, plasma levels of cytokines was studied. Levels of all molecules were increased significantly in cirrhotic patients with myocardial dysfunction compared with mild cirrhosis and healthy controls.

**Keywords:** cytokines; liver cirrhosis; cardiac dysfunction

УДК 616.831.1-07-073.756

#### ОСОБЕННОСТИ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

А.А. АЛЕКСАНДРИЙСКИЙ, А.Е. НОВИКОВ, С.С. МАЗИНА\*

Актуальность цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) определяется их значительной распространенностью и тяжестью последствий. В России ежегодно регистрируется свыше 450 000 инсультов, в 35% случаев заканчивающихся смертью больного в остром периоде заболевания. [3]. При этом необходимо отметить тенденцию к хронизации цереброваскулярной патологии среди больных молодого трудоспособного возраста. Она особенно очевидна при проведении профилактических осмотров организованного населения, когда с помощью комплекса параклинических методов исследования и функциональных проб ЦВЗ выявляются более чем у 30% обследованных [1, 4]. ЦВЗ ухудшают качество жизни, снижают трудоспособность, а также являются фактором риска развития мозгового инсульта. В настоящее время основное внимание уделяется острым нарушениям мозгового кровообращения. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) относительно мало изучены [2]. Именно на этапе НПНКМ наиболее эффективны мероприятия по профилактике развития острых нарушений мозгового кровообращения. По данным проспективных наблюдений, проведение терапии и выполнение врачебных рекомендаций позволяет у лиц с НПНКМ снизить риск развития преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК) в 2,6, а мозгового инсульта – в 3,5 раза. [5].

**Цель исследования** – выявление особенностей клинико-нейропсихологической картины и состояния вегетативной нервной системы при НПНКМ у пациентов с нормальным уровнем АД, идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ), гипертонической болезнью и синдромом вегетативной дистонии по гипертоническому типу (ГБ и СВДГТ).

**Материал и методы.** Исследование велось в условиях неврологического отделения клиники им. проф. Е.М. Бурцева. ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава в течение 2003–2005 гг. Обследовано 100 пациентов в возрасте 18–45 лет с НПНКМ. Диагноз НПНКМ ставился в соответствии с критериями Е.В.Шмидта и соавт. (1985). В исследование не включались пациенты, у которых наличие симптомов НПНКМ могло быть связано с др. причинами, такими как травмы головного мозга, инфекционные и тяжелые соматические заболевания. Исключались больные, перенесшие ишемические атаки и церебральные гипертонические кризы.

Пациенты с НПНКМ были разделены на три группы: с ИАГ – 24 пациента, с нормальным уровнем артериального давления (30) и артериальной гипертензией (46). В последнюю группу вошли пациенты с гипертонической болезнью I ст. и синдромом вегетативной дистонии по гипертоническому типу. Четвертая группа – 10 практически здоровых лиц, которым проводилось психологическое тестирование для сравнения.

В ходе обследования пациента выяснялись его анамнестические данные (с учетом возможных факторов риска развития ЦВЗ, сопутствующей патологии, особенно сердечно-сосудистой системы), проводились общий осмотр, исследование неврологического статуса, измерение уровня АД аускультативным методом, консультации терапевта, эндокринолога для исключения выраженной соматической патологии. С целью определения текущего функционального состояния организма и вегетативной и сердечно-сосудистой систем использовался метод вариабельности ритма сердца. Для оценки психологического статуса применялся опросник СМОЛ, представляющий собой клинически ориентированный сокращенный вариант теста MMPI. Исследования уровня личностной и реактивной тревожности выполнялось по методике Спилберга – Ханина.

**Результаты.** При исследовании особенностей протекания НПНКМ было обнаружено разнообразие жалоб пациентов, как среди различных групп, так и внутри каждой из них.

Шум в голове достоверно чаще отмечали пациенты из группы повышенного артериального давления. Остальные жалобы не различались по частоте встречаемости в исследуемых

\* Кафедра неврологии, функциональной и ультразвуковой диагностики им. проф. Е.М. Бурцева ФДППО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

группах, однако отличались их качественные характеристики. При одинаковой частоте головокружения у пациентов с ИАГ оно часто сопровождалось тошнотой (41,7%,  $p < 0,05$ ). Повышенная утомляемость и сниженная работоспособность носили у таких пациентов постоянный характер (69,2%,  $p < 0,05$ ), тогда как для гипертоников наблюдались периодически (84,2%,  $p < 0,05$ ). Выраженная разница, пусть и не достигающая размеров статистически значимой, была обнаружена при сравнении таких параметров, как частота нарушений сна, шума в ушах и голове, снижения памяти. У основной части пациентов с нормальным уровнем АД многие жалобы наблюдались редко, с меньшей выраженностью. Пациенты с пониженным АД отличались более неблагоприятным сочетанием субъективной симптоматики.

Таблица 1

Особенности жалоб у пациентов с НПНКМ

Жалоба	Характер жалобы	Частота встречаемости в группах (%)		
		ИАГ	ГБ и СВДГТ	Нормотоники
Головная боль		100	97,1	100
Головокружение		95,8	100	94,1
	Несистемное <sup>1</sup>	68,2	87,9	78,1
	Смешанное <sup>1</sup>	31,8	12,1	21,8
	Общая слабость	45,8	40	40,6
	Тошнота	41,7*	16,7	28,1
Повышенная утомляемость		79,2	73,3	76,5
	Постоянная <sup>1</sup>	69,2*	15,8*	45,5
	Эпизодическая <sup>1</sup>	30,8*	84,2*	54,5
	Умственная <sup>1</sup>	52,9	77,3	76
	Смешанная (умственная+физическая) <sup>1</sup>	47,1	22,7	24
Снижение памяти		41,7	37,5	29,4
Шум в голове		8,7	37,9*	21,9
Нарушение сна		33,3	25	15,2

Примечание: <sup>1</sup> – в процентах от всех пациентов, предъявляющих данную жалобу; \* – достоверность  $p < 0,05$ .

В результате анализа особенностей головной боли по локализации, частоте, времени возникновения и интенсивности выявлены следующие данные. У 30-47,1% обследованных лиц головная боль имела диффузный характер, не зависимо от уровня артериального давления. Реже всего она локализовалась в лобной области (11,8–20%). Еще у ¼ пациентов головная боль имела иную локализацию – височная, теменная, затылочная. По частоте головная боль доминировала у лиц с низким артериальным давлением (81,8%,  $p < 0,01$ ). Периодические головные боли в 2 раза чаще встречались при нормальном и повышенном АД (соответственно 35,5 и 43,3%). В группе пациентов с ИАГ чаще, чем в других группах, головная боль возникала в первой половине дня, нередко сразу после пробуждения (28,6% против 10,5% и 5,9% в группах пациентов с повышенным и нормальным АД соответственно). По интенсивности головная боль доминировала у пациентов с повышенным АД (3,4 балла), у пациентов с гипотензией и нормальным уровнем АД – 2,9 и 2,7 балла соответственно. При анализе факторов, ухудшающих состояние пациентов, было обнаружено, что наибольшее влияние на них оказывает длительный стресс (55–65% пациентов во всех группах). Также весьма неблагоприятно сказываются чрезмерные умственные нагрузки и перемены погоды, в меньшей степени – острый стресс и физические нагрузки, у женщин – менструации. В ходе обследования пациентов с НПНКМ подавляющее большинство из них предъявляло те или иные жалобы, свидетельствующие об изменении их психологического статуса.

В целом, чаще подобные жалобы беспокоили пациентов с ИАГ, чем с повышенным и нормальным АД. Это особенно касалось тревожности и эмоциональной лабильности. При сравнении групп с нормальным и повышенным АД было выявлено лишь одно достоверное различие – в группе ГБ и СВДГТ пациенты чаще отмечали у себя повышенную тревожность. Тестирование пациентов по методикам «Мини-Мульт» (СМОЛ) и Спилберга – Ханина также выявлены отличия между изучаемыми группами.

Выше прочих располагается профиль пациентов из группы ИАГ, не достигая, впрочем, уровня акцентуации (70Т и более),

попадая в зону характерологических особенностей (55–69Т). Значительно отличаются от этих показателей результаты тестирования у пациентов с нормальным уровнем АД.

Таблица 2

Психосоциальные нарушения у пациентов с НПНКМ

Симптом	Частота встречаемости, %		
	ИАГ	ГБ и СВДГТ	Нормотоники
Психосоциальные нарушения	83,33	69,70	82,35
Раздражительность	83,33	63,64	64,71
Неустойчивость внимания	41,67	37,5	29,41
Эмоциональная лабильность	66,67*	33,33	29,41
Тревожность	54,17*	33,33*	17,65

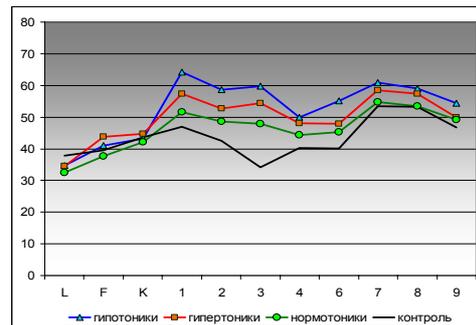


Рис. 1. Профиль ММРІ у пациентов с НПНКМ в группах с различным АД

Значения всех 8 основных шкал укладываются в узкий коридор нормы (45–55Т), что является свидетельством уравновешенной, гармоничной личности. Обращает на себя внимание значительная схожесть формы профиля во всех исследуемых группах. Отличаясь большими значениями, профиль пациентов с ИАГ в целом повторяет профиль больных с нормальным уровнем АД. Промежуточное положение занимают пациенты с гипертонией. Это свидетельствует об относительной неспецифичности психосоциального статуса у пациентов с НПНКМ. Учитывая данные об эволюции характерологических особенностей пациентов с ранними формами ЦВЗ на фоне гипертонической болезни, можно предположить, что по мере развития сосудистого процесса у пациентов с нормальным и, тем более, повышенным уровнем АД постепенно формируются черты, выявляемые у больных с ИАГ уже на самых ранних этапах этого процесса.

Сходные данные получены при проведении тестирования уровня тревожности по методике Спилберга – Ханина. Достоверно более высокие значения обнаружены у пациентов из группы ГБВДГ и особенно – ИАГ. Сравнительно низкие показатели реактивной тревожности были связаны с тем, что тестирование проводилось через несколько дней после госпитализации, когда больные адаптировались к условиям клиники, вне раздражающих внешних условий, связанных с конфликтами на работе и в семье.

Для сравнения проведено тестирование у группы практически здоровых лиц молодого возраста. Значения тревожности по тесту Спилберга – Ханина, как и по большинству шкал ММРІ в этой группе оказались ниже, чем во всех основных группах исследуемых, что говорит о психосоциальном благополучии.

Таблица 3

Уровень тревожности по методике Спилберга-Ханина у пациентов с НПНКМ

	Личностная тревожность	Реактивная тревожность
Гипотоники	48,37*	43,42*
Гипертоники	44,79*	42,00*
Нормотоники	40,23	38,06
Контроль	36,90	31,10

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

При оценке психологического статуса у пациентов с НПНКМ были выявлены значительные нарушения в группе лиц с

повышенным АД и еще более выраженные – у больных с ИАГ. Пациенты характеризуются раздражительностью, эмоциональной лабильностью, сниженным настроением, высокой личностной тревожностью. Исследование вариабельности сердечного ритма выявило ряд особенностей у пациентов с различным уровнем АД. При анализе общей мощности спектра ВНС по результатам фоновой записи наиболее гармоничная картина имела место в группе пациентов с нормальным АД (наибольшее доля пациентов с общей мощностью в пределах нормы, отсутствуют пациенты с её значительным снижением и повышением), несколько хуже – в группе гипертоников, наименее благоприятная – у пациентов с ИАГ. При анализе активации отделов ВНС при активной ортостатической пробе обнаруживается, что во всех группах в большей степени нарушалась активация симпатического отдела. Более выраженные отклонения от нормы отмечались у гипертоников. Наряду с большей частотой избыточной активации (29,41%), у них чаще наблюдалась и недостаточная активация симпатического отдела (47,06%). Такая же тенденция имела место и при оценке степени активации парасимпатического отдела. Эти данные подтверждают положение о том, что при гипертонической болезни имеют место значительные изменения реактивности вегетативной нервной системы, особенно её симпатического отдела, на фоне исходной симпатикотонии. Гипотоники же, напротив, демонстрируя фоновую парасимпатикотонию (53,85%), отличались неадекватной (повышенной либо пониженной) активацией обоих отделов ВНС в меньшем числе случаев.

Таблица 4

**Вариабельность ритма сердца в группах с различным уровнем артериального давления**

Показатель ВРС	Группа		
	ИАГ	ГБ и СВДГТ	Нормотоники
Общая мощность	1192*	1294	1798
Значительно снижена	8,33%	0%	0%
Низкая	16,67%***	33,33%	25%
Снижена	16,67%***	5,56%	10%
В пределах нормы, умеренная	41,67%	44,44%	45%
Высокая	8,33%*	11,11%	20%
Очень высокая	8,33%*	5,56%	0%
Преобладающий отдел ВНС			
Парасимпатическая НС	53,85%*	11,11%***	35%**
Симпатическая НС	15,38%*	38,89%***	35%
Сбалансированный тонус	30,77%	50%***	30%
Активация отделов ВНС при ортостатической пробе			
3.1	Симпатическая система		
	Сниженная	33,33%	47,06%**
	Нормальная	41,67%***	23,53%
	Избыточная	25%*	29,41%
3.2	Парасимпатическая система		
	Сниженная	16,67%	23,53%
	Нормальная	83,33%***	58,82%
	Избыточная	0%*	17,65%***

Примечание: \* – различие между группой ИАГ и группой нормотоников; \*\* – различие между группой ГБВДГ и группой нормотоников; \*\*\* – различие между группами ИАГ и ГБВДГ.

При оценке ВРС по критериям, предложенным В.М. Михайловым, было обнаружено, что ТР значительно снижена во всех исследуемых группах, особенно – в группе ИАГ, в меньшей степени в группе пациентов с ГБ и СВДГТ. В группе нормотоников ТР превышает нижнюю границу нормы для лиц, ведущих малоподвижный образ жизни. Во всех трех группах преобладающей (хотя и не значительно) спектральной составляющей является VLF-компонент, что может свидетельствовать о снижении ТР за счет вегетативных влияний и увеличении вклада центральной эрготропной составляющей регуляции сердечного ритма. Соотношение LF/HF, характеризующее баланс симпатической и парасимпатической нервной систем в группах пациентов с нормальным и повышенным АД, не выходит за пределы нормы, приближаясь, впрочем, к её верхней границе. В группе пациентов с ИАГ имеет место снижение показателя рекомендуемых значений (0,7 – для лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, 0,5 – для тренированных лиц).

Во всех группах установлена зависимость выраженности головной боли от общей мощности спектра ВРС. Наиболее показательной в этом плане выявлена зависимость в группе гипотоников, поскольку именно в этой группе наблюдался наиболее широкий спектр общей мощности (от очень низкой до очень высокой). В группах пациентов, имеющих как повышенное АД, так и нормальное, обнаружены сходные профили (с учетом меньшего разнообразия пациентов по общей мощности спектра ВРС).

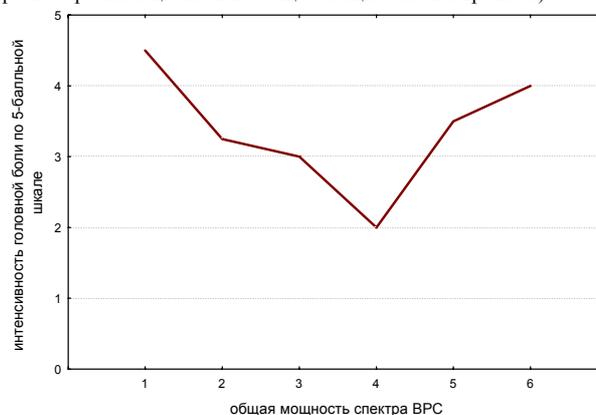


Рис. 2. Зависимость интенсивности головной боли от общей мощности спектра ВРС у пациентов с ИАГ

Примечание: 1 – значительное снижение ТР, 2 – низкая ТР, 3 – сниженная ТР, 4 – нормальная ТР, 5 – высокая ТР, 6 – очень высокая ТР.

Явно выраженные цефалгии более характерны для пациентов со значительным снижением либо очень высокими значениями ТР, минимальные – для пациентов с нормальным уровнем ТР. При сравнении общей мощности спектра ВРС у пациентов со смешанным и несистемным типами головокружения обнаружено, что головокружение смешанного характера, субъективно хуже переносимое пациентами, отмечалось при более низких значениях ТР, нежели несистемное (1192 и 1875 соответственно).

Обнаружены корреляционные связи между показателями ВРС и итогами тестирования по методике Спилбергер – Ханина. Выявлен высокий уровень личностной тревожности у пациентов с симпатикотонией (коэффициент ранговой корреляции по Спирмену R=0,32, p=0,047). Реактивная тревожность выше у лиц с низкой общей мощностью спектра ВРС (R=0,34, p=0,03)

**Выводы.** Субъективная неврологическая симптоматика у пациентов с НПНКМ не зависит от уровня их артериального давления, однако имеются различия в качественных характеристиках предъявляемых жалоб. Если НПНКМ при ИАГ проявляется частой головной болью диффузного характера умеренной интенсивности, нередко в первой половине дня, часто сопровождается несистемным головокружением с тошнотой и снижением работоспособности, то при артериальной гипертензии головная боль интенсивная и периодическая, сопровождается утомляемостью и шумом в ушах. Основным фактором, ухудшающим самочувствие пациентов, является длительный стресс. По результатам оценки психологического статуса, не зависимо от уровня артериального давления, пациенты с НПНКМ имеют схожие форму профиля ММРІ и уровень тревожности. Отклонения доминируют у лиц с повышенным и, в особенности, пониженным артериальным давлением и характеризуются раздражительностью, эмоциональной лабильностью, сниженным настроением, высокой личностной и реактивной тревожностью. Вариабельность ритма сердца пациентов с НПНКМ имеет определенные отличия в зависимости от фонового артериального давления. Менее выраженные изменения наблюдаются в группе пациентов с нормальным уровнем АД. Пациентов с ИАГ отличают значительные отклонения в фоновой записи ВРС и относительно нормальная реактивность ВНС, лица с гипертензией имеют, напротив, меньшие отклонения в фоновой записи и выраженные нарушения реактивности ВНС. Выявлены выраженные изменения в реактивности симпатического отдела ВНС: для лиц с нормальным АД более свойственна избыточная, а в группах ИАГ и ГБВДГ – сниженная его активация. Независимо от уровня фонового давления выраженность головной боли у лиц с НПНКМ связана со

сдвигами общей мощности спектра ВСР от нормальных значений. Сниженная мощность спектра ВСР сочеталась со смешанным головокружением и высокой реактивной тревожностью.

**Литература**

1. Аснер М.Б. Выявление ранних форм цереброваскулярной патологии в условиях профилактических осмотров организационного населения: Автореф. дис...канд. мед. наук.– Новосибирск, 1988.
2. Верещагин Н.В. // Всеросс. съезд неврологов, 7-й: Материалы (Тез. докл.).– Н.–Новгород.– 1995.– С. 191.
3. Гусев Е.И. и др. // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 2003; 8: 4–9.
4. Лантев А.В. // Всеросс. съезд невропатологов, 6-й : Тез. докл.– Т.1.–Иваново, 1990.– С.48–49.
5. Манвелов Л.С. // Лечащий врач.– 1999.– №5.– С.37–41.

УДК 616-005.4

**ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АЛЬТЕРНАЦИЯ Т-ВОЛНЫ – НОВЫЕ ЭКГ-МАРКЕРЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС**

В.В ПОПОВ\*

Ныне смертность от ИБС находится на первом месте. Патогенез заболевания сложен и до конца не изучен, но общепризнано, что в ≥90% случаев морфологической основой ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Важным моментом в этом случае является раннее выявление предвестников прогрессирования болезни, возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС). За несколько дней или недель до неблагоприятного исхода у больных ИБС ретроспективно удается установить некоторыестораживающие симптомы (появление или усиление слабости, боль и неприятные ощущения в области сердца, ухудшение самочувствия и пр.). Степень риска ВСС у каждого больного неодинакова и может быть оценена только на основании комплексного клинико-инструментального обследования, включающего стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, оценку вариабельности сердечного ритма, ЭКГ высокого разрешения, нагрузочные тесты, эхокардиографию и электрофизиологическое исследование (ЭФИ). [1–3, 11] ЭФИ не может использоваться как скрининговый метод связи с инвазивностью и высокой стоимостью. Внедрение в клиническую практику неинвазивных методов ЭКГ-диагностики (оценка альтернции Т-зубца ЭКГ, турбулентность сердечного ритма) расширило возможности оценки риска возникновения злокачественных желудочковых аритмий, ВСС, позволяет выделять пациентов, нуждающихся в проведении ЭФИ [8–10].

**Альтернция Т-зубца (T-wave Alternance, TWA).** Впервые термин «альтернция» появился в 1909 году [6], когда Hearing был описан случай изменения полярности зубца Т у пациента на фоне эмоциональной нагрузки. Большинство исследователей придерживалось мнения, что это связано с дисфункцией миокарда, возникающей на фоне нарушения процессов реполяризации. Двумя годами позже Thomas Lewis объяснил альтернцию с точки зрения патофизиологии сердца: «Альтернция зубца Т возможна либо при учащенном сердечном ритме здорового сердца, либо в поврежденном сердце при нормальном ритме». В работе [9], исследуя процессы проводимости левого желудочка, пришли к выводу, что альтернция предшествует желудочковой тахикардии. Позже Kalter [7] показал, что вероятность ВСС резко увеличивается при наличии признаков изменения Т-волны ЭКГ.

Понятие «электрическая альтернция» характеризуется наличием морфологической разнородности ЭКГ-комплексов. Альтернция Т-зубца не что иное, как изменение формы, полярности или амплитуды зубца Т в нескольких следующих друг за другом кардиоциклах. Электрическая альтернция, включающая в себя варианты морфологических изменений ЭКГ-волны, комбинируется из двух типов альтернций: де- и

ется из двух типов альтернций: де- и реполяризационной. Деполяризационная альтернция, или альтернция QRS-комплекса, характерна для пароксизмальных тахикардий с узкими комплексами. QRS-альтернция – явление ритмозависимое и тесно связанное с механизмом тахикардии [5]. Реполяризационная альтернция, наоборот, регистрируется при тахикардиях с широкими комплексами, и характеризуется изменениями сегмента ST помимо изменений морфологии Т-зубца. Такие тахикардии (чаще всего это желудочковая тахикардия и антидромная реципрокная тахикардия) развиваются у лиц с острым инфарктом миокарда, вариантной стенокардией Принцметала и кардиомиопатией. Электрическая альтернция – признак электрической нестабильности сердца, которая развивается при изменении процессов реполяризации [9]. Замедление реполяризации может быть обусловлено первичными (врожденный синдром удлиненного QT-интервала) и вторичными причинами (ишемия миокарда, электролитный дисбаланс). Разработана гипотеза о механизме альтернции зубца Т из-за нарушения способности ионных каналов к восстановлению исходного состояния потенциала покоя за время диастолы перед возникновением следующего потенциала действия.

В зависимости от возможности визуализации изменений зубца Т альтернцию условно подразделяют на: макро- и микроальтернцию. Макроальтернция оценивается по стандартной ЭКГ и при проведении статических нагрузочных проб по динамике непрерывно регистрируемой ЭКГ. Критериями наличия альтернции являются изменения амплитуды, полярности и формы сегмента ST и зубца Т [7] (рис. 1).

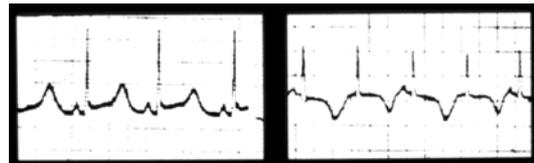


Рис. 1. Макроальтернция зубца Т. На ЭКГ зарегистрированной в состоянии покоя и эмоционального стресса у одного и того же больного наблюдается четкая динамика изменений морфологии Т зубца [7]

При интерпретации полученных результатов (в том числе и положительных), следует помнить, что причиной изменения зубца Т могут являться разнообразные физиологические и патологические состояния (табл. 1).

Таблица 1.

**Причины изменений зубца Т**

Причины	Факторы
Физиологические	Позиция сердца, нарушения, проводимости, гипертермия, гипергликемия, физическая нагрузка
Фармакологические	Дигитализация, антиаритмические препараты
Экстракардиальные	Электролитные расстройства, шок, анемия, аллергические реакции, тромбоэмболия легочной артерии
Заболевания миокарда	Миокардиопатии, миокардиты, перикардиты, гемохроматоз, болезни соединительной ткани
ИБС	Инфаркт миокарда, стенокардия, ишемия миокарда, аневризма сердца

Изолированное изменение зубца Т при нагрузочных пробах имеет низкую специфичность относительно прогноза злокачественных тахикардий. Запись ЭКГ в течение 24 часов показывает, что у ≈30% здоровых людей встречаются переходящие изменения зубца Т. К ним относятся: увеличение его амплитуды в ≥2 раза или, наоборот, снижение амплитуды вплоть до перехода зубца Т в отрицательный. Эти изменения часто связаны с тахикардией, нервным возбуждением, умственной или физической активностью, изменением положения тела, приемом пищи, курением и пр. Снижение амплитуды зубца Т на 25% во время и/или после нагрузки по сравнению с исходной величиной в покое вызывает подозрение, а снижение амплитуды на 50% и более может указывать на коронарную недостаточность. Появление этих признаков при отсутствии др. проявлений ишемии или диссинергии мио-

\* Кафедра терапии № 1 факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, г. Москва, Россия

карда должно насторожить врача. Реверсия или репозитивизация отрицательного зубца Т при нагрузочных пробах встречается часто. Прежде этот признак относился к критериям прекращения пробы. Теперь он не вызывает настороженности как признак наличия ИБС. Механизм происхождения феномена до конца не изучен. В таких случаях придается значение усилению симпатического воздействия на миокард при нагрузке. Все это демонстрирует спорность оценки макроальтернации при интерпретации результатов ЭКГ. Ценность данного метода как предиктора риска возникновения осложнений ИБС до конца не ясна.

Для оценки микроальтернации применяется высокочувствительный спектральный метод, выявляющий изменения Т-волны, не заметные на ЭКГ. Метод основан на измерении уровня отклонения от изолинии точек, составляющих зубец Т в 128 последовательных сердечных сокращениях, и переводе их путем быстрого преобразования Фурье в спектр мощности колебаний.

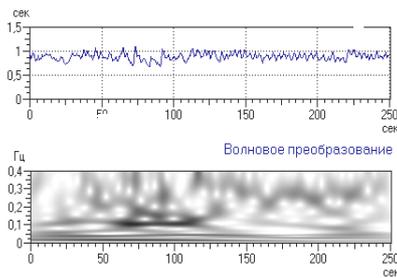


Рис.2 Волновое преобразование Фурье

На рис.2 изображены ритмограмма и результат волнового преобразования (яркость элементов пропорциональна спектральной мощности в данное время для данной частоты). Используя последнее, оценить частотные составляющие ритмограммы в любой момент времени. Применение метода обнаруживает альтернацию в 98% случаев при низком уровне шума в период регистрации ЭКГ. Для уменьшения шумовых помех при снятии ЭКГ используются контактные мультисегментарные электроды с большой степенью разгерметизации. Микроальтернация, как и макроальтернация, чаще оценивается во время проведения стресс-тестов. Для контроля ЭКГ чаще всего применяются стандартные и ортогональные корригированные отведения по Франку [4].

Тест на микроальтернацию считается положительным, если: амплитуда Т-петли >1,9 мВ (при отношении сигнал/шум >3,0) в течение времени ≥1 минута; частота сердечных сокращений (ЧСС) <110 ударов в минуту. Пациенты с признаками Т-альтернации и сердечным ритмом ≤110 ударов в минуту признаются «тест-положительными», пациенты с более частым ритмом и без признаков альтернации Т-волны – «тест-отрицательными». Остальные пациенты считаются тест-сомнительными. Причиной неопределенности может быть неадекватное нарастание ЧСС и/или высокий уровень шумов. Чувствительность метода как предиктора возникновения опасных аритмий составляет 81%, а специфичность – 84%. У тест-отрицательных лиц с низким риском аритмических осложнений специфичность и чувствительность составляют 89% (p<0,001) [17]

Одно из первых крупных исследований было проведено S. Hohnloser [14]. В нем участвовало 95 пациентов с ИБС. Целью исследования было сравнение значимости уже известных стратификационных тестов (фракция выброса левого желудочка, чувствительность барорецепторов, вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков, QT-дисперсия) с прогностической ценностью микроальтернации относительно возникновения жизнеопасных аритмий. Полученные данные показали, что микроальтернация зубца Т является наилучшим неинвазивным методом для оценки возможного риска (табл. 2). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса чувствительность и специфичность метода по конечным точкам исследования (развитие желудочковой тахикардии и внезапная смерть) составили, соответственно, 100% и 42%

Механизм возникновения турбулентности ритма еще до конца не изучен. Известно, что ЖЭ оказывают влияние на автоматизм синусового узла. Предполагается, что даже незначительное изменение давления артериальной крови (более низкая амплитуда давления крови во время экстрасистолы и увеличенная

амплитуда следующего синусового сокращения) способна стать триггерным механизмом для турбулентности [8, 12]. В норме данный феномен присутствует в виде двухфазности ответа синусового узла на ЖЭ. Если вегетативная регуляция сердца нарушена (после перенесенного инфаркта), то реакция ритма ослаблена/отсутствует.

Таблица 2

Альтернация зубца Т как предиктор жизнеопасных аритмий в зависимости от физической активности [6]

Воздействие	Чувствительность	Специфичность	Позитивный тест	Негативный тест
Отдых	50%	91%	80%	71%
Нагрузка	80%	91%	89%	84%
Чередование отдыха и нагрузки	100%	91%	91%	100%

В работе [13] сравнивали влияние тестов с физической и психоэмоциональной нагрузкой на альтернацию зубца Т у 23 пациентов с ИБС и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), а также у 17 здоровых лиц из группы контроля. Пробы с психоэмоциональной и физической нагрузкой проводились в разные дни. Во время психоэмоционального нагрузочного теста требовалось вспомнить недавний инцидент, вызывавший чувство гнева, а затем решить в уме арифметическую задачу, с постоянным прерыванием и требованием лучше выполнять тест. Для повышения предсказательной ценности TWA, перед выполнением нагрузочных проб у большинства участников отменялись сердечно-сосудистые препараты, в т.ч. ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция. На фоне любой нагрузки чаще выявлялся TWA, особенно у лиц с ИКД, по сравнению с контролем (p=0.043). Во время психоэмоционального стресса TWA появлялся при меньшем ЧСС, чем во время физической нагрузки: при увеличении ЧСС на 9,7 и 53,3 ударов в минуту, соответственно. После поправки на увеличение ЧСС оказалось, что любой стресс повышал частоту TWA у больных ИКД, но не у здоровых лиц. По предположению авторов, психоэмоциональный стресс вызывает электрическую нестабильность миокарда за счет иных механизмов, чем физическая нагрузка.

Микроальтернация информативна у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда. Наибольшая информативность теста – в период 4–6 недель после развития инфаркта. Авторы [7] в течение года наблюдали за пациентами с постинфарктным кардиосклерозом. У лиц с положительным тестом на альтернацию, проводимым на 20 день после инфаркта, через 12 месяцев риск возникновения желудочковых тахикардий составлял 28%, в то время как риск у тест-негативных пациентов был 2%.

**Турбулентность сердечного ритма.** В настоящее время доказана роль оценки сократимости миокарда (фракция выброса левого желудочка) и вегетативной регуляции сердечной деятельности для выявления лиц, страдающих ИБС с повышенным риском развития злокачественных аритмий. Вариабельность сердечного ритма и определение чувствительности барорецепторов позволяют изучать вегетативные и рефлекторные влияния на функцию сердца [1–2, 11]. Значения вариабельности сердечного ритма не являются специфичными для сердечной патологии, так как на нее оказывает воздействие множество различных факторов, как внутренних, так и внешних [11]. В этом плане чувствительность барорецепторов лучше отражает функциональное состояние сердца. В основе метода лежит измерение отношений между давлением крови и частотой сердечных сокращений, что позволяет оценить адаптационную способность сердечного ритма при рефлекторной провокации.

В 1999 г. опубликованы [8] итоги наблюдений за колебаниями синусового ритма, возникающими после единичных желудочковых экстрасистол (ЖЭ). Авторы обратили внимание, что после ЖЭ ЧСС вначале возрастает в течение двух первых синусовых сокращений, а затем уменьшается, длительность RR-интервала после ЖЭ начинает расти вновь с 3-го синусового сокращения; пик брадикардии  $77 \pm 111$  мс (M ± SD) по сравнению с базовым уровнем приходится на 8-й кардиоцикл. Этот феномен имеет название «турбулентность сердечного ритма

(HRT)» – физиологический 2-фазный ответ синусового узла на желудочковую экстрасистолу, состоящий из короткого периода увеличения ЧСС с последующим урежением синусового ритма – рис. 3.

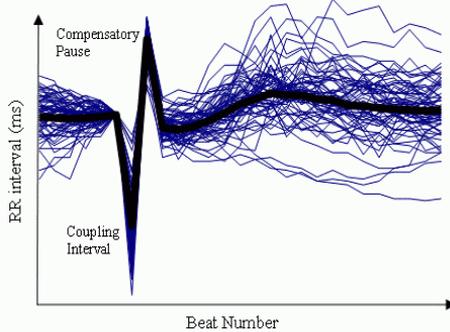


Рис. 3. Колебания синусового ритма после единичных желудочковых экстрасистол [12]

В работе [8] предложено два числовых выражения турбулентности: Turbulence onset (TO) и Turbulence slope (TS).

Turbulence onset (TO%) определяется, как отношение разности между средними значениями величин первых двух нормальных синусовых интервалов RR, следующих после компенсаторной паузы ( $RR_1+RR_2$ ) и двумя RR-интервалами, предшествующими экстрасистоле – ( $RR_2+RR_1$ ) к сумме двух предэкстрасистолических синусовых интервалов RR, выраженное в процентах (рис 4). Измерения ведутся для каждой индивидуальной ЖЭ в суточной записи ЭКГ, а затем усредняются, давая интегральную характеристику реакции кардиоритма на ЖЭ. Turbulence slope (TS мс/RR) – максимальный позитивный наклон линии регресса, проведенной вдоль любой последовательности пяти синусовых RR-интервалов в пределах 20 постэкстрасистолических интервалов RR. Получают значения TS из тахограммы  $RR_1, RR_2, RR_3, RR_4, \dots, RR_{20}$ , единица измерения TS – мс/RR, (рис 4). HRT рассчитывается для каждой ЖЭ из суточной записи ЭКГ, а затем усредняется, представляя данные, характеризующие общую турбулентность. Анализ HRT не ограничивается Холтеровским мониторированием ЭКГ, анализ турбулентности может быть проведен по данным ИКД или ЭФИ.

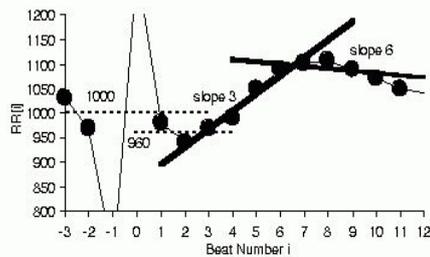


Рис. 4. Пример измерения TO и TS (TO – отношение разности 2-х RR-интервалов, предшествующих ЖЭ, и 2-х RR-интервалов, следующих за ЖЭ/компенсаторной паузой к длительности 2-х RR интервалов, предшествовавших ЖЭ, в %). В примере  $TO = -4\% \text{ из } 100\% \times (960-1000)/1000$ ; TS-максимум линии наклона рассчитанный для 5 последовательных RR-интервалов. В примере: нисходящая регрессионная линия для кардиоциклов 3–7 (slope 3) и 6–10 (slope 6). Показано, что TS была 36,4, так как slope 3 имеет наибольший наклон 36,4 мс/RR среди всех линий наклона [12]

Такая HRT называется индуцированной (рис. 5). Клинические исследования позволили определить оптимальные диагностические критерии для TO и TS [20]. Значения начальной турбулентности в норме должны быть  $\leq 0$  ( $TO < 0$ ), а  $TS > 2,5$  мс/RR. Была также выявлена корреляция между турбулентностью и ВСС. При анализе холтеровских данных проспективных исследований MPIP и EMIAT было наглядно продемонстрировано, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, имеющих высокий риск развития аритмических осложнений, турбулентность сердечного ритма значительно снижена или отсутствует [8].

При наблюдении за 577 пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда в исследовании MPIP (Multicentre Post Infarction Program) показано, что при  $TO \geq 0\%$  показатели смерт-

ности в течение первых 2-х лет выросли до 20% против 11% у больных с  $TO < 0\%$ . В исследовании EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) холтеровские данные 614 постинфарктных больных показали, что при  $TO \geq 0\%$  показатели смертности были 24% против 11% у больных с  $TO < 0\%$ . При оценке TS у тех же лиц в исследовании MPIP получилось, что при  $TS > 2,5$  и  $TS \leq 2,5$  мс/RR показатели смертности составили 9% и 27%. В исследовании EMIAT показатели смертности в сходных группах больных составляли 9% и 26%. Сочетание обоих признаков  $TO \geq 0\%$  и  $TS \leq 2,5$  мс/RR увеличило положительную предсказывающую ценность неблагоприятного исхода до 33% ( $p < 0,001$ ).

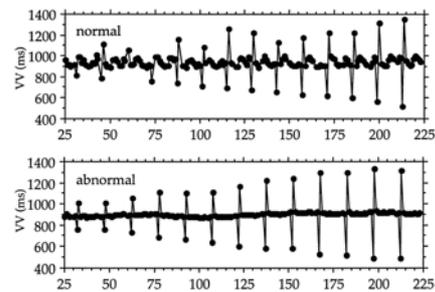


Рис. 5 Тахограмма больных: нормальный (normal) и патологический (abnormal) HRT-ответ на желудочковые экстрасистолы. Патологический ответ показан как отсутствие осцилляций RR-интервалов после ЖЭ [17]

Комбинация значений турбулентности сердечного ритма с другими известными предикторами (вариабельность ритма сердца, фракция выброса левого желудочка) у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью позволяет с большей точностью говорить о прогнозе заболевания (чувствительность метода 40%). Результаты исследования продемонстрировали, что турбулентность сердечного ритма является составляющей нормального ритма у лиц с низким риском развития осложнений на фоне ИБС [3]. Отсутствие этого феномена в несколько раз увеличивает вероятность ВСС. И начальная, и наклонная турбулентность вполне могут выступать в роли самостоятельных предикторов риска, но наиболее достоверные результаты получаются в результате комбинированного использования показателей [3]. В исследовании MPIP только фракция выброса левого желудочка  $< 30\%$  и  $TS \leq 2,5$  мс/RR были независимыми предикторами смертности ( $p < 0,001$ ). В то же время в исследовании EMIAT таковыми являлись  $TO \geq 0\%$ ,  $TS \leq 2,5$  мс/RR, высокая средняя ЧСС ( $RR < 800$  мс), низкая фракция выброса левого желудочка ( $< 30\%$ ), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе ( $p < 0,001$ ) [8].

В исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) HRT была использована наряду с другими параметрами оценки автономной нервной системы для прогноза остановки сердца. В исследование было включено 1212 пациентов перенесших инфаркт миокарда с периодом наблюдения 20,3 месяца. При этом конечной точки достигли 49 пациентов (4%). TS и комбинация TO и TS высоко оценивали риск неблагоприятного исхода (4,1 и 6,9 соответственно,  $p < 0,0001$ ). Был предложен комплексный индекс автономной дисфункции – это комбинация TO, TS, SDNN и чувствительность барорефлексов. У пациентов с сочетанием патологических значений указанных параметров риск неблагоприятного исхода был в 16,8 раз выше, чем у лиц, имевших все 4 параметра в пределах нормы [12]. Чувствительность и положительная предсказывающая ценность HRT превосходит все известные неинвазивные тесты, но, к сожалению, незначительно. Объединение TO, TS позволяет получить 30% чувствительность, 90% специфичность и 32% положительную ценность прогноза [8]. Положительная предсказывающая ценность низкой фракции выброса левого желудочка  $< 30\%$ , по данным исследования MPIP, составила 30%. Фракция выброса левого желудочка обладала лучшей чувствительностью (43%) и специфичностью (85%) при сравнении с параметрами HRT.

HRT и дополнительное применение общепринятых маркеров, таких как суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка, вариабельность сердечного ритма, ЭКГ ВР и тщательно собранный анамнез

заболевания поможет легче идентифицировать пациентов с высоким риском аритмических осложнений.

**Выводы.** Применение неинвазивных методов оценки электрической нестабильности миокарда в совокупности с традиционными методами функциональной диагностики (ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография) при высокой чувствительности и специфичности этих методов позволяет повысить качество ранней диагностики электрической нестабильности миокарда, предшествуя более дорогим и инвазивным методам исследования. Эти данные имеют практическое значение, позволяя снизить число неблагоприятных исходов. Использование интегральных индивидуальных маркеров риска может способствовать развитию комплексного подхода к стратификации риска возникновения ВСС и профилактике аритмических осложнений у больных ИБС.

**Литература**

1. Farrell T.G. et al. // J Am Coll Cardiol.– 1991.– Vol 18.– P. 687–697.
2. La Rovere M. et al. // Lancet.– 1998.– Vol. 351.–P. 478–484.
3. Malik M. et al. // Pace.– 1999.– Vol. 22.– P. 741.
4. Rosenbaum D.S. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 1996.– Vol. 7.– P. 1095–1111.
5. Rosenbaum D.S. et al. // N. Engl. J. Med.–1994.– Vol. 330.– P. 235–241.
6. Saul J.P. et al. // Am. J. Cardiol. – 1988.– Vol. 61.– P. 1292.
7. Schwartz P, Malliani A. // Am Heart J.– 1975.– Vol. 89.– P.45–50.
8. Schmidt G. et al. // Lancet.– 1999.– Vol. 353.– P. 1390–1396.
9. Smith J.M. et al. // Circulation.–Vol. 77.– P. 110–121.
10. Takagi M, Yoshikawa J. // Indian pacing and electrophysiology j.–2003.– Vol.3.–P.67–73.
11. Camm A.J. et al. // Circulation.– 1996. – Vol. 93. – P. 1043.
12. Watanabe M. // Indian Pacing ElectrophysiolJ.– 2003.– Vol.3 (1).– P.10
13. Willem J. et al. // Circulation.– Vol. 109.– P. 1864–1869.
14. Hohnloser S.H. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 1998.– Vol. 9.– P. 1258–1268.
15. Hohnloser S.H. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 1997.– Vol. 8.– P. 987–993.
16. Ikeda T. et al. // J. Am.Coll.Cardiol.– 2000.– Vol. 35.– P.722–730.
17. Barthel P. et al.// Circulation.– 2003.– Vol.108.– P. 1221

HEART RATE TURBULENCE AND T-WAVE ALTERNANCE – AS NEW ECG-MARKERS FOR DIAGNOSIS OF ELECTRICAL INSTABILITY OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

V.V. POPOV

**Summary**

Coronary artery disease still remains as the important problem in cardiology. One of the most often reasons of death in the patients with Coronary artery disease is the sudden cardiac death (SCD). The degree of risk of development SCD at the patients is not identical. On existing now representations the important place in an estimation of a risk is opportunities of tool methods of research. T-wave alternans (TWA) and Heart-rate turbulence (HRT) are rather new non invasive ECG tests, which use at the patients with coronary artery disease, allow to receive the information on predisposition of the patient to development of arrhythmic events.

**Key words:** T-wave alternans, sudden cardiac death.

УДК 616-005.4; 616.12

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ COENZYME COMPOSITUM И UBICHINON COMPOSITUM НА ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (СТЕНОКАРДИЯ НАПРЯЖЕНИЯ II ФК)

И.Ю. ГУРТОВЕНКО\*

**Введение.** Несмотря на значительные достижения в расшифровке патогенеза атеросклероза, введение в практическую

медицину большого количества лекарственных препаратов, широкомасштабное применение мер профилактики и снижение смертности от атеросклеротического поражения коронарных артерий, основной причиной смерти во многих индустриальных странах, по-прежнему, остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. В последние годы широкую популярность приобрела воспалительная теория атерогенеза, согласно которой воспаление является универсальной и неспецифической реакцией эндотелия на повреждение, вызванное факторами риска атеросклероза. Воспаление при атеросклерозе может протекать в виде хронического системного воспалительного процесса с генерализованным поражением эндотелия сосудов и в виде острого локального процесса в местах атеросклеротического повреждения с дестабилизацией атеросклеротической бляшки [2].

В рекомендациях по лечению больных ИБС предложены препараты, обладающие противовоспалительным действием, с доказанными способностями стабилизировать атеросклеротическую бляшку. Аспирин в дозе 75–160 мг обеспечивает не только выраженный антиагрегантный эффект, но и уменьшает активность воспалительного процесса в бляшке (ISIS-2) [3].

Препараты группы статинов влияют сразу на ряд патогенетических составляющих атеросклероза: нормализуют показатели липидного обмена и оказывают действие на воспалительный процесс, что ведет к меньшей частоте острых сердечно-сосудистых «событий», увеличивает длительность жизни пациентов (WOSCOP, CARE, 4S, LIPID и др.). В большинстве исследований показано, что статины начинают влиять на выживаемость пациентов с хроническими формами ИБС лишь после года непрерывного лечения. Повышение суточной дозы статина может стать причиной развития побочных эффектов, среди которых есть ряд опасных для жизни состояний: рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, гепатопатии; кроме того, во многих случаях терапия статинами не рекомендуется [4].

Таблица 1

Сравнение основной и контрольной групп в начале исследования

Параметр <sup>1</sup>	ОГ	КГ	Результат статобработки <sup>2</sup>
N (кол-во больных)	30	30	
Возраст, лет	73,7±3,1	73,8±3,1	p = 0,9
Мужской пол	18 (60%)	15 (50%)	p = 0,6
Давность стенокардии, лет	1-5	4	3
	6-10	13	12
	>10	13	15
Частота эпизодов стенокардии в неделю	1-5	13	15
	6-10	14	15
	>10	3	0
Мерцательная аритмия	7 (23%)	6 (20%)	p = 0,75
Экстрасистолия	18 (60%)	12 (40%)	p = 0,2
Давность ГБ, лет	1-5	0	0
	6-10	8	7
	>10	22	23
Остеохондроз	18 (60%)	24 (80%)	p = 0,16
Деформирующей артроз	8 (27%)	9 (30%)	p = 0,98
Холецист, ЖКБ	6 (20%)	6 (20%)	p = 0,75
Пиелонефрит	4 (13%)	4 (13%)	p = 0,7
Аденома простаты	8 (27%)	9 (30%)	p = 0,98
Сахарный диабет	3 (10%)	6 (20%)	p = 0,47
Язвенная болезнь	3 (10%)	3 (10%)	p = 0,67
Жировой гепатоз	2 (7%)	6 (20%)	p = 0,27
Курение	число	14 (47%)	15 (50%)
	сиг./день	19,2	18,0
ЧСС, 1/мин	82,4±3,57	83,7±2,04	p = 0,1
САД, мм рт.ст.	165±6,65	165±2,75	p = 1,0
ДАД, мм рт.ст.	90,3±5,28	91,4±3,84	p = 0,36
ЭКГ-признаки ишемии	18 (60%)	18 (60%)	p = 0,78

Примечания: 1 – значения непрерывных параметров указаны в виде [среднее±станд. откл.], значения долевых параметров указаны в виде [число пациентов (доля в группе)]; 2 – указана статистическая вероятность принадлежности обеих выборок одной группе, т.е. вероятность случайного генеза различий в группах; при статистической обработке использовался двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий z, критическим считался уровень p<0,05; обработка производилась при помощи программы БИО-СТАТИСТИКА®

\* Кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии ФДПОП ММА имени И.М.Сеченова

Эти проблемы применения аспирина и статинов требуют поиска средств, способных влиять на воспалительный процесс при атеросклерозе и способствовать стабилизации бляшки. В процессе такого поиска особое внимание уделяется лекарствам с минимальным количеством побочных эффектов. В современной традиционной медицине препараты с противовоспалительными свойствами, например, нестероидные противовоспалительные, к сожалению, имеют широкий спектр побочных эффектов и не во всех случаях подходят для пожизненной терапии.

Общеизвестно, что при ишемии меняется не только тонус и просвет коронарных сосудов. В различных органах и тканях, в первую очередь в миокарде, происходят мощные метаболические сдвиги, обусловленные несоответствием между поступлением и потребностью миокарда в кислороде. Миокард должен приспосабливаться к пониженному кровоснабжению и так изменять метаболизм энергии, чтобы это позволило сохранить жизнеспособность клеток [5]. Применение метаболизирующих препаратов, способных оптимизировать измененный метаболизм энергии в миокарде, является новым многообещающим подходом к лечению ИБС. Этот подход позволяет воздействовать сразу на коронарную и на миокардиальную недостаточность. Функциональная активность ишемизированных кардиомиоцитов при этом усиливается не за счет увеличения потребления энергии клеткой, уже находящейся в условиях энергодифицита, а за счет восстановления способности самой клетки к энергопродукции [6].

Таблица 2  
Медикаментозная терапия в ОГ и КГ

Препарат <sup>1</sup>	ОГ	КГ	Результат статобработки <sup>2</sup>
Атенолол	101,7±44,5	105,3±46,2	p = 0,76
Кардикет	62,0±23,7	60,1±20,1	p = 0,74
Эналаприл	14,7±8,6	13,8±9,1	p = 0,7
Аспирин	100±187	110±176	p = 0,83
Coenzyme compositum	2,2 мл	0	p = 1,0
Ubichinon compositum	2,2 мл	0	p = 1,0

Примечания: 1 – указаны суточные дозы всех основных препаратов в виде [среднее±станд. откл.]; 2 – указана статистическая вероятность принадлежности обеих выборок одной группе, т.е. вероятность случайного генеза различий в группах; при статистической обработке использовался двусторонний t-критерий Стьюдента, критическим считался уровень p<0,05; обработка производилась при помощи программы БИОСТАТИСТИКА®.

Таблица 3.1  
Динамика показателей в ОГ

Параметр <sup>1</sup>	1–2-й день	13–14-й день	Результат статобработки <sup>2</sup>
Частота эпизодов стенокардии в неделю	6,33±3,3	0,77±0,73	p < 0,01
Мерцательная аритмия	7 (23%)	0 (0%)	p < 0,01
Экстрасистолия	18 (60%)	1 (3%)	p < 0,01
ЧСС, 1/мин	82,4±3,57	75,7±3,1	p < 0,01
САД, мм рт.ст.	165±6,65	148±5,46	p < 0,01
ДАД, мм рт.ст.	90,3±5,28	83,1±2,28	p < 0,01
ЭКГ-признаки ишемии	18 (60%)	4 (13%)	p < 0,01

Таблица 3.2  
Динамика показателей в КГ

Параметр <sup>1</sup>	1–2-й день	13–14-й день	Результат статобработки <sup>2</sup>
Частота эпизодов стенокардии в неделю	5,5±2,54	1,4±0,67	p < 0,01
Мерцательная аритмия	6 (20%)	6 (20%)	p = 0,75
Экстрасистолия	12 (40%)	9 (30%)	p = 0,59
ЧСС, 1/мин	83,7±2,04	82,1±1,6	p < 0,01
САД, мм рт.ст.	165±2,75	153±3,12	p < 0,01
ДАД, мм рт.ст.	91,4±3,84	86,2±2,68	p < 0,01
ЭКГ-признаки ишемии	18 (60%)	9 (30%)	p = 0,04

Примечания: 1 – значения непрерывных параметров указаны в виде [среднее±станд. откл.], значения долевых параметров указаны в виде [число пациентов (доля в группе)]; 2 – указана статистическая вероятность принадлежности обеих выборок одной группе, т.е. вероятность случайного генеза различий в группах; при статистической обработке использовался двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий z, критическим считался уровень p<0,05; обработка производилась при помощи программы БИОСТАТИСТИКА®.

В настоящее время появляются работы, в которых проводится изучение возможности использования антигемостатических

терапии в качестве дополнения к стандартной терапии патологических процессов. Изучаются возможности использования этих препаратов в кардиологии [7–10]. Включение антигемостатических препаратов в стандартные схемы терапии может повышать эффективность последней. Но возможности комплексных антигемостатических препаратов при лечении больных ИБС почти не изучены. Нет сведений о влиянии таких препаратов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Поэтому перспективным является изучение действия антигемостатических препаратов метаболического ряда в лечении стенокардии напряжения в сравнении с общепринятой терапией.

**Материалы и методы.** *Coenzyme compositum*, раствор для инъекций. Состав: 100 мл содержит: Vitamin C Д6 5 мл; Vitamin B1 Д6, Vitamin B2 Д6, Vitamin B6 Д6 по 1 мл; Nicotinsäureamid Д6 3 мл; Acidum cis-aconiticum Д8, Acidum citricum Д8, Acidum fumaricum Д8, Acidum a-ketoglutaricum Д8, Acidum DL-malicum Д8, Acidum succinicum Д8, Baryum oxalsuccinicum Д10, Natrium oxalacetatum Д6, Natrium pyruvicum Д8, Cystein Д6, Pulsatilla Д6, Hepar sulphuris Д10, Sulfur Д10, ATP (Adenosin-triphosphat) Д10, Nicotinamid-adenin-dinucleotid Д8, Manganum phosphoricum Д6, Magnesium oroticum Д6, Cerium oxalicum Д8, Coenzym A Д8, a-Liponsäure Д6, Beta vulgaris rubra Д4 по 1 мл. Фармакологическое действие: этот антигемостатический препарат способствует действию витаминных и других факторов на цикл лимонной кислоты в качестве инициаторов (индукторов) ферментных систем. Входящие в его состав гомеопатические компоненты (способствующие регенерации ферментов), микроэлементы и промежуточные катализаторы оказывают широкий, но не чрезмерно сильный терапевтический эффект на блокированные или не активированные ферментные системы. Вследствие этого препарат показан при всех фазах заболеваний справа от биологического барьера (при фазах импрегнации, дегенерации и новообразования). *Coenzyme compositum* способен предотвращать процессы прогрессивной विकариации (таким образом, и рак) и создавать предпосылки для восстановления деятельности блокированных ферментов дыхательной цепи. Препарат был изготовлен на фирме Heel, Baden-Baden Германия.

*Ubichinon compositum*, раствор для инъекций. Состав: 100 мл содержит: Vitamin C Д6 5 мл; Vitamin B1 Д6, Vitamin B2 Д6, Vitamin B6 Д6 по 1 мл; Nicotinsäureamid Д2 3 мл; Myrtillus Д4, Colchicum Д4, Podophyllum Д4, Conium Д4, Hydrastis Д4, Galium aparine Д6, Acidum L(+)-lacticum Д6, Hydrochinon Д8, a-Liponsäure Д8, Sulfur Д8, Manganum phosphoricum Д8, Natrium oxalacetatum Д8, Trichonoyl Д10, Antrachinon Д10, 1,4-Naphthochinon Д10, para-Benzochinon Д10, ATP (Adenosin-triphosphat) Д10, Coenzym A Д10, Acetylsalicylsäure Д10, Histamin Д10, NAD (Nicotinamid-adenin-dinucleotid) Д10, Magnesium gluconicum Д10 по 1 мл.

Фармакологическое действие: В соответствии с компонентами, входящими в состав данного антигемостатического препарата *Ubichinon compositum* назначается для активации механизмов детоксикации путем восстановления блокированных ферментных систем, особенно при дегенеративных заболеваниях (клеточные фазы). Препарат фирмы Heel, Baden-Baden Германия.

Всего пролечено 60 лиц со стенокардией напряжения II ФК и различными сопутствующими заболеваниями. Пациенты прошли курс восстановительного лечения в Санаторий ВМФ (г. Солнечногорск, Московская область) в течение 14 дней. Больные были рандомизированы на 2 группы: в основную группу (ОГ) вошло 30 чел. (18 мужчин) в возрасте 69–79 лет. Ср. возраст 73,7±3,1 года; в контрольную группу (КГ) – 30 чел. (15 мужчин) в возрасте 70–78 л. Ср. возраст 73,8±3,1 года. Выборки ОГ и КГ сопоставимы по всем исследованным параметрам (табл. 1).

В КГ проводилась только общепринятая терапия: кардикет, атенолол, эналаприл, аспирин, гипотиазид, нитросорбид. Пациентам же, составившим ОГ, в качестве дополнения к общепринятой терапии проводилось лечение антигемостатическими инъекционными препаратами *Coenzyme compositum* и *Ubichinon compositum* по схеме: 3 раза в неделю по 2,2 мл внутримышечно, чередуя препараты. Набор и дозы препаратов базисной терапии в обеих группах были сопоставимы (табл. 2).

**Дизайн исследования.** Среди пациентов, поступивших на лечение в Санаторий ВМФ, было отобрано 60 пациентов. Все пациенты были проинформированы о целях и методах исследования и возможных последствиях участия в нем, все пациенты дали согласие на участие в исследовании. Критерий включения:

1. Наличие ишемической болезни сердца (стенокардии напряжения II ФК) у больных от 65 до 80 лет (как наиболее часто встречаемая возрастная категория кардиологических больных в санатории). ИБС диагностировалась на основании клинических признаков стенокардии. Критерии исключения из исследования:

1. Наличие онкологических заболеваний, заболеваний крови, значительные нарушения функции печени и почек, декомпенсация кровообращения (НК IIБ-III стадии по В.Л. Василенко и Н.Д. Стражеско или НК III-IV ФК по НУНА).

2. Наличие психических заболеваний или дисциркуляторной энцефалопатии III степени.

3. Наличие выраженных пороков сердца со значительным нарушением внутрисердечной гемодинамики (регургитация более 2 степени, трансортальный градиент >15 мм рт.ст., трансмитральный градиент >7 мм рт.ст., по данным доплерэхокардиографического исследования, пороков развития внутренних органов и врожденных уродств.

4. Наличие эндокринологических заболеваний (кроме сахарного диабета и ожирения).

Таблица 4

Сравнение ОГ и КГ в конце исследования

Параметр <sup>1</sup>	ОГ	КГ	Результат статобработки <sup>2</sup>
N (кол-во больных)	30	30	
Частота эпизодов стенокардии в неделю	0	3	p < 0,01
	1	12	
	>1	15	
Мерцательная аритмия	0 (0%)	6 (20%)	p < 0,01
Экстрасистолия	1 (3%)	9 (30%)	p < 0,01
ЧСС, 1/мин	75,7±3,1	82,1±1,6	p < 0,01
САД, мм рт.ст.	148±5,46	153±3,12	p < 0,01
ДАД, мм рт.ст.	83,1±2,28	86,2±2,68	p < 0,01
ЭКГ-признаки ишемии	4 (13%)	9 (30%)	p = 0,2
Улучшение на ... сутки	9,1±0,85	13,2±0,89	p < 0,01

Примечания: 1 – значения непрерывных параметров указаны в виде [среднее±станд. откл.], значения долевых параметров указаны в виде [число пациентов (доля в группе)]; 2 – указана статистическая вероятность принадлежности обеих выборок одной группе, т.е. вероятность случайного генеза различий в группах; при статистической обработке использовался двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий z, критическим считался уровень p < 0,05; обработка производилась при помощи программы БИОСТАТИСТИКА®.

Сахарный диабет диагностировался на основании критериев ВОЗ. Диагностика гипертонической болезни (ГБ) велась на основании критериев комитета экспертов ВОЗ: АД более 140/90 мм рт.ст. Пациенты в первые 2 дня после поступления в санаторий проходили клиническое, лабораторное (анализ крови, основные показатели биохимического анализа крови, общий анализ мочи, сатурация O<sub>2</sub>) и инструментальное (ЭКГ) обследование и случайным образом распределялись по двум группам (см. выше). После распределения к базисной терапии пациенту добавлялось (ОГ) или не добавлялось (КГ) лечение исследуемыми препаратами. Пациенты находились на лечении 14 дней. Перед выпиской проводили повторное клиническое, лабораторное и инструментальное (ЭКГ) обследование. Схематично дизайн исследования см. на рис.

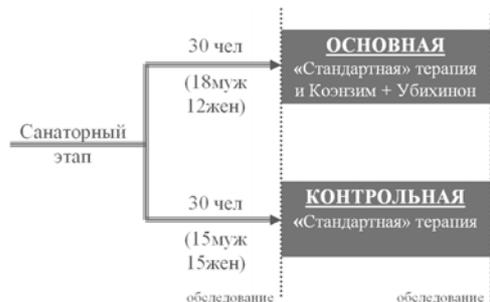


Рис. Дизайн исследования.

При ЭКГ-обследовании (ЭКГ в 12 отведениях в покое) обращалось внимание на базовый ритм, наличие экстрасистол, ЧСС

и признаки ишемии миокарда. Для данного исследования под признаками ишемии миокарда понималось наличие на ЭКГ измененной конечной части желудочкового комплекса (ST-T); при этом при повторных ЭКГ-исследованиях обращалось внимание на изменчивость ST-T для того, чтобы исключить случаи перманентного нарушения реполяризации (диффузный или очаговый кардиосклероз, систолическая перегрузка желудочков и другие) и доказать их обусловленность эпизодами ишемии миокарда.

**Результаты.** Все пациенты, включенные в исследование, завершили его с положительной динамикой по основному заболеванию (табл. 3.1–3.2). Ни в одной из групп не было отмечено серьезных побочных явлений, связанных с проводимой терапией. Основные контрольные параметры по двум группам см. в табл. 4. Из представленных данных следует, что пациенты обеих групп положительно ответили на лечение: уменьшилась частота эпизодов стенокардии, уровень ЧСС и АД, признаки ишемии на ЭКГ. При этом после статистической обработки различия в значениях параметров до и после лечения отличались с высоким уровнем значимости (p < 0,01). Тем не менее, при сравнении ОГ и КГ выяснилось, что динамика по этим же параметрам у пациентов в ОГ более благоприятна, чем у пациентов, не получавших исследуемых препаратов. С высоким уровнем значимости (p < 0,01) у пациентов ОГ по сравнению с КГ после лечения отмечались более редкие эпизоды стенокардии, мерцательной аритмии, экстрасистолии, более низкий уровень ЧСС, АД, более позитивная ЭКГ-динамика. При использовании антиагрегационных препаратов отмечено более раннее клиническое улучшение (в среднем на 9,1±0,85 сут.) по сравнению с КГ (в среднем на 13,2±0,89 сут.). Перспективным направлением клинических исследований является поиск механизмов снижения доз общепринятой полихимиотерапии при ИБС, в частности, при стенокардии напряжения, с сохранением или улучшением терапевтического эффекта от лечения. Это особенно важно, т.к. пациентам показана фактически пожизненная терапия.

Положительные различия ОГ по сравнению с КГ статистически значимы по всем изученным параметрам кроме ЭКГ-критериев диагностики ишемии. По этому параметру статистическая значимость отсутствия различий в двух группах оказалась выше критического уровня (0,2 против 0,05). Видимо, это связано с малой чувствительностью и специфичностью ЭКГ в покое в диагностике стенокардии [11], с относительно небольшим объемом групп. Надо отметить, что у пациентов ОГ средняя ЧСС оказалась значительно ниже (75,7±3,1), чем в КГ (82,1±1,6). Давно известно, что снижение ЧСС и предотвращение тахикардии является одной из основных промежуточных целей терапии стенокардии напряжения и профилактики ишемии миокарда.

**Заключение.** Сравнительный анализ лечебного действия показал, что комплексная терапия больных ИБС (стенокардии напряжения II ФК), по сравнению с общепринятой терапией, оказалась более эффективна, что выразилось в ускорении и улучшении клинического течения заболевания, положительной динамике параметров заболевания. Добавление к общепринятой терапии антиагрегационных препаратов позволяет добиться лучших результатов и, в перспективе, уменьшить дозы назначаемых полихимиопрепаратов. Проведенные исследования не выявили побочных эффектов и осложнений при использовании препаратов Coenzyme comp. и Ubichinon comp. на санаторном этапе восстановительного лечения больных ИБС.

Создан алгоритм комплексной терапии с использованием препаратов Coenzyme comp. и Ubichinon comp. для восстановительного лечения больных ИБС (стенокардия II ФК). Антиагрегационные препараты Coenzyme comp. и Ubichinon comp. практически не вызывают аллергических реакций и могут быть рекомендованы к стационарному и амбулаторному применению.

Литература

1. Якусевич В.В. и др. // Клин. фарм. и тер.– 1998.– Т. 7, № 2.– С. 23–24.
2. Нетяженко В.З. и др. // Серце і судини.– 2005.– № 1.– С. 67–74.
3. SIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group: randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS - 2. // Lancet.– 1988.– № 2.– P. 349–360.

4. Shepherd J. et al. // N Engl J Med.– 1995.– Vol. 333.– P. 1301–1307.
5. Davies M.J. // Br Heart J.– 1985.– Vol. 53.– P.363–373.
6. Карандашов В.И. и др. // Клин. мед.– 1997.– № 8.– С. 19–23.
7. Ионов В.А. // Биологическая терапия.– 1999.– №4.– С.9.
8. Коваль Е.А. // Биологическая терапия.– 2001.– №2.– С.6.
9. Охрымович Л.М. и др. // Биол. терапия.– 2001.– №1.– С.14–19.
10. Кузнецова С.М., Ионов В.А. // Биол. терапия.– 2002.– №3.– С.3–6.
11. Green L.S. et al. // Circulation.– 1987.– Vol. 76, № 6.– P.1290–1297.

THE USE OF MEDICINES COENZYME COMPOSITUM AND UBICHINON COMPOSITUM IN RECOVERY TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (ANGINA PECTORIS II FUNCTIONAL CLASS)

I.YU. GYRTOVENKO

Summary

In comparative prospective clinical trial, the influence of treatment with Coenzyme comp. and Ubichinon comp. in addition to the generally accepted treatment of patients with angina pectoris II functional class during the recovering period (after stationary cure) was studied. For comparison, the results of comparable group of patients with the generally accepted medicine only were observed. The treatment was controlled with following parameters: angina episodes' rate, presence and rate of atrial fibrillation and extrasystoly, ECG signs of ischemia (T-wave dynamics), HR, AP and more. In conclusion was shown, that the addition of studied medications leads to the more rapid clinical dynamics and to improvement of selected parameters in comparison with the control group.

**Key words:** atrial fibrillation and extrasystoly

УДК 616-005.8

НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

А.Р.АНТОНОВ, Е.А. ВАСЬКИНА, А.В.ЕФРЕМОВ, Т.А.ЛИТВИНОВА, Ю.Д. ЧЕРНЯКИН, Г.С.ЯКОВСОН\*

Поскольку в генезе артериальной гипертензии (АГ) и инфаркта миокарда (ИМ) важную роль отводят нарушениям электролитного обмена [1, 5], приводим анализ данных литературы последнего времени по этому вопросу. Краткий – ввиду многочисленности и противоречивости сообщений, не позволяющих вывести единую схему электролитных отклонений.

В 1940 г. S.Friedman постулировал положение о влиянии высоких концентраций Na на уровень АД. В 80-90-х годах им предложена теория электролитно-гормонального развития АГ на клеточном уровне [5]. Одна молекула Na связывает 400 молекул воды. Задержка того и другого без адекватного расширения резистивных сосудов неизбежно приведет к АГ. На II Международной конференции по профилактической кардиологии (Вашингтон, 1989) подведены итоги «взаимоотношений» Na и АД:

- 1) была выявлена прямая связь между поступлением Na с пищей и систолическим АД;
- 2) связь между приемом K и АД носила обратно пропорциональный характер – чем меньше K в пище, тем выше АД;
- 3) соотношение Na/K было прямо связано с АД.

Изучение роли Na в генезе АГ затруднено рядом методологических проблем. Na и Ca реабсорбируются в проксимальном канальце, иначе говоря, избыточный прием одного из элементов должен усилить экскрецию обоих. Однако этого не происходит. Избыток внеклеточного Ca – прямой путь к повышению сосудистого тонуса. В то же время Gillman M.W. et al. в рамках «Framingham Children's study» исследовали, как воздействует диета с

большим содержанием кальция на АД у детей в возрасте от 3 до 6 лет, и выявили, что систолическое давление было тем ниже, чем выше был ежедневный прием кальция с пищей.

Интересную и весьма убедительную концепцию реализации пусковых механизмов АГ выдвинул Ю.В.Постнов. В ее основе лежит тезис о первичной гипертензии как следствии патологии клеточных мембран. Выявленные при АГ изменения затрагивают такие фундаментальные характеристики клеточной мембраны, как транспорт одновалентных ионов и связанный с этим процесс генерации электрического потенциала, механизм передачи и усиления возбуждения, модифицирующий метаболизма кальция, циклических нуклеотидов, полифосфоинозитидов и состояние белков, образующих цитоскелет. Наиболее значимым в патогенетическом отношении последствием нарушения катионтранспортной функции клеточных мембран является образование повышенных концентраций свободного Ca в различных типах клеток [10, 17, 19, 30], в т.ч. и симпатической нервной системы. Выброс нейромедиатора из нервного окончания в синаптическую щель в ответ на импульс побуждается ростом концентрации свободного Ca в цитоплазме за счет открытия потенциал-зависимых кальциевых каналов, связанных с транспортом натрия и калия [13, 28, 33, 34]. Этот триггерный механизм при АГ изменен за счет частичной деполаризации плазматической мембраны: достижение пороговых концентраций Ca для выброса нейромедиатора идет при АГ при более низком, чем в норме, пороге возбуждения.

Wehling M et al. [37] пишут, что повышение внутриклеточного уровня Ca и калия – стимулирующий фактор для синтеза альдостерона в ГМК сосудов и клетках эндотелия. Ранее об этом сообщал Г.Г.Уильямс. Интерес представляют изменения электролитного обмена у экспериментальных гипертензивных животных (крыс). По сообщению С.Н.Орлова, у крыс наследственной гипертензивной линии отмечается ускоренный обмен одновалентных ионов. Повышенная проницаемость для этих ионов, связанная с изменениями активности ионных переносчиков, была найдена в системах Na-Na, Na-H противотранспорта и Na-K, Na-Cl-котранспорта [8, 27, 29] и показано, что котранспорт Na-K-Cl при АГ аномален изначально. Эта система, обеспечивающая трансмембранное перемещение ионов Na, сцеплена с движением одного или большего числа ионов и влияет на Na-Ca-обменник, т.е. может способствовать накоплению Ca в гладкомышечных клетках [18]. Имеется большое число наблюдений, указывающих, что у крыс с наследственной АГ и у больных с ГБ внутриклеточная концентрация Ca выше, чем в норме [5, 14], хотя есть работы, оспаривающие это [11]. Нарушения трансмембранных ионных токов ослабляют способность плазматической мембраны и мембран внутриклеточных органелл удерживать ионы Ca, которые переходят в миоплазму. Эта ненормальность распространяется на Ca-Mg-АТФ-азный насос, кальциевые каналы, уже упоминавшийся Na-Ca-обменник, кальмодулин.

Объектом пристального внимания в последнее время стал магний плазмы [2, 6, 12, 21, 23]. Являясь кофактором более чем 300 энзимок комплексов [3] и физиологическим антагонистом Ca [24], этот ион играет важную роль в регуляции АД и контрактной функции миокарда. О выраженном гипотензивном эффекте магния пишут в [4]. Электролитный фон, формирующий АГ, имеет отличия от нормального и уже содержит в себе предпосылки для дисфункции сердечно-сосудистой системы.

Электролитные нарушения значимы в патогенезе ишемического повреждения миокарда [2, 9, 26]. Возбуждение кардиомиоцитов связано с функционированием 3-х видов каналов клеточной мембраны: 1 – быстрых, или Na<sup>+</sup>-каналов, обладающих коротким периодом активации, во время которых происходит ток натрия в клетку; 2 – медленных, имеющих более длительный период активации и обуславливающих вход кальция; 3 – каналов, имеющих промежуточное время активации и определяющих вход магния [7]. Ионы Ca играют решающую роль в механизмах сокращения и расслабления сердечной мышцы, передаче нервного возбуждения и метаболизма в миокарде [22, 35]. Исследования, касающиеся обмена Ca у больных ИМ, немного, и результаты их противоречивы. Многие отмечают гипокальциемию при ИМ. Ljunghall S. et al., исследуя содержание кальция в плазме крови на протяжении 3 суток ИМ не нашел никаких изменений. Нгуен Тхи Тинь констатировал снижение Ca в плазме в острый период ИМ и повышение на 20–24 день. Т.А.Дмитрук объясняет снижение плазменного Ca отложением солей Ca в зоне инфаркта и вокруг нее. Выраженная гипокальциемия имеется при тяжелом

\* Медицинский университет (кафедра патофизиологии), Институт физиологии СО РАМН (лаборатория патофизиологии), Новосибирск

течении ИМ. При острой ишемии миокарда потребность сердца в Са значительно увеличивается, что стимулирует транспорт этих ионов в сердечную мышцу. Увеличение уровня свободного Са в цитоплазме ведет к его усилению «закачиванию» в митохондрии, где он накапливается в виде преципитата, связанного с неорганическим фосфором. При этом мембранный потенциал митохондрий расходуется на транспорт Са в ущерб синтезу АТФ, что определяет тяжесть повреждения кардиомиоцитов (КМЦ). Т.к. транспорт Са в митохондрии идет вместе с водой, это ведет к сильному набуханию органелл, вплоть до их деструкции. Рост уровня Са в клетке может служить причиной гибели ишемизированных КМЦ. Перегрузка клетки Са ведет к реорганизации и дестабилизации фосфолипидного слоя клеточной мембраны. Снижение мембранного потенциала, амплитуды потенциала действия приводят при ИМ к быстрому росту уровня экстрацеллюлярного калия и развитию вне- и внутриклеточного ацидоза [11], что компенсаторно усиливает передвижение Са в СПР. Состояние блокирования катионных насосов с нарушением выхода Са из СПР обусловлено низким содержанием калия и высоким – Са в миокарде. При ишемии миокарда ингибируется активность  $Na^+/Ca^{2+}$  насоса, что считается основным патогенетическим фактором в перегрузке КМЦ кальцием [31].

В первые сутки ИМ отмечается снижение внутриклеточного калия в миокарде с одновременным повышением натрия, что приводит к изменению электрофизиологических свойств клетки [16, 22]. В [36] приводят данные о стимулирующем эффекте глюкокортикоидов на транспорт калия в КМЦ желудочков, что надо учитывать при оценке электролитного статуса при ИМ. Данные по содержанию электролитов в плазме крови при ИМ весьма противоречивы: одни утверждают, что калий повышается, другие же считают, что калий остается в пределах нормы, третьи – что снижение калия в плазме. Гипокалиемия считается неблагоприятным фактором в развитии таких нарушений ритма, как фибрилляция желудочков и внезапной сердечной смерти [11, 13]. Гиперкалиемия может снижать мембранный потенциал КМЦ, вызывая нарушения проводимости вплоть до остановки сердца.

Снижение внутриклеточного магния имеет небольшой инотропный эффект, но обмен магния на ионы Са приводит к снижению связывания Са в СПР и возникновению аритмий [38]. При этом определяется четкая взаимосвязь изменений уровня магния с содержанием калия в плазме. В работе [16] считают, что снижение концентрации магния в плазме часто ассоциируется с коронарнораспазмом. Дефицит магния в организме ведет к потере Са и калия, не корригируемым их введением извне, и способствует возникновению аритмий, связанных с нарушением реполяризации и появлением последеполяризации. Он отмечает тесную связь между коэффициентом  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  и частотой ИМ.

Перегрузка миокарда Са наблюдается и у нормо- и у гипертензивных животных, определяя развитие гибернации и стэндинга миокарда, более выраженных у крыс НИСАГ (с наследственной, индуцированной стрессом артериальной гипертензией) [15]. Электролитный обмен у интактных нормо- и гипертензивных крыс отличается повышением плазменно-лимфатического индекса магния и снижения аналогичного показателя других электролитов, что говорит о вовлеченности в формирование гипертензивного статуса лимфатической системы. Сочетание относительной гипокалиемии и внутриклеточного дефицита магния у гипертензивных крыс составляют основу «функциональной дефрагментации миокарда» и его «электрической нестабильности» в динамике ЭИМ, что проявляется нарушениями проводимости в виде АВ-блокад, экстрасистолиями и альтернативой ритма. Нарушения электролитного обмена при АГ и ИМ представлены широкой палитрой изменений, не поддающихся однозначной оценке.

#### Литература

1. Гогин Е.Е. // Consilium med.– 2004.– № 5.– С. 324–330.
2. Громова О.А. // Тер. архив.– 2004.– № 10.– С. 58–62.
3. Веретенина О.А. Нарушения обмена биометаллов при острым инфаркте миокарда и методы их коррекции: автореф. дис... канд. мед. наук.– Новосибирск, 2004.– 14 с.
4. Вилковисский Ф.А.и др. // ТОП-медицина.– 1996.– № 4.– С. 12–16.
5. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь.– СПб.: СОТИС, 1995.– 311 с.
6. Левина О.И. // Артер. гипертенз.– 2004.– № 1.– С. 25–28.

7. Каченко Б.И. Основы физиологии человека.– СПб.: Международный фонд истории науки, 1994.– Т. 1.– 566 с.
8. Постнов Ю.В. // Кардиол.– 1993.– Т. 33, № 8.– С. 7–15.
9. Сазонтова Т.Г. и др. // Бюл. exper. биол. мед.– 1994.– № 2.– С. 130–135.
10. Струкс И. // Сиб. мед. журн.– 2002.– № 1-2.– С. 78–87.
11. Туттов В.Н. // Клин. лаб. диагн.– 1996.– № 3.– С. 3–7.
12. Шилов А.М. // ТОП-медицина.– 2001.– №3.– С. 31–33.
13. Шляхто Е.В. и др. // Кардиоваск. тер. и профилактик.– 2004.– № 3, Ч. 1.– С. 36–48.
14. Якобсон Г.С. // Биол. exper. биол. и мед.– 2003.– № 11.– С. 500–504.
15. Якобсон М.Г. Особенности эндокринно-метаболического профиля в динамике инфаркта миокарда на фоне артериальной гипертензии: Автореф. дис... докт. мед. наук.– Новосибирск, 2000.– 48 с.
16. Altura B.M., Altura B.T. // Magnesium and Trace Elem.– 1991-1992.– Vol. 10, № 2–4.– P. 182–192.
17. Bukoski R.D. et al. // J. Hypertens.– 1994.– Vol. 12, № 1.– P. 15–21.
18. Buljubasic N. et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol.– 1994.– Vol. 72, №3.– P. 189–198.
19. Cappuccio T.P. // J. Nefrol.– 2000.– Vol. 13, № 3.– P. 169.
20. Drab M. et al. // Clin. and Exp. Hypertens.– 1993.– Vol. 15, № 4.– P. 739.
21. Elin R.J. // Am. J. Clin. Pathol.– 1994.– № 5.– P. 616–622.
22. Godfraind T. // Pharmacol. Therapeutics.– 1994.– Vol. 64, № 1.– P. 37–75.
23. Golf S. // Magn. Bull.– 1994.– Vol. 16, № 1.– P. 12–18.
24. Graeff R.M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Comm.– 1995.– Vol. 206, № 2.– P. 786–791.
25. Haddock P.S. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol.– 1995.– Vol. 27, № 5.– P. 1185–1194.
26. Higham P.D. et al. // Quart. J. Med.– 1993.– № 9.– P. 609.
27. G. Hoffmann et al. // Am. J. Physiol.– 1995.– № 1.– С. 14.
28. Ishibashi, K. et al. // Clin. Nephrol.– 1994.– № 6.– P. 376.
29. Kaibara M. et al. // Circul. Res.– 1994.– № 6.– P. 1121.
30. Kedzierska K. et al. // Biol. Trase Elem. Res.– 2005.– № 1.– P. 21–32.
31. Levitsky D.O. et al. // J. Biol. Chem.– 1994.– Vol. 269, № 36.– P. 22847–22852.
32. Li Y.L., He R.R. // Acta Pharmacol. Sinica.– 1995.– Vol. 16, № 1.– P. 42–46.
33. Nakamura M. et al. // Am. J. Med. Sci.– 1994.– Vol. 307, Suppl. 1.– S. 138–141.
34. Strazzullo P., Mancini M. // Am. J. Med. Sci.– 1994.– Vol. 307, Suppl. 1.– S.102–106.
35. Szabo B. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 1994.– Vol. 5, № 11.– P. 933–944.
36. Takimoto K., Levitan E.S. // Circul. Res.– 1994.– Vol. 75, № 6.– P. 1006–1013.
37. Wehling M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 1994.– Vol. 204, № 2.– P. 475–481.
38. Whang R. et al. // Ann. Pharmacother.– 1994.– Vol. 28, № 2.– P. 220–226.

УДК 616-005.4

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Н.А.БУЛАНОВА\*, Г.Г.ИВАНОВ\*\*, В.В.ПОПОВ\*\*\*

Появляются работы, посвященные изучению возможности ЭКГ ВР для диагностики электрической нестабильности миокарда предсердий. Поздние потенциалы предсердий (ППП) отражают наличие замедленной фрагментированной деполяризации предсердий и являются маркерами анатомоэлектрофизиологического субстрата фибрилляции предсердий (ФП), развивающейся по механизму re-entry [1–5] При обычном ЭКГ-исследовании с усилением 1 мВ=10 мм часть волны Р, амплитуда которой <1 мм (<100 мкВ), скрывается в изоэлектрической линии. Метод ЭКГ ВР (высокого разрешения) повышает информативность ЭКГ-

\* ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, кафедра скорой медицинской помощи и интенсивной терапии Москва, РФ  
 \*\* ИМА им. И.М. Сеченова  
 \*\*\* Московский государственный медико-стоматологический университет; Минздравсоцразвития РФ, кафедра терапии № 1 ФПДО, Москва, РФ

диагностики, регистрируя замедленное проведение, даже если оно имеется на ограниченных участках предсердий [5].

В начале 1990-х годов Fukunami M. и соавт. [1] показали возможность успешного использования метода ЭКГ ВР в идентификации пациентов с риском развития фибрилляции предсердий. В подавляющем числе исследований средние значения характеристик Р зубца ЭКГ ВР больных с документированными пароксизмами ФП сравнивали с показателями, полученными в группе лиц, не имевших нарушений сердечного ритма в анамнезе, сопоставимых по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям.

У больных с пароксизмами ФП в анамнезе, часто имеется увеличение фильтрованного зубца Р и снижение амплитуды его конечной части, а для большинства пациентов контрольных групп характерны меньшая ширина зубца Р и более высокая амплитуда его последних 20 мс. При пароксизмах ФП в анамнезе в небольшом количестве наблюдались высокоамплитудные Р зубцы. У лиц контрольных групп, не имевших нарушений ритма в анамнезе, регистрировались расширенные зубцы Р с низкоамплитудной конечной частью. Выделены различные типы зубцов Р ЭКГ ВР, имеющиеся у больных с пароксизмами ФП: низкоамплитудный и с высокой амплитудой его последних 20 мс [5].

Предположим, что средние значения показателей ЭКГ ВР могут различаться у больных с пароксизмами ФП и трепетаниями предсердий (ТП). Если такие различия есть, то, т.к. у ряда лиц с пароксизмами ФП наблюдаются эпизоды ТП, возможно, это объяснило бы наличие высокоамплитудных зубцов Р, в большем или меньшем количестве наблюдаемых практически в любой выборке больных с пароксизмами ФП. Так как увеличение размеров предсердий является анатомическим фактором риска развития ФП, мы также оценивали средние размеры левого и правого предсердий у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ТП.

**Материал и методы.** Обследовано 20 лиц, госпитализированных бригадами скорой медицинской помощи в отделение кардиореанимации стационара. В 9 случаях причиной госпитализации было развитие пароксизма ФП, в 11 случаях – ТП. Все обследования велись во время госпитализации. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл.1), основные заболевания и факторы, провоцирующие развитие пароксизмов фибрилляции или ТП см. в табл.2.

Таблица 1

Характеристика сравниваемых групп по полу и возрасту

Показатель	ФП	ТП
Число наблюдений	9	11
Средний возраст, лет	49,33±12,67 (от 36 до 72)	53,67±9,0 (от 38 до 71)
Пол	7 мужчин	9 мужчин

Все пациенты получали аспирин, β-блокаторы (атенолол до 50 мг/сут.). Больные с артериальной гипертензией получали препараты из групп ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, все пациенты с ИБС принимали нитраты.

Таблица 2

Основные заболевания и факторы, провоцирующие развитие пароксизмов фибрилляции или ТП у обследованных

ФП	ТП
Ревматизм – 3 (из них митральный стеноз – 2)	ИБС, стенокардия напряжения II-III ФК. Гипертонич. болезнь II – 2
ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II – 1	ИБС, постинфарктный кардиосклероз - 2
Гипертоническая болезнь II – 3	Гипертонич. болезнь II – 5 (в 2 случаях провоцирующим фактором было злоупотребление алкоголем)
Гипертоническая болезнь II. Относительная недостаточность митрального клапана – 2	На фоне злоупотребления алкоголем – 2

**Эхокардиография.** УЗИ сердца (ЭхоКГ) в сочетании с доплер-кардиографией в импульсном, постоянно-волновом режиме и с цветным картированием велось по стандартной методике на аппарате «Logic-400» компании «General Electric». Измеряли площадь, верхнее-нижний и среднелатеральный размеры правого и левого предсердий из верхушечной 4-камерной позиции, пара-

стернальный размер левого предсердия в левой парастернальной продольной позиции по длинной оси левого желудочка.

**ЭКГ ВР.** Для регистрации ЭКГ ВР использовали ЭКГ-систему производства российско-шведского предприятия «Геолинк», программные средства, разработанные в Лаборатории новых технологий ФФМ МГУ. Сигналы трех ортогональных отведений по Франку (X, Y, Z) усреднялись с использованием Р-триггерного режима. Усредняли ~300 кардиоциклов для каждого пациента, уровень шума ≤0.7 мкВ. Анализировали показатели: продолжительность нефилтрованного зубца Р в каждом ортогональном отведении отдельно (РХ, РY, РZ) и максимальную продолжительность нефилтрованного Р (Рmax) от наиболее раннего начала Р до наиболее позднего окончания Р в отведениях X, Y, Z; продолжительность фильтрованного Р зубца (FiP).

Из амплитудных показателей оценивались общая амплитуда фильтрованного Р зубца (Total P, мкВ), амплитуда последних 20 мс фильтрованного Р зубца (Last20, мкВ) и отношение Total P/Last20. Статобработка результатов велась с помощью программы «Statistica for Windows», с применением непараметрических методов, критерия t Стьюдента для несвязанных выборок.

**Результаты.** По данным ЭхоКГ, у 3 пациентов с пароксизмальной формой ФП наблюдалось увеличение полостей левого и правого предсердий, у 2 – увеличение полости левого предсердия и у 4 – размеры предсердий были в пределах нормы. В группе больных пароксизмальной формой ТП увеличение полостей правого и левого предсердий было выявлено в 3 случаях, в еще 3 случаях было изолированное увеличение полости правого предсердия. У 5 лиц размеры предсердий не превышали границы нормальных значений, но у 2 из них размеры правого предсердия превышали размеры левого предсердия и были приближены к верхней границе нормы. У пациентов с пароксизмальной формой ТП выявлено статистически достоверное увеличение средних значений площади и верхне-нижнего размера правого предсердия по сравнению с теми же показателями в группе с ФП (табл.3).

Таблица 3

Средние значения размеров и площадей левого и правого предсердий

Показатель	ФП	ТП	p
Переднезадний размер ЛП, см	3,92±0,71 5,07 – 3,08	3,84±0,55 4,42 – 2,88	>0.05
Верхне-нижний размер ЛП, см	5,27±1,10 6,88 – 3,32	4,82±1,21 6,82 – 3,60	>0.05
Среднелатеральный размер ЛП, см	4,12±0,91 6,20 – 3,09	3,66±0,81 4,90 – 2,62	>0.05
Площадь ЛП, см <sup>2</sup>	19,81±6,58 33,30 – 9,94	16,18±7,07 26,12 – 9,66	>0.05
Верхне-нижний размер ПП, см	4,51±0,71 5,92 – 3,51	5,24±0,56 6,08 – 4,60	0.006
Среднелатеральный размер ПП, см	3,54±0,51 4,17 – 2,75	4,19±0,44 4,84 – 3,45	>0.05
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	14,59±3,14 18,75 – 10,00	19,36±3,45 24,26-14,55	0.014

Данные представлены в виде M±SD, а также максимальных и минимальных значений в группе

Средние значения временных показателей ЭКГ ВР: продолжительности нефилтрованного зубца Р в каждом ортогональном отведении, максимальной длительности Р зубца в ортогональных отведениях и длительности фильтрованного Р зубца почти не различались у больных (табл.4). Наибольшая длительность нефилтрованного Р зубца в 3 ортогональных отведениях выявлена в отведениях Y и Z у лиц с пароксизмальной формой ФП и у обследованных с пароксизмальной формой ТП.

Таблица 4

Средние значения временных показателей ЭКГ ВР

Показатель	ФП	ТП
РХ, мс	106,33±9,50 117-90	109,44±11,14 123-89
РY, мс	110,56±12,39 128-90	117,22±11,87 129-96
РZ, мс	111,33±12,47 129-91	115,56±12,91 129-96
Рmax, мс	113,22±12,26 129-91	119,56±11,80 129-96
FiP, мс	118,11±13,51 138-102	121,90±11,68 140-106

p>0.01

Статистически достоверное увеличение показателей общей амплитуды фильтрованного зубца Р определялось у пациентов с ТП (5,56±1,65) по отношению к средним значениям в группе с ФП (3,97±1,62, p = 0.06, табл. 5).

Таблица 5

Средние значения амплитудных показателей ЭКГ ВР

Показатель	ФП	ТП
Total P, мкВ	3,97±1,62 6,7 – 1,9	5,56±1,65* 8,7 – 3,0
Total P/Last20	2,60±2,09 7,2 – 0,8	2,75± 1,49 6,4 – 1,4
Last20, мкВ	2,2±1,44 4,5 – 0,4	2,86±1,84 6,4 – 1,3

\* p = 0.06, в остальных случаях p > 0.01, данные представлены в виде M±SD, а также максимальных и минимальных значений в группе

В группе лиц с пароксизмальной формой ТП шло статистически достоверное увеличение общей амплитуды фильтрованного зубца Р, увеличение площади правого предсердия и увеличение верхненижнего размера правого предсердия по сравнению с данными, полученными в группе с пароксизмальной формой ФП.

В 90-е годы произошло более четкое разделение ФП и ТП. При фибрилляции чаще «аритмогенным» является левое предсердие, где возникают несколько кругов micro-re-entry [6, 7]. ФП – это несколько волн (обычно их >4) возбуждения (re-entry), которые движутся хаотично и не имеют никакой стабильной траектории, то есть при своём движении они захватывают любой участок миокарда, который уже вышел из состояния рефрактерности и готов возбудиться. Волны периодически сливаются друг с другом, затем вновь распадаются на дочерние. Для того чтобы было множество волн re-entry – необходимо множество участков однонаправленной блокады и еще множество участков ускоренного проведения. Предпосылкой существования ФП является электрическое разобщение (дисперсия) электрически единого предсердного миокарда (у здорового человека) на участки с большей или меньшей рефрактерностью, быстрой или медленной проводимостью. По нашим данным, в группе больных с ФП из 9 человек, у 5 наблюдалось увеличение полости левого предсердия.

Увеличение левого предсердия приводит к характерным измерениям показателей ЭКГ ВР зубца Р: к увеличению фильтрованного зубца Р и снижению амплитуды его конечной части [3–4, 8]. Т.е. изменения параметров ЭКГ ВР у лиц, не имевших нарушений сердечного ритма в анамнезе, но с увеличенным левым предсердием, и у больных с документированными пароксизмами ФП происходят в одном направлении, но степень выраженности их у пациентов с ФП более значительна [4, 8]. С возрастом происходит увеличение левого предсердия у здоровых и у больных с пароксизмами ФП. Также выявлена положительная корреляционная зависимость длительности фильтрованного зубца Р и возраста у здоровых лиц [9]. Регистрация расширенных зубцов Р с низкоамплитудной конечной частью, у лиц, не имевших нарушений ритма в анамнезе, возможно, объясняется увеличением левого предсердия в более старших возрастных группах.

ТП, наоборот, обычно возникает в задненижних отделах правого предсердия [10–11]. Трепетание предсердий по электрофизиологическому механизму – это единственная волна возбуждения (re-entry), которая движется по замкнутой траектории. Траектория имеет анатомическую предопределённость, то есть проходит по конкретным анатомическим образованиям (мышечным предсердным мостикам), ограниченными электрически инертными тканями (фиброзное кольцо митрального или трикуспидального клапана, устья полых или лёгочных вен, ушки правого или левого предсердия, хирургический рубец или заплатка). Причина для возникновения ТП – единственное место предсердного миокарда, где идет замедление внутрипредсердного проведения с формированием однонаправленного блока и инициированием волны re-entry. Раз имеется топографическая предопределённость (анатомический субстрат), траектория волны ТП постоянна, т.е. она движется по одному и тому же пути (никуда не сворачивая) с постоянной скоростью. У 6 из 11 произвольно выбранных пациентов с пароксизмами ТП, потребовавшими госпитализации, наблюдалось увеличение полости правого предсердия. Еще у 2 больных этой группы размеры правого предсердия превышали размеры левого предсердия и приближены к верхней границе нормы. У лиц с изолированным увеличением

полости правого предсердия выявляется тенденция к росту амплитудных значений фильтрованного зубца Р ЭКГ ВР [8]. Выявлено статистически достоверное увеличение показателей общей амплитуды фильтрованного зубца Р у лиц с ТП по отношению к средним значениям в группе с ФП.

**Выводы.** Нами было выявлено увеличение амплитуды фильтрованного зубца Р у больных с пароксизмами ТП и увеличение размеров правого предсердия в этой группе пациентов. Возможно, что высокая амплитуда зубцов Р, наблюдаемая в некоторых случаях у пациентов с пароксизмами ФП обусловлена присутствием наряду с ФП эпизодов ТП.

Литература

1. Fukunami M. et al. //Circulation.– 1991.– Vol. 83.– P. 162.
2. Gondo N. et al. // Am. J. Cardiol.– 1995.– Vol.75.– P. 93.
3. Ogawa H. et al. // Japan Circul. J.– 1989.– Vol.53.– 490 p.
4. Stafford P.J. et al. // Am. J. Cardiol.–1991.– Vol.68.– P.751.
5. Иванов Г.Г. и др. // Кардиол.–1996.– Vol.35, № 11.– P.43.
6. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика).– СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.– 176 с.
7. Кушаковский М.С. // Вест. аритмол.– 1995.– № 5.– С. 5–9.
8. Истомина Т.А. и др.// Кардиология.– 2000.– №4.– С. 26.
9. Michelucci A. et al.// PACE.– 1996.– Vol.19.– P.758–766.
10. Зубрин Ю.В., Яковлев В.А. // Вест. аритмол.– 1993.– №5.– С. 57–60.
11. Waldo A.L.// Cardiology in review.– 1993.– №1.– P. 16–23.

УДК 616.132.2-008.64-089.28:616.12-005.4-089.844-089.168

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЦИДИВ СТЕНОКАРДИИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Э.В. АРУТЮНОВ,\* С.Е. БОБЫРЕВ,\*\* В.В. ЕВСЮКОВ,\*\*\*  
В.Г. СЕЙДИДОВ,\*\*\* А.Я. ФИСУН#, И.В. ЛЮБЧУК\*

**Введение.** Начало хирургическому лечению ИБС было положено румынским профессором Томой Ионеску, выполнившим в 1916 г. для лечения стенокардии симпатэктомию. Демихов В.В. впервые выполнил в 1953 г. операцию прямой реваскуляризации миокарда посредством маммарокоронарного шунтирования. В 1962 г. Sabiston D. выполнил аортокоронарное шунтирование (АКШ), а в 1964 г. Колосовым В.И. была выполнена операция реваскуляризации миокарда путем маммарокоронарного шунтирования. Принятая сейчас во всем мире техника АКШ, обеспечивающая восстановление адекватного коронарного кровотока, была предложена Favaloro R. в 1968 г. [11, 13]. Коронарное шунтирование превратилось в распространенное вмешательство при ИБС, рефрактерной к медикаментозной терапии. Увеличившееся число прооперированных диктует необходимость тщательного изучения отдаленных результатов операций [14–17].

Если до 1995 г. АКШ выполнялось чаще с помощью аутовенозных трансплантатов, то в настоящее время большинству больных имплантируется как минимум 1 маммарный шунт. Маммарная артерия в меньшей степени подвержена атеросклеротическим изменениям, что значительно улучшает показатели выживаемости и качество жизни пациентов в отдаленном периоде после операции [6, 18]. АКШ является средством выбора для большой группы пациентов, однако позитивный эффект операции является временным, и оптимизм внушают лишь первые 5–7 лет после вмешательства. Прогрессивное ухудшение состояния пациентов, обусловленное нарастанием окклюзирующего процесса в шунтах и коронарных артериях, требует выявления факторов, влияющих на результаты шунтирования и определяет поиск воздействия на них [6, 7, 10].

**Цель работы** – сравнение отдаленных результатов АКШ и консервативного лечения, оценка влияния дислипидемии, диабета, характера гипогликемической терапии, артериальной гипер-

\* Военно-морской клинический госпиталь ТОФ, Владивосток  
\*\* Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова  
\*\*\* Владивостокский государственный медицинский университет  
# Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

тензии, повышения уровня маркеров системного воспаления на рецидив стенокардии после операции, выявление факторов, способствующих рецидиву стенокардии в отдаленном периоде.

**Материал и методы.** На базе кардиологического отделения, отделения для лечения больных инфарктом миокарда военно-морского клинического госпиталя ТОФ г. Владивосток, кардиологического отделения военно-морского госпиталя г. Петропавловск-Камчатский в 1989–2005 гг. было обследовано и подготовлено к эндоваскулярному лечению 1292 больных. Коронарография выполнена в центральных лечебных учреждениях Вооруженных Сил РФ (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 3-ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 32-й ЦВМКГ, ВМедА им. С.М. Кирова), а также во Всероссийском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ, научном центре сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. А.А. Бакулева, 15-ой городской клинической больнице г. Москвы, НИИ кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, по результатам которой 1078 пациентам выполнено АКШ в условиях холодной медикаментозной кардиopleгии и искусственного кровообращения с использованием микрохирургической техники. 168 пациентов отказались от предложенного оперативного вмешательства, лечились только консервативно и составили контрольную группу; 46 пациентам оперативная реваскуляризация миокарда не выполнялась в связи с диффузным характером поражения коронарных артерий. Все пациенты были мужчины. Средний возраст – 55,2±12,4 года.

Следует отметить, что данное исследование анализирует отдаленные результаты коронарного шунтирования, выполненного не в рамках одного лечебного учреждения (или одной операционной бригады), а в разных лечебных учреждениях Центральной региона РФ и у пациентов обширной территории – Приморского края и Камчатки, что в большей степени соответствует реальной ситуации для отдаленных регионов. В течение первого года (12±3,9 мес.) после операции было обследовано 1009 больных, в эти же сроки было обследовано 152 пациента, лечившихся консервативно. Через 5 лет (60±7,2 мес.) после АКШ было обследовано 793 пациента, в этот же период был обследован 81 пациент, лечившийся консервативно.

**Методика анализа результатов исследования.** Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ . Выживаемость больных оценивали по методу Каплана – Мейера. Все статрасчеты выполнены с помощью пакета статанализа Analysis ToolPak-VBA, входящего в состав надстроек электронной таблицы Microsoft Excel 2000.

**Результаты исследования.** До АКШ пациенты имели в основном III-IV функциональный класс (ФК) стенокардии – 74,2% и были статистически сопоставимы с группой больных, получавшей только консервативное лечение. I-II ФК стенокардии наблюдался у 20,2% больных, без приступов стенокардии было 5,6%. Через 1 месяц после АКШ у подавляющего большинства больных отсутствовали симптомы стенокардии – 74,8%, стенокардия I-II ФК – у 18,8%, стенокардия III-IV ФК – у 6,4%. В группе больных консервативного лечения на стационарном этапе большая часть имела стенокардию высокого функционального класса, ангинозные боли полностью прекратились лишь у 10,2% пациентов, стенокардия I-II ФК была у 33,4%, III-IV ФК – у 56,4% больных.

Через 1 год после АКШ у пациентов разрешились послеоперационные осложнения, исчезли боли в области послеоперационной раны, астения, послеоперационная энцефалопатия и депрессия, что позволило более объективно оценить результаты операции. По сравнению с госпитальным периодом, через 1 год после АКШ результаты операции ухудшились, отмечалось достоверное уменьшение числа больных без симптомов стенокардии с 74,8% до 48,9%, рост числа больных, имеющих стенокардию I-II ФК с 18,8% до 38,1%, со стенокардией III-IV ФК – с 6,4% до 13,0% ( $p < 0,05$ ). В эти сроки перенес инфаркт миокарда 2,1% больной, умерло от коронарных инцидентов 0,9% больных.

По сравнению с результатами годичного наблюдения (рис. 1), через 5 лет после АКШ отмечалось достоверное уменьшение числа больных, не имевших симптомов стенокардии, с 48,9% до 25,7%, увеличение числа больных, имеющих стенокардию I-II ФК, с 38,1% до 52,1%, а больных III-IV ФК с 13,0% до 22,2% ( $p < 0,05$ ). Через 5 лет после операции произошло почти двукратное увеличение числа больных, имеющих стенокардию. Через 5

лет после операции по сравнению с годичными результатами велоэргометрической пробы увеличилось число больных с низким порогом нагрузки (с 10,1% до 21,4%) и уменьшилось число больных с высоким порогом нагрузки (с 49,5% до 24,2%) ( $p < 0,05$ ). Пороговая мощность нагрузки в этот период снизилась с 132,7±10,6 Вт до 114,6±11,3 Вт, и двойное произведение также снизилось с 254,2±19,7 до 212,4±17,7 у.е. ( $p < 0,05$ ).

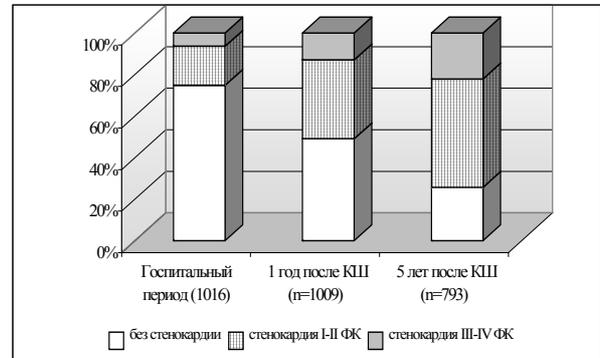


Рис. 1. Клинические проявления ИБС в течение 5 лет после всех видов коронарного шунтирования

Мы изучили объемные показатели и сократимость миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в течение 5 лет после АКШ. Если через 1 год после АКШ по сравнению с дооперационным периодом происходило достоверное уменьшение конечного систолического объема с 187,8±16,2 мл до 170,4±16,3 мл, конечного систолического объема – с 95,9±8,9 мл до 74,8±6,9 мл, и это сопровождалось ростом общей сократимости ЛЖ с 49,1±3,7% до 55,6±4,8% ( $p < 0,05$ ), то через 5 лет после АКШ, по сравнению с годичными результатами, произошло ухудшение объемных показателей и сократимости миокарда. Конечный систолический объем увеличился с 170,4±16,3 мл до 182,3±17,3 мл, конечный систолический объем – с 74,8±6,9 мл до 91,4±8,4 мл, фракция выброса левого желудочка снизилась с 55,6±4,8% до 51,4±5,1%, и различия с дооперационным периодом стали недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Консервативное лечение ИБС имеет многолетнюю историю. АКШ применяется последние десятилетия при высоком функциональном классе стенокардии и безуспешности медикаментозного лечения. Так как в отдаленном периоде результаты АКШ значительно ухудшаются, представляет интерес сравнение отдаленных результатов консервативного и оперативного лечения, оценка антиангинальной эффективности, толерантности к нагрузке и смертности. Через 5 лет после АКШ 25,7% больных были свободны от стенокардии (рис 2), а при медикаментозном лечении только 2,5% не имели приступов стенокардии при привычной физической нагрузке ( $p < 0,01$ ). В группе консервативного лечения отмечалось значительное преобладание лиц с тяжелыми функциональными классами стенокардии (3-4 ФК) – 82,7% и 22,2% (АКШ,  $p < 0,05$ ), достоверное увеличение числа перенесенных инфарктов – 18,5% и 7,4% ( $p < 0,05$ ), повторных госпитализаций – 63,0% и 22,2% ( $p < 0,01$ ). Летальность за 5 лет в группе консервативного лечения также была значительно выше по сравнению с оперативным лечением – 33,9% и 9,4% ( $p < 0,05$ ).

Представляет значительный интерес оценка отдаленных результатов АКШ в зависимости от применяемого анастомоза. 1-ю группу больных составили 557 пациентов после венозного коронарного шунтирования. 2-ю группу – 236 пациентов после венозного шунтирования, которым был установлен наряду с венозными, еще и один артериальный шунт (рис 3). Если через 1 год после операции в обеих группах достоверных различий в рецидиве стенокардии не выявлено, то через 5 лет после операции в 1-й группе больных достоверно чаще наблюдалась стенокардия III-IV ФК 25,5% и 14,4% и меньше было пациентов без симптомов стенокардии 21,7% и 35,2% ( $p < 0,05$ ). Эти данные отражают большую «физиологичность» артериальных анастомозов. В тоже время число пациентов со стенокардией 1-2 функционального класса, частота инфаркта миокарда, повторная госпитализация, летальность, порог нагрузки, время нагрузки по данным ВЭМ, объемные показатели левого желудочка, локальная и общая сократимость миокарда в обеих группах достоверно не отлича-

лись. Это подтверждает то, что в течение 5 лет после коронарного шунтирования оба метода оперативной реваскуляризации миокарда достаточно эффективны.

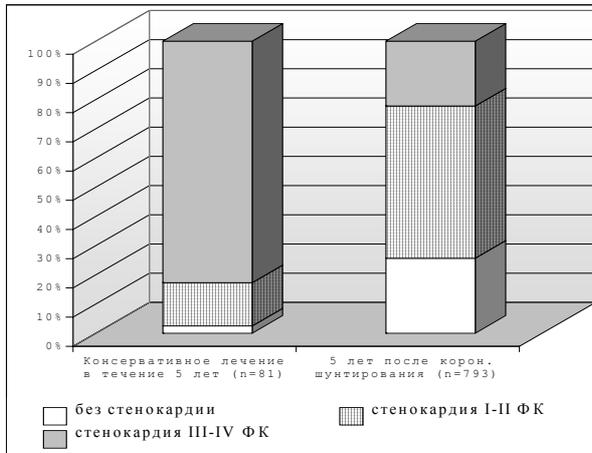


Рис. 2. Сравнение клинических проявлений ИБС в течение 5 лет

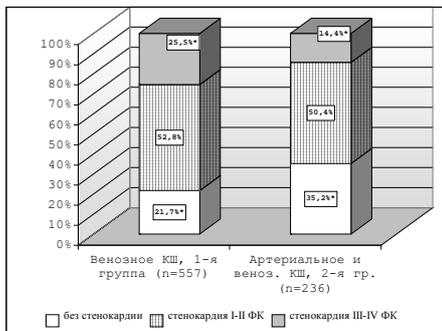


Рис. 3. Клинические проявления ИБС через 5 лет после коронарного шунтирования (\* – p<0,05)

Мы проанализировали влияние различных факторов (дислипидемии, системного воспаления, артериальной гипертензии, сахарного диабета, характера гипогликемической терапии) на рецидив стенокардии в отдаленном периоде после АКШ. В течение всего периода наблюдения липидный спектр был достаточно стабильным и существенно не менялся. Через год после АКШ с нормолипидемией было всего 9% больных, 54% – с гиперхолестеринемией, 33% – с комбинированной гиперлипидемией, 4% – с изолированной гипертриглицеридемией. Для интерпретации результатов и оценки влияния гиперхолестеринемии на рецидив коронарного синдрома в послеоперационном периоде, мы объединили больных в 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с уровнем холестерина  $\leq 6,4$  ммоль/л; во 2-ю –  $\geq 6,5$  ммоль/л. Через 1 год и 5 лет после АКШ число пациентов без симптомов стенокардии было больше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (p<0.05). Случаев возобновившейся тяжелой стенокардии III-IV ФК было больше во 2-й группе (p<0.05). При оценке влияния повышенного уровня холестерина низкой плотности (ХСНП) и липопротеида (а) – Лп (а) на результаты АКШ обнаружена зависимость между повышенным уровнем этих показателей липидного спектра и рецидивом стенокардии III-IV ФК через 1 год и 5 лет после операции. В нашем исследовании не выявлено достоверных различий между уровнем ТГ, ЛПВП и клиническими проявлениями ИБС в отдаленном периоде после АКШ.

При АКШ хирургическое вмешательство вызывает активацию местного и системного воспаления. Анализ влияния маркеров системного воспаления на течение ИБС у больных в отдаленном периоде после эндоваскулярного вмешательства проводили по оценке зависимости уровня С-реактивного белка, фибриногена, сиаловых кислот, лейкоцитоза, СОЭ на частоту рецидива стенокардии после операции. До операции и в раннем послеоперационном периоде биохимические факторы,

характеризующие активность воспаления, достоверно не различались в обеих группах. Через 1 год и 5 лет после АКШ идет рост уровня С-реактивного белка в группе больных с рецидивом стенокардии по сравнению больными без стенокардии (p<0.05). Это говорит о более выраженном системном воспалительном процессе в течение наблюдения в группе больных с рецидивом стенокардии.

Из всех пациентов, которым была выполнена оперативная реваскуляризация миокарда, сахарный диабет II типа наблюдался у 22% больных. Если через 1 год после операции не выявлено влияния сахарного диабета на частоту рецидива стенокардии, толерантность к нагрузке, частоту инфаркта, инсультов и летальность, то через 5 лет после КШ у пациентов без сахарного диабета отмечалась достоверно меньшая летальность – 6,7% и 19,5% (p<0.05), а также недостоверная тенденция к уменьшению частоты рецидива стенокардии, нефатального инфаркта и инсультов (p>0.05). При анализе отдаленных результатов АКШ в группе больных, страдающих сахарным диабетом и получающих пероральную и/или инсулинотерапию, через 1 год и 5 лет после операции ухудшаются клинические проявления ИБС. В группе пациентов без сахарного диабета уже через 1 год было больше больных без симптомов стенокардии – 51% и 32%, реже наблюдалась стенокардия III-IVФК – 11% и 26%, выше была толерантность к нагрузке –  $135 \pm 12,5$  Вт и  $95,8 \pm 11,6$  (p<0.05). Через 5 лет эта закономерность усилилась. Учитывая течение ИБС после АКШ у больных с сахарным диабетом, получающим гипогликемическую терапию, мы проанализировали отдаленные результаты коронарного шунтирования у пациентов, которым наряду с венозными анастомозами, установлен и один артериальный анастомоз из внутренней грудной артерии. При этом у них, по сравнению с группой больных без сахарного диабета, в течение 5 лет наблюдения не выявлено увеличения рецидива стенокардии и снижения толерантности к нагрузке. Поэтому при выполнении коронарного шунтирования пациентам, страдающим сахарным диабетом II типа II-III стадии и принимающим гипогликемическую терапию, предпочтение должно отдаваться артериальному анастомозу.

При анализе влияния артериальной гипертензии на клинические проявления ИБС в течение 5 лет наблюдения не обнаружено повышения рецидива стенокардии, летальности, частоты нефатального инфаркта, остро нарушения мозгового кровообращения и снижения толерантности к нагрузке (p>0.05). Это можно объяснить тем, что у подавляющего числа пациентов удалось достигнуть целевой уровень АД (<140/90) на фоне постоянного приема 2-компонентной гипотензивной терапии, состоящей из ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-адреноблокаторов. При этом 78% пациентов без артериальной гипертензии также постоянно принимали в малых дозах ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и бета-адреноблокаторы с целью замедления ремоделирования миокарда и прогрессирования сердечной недостаточности. В течение последних 15 лет имеется отчетливая тенденция в предпочтении хирургических методов лечения (аортокоронарное, маммаро-коронарное шунтирование, эндоваскулярное лечение) тяжелых форм ИБС над консервативным лечением [4, 11, 18]. Коронарное шунтирование предпочтительнее эндоваскулярного лечения в случае протяженного стеноза коронарной артерии более 20 мм, трехсосудистом поражении и поражении ствола левой коронарной артерии [1, 3, 12, 19]. При этом на первый план выходит проблема рецидива стенокардии после оперативной реваскуляризации миокарда и ухудшение отдаленных результатов [2, 5, 8, 9].

Мы проанализировали влияние дислипидемии, системного воспаления, артериальной гипертензии, сахарного диабета, характера гипогликемической терапии на рецидив стенокардии в отдаленном периоде после коронарного шунтирования. Обнаружено негативное влияние повышенного уровня общего холестерина, холестерина низкой плотности и липопротеида (а) и С-реактивного белка на рецидив стенокардии в отдаленном периоде после коронарного шунтирования. При этом не выявлено негативного влияния повышенного уровня триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, артериальной гипертензии на клинические проявления ИБС.

Если через 1 год после операции не выявлено негативного влияния сахарного диабета на клинические проявления ИБС, то через 5 лет после КШ у пациентов без сахарного диабета

отмечалась достоверно меньшая летальность. В группе больных с сахарным диабетом, получающих гипогликемическую пероральную и/или инсулинотерпию, уже через 1 год после операции выявлено уменьшение числа больных без стенокардии и рост числа больных со стенокардией III-IV ФК. При анализе отдаленных результатов операции у этой категории больных с артериальным анастомозом по сравнению с группой больных без сахарного диабета, не выявлено увеличения рецидива стенокардии и спада толерантности к нагрузке. Поэтому для пациентов с сахарным диабетом II типа II-III стадии предпочтительнее артериальный анастомоз.

Хирургическая реваскуляризация миокарда имеет преимущества перед консервативным лечением пациентов с высоким функциональным классом стенокардии. Обе группы к началу лечения были клинически сопоставимы, однако через 5 лет наблюдения 25,7% прооперированных пациентов не имели симптомов стенокардии, а 52,1% имели стенокардию I-II ФК, т.е. только 22,2% больных имели тяжелую стенокардию III-IV ФК. В то же время при современном многокомпонентном консервативном лечении удалось добиться асимптомного течения заболевания только у 2,5% больных, а тяжелая форма стенокардии III-IV ФК наблюдалась у 82,7%. Хирургическое лечение продемонстрировало более высокую антиангинальную эффективность. Оно существенно повышает толерантность к физической нагрузке и в течение ближайших лет достоверно повышает локальную и общую сократимость миокарда. В группе оперированных пациентов отмечалось более благоприятное клиническое течение и достоверное уменьшение числа перенесенных инфарктов, а также достоверно меньше число повторных госпитализаций.

Для сравнения отдаленных результатов консервативного и оперативного лечения особенно показательна 5-летняя летальность. При консервативном лечении она очень высока, почти треть больных за период наблюдения умерло (33,9%), и это объясняется наличием у большинства пациентов стенокардии III-IV ФК, при которой, по данным многих авторов, летальность составляет 6–15% в год [3, 5, 7–8]. В нашем исследовании при оперативном лечении она составляет всего 9,4% за 5 лет.

**Литература**

1. Абугов С.А. и др. // Кардиология.– 1998.– №8.– С.7–11.
2. Акчури Р.С. и др. // Хирургия.– 2001.– №1.– С. 12–17.
3. Акчури Р.С. и др. // Кардиология.– 1990.– №5.– С.37–40.
4. Араблинский А.В. // Клин. медицина.– 2001.– № 1.– С. 14.
5. Беленков Ю. Н. и др. // Кардиол.– 2002.– № 5.– С.42–47.
6. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии.– М.: Деново, 2000.– С.78–97.
7. Белов Ю.В. // Кардиология.– 1998.– №8.– С. 12–17.
8. Жбанов И.В., Шабалкин Б.В. // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия, 2000.– №1.– С.35–37.
9. Жбанов И.В., Шабалкин Б.В. // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия.– 2001.– № 2.– С.27–31.
10. Казакова И.Г. Сократительная функция левого желудочка, функциональное состояние и выживаемость больных ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после коронарного шунтирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– 2003.– С. 26–28.
11. Оганов Р.Г. // Кардиология.– 1999.– № 2.– С.4–10.
12. Сидельников А.В. Сравнительная оценка отдаленных результатов стентирования коронарных артерий провололочным стентом Crossflex и транслюминальной баллонной ангиопластики при ИБС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– М., 2002.– 27 с.
13. Соловьев Г.М. и др. // Прогресс и проблемы в диагностике и лечении заболеваний сердца и сосудов: Мат-лы юбил. конф., посвящ. 100-летию каф. фак. хирургии и фак. терапии Санкт-Петерб. гос. мед. ун-та им. И. П. Павлова.– 2000.– С.63.
14. Соловьев Г., Шаенко О. // Кардиол.– 1997.– № 4.– С.76.
15. Шабалкин Б.В. и др. // Кардиол.– 1985.– № 2.– С.39–43.
16. Шнейдер Ю.А. Аутоартериальное и аутовенозное шунтирование коронарных артерий при ишемической болезни сердца: Автореф. дис. д-ра мед. наук.– СПб.– 2003.– С.37.
17. Шнейдер Ю. А. // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия.– 2001.– № 2.– С.31–34.
18. Чазов Е.И. // Тер. архив.– 2000.– № 9.– С.5–9.
19. Geerling J. //Cell Therapy.– 2005.– №10.– P.28–30.

УДК618.179; 618.176

**ВЛИЯНИЕ КОАКСИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВЕГЕТАТИВНО-ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ.**

В.Р. МКРТЧЯН\*

**Введение.** В литературе имеется множество данных об эффективности транквилизаторов в лечении вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии (ВДМ) при патологическом климаксе [1–2]. Подчеркивается их влияние на патогенетические механизмы возникновения миокардиодистрофии. В то же время, нам не встретилось работ, посвященных эффективности антидепрессантов при этом состоянии, хотя известно, что в клинике врачи часто применяют в лечении данной категории больных антидепрессанты при отсутствии у больных явных признаков депрессивного синдрома. Выбор коаксила обусловлен тем, что он, являясь стимулятором обратного захвата серотонина нейронами коры и гиппокампа, относится к психотропным средствам первого ряда в наибольшей мере соответствует требованиям общемедицинской сети. Это минимальная выраженность нежелательных нейро- и соматотропных эффектов, ограниченность признаков поведенческой токсичности, минимальный тератогенный эффект. С другой стороны, к антидепрессантам не вырабатывается привыкание и зависимость, как это имеет место при применении транквилизаторов, столь широко используемых в лечении патологического климакса и, в частности, ВДМ.

**Цель работы** – изучение показателей центральной гемодинамики у больных ВДМ в менопаузе при климактерическом синдроме до и через десять дней после начала лечения коаксилом в дозе 12,5 мг 1 табл. 2 раза в день, что значительно ниже дозы, рекомендуемой при депрессиях; оценка механизма терапевтического действия коаксила у больных ВДМ.

**Материал и методы.** Коаксилом лечили 43 женщины с ВДМ в менопаузе с климактерическим синдромом без явных признаков депрессивного синдрома. Средний возраст составил 52,02 года. Диагноз ставился на основании тщательного обследования больных, анализа жалоб, данных анамнеза, ЭКГ-исследований, холтеровского суточного мониторирования ЭКГ, велоэргометрии, ЭхоКГ и показателей липидного обмена. Контроль центральной гемодинамики проводился методом тетраполярной грудной реографии по Kubicek в модификации Ю.Т. Пушкаря и соавторов. Исследование проводилось утром натощак до и через десять дней после начала лечения. Для записи реограммы использовали реоплетизмограф РПГ2-02 с применением стандартных металлических ленточных электродов. В качестве регистрирующего устройства применяли аппарат 6-NEK.

Таблица 1

**Показатели центральной гемодинамики до и после лечения коаксилом у всех больных без учета типа гемодинамики**

Показатель гемодинамики	До лечения		После лечения	
	N	M M±m	N	M±m
ЧСС	41	67.49 ±2.536	35	67.09±2.663
УОС (мл)	41	51.28±3.22	35	49.65±2.576
УИ (мл/м <sup>2</sup> )	41	28.2±1.677	35	27.51±1.356
МОК (л/мин.)	41	3.420±0.187	35	3.366±0.175
СИ (л/мин · м <sup>2</sup> )	41	1.884±0.0984	35	1.852±0.0952
Ср ГД (мм рт.ст.)	41	99.77±2.31	35	95.89±1.91
ОПСС (дин с <sup>-1</sup> см <sup>-5</sup> )	41	2739±264.1	35	2435±100.4

Расчет показателей центральной гемодинамики: ударного объема сердца (УОС), ударного индекса (УИ), минутного объема (МОК), сердечного индекса (СИ), среднего гемодинамического показателя (СрГД), общего периферического системного сопротивления (ОПСС) проводился по общепринятым формулам.

УОС рассчитывали по формуле, основанной на гетерогенной модели грудной клетки: УОС = 0,9·K·ρ·(Q<sup>2</sup>L)/ Z<sup>2</sup>·Ad·Tu, где Ad – амплитуда первой производной грудной реограммы (в Ом/с), Q – периметр грудной клетки (в см), измеренный на уровне четвертого межреберья и углов лопаток, L – расстояние между сетчатыми электродами напряжения (в сантиметрах), Tu – период изгнания крови (в секундах), Z – величина базового импе-

\* Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра клинической фармакологии и терапии

данса (в Омах),  $\rho$  – величина удельного сопротивления крови, равного в среднем 150 омсм, 0,9 – поправочный коэффициент, обусловленный особенностью положения электродов, K – размерный коэффициент, который определяется по номограмме, разработанной исходя из статистических измерений межэлектродного расстояния (L) и периметра грудной клетки (Q). При конкретном расчете УОС величину K подбирали в соответствии с реальным периметром грудной клетки пациента. МОК определяли по формуле:  $МОК = УОС \cdot ЧСС$  (в л/мин.), где ЧСС – частота сердечных сокращений. УИ определяли в мл/м<sup>2</sup> по формуле:  $УИ = УОС / \text{площадь тела}$ , СИ – в л/м<sup>2</sup> по формуле:  $СИ = МОК / \text{площадь тела}$ . Ср ГД определяли в мм рт. ст. по формуле:  $СрГД = \text{диастолическое АД} + 0.43 (\text{систолическое АД} - \text{диастолическое АД})$ . ОПСС рассчитывали по общепринятой формуле:  $ОПСС = СрГД \cdot 1330 \cdot 60 / МОК \text{ дин}^{-1} \text{см}^{-5}$

центральной гемодинамики в этой группе больных. Эукинетический тип определялся у остальных 10 больных (24.39%). В этой группе через 10 дней после начала лечения достоверно снижались уровень УОС. Однако снижение УИ не было статистически достоверным. Средние показатели МОК и СИ, хоть и снижались на фоне лечения, эти изменения не были достоверны, и средний показатель СИ на фоне лечения не выходил за пределы эукинетического типа. Повышение ОПСС на фоне лечения не было достоверным и отличалось большим разбросом показателей.

Коаксил практически не влияет на частоту ритма у больных ВДМ. В группе с гипокинетическим типом отмечается тенденция к снижению показателя Ср ГД, чего не было у больных с исходным эукинетическим типом. Улучшение показателей центральной гемодинамики в группе с исходным гипокинетическим типом не вызывает сомнений.

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики до и после лечения коаксилом в соответствии с исходным типом кровообращения (\* P<0.05)

Тип кровообращения	N		ЧСС		УОС, мл		УИ, мл/м <sup>2</sup>	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Гипокинетический	31	28	67.16±2.034	66.18±1.807	45.22±2.894	50.39±3.033	24.82±1.466	28.02±1.525
Эукинетический	10	7	73.8±4.661	77.29±5.259	63.6±4.112	48.81±4.959*	36.09±2.575	27.21±3.652
	МОК, л/мин		СИ, л/мин · м <sup>2</sup>		Ср ГД, мм рт. ст.		ОПСС, дин с <sup>-1</sup> см <sup>-5</sup>	
Гипокинетический	2.926±0.148	3.311±0.197	1.611±0.076	1.826±0.101	101.4±2.853	95.33±1.865	2841±158.4	2454±104.7
Эукинетический	4.699±0.236	4.026±0.408	2.650±0.109	2.237±0.286	94.76±3.07	98.1±6.299	1628±62.19	2030±263

Определение типов гемодинамики проводилось согласно нормативам этих показателей, разработанным для применявшейся методики [3]. В течение обследования при установке диагноза и на протяжении первых 10 дней приема коаксила больные не получали никаких других медикаментозных средств. Определение показателей центральной гемодинамики и гормонального профиля исходно проводилось через неделю после начала обследования больных в стационаре, а у амбулаторных больных – после установки диагноза в условиях обычного режима труда и отдыха. Статистическую обработку полученного материала проводили с определением критерия Стьюдента. Все расчеты проводились с помощью системы «Биосгат».

**Результаты.** Монотерапия коаксилом проводилась всем 43 женщинам с ВДМ, показатели гемодинамики до лечения определялись у 41 пациентки, после 10 дней лечения – у 35. В первые 10 дней отказались от лечения 2 больных из страха приема антидепрессантов, еще 4 больным контроль показателей гемодинамики на фоне лечения не проводился по разным причинам (командировка, невозможность явиться на повторное исследование в связи с обстоятельствами на производстве и т.д.), хотя, эти больные продолжали прием препарата с хорошим клиническим эффектом.

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, не отмечалось влияния коаксила на ЧСС, УОС, УИ, МОК и СИ в исследованной группе в целом. В то же время средний уровень СИ и УИ до лечения был значительно ниже нормативных показателей для данной возрастной группы, а уровень ОПСС превышал нормативные показатели. Среди больных ВДМ преобладали лица с исходным гипокинетическим типом гемодинамики.

Обращает на себя внимание тенденция к снижению Ср ГД показателя на фоне лечения и уровня ОПСС. Однако динамика указанных показателей не была достоверна. Для определения типа кровообращения использовались нормативы центральной гемодинамики, дифференцированные по полу, возрасту и типам кровообращения, полученные методом тетраполярной грудной реографии с учетом периметра грудной клетки [3]. Эти показатели для женщин этой возрастной группы при гиперкинетическом типе соответствовали: СИ = 5,5–3,7 л/мин · м<sup>2</sup>, УИ = 69–48 мл/м<sup>2</sup>, ОПСС = 800–1190 дин с<sup>-1</sup>см<sup>-5</sup>; при эукинетическом СИ = 3,6–2,4 л/мин · м<sup>2</sup>, УИ = 47–36 мл/м<sup>2</sup>, ОПСС = 1200–1650 дин с<sup>-1</sup>см<sup>-5</sup>; при гипокинетическом: СИ = 2,3–1,5 л/мин · м<sup>2</sup>, УИ = 35–23 мл/м<sup>2</sup>, ОПСС = 1660–2570 дин с<sup>-1</sup>см<sup>-5</sup>.

Как видно из табл. 2, гипокинетический тип кровообращения был у 31 (75.61%) женщины. У них через 10 дней после начала лечения коаксилом наблюдалась тенденция к повышению УОС, УИ, МОК, СИ и снижению СрГД. Достоверно снижались уровень ОПСС, что свидетельствует об улучшении показателей

Полученное в группе с исходным эукинетическим типом снижение показателей УОС, УИ, МОК, СИ и повышение ОПСС, за исключением снижения УОС, не было достоверным и не вело к изменению типа гемодинамики, так как средний уровень СИ не выходил на фоне лечения за рамки эукинетического типа.

Коаксил улучшает показатели центральной гемодинамики у больных с гипокинетическим типом кровообращения, а при эукинетическом типе не вызывает их значимого изменения.

Литература

1. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике.– М.: Берг, 2000.– 160 с.
2. Замотаев И.П. и др. // Сов. мед.-на.– 1987.– № 8.– С. 57.
3. Гундаров И.А. и др. // Тер. архив.– 1983.– № 4.– С. 26–28.

УДК 510.24:616-08

ИНТУИТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

А.Г. КИЧЕЕВ\*

В работах [1–3] описана интуитивная диагностика. В основе такого подхода лежат нервно-психические механизмы переработки и освоения информации. Сам процесс познания заключается в том, что бессознательная часть нашего мозга постоянно, непрерывно моделирует ту часть действительности, на которую в данный момент направлено наше внимание. Сознательная часть мозга анализирует, познает эту модель и лишь частично ее воспринимает, переводя полученную информацию в образы, мысли, чувства, отсюда относительность нашего знания, его неполнота. Углубить процесс познания позволяет интуиция – **внечувственная, дополнительная информация о действительности**, включающая **идеомоторный акт**, описанный еще И.М. Сеченовым и И.П. Павловым, заключающемся в том, что процессы, протекающие в бессознательной части нашего мозга, посылают в сознательную его часть нервные импульсы, которые не все улавливаются и осознаются, но почти все вызывают движение мышц, особенно глаз и рук, и спонтанное течение мыслей. Чувствительность к незаметным для внешнего наблюдателя микро-движениям мышц при идеомоторном акте позволяет угадывать задуманное другим человеком и произвольно

\* Русская секция Международной Академии Наук

производимое им движение. На идеомоторном акте основано лозоискательство, биолокация, а также интуитивная диагностика, описанная в работах [1–3], хорошо зарекомендовавшая себя в клинической практике.

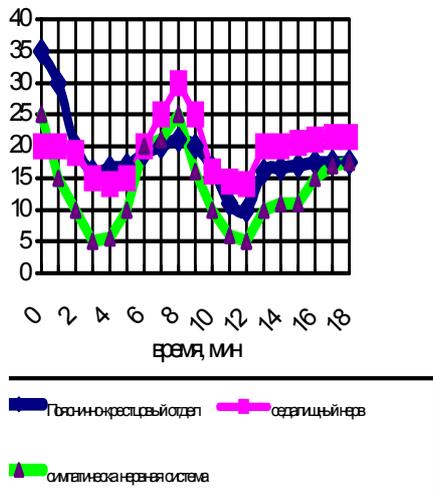


Рис. Функциональное отклонение от нормы

**Диагностика и лечение, основанные на интуиции, позволяют решить сложные медицинские проблемы и выявлять в организме больного нарушения, не поддающиеся самым современным методам исследования.** Суть заключается в том, что болезни человека, особенно серьезные, возникают не локально, а имеют пространственную протяженность. Чаще всего исходный очаг болезней находится в мозговых структурах человека и, оставаясь бессимптомным, как змея распространяется по его организму, последовательно, в той или иной степени поражая один орган за другим. Такой путь распространения болезни патологии можно назвать **линией болезни**. Она начинается в области правой нижней теменной долики головного мозга, ее надкраевой извилине, спускается вниз, проходит по правому глазу, затем по верхней челюсти и латеральной части лица, идет вниз по шее, проходит по средней линии тела, уходит в половые органы тела, и дальше раздваиваясь, по бедрам достигает колен. Такой ход линии болезни близок к меридиану желудка в китайской рефлексотерапии\*. У этого мужчины сначала возник простатит (1973 г.), впоследствии перешедший в аденому простаты (1992 г.), затем образовалась киста верхней челюсти (1985 г.), потом артроз коленных суставов (1994г.), и глаукома (1997г.). Такая последовательность болезней возникла потому, что не был ликвидирован очаг в коре головного мозга, функционирующий в течение 20 лет, поэтому последовательно по линии болезни возникали перечисленные болезни. Если очаг был бы своевременно найден и ликвидирован, эти болезни не состоялись бы.

**Опыт лечения больных показывает, что надо в первую очередь удалять очаг болезни, затем линию ее распространения.** Только в этом случае могут быть получены надежные результаты и предотвращены рецидивы. Возникновению болезней и их усилению способствует окружающая человека среда. Это и колебания температуры, инфразвуки, электромагнитные поля, магнитные бури, солнечные и космические излучения и т.д. Воздействуя непосредственно или вызывая отклонения в собственных физических полях человека, описанных в [4], они провоцируют болезнь или усиливают ее (нападая), если она уже возникла. Такое воздействие может быть легко зафиксировано способами интуитивной медицины и ими же устранено. При этом быстро проходят различные боли, недомогания, наступает улучшение состояния. Физическая природа и роль такого **нападения** еще недостаточно ясна, но, несомненно, что в этиологии ей принадлежит если не решающая, то, по крайней мере, важная роль. **Такие нападения, оставленные без внимания, индуцирует хронические болезни, а также, возможно, вызывает и новые.** Важно следующее: если удалить «нападение», то вызыв-

ные им боли, недомогания и плохие состояния быстро проходят. Само лечение может проводиться обычными известными клиническими методами в соответствии с поставленным интуитивным диагнозом и непосредственно с помощью интуитивных способов. Один из таких примеров описан ниже.

У больного в связи с его жалобами на боли в нижней части спины с помощью интуитивной диагностики, описанной в [1], проверялось состояние симпатической нервной системы, пояснично-крестцового ствола и седалищного нерва. Их отклонение от нормы соответствует нулевой точке на рис. Далее в пояснично-крестцовую часть его спины вводились три металлические иглы. Все зависимости, показанные на рис., прошли через минимум через 3,5–4 мин, но дальше восстановилось исходное состояние, а седалищный нерв стал функционировать даже несколько хуже. Введение 4-ой иглы на 8 минуте лечебной процедуры снова привело к улучшению состояния больного: наблюдался еще один минимум на 12 минуте, после чего, хотя опять наблюдаемые параметры ухудшились, общее состояние улучшилось и стабилизировалось. Причем по сравнению с исходными данными отклонения в функционировании симпатической нервной системы и пояснично-крестцового ствола уменьшились. Из рис. также видна заметная корреляция между состоянием больного органа (пояснично-крестцового отдела позвоночника) и симпатической нервной системой, а также характерное для колебательных систем изменение их характеристик во времени.

Также эффективно лечить больных с помощью функционально-системной терапии[5], смысл которой заключается в том, что больной должен выйти из кабинета врача более здоровым, чем вошел в него. Интуитивное лечение **в чистом виде** проводится с помощью деревянных палочек, подобных палочкам дирижеров, длиной 25–30 см, сделанными из любого материала, диаметром 0,5 –1 см (эти цифры условны и могут быть изменены). **Само лечение проводится на основе идеомоторного акта** после интуитивной диагностики, описанной в [1].

Больной в расслабленной позе стоит или сидит на стуле перед лечащим врачом. Врач сначала интуитивно обнаруживает все **линии болезни и наличие «нападения»** и приступает к их ликвидации. Если поставленное задание принято его бессознательной частью мозга и нервно-психической системой, руки врача поднимаются и начинают обрабатывать голову и тело больного палочками, сходясь своими концами то в одной точке на фигуре больного, то в другой, или соприкасаясь с ним отдельно в разных местах или встречаясь вместе в пространстве, окружающем больного. Точки, где с фигурой больного или около нее соприкасаются палочки, соответствуют локализации патологии в самом организме или нарушениям физических полей вокруг организма. Таких точек может быть несколько, с десяток и больше. Руки врача самопроизвольно, без всяких мышечных усилий, повинаясь только отданному приказу, с помощью идеомоторного акта находят эти точки и фиксируют их, то соединяясь друг с другом, то расходясь в стороны. Сама процедура лечения напоминает дирижирование состоянием организма, подобно тому, как дирижер ведет за собой оркестр. Врач, как бы «наигрывает» какую-то нужную, но неизвестную ему мелодию, внешне состоящую из геометрических фигур типа треугольников и прямоугольников. Это не пасы Ф.Месмера, основателя теории «животного магнетизма», не движения рук на экране телевизора целителя Алана Чумака, лечившего всех подряд одинаково независимо от болезни и состояния больного. Движения здесь строго индивидуальны, заданные локализацией патологии. По окончании лечения руки врача самопроизвольно опускаются вниз.

Ничего мистического, ни механического в описанных движениях нет. Не было никаких заклинаний, не обращения к потусторонним силам, ни ритуальных шаманских движений. Все проводилось с «пустой» головой, без всяких раздумий, руки сами по себе производили свое дело, при каждой новой болезни своеобразно и неповторимо. Просто в соответствии с учением И.М. Сеченова и И.П. Павлова бессознательное врача, получив дополнительную информацию, с помощью идеомоторики передает ее на руки, и за счет ее импульсов совершаются лечебные движения. Сами фиксируемые врачом точки могут соответствовать точкам меридианов восточной медицины, болевым точкам [6], известным в клинической медицине, зонам Захарьина – Геда и патоло-

\* Линии распространения болезни иногда совпадают с меридианами восточной медицины, чаще нет.

гическим состояниям внутренних органов, отраженных на коже больного или в физических полях около от нее.

После ликвидации линий болезней и «нападений» врач приступает к лечению больного согласно предшествующей интуитивной диагностике. При этом больного самопроизвольно лечат руки врача так, как описано выше.

Пример. Женщина 64 лет. У нее болит спина, каждое движение вызывает боль, трудно работать, да и отдыхать надо без движений. Медицинский диагноз – остеохондроз позвоночника.

Интуитивная диагностика выявила нарушения (%): в коре головного мозга 0 (отсутствуют); в его подкорковых центрах и в структурах 0 (отсутствуют); в спинном мозге 0 (отсутствуют); в позвоночнике: в его шейной области – 17%; в копчиковой области – 25; периферическая нервная система – 25; пояснично-крестцовое сплетение – 27; подвздошно-паховый нерв – 28; нижний ягодичный нерв – 27; седалищный нерв – 17; копчиковое сплетение – 33; парасимпатические тазовые узлы – 12; тазовые внутренностные нервы – 12; нижнее подчревное сплетение – 33; малая поясничная мышца – 7; малая ягодичная мышца – 7; ягодичные лимфатические узлы – 12; крестцовые лимфатические узлы – 35; позвоночные лимфатические узлы – 35; кровообращение в спине – 40; воспалительный процесс в позвоночнике – 27.

Интуитивная диагностика показала, что в результате нарушения иннервации в периферической нервной системе и кровообращения в позвоночнике у больной возник воспалительный процесс. Очаг поражения находится в кровеносной системе спины. Налицо была широкая картина поражения. Потребовалось провести несколько сеансов интуитивного лечения, описанным выше способом, по мере которых нарушения и дисфункции убывали, и состояние больной улучшалось. И вскоре настал день, когда пациентка уже не чувствовала боли в спине, двигалась и работала, как хотела. Состояние ее позвоночника уже в течение ряда лет остается нормальным. Продолжительность лечения различна. Иногда бывает достаточно одного сеанса, другой раз требуется несколько месяцев лечения. Все зависит от степени поражения, острой или хронической формы болезни, ее распространения на другие органы, и от полного устранения очага патологии и ликвидации линии болезни. Болезнь в организме часто развивается постепенно, сначала бессимптомно, усиливаясь год от года, а то от десятилетия к десятилетию, поэтому попытки ликвидировать ее скоротечно не всегда оправданы. Еще раз напомним, что интуитивное лечение должно идти самопроизвольно, без предварительных умозаключений, без всяких волевых усилий со стороны врача, с «пустой головой», ибо только тогда выполняется идеомоторный акт.

**Литература**

1. Кичеев А.Г. Левен Л.В. // ВНМТ.– 2003.– №1–2.– С.101.
2. Кичеев А.Г. Интуиция // Мир психол.– 2002.– №1– С. 248
3. Кичеев А.Г. Левен Л.В. Интуиция врача // Мед. вестник.– 2003.– №13–14.
4. Гуляев П.И. и др. // Нервн. сист.– 1968, вып.9.– С. 159–.
5. Левен Л. Кичеев А // Междун. мед. ж.– 2001.– №1.– С. 84.
6. Краткая медицинская энциклопедия / Под ред. В.И. Покровского.– М., 1994.– Т.1.– С.136.

УДК 616.12-009.7

**КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ**

В.И. ВИШНЕВСКИЙ, О.В.ДЕМЬЯНЕНКО\*

Важной проблемой практической кардиологии является резистентность к ацетилсалициловой кислоте (АСК), которая характеризуется неспособностью АСК предупреждать развитие тромботических осложнений, а также адекватно подавлять продукцию тромбоксана А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>) [7, 8,11,13]. Распространенность этого явления колеблется в пределах 5–60% [5–6]. При этом более чем в 3 раза возрастает вероятность развития ишемических

осложнений [8]. Среди причин устойчивости к АСК рассматриваются: сниженное бионакопление и неадекватные дозы АСК, активация альтернативных путей агрегации тромбоцитов (Тц), повышенное их образование, генетическая детерминированность (полиморфизм гликопротеиновых рецепторов Ia/IIa, Ib/V/IX, IIb/IIIa, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда, полиморфизм циклооксигеназы-1 (ЦОГ), ЦОГ-2, ТхА<sub>2</sub>-синтазы и др.), курение, гиперхолестеринемия [10, 12, 14]. К настоящему времени нет определения резистентности к АСК, не разработаны единые методы оценки антитромбоцитарного действия АСК. Дальнейшее изучение этой проблемы будет способствовать выработке индивидуального подхода к антитромботической терапии, а также повышению ее эффективности.

**Цель работы** – оценка эффективности лекарственных форм АСК на агрегационную активность тромбоцитов у больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения), разработка лабораторных критериев эффективности антиагрегантной терапии (ААТ).

**Материалы и методы исследования.** Скрининг больных осуществляли в поликлиниках №1–3 г. Орла. Для диагностики ИБС (стабильной стенокардии напряжения) использовали клинические критерии и нагрузочное велоэргометрическое тестирование (по Канадской классификации стенокардии в модификации ВКНЦ РАМН)[3, 9]. Соотношение скринированных и включенных в исследование пациентов составило 1,6:1. В исследование включено 78 больных, из них 58 составили основную (ОГ) и 20 контрольную (КГ) группы. Критерии включения в исследование: согласие пациента; стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, артериальная гипертония I степени; возраст 35–70 лет; причины исключения: сердечная недостаточность (более IIIA стадии); артериальная гипертония II–III степени; нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет; указания на непереносимость АСК; анемия с уровнем гемоглобина менее 110 г/л; ожирение более II степени; заболевания крови; кровотечения в анамнезе; дыхательная, почечная и печеночная недостаточности.

Больные получали базовое медикаментозное лечение бета-адреноблокаторами (метопролол в средней дозе 50 мг/сутки), при необходимости – пролонгированные нитраты (при III ФК стенокардии). У 71% больных была диагностирована артериальная гипертония с повышением цифр АД не выше I степени по классификации ВОЗ/МОАГ (1999), которые не требовали назначения гипотензивных препаратов. Клиническая характеристика включенных в исследование лиц представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Исходная клиническая характеристика пациентов**

Показатель	n	%
Возраст, годы	53,35±4,6 лет	-
Число мужчин	34	72
ИМ в анамнезе	29	64
Стенокардия ФК II	38	66
Стенокардия ФК III	20	34
АГ	41	71
Курение	23	40
ГЛЖ (ЭхоКГ)	27	47
ФВ, %	52,99±1,28	-
ИМТ > 26 кг/м <sup>2</sup>	41	71

Примечание: n – число больных, ИМ – инфаркт миокарда, ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ИМТ – индекс массы тела

Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационного признака – приема антиагрегантных препаратов. Для изучения эффективности воздействия ААТ на тромбоцитарный гемостаз все больные были подразделены на две группы: 1-ю группу составили 29 больных (50%), которые до исследования не получали антиагрегантные препараты, поэтому включение в исследование проводилось без «отмывочного» периода. Им назначался Тромбо АСС 50 (пр-ва фирмы LANNACHER, Австрия) в дозе по 50 мг 1 раз в день; во 2-ю группу включены 29 больных, которые длительно получали АСК (производства компании «Новомед», Россия) в дозе 125 мг/сутки. Обе группы не отличались по полу, возрасту и длительности заболевания.

Сопоставление параметров начального уровня тромбоцитарного гемостаза проводилось с группой контроля, которую

\* Цифры показывают отклонение от нормы, выраженное в % г. Орел

составили здоровые лица, не получающие ААТ, сопоставимые по полу и возрасту с 1-й и 2-й группой. Исследование шло в амбулаторных условиях. Инициальное обследование больных проводилось перед назначением ААТ или на фоне длительного приема АСК (125 мг/сутки) и включало в себя: исследование агрегации тромбоцитов (АТ), проведение велоэргометрии (ВЭМ) или суточного мониторирования ЭКГ, УЗИ сердца. После 1 месяца приема Тромбо АСС 50 проводилось исследование АТ.

Исследование АТ в плазме крови велось турбодиметрическим методом по Борну [2, 4] с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 фирмы «SOLAR», при этом оценивался коэффициент светопропускания в перемешиваемой и термостабируемой, а также стандартизированной по количеству Тц (200-250\*10<sup>9</sup>/л) суспензии клеток. В качестве индуктора агрегации использовались растворы АДФ (НПО «Ренам») в конечной концентрации 2,5, 5,0 и 10,0 мкмоль/л. Учитывались степень максимальной АТ в процентах (А<sub>max</sub>), начальная скорость (V<sub>A</sub>), время (tA). Эффективность ААТ оценивали по А<sub>max</sub> в процентах при конечной концентрации индуктора (АДФ) 5 мкмоль/л, т.к. при этой концентрации до ААТ практически у 100% больных ИБС наблюдается вторая волна агрегации: хороший эффект при снижении А<sub>max</sub> <60%; недостаточный эффект сохранение А<sub>max</sub> >60%, но ниже, выявленной до назначения ААТ; отсутствие эффекта – сохранение второй волны агрегации.

Толерантность больных к физической нагрузке оценивали с помощью ВЭМ [1]. Использовался велоэргометр «KETLER» с программным обеспечением фирмы «НейроСофт». При невозможности проведения ВЭМ (противопоказания, детренированность и др.) больным проводили суточное мониторирование ЭКГ с пакетом фирмы «ДМС-передовые технологии» [1].

Исследование геометрии и сократительной способности миокарда ЛЖ проводили методом эхокардиографии с применением УЗ-сканера «ACUSON» (США). Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2003.

**Результаты.** Анализ исходных данных обследования выявил, что показатели АТ в группе больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения), не получающих ААТ, достоверно превышают аналогичные показатели КГ (p<0,05–0,001) (табл. 2).

принимающих Тромбо АСС 50, замечено сохранение 2-й волны или недостаточное ее редуцирование при конечном разведении АДФ 5,0 и 10,0 мкмоль/л у 52% больных. У 10% больных при отсутствии 2-й волны А<sub>max</sub> превышала 60%, что говорит о недостаточной эффективности Тромбо АСС 50. Для объективизации лабораторной эффективности ААТ помимо оценки А<sub>max</sub> нами предложено ввести коэффициент чувствительности к ААТ, или выраженности дезагрегантного эффекта (Ra%) (рис.1).

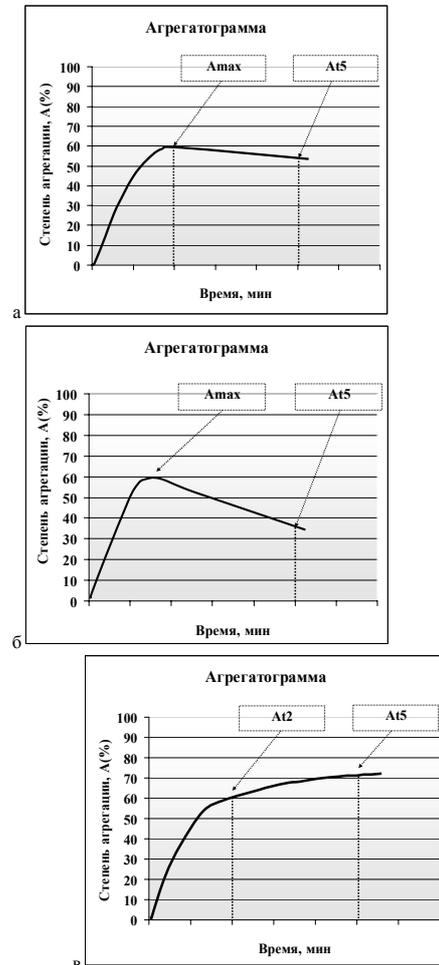


Таблица 2

Агрегационная активность тромбоцитов у больных ИБС(стабильной стенокардией напряжения) на фоне ААТ Тромбо АСС 50 (M±m)

Параметры	Контроль Без ААТ 1 (n = 20)	Больные ИБС		P			
		Исходно 2 (n = 29)	1мес 3 (n = 29)	1-2	2-3	1-3	
2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированная АТ	A <sub>max</sub> , %	29,28±3,77	51,71±3,61	43,17±2,97	***	Нд	**
	tA, мин: с	1:54±0:19	2:55±0:18	1:42±0:10	*	**	Нд
	V <sub>A</sub> (30с)%/мин	32,99±2,43	48,13±2,32	51,38±2,68	**	Нд	***
5,0 мкмоль/л АДФ-индуцированная АТ	A <sub>max</sub> , %	47,05±3,42	71,41±2,38	61,71±2,89	***	*	**
	tA, мин: с	2:59±0:19	4:09±0:13	2:50±0:15	**	***	Нд
	V <sub>A</sub> (30с)%/мин	42,79±2,29	56,46±2,66	59,07±3,08	***	Нд	***
10,0 мкмоль/л АДФ-индуцированная АТ	A <sub>max</sub> , %	51,39±4,42	72,76±2,31	63,62±3,35	***	*	**
	tA, мин: с	3:27±0:21	3:52±0:11	3:09±0:15	Нд	*	Нд
	V <sub>A</sub> (30с)%/мин	47,21±2,37	62,4±2,34	57,57±3:12	***	Нд	*

Примечание: \* – достоверность различий показателей p<0,05; \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001

После одного месяца приема Тромбо АСС 50 отмечено снижение А<sub>max</sub> при средней и высокой концентрации индуктора (p<0,05) и tA на всех концентрациях индуктора по сравнению с исходными данными (p<0,05–0,001), но сохраняются достоверно более высокие значения А<sub>max</sub> (p<0,01) и V<sub>A</sub> при всех концентрациях индуктора по сравнению с КГ (p<0,05 и p<0,001). В связи с чем, можно предположить, что в группе присутствуют больные, резистентные к ААТ. При рассмотрении графиков АТ больных,

Рис. 1. Агрегатограммы больных с различной эффективностью к ААТ: а – хорошая эффективность к ААТ; б – недостаточная эффективность к ААТ; в – отсутствие эффекта к ААТ. Обозначения: Аmax – максимальное значение степени агрегации в% при наличии дезагрегантного эффекта, Аt5 – значение степени агрегации на 5 мин. исследования в%, Аt2 – значение степени агрегации на 2 мин. исследования в% (при сохранении 2-й волны агрегации или необратимой агрегации)

$$Ra\% = (A_{max} - A_{t5}) / A_{max} \times 100\% \quad 2. \quad Ra\% = (A_{t2} - A_{t5}) / A_{t2} \times 100\%$$

Учитывая, что на фоне приема АСК при хорошем эффекте к ААТ будет наблюдаться выраженный дезагрегационный эффект за счет ингибирования ТхА<sub>2</sub>, принимали Ra% >15%. При недостаточной эффективности – дезагрегация не наблюдается совсем и Ra%<0. Учитывалась также А<sub>max</sub> при сохранении ее >60% (верхняя граница нормы группы контроля), эффективность ААТ определяли как недостаточную при Ra%>15%. При анализе распределения

больных по эффективности ААТ с учетом Ra% и A<sub>max</sub> на фоне терапии Тромбо АСС 50 чувствительность к ААТ была у 37,9%, недостаточная чувствительность – у 34,5% и резистентность – у 27,6% больных. При разделении на группы «чувствительных» и «недостаточно чувствительных – резистентных» выявлены достоверно более низкие показатели АТ у группы «чувствительных» и исходно, и на фоне приема Тромбо АСС 50 (табл.3).

более высокие показатели степени (p<0,05) и скорости агрегации Тц (p<0,001) по сравнению с группой контроля (табл.5).

При разделении больных на группы «чувствительных» и «недостаточно чувствительных – резистентных» выявлены достоверно более низкие показатели A<sub>max</sub> и tA при средней и высокой концентрации индуктора у группы «чувствительных» (p<0,01, p<0,001), при этом A<sub>max</sub> группы «чувствительных» больных достигала уровня группы контроля.

Таблица 5

Агрегационная активность тромбоцитов у чувствительных и недостаточно чувствительных – резистентных к АСК 125 мг/сутки больных (M ± m)

Параметры	Больные, принимающие АСК			Контроль n = 20 4 Без ААТ	P			
	1 Исходно n=29	2 Чувствительные n=19	3 Нед.чувств- резист. n=10		1-2	2-3	1-3	
2,5 мкмоль/л АДФ- индуцированная АТ	A <sub>max</sub> %	38,28±2,16	35,61±2,27	43,37±4,26	29,28±3,77	*	нд	нд
	tA МНГС	1:21±0:08	1:06±0:03	1:51±0:22	1:54±0:19	нд	нд	*
	V <sub>α</sub> 300P%/МН	48,26±2,1	47,04±2,64	50,58±3,49	32,99±2,43	***	нд	***
5,0 мкмоль/л АДФ- индуцированная АТ	A <sub>max</sub> %	55,96±2,2	50,74±2,12	65,9±3,14	47,05±3,42	*	***	нд
	tA МНГС	2:19±0:12	1:46±0:06	3:21±0:23	2:59±0:19	нд	***	**
	V <sub>α</sub> 300P%/МН	56,13±2,47	54,56±2,75	59,1±4,99	42,79±2,29	***	нд	**
10,0 мкмоль/л АДФ- индуцированная АТ	A <sub>max</sub> %	60,76±2,09	56,2±1,79	69,44±3,82	51,39±4,42	нд	**	нд
	tA МНГС	2:56±0:11	2:25±0:10	3:55±0:17	3:27±0:21	**	***	*
	V <sub>α</sub> 300P%/МН	60,1±2,46	57,6±2,65	64,74±4,94	47,21±2,37	***	нд	**

Примечание: \* – достоверность различий показателей p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001

Таблица 3

Агрегационная активность тромбоцитов у чувствительных и недостаточно чувствительных – резистентных к Тромбо АСС 50 больных (M±m)

Параметры	Больные чувствительные к ААТ (n = 18)		Больные резистентные к ААТ (n = 18)		Контроль (n = 20) Без ААТ	P			
	1 Исходно	3 1мес.	1 Исходно	3 1мес.		1-2	2-3	1-2-3	
	25 мкмоль/л АДФ- индуцированная АТ	A <sub>max</sub> %	40,80±5,20	30,30±3,38	58,37±4,24	51,03±3,14	29,28±3,77	нд	нд
50 мкмоль/л АДФ- индуцированная АТ	tA МНГС	2:14±0:35	1:08±0:08	3:21±0:20	2:03±0:14	1:54±0:19	нд	**	нд
	A <sub>max</sub> %	64,68±4,16	46,86±2,37	75,52±2,49	70,78±2,71	47,05±3,42	**	нд	*
100 мкмоль/л АДФ- индуцированная АТ	tA МНГС	4:07±0:28	1:31±0:07	4:11±0:13	3:39±0:15	2:59±0:19	**	нд	**
	A <sub>max</sub> %	67,3±3,85	51,4±1,98	76,10±2,67	71,04±4,44	51,39±4,42	**	нд	**
	tA МНГС	3:28±0:20	2:06±0:11	4:08±0:11	3:48±0:19	3:27±0:21	**	нд	**

Примечание: \* – достоверность различий показателей p<0,05; \*\* – p<0,01

A<sub>max</sub> и tA через месяц лечения достоверно снижались у больных «чувствительных» к ААТ при средней и высокой концентрациях индуктора (p<0,01), при этом A<sub>max</sub> достигала уровня группы контроля. A<sub>max</sub> в группе больных «недостаточно чувствительных – резистентных» к Тромбо АСС 50 достоверно не изменялась, также как и tA при средней и высокой концентрации индуктора. Изменения A<sub>max</sub> и tA в группе «чувствительных» к ААТ больных были значительнее, чем в группе пациентов «недостаточно чувствительных – резистентных» к ААТ (p<0,05, p<0,01). Надо признать правомерность разделения больных на подгруппы «чувствительных» и «недостаточно чувствительных – резистентных» больных с учетом введенных нами критериев коэффициента Ra% и A<sub>max</sub>. Изучение индуцированной агрегации тромбоцитов у 29 больных на фоне приема АСК 125 мг/сутки выявило активацию их агрегационной способности, сохранялись

Предложенные критерии эффективности ААТ с помощью коэффициента чувствительности к дезагрегантной терапии (Ra%) и показателя степени максимальной агрегации (A<sub>max</sub>) способствуют выявлению недостаточно чувствительных и резистентных к АСК больных. С помощью этих критериев выявлена недостаточная чувствительность у 34,5% и резистентность у 27,6% больных на фоне приема Тромбо АСС 50 и недостаточная чувствительность у 17,2% и резистентность у 20,7% больных на фоне приема АСК 125 мг/сутки. Полученные результаты указывают на необходимость контроля эффективности проводимой ААТ и разработки новых подходов для снижения уровня резистентности к ААТ.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии.– М: МЕДпрессинформ, 2003.– 295 с.
2. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б.// Лаб. дело.– 1971.– №8.– С.459–461.
3. Оганов Р.Г. и др. // Кардиол.– 2004.– №10.– С.95–101.
4. Поляков А.Е., Черняк В.А. // Лаб. дело.– 1988.– №1.– С.19–20.
5. Chen W.H. et al. // J. Am. Coll. Cardiol.– 2004.– Vol.43.– P.1122–1126.
6. Masoudi F.A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol.46.– P.955–962.
7. Kinlay S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol.– 2002.– Vol.39.– P.322–323.
8. Eikelboom, J. W. // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol.41.– P.966–974.
9. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 3<sup>rd</sup> Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. // Eur. Heart J.– 2003.– Vol.24.– P. 1601–1610.
10. Hankey G.J., Eikelboom J.W. // BMJ.– 2004.– Vol.328.– P.477–479.
11. Ridker P.M. et al. //Circulation.– 1999.– Vol.100.– P.230.
12. Luscher T.F. et al. // Eur. Hearth J.– 1995.– Vol.16.– С.518.
13. Mason P.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol.46.– P.986.
14. McKee S.A. et al. // Thromb. Haemost.– 2002.– Vol.88.– P.711–716.

CRITERIA OF EFFICIENCY ANTIPLATELET THERAPY BY ASPIRIN

O.V. DEM'ANENKO, V.I. WISHNEVSKIY

Summary

The authors recommend to estimate efficiency antiplatelet therapy by aspirin with the help of factor of sensitivity to antiplatelet therapies (Ra%) and an exponent of the maximal aggregation (Amax). By means of these criteria are revealed insufficient sensitivity 34,5% and resistance at 27,6% in patients on a background of reception Trombo ACC 100, and also insufficient sensitivity 17,2% and resistance at 20,7% on patients on a background of reception of aspirin 125 mg/day.

**Key words:** aspirin, resistance

УДК 616.314.26-018-091.8-07-08

МАНУАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ДИСФУНКЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

О.Г.САФОНИЧЕВА\*

Предметом изучения *мануальной медицины* является биомеханика – наука о закономерностях движений целостного организма при взаимосвязях его с окружающей средой [1]. В задачи *мануальной медицины* входит изучение морфологических субстратов и физиологических особенностей *опорно-двигательной системы* (ОДС) в норме и патологии, диагностика и коррекция основных патобиомеханических изменений, лежащих в основе вертебробазиллярной, сколиотической, дискогенной и других патологий организма [1, 2]. Приказом МЗ РФ № 365 от 10.12.1997 года утверждена специальность № 69 – мануальная терапия.

**Характеристики соединительной ткани.** Известно, что ОДС сформирована соединительной тканью (позвоночник, кости, хрящи, связочно-сухожильно-фасциальный комплекс) и способной к сокращению мышечной тканью, обеспечивающей перемещение пассивных костных структур в трехмерном пространстве под «руководством» центральной нервной системы.

Твердый скелет представлен *костной и хрящевой* соединительной тканью, которая формирует остов, опору организма, участвует в создании защитных полостей для головного, спинного мозга и внутренних органов. *Костная ткань* развивается непосредственно из мезенхимы, и в процессе развития образуется костный дифферон: *стволовые, полустволовые* (преостеобласты) *клетки, остеобласты* (разновидность фибробластов) и *остеоциты*. Вторым структурным элементом являются *остеокласты* (разновидность макрофагов), развивающиеся из *стволовых клеток крови* [3]. Костная ткань – специализированный тип *соединительной ткани* с высокой минерализацией межклеточного органического вещества, депонирующего соли кальция, фосфора и магния. В скелете взрослого человека обнаружено более 30 микроэлементов (медь, стронций, цинк, барий и др.), в нем сосредоточено до 99% тканевого кальция, 87% фосфора, 58% магния. Неорганические компоненты костной ткани составляют 21,8%; органические – 28,15% и вода – 50%. Органическое вещество – *матрикс костной ткани* – представлено преимущественно белками коллагенового типа и липидами. Органические и неорганические компоненты кости в сочетании друг с другом определяют ее механические свойства – способность сопротивляться растяжению и сжатию. Несмотря на высокую степень минерализации, в костной ткани происходит постоянное обновление входящих в ее состав веществ, постоянное разрушение и построение, адаптивные подстройки к изменяющимся условиям функционирования. Морфо-функциональные свойства костной ткани меняются в зависимости от возраста, мышечной деятельности, условий питания, а также под влиянием деятельности желез внутренней секреции, нервной деятельности. Обмен веществ в кости влияет на обмен воды в организме, определяя ее наводненность и обезвоженность: 86% натрия обмениваются в кости за 4 часа, а одна молекула натрия может удерживать 200 молекул воды [4].

**Хрящевые ткани** состоят из *хондроцитов, хондробластов* и большого количества *межклеточного гидрофильного вещества*, отличающегося упругостью. В хрящевой ткани содержится около 70-80% воды, 10-15% органических веществ и 4-7% солей. От 50 до 70% сухого вещества хрящевой ткани составляет коллаген [3]. *Гиалиновая хрящевая ткань* встречается в местах соединения ребер с грудиной, на суставных поверхностях костей. *Волокнистая хрящевая ткань* находится в межпозвоноковых дисках, полуподвижных сочленениях, в местах перехода волокнистой соединительной ткани (сухожилия, связки) в гиалиновый хрящ, где ограниченные движения сопровождаются сильными натяжениями. Регуляция метаболизма хрящевой ткани идет под действием механической нагрузки, нервных и гуморальных факторов. Периодическое давление на хрящевую ткань и ослабление нагрузки являются постоянно действующими факторами диффузии растворенных в воде пластических веществ, продуктов метаболизма и гормонально-гуморальных регуляторов из капилляров надхрящницы или синовиальной жидкости суставов.

**Функции скелета** обусловлены участием его в работе ОДС: функция рычагов при движении, опорная, защитная и структурообразовательная. *Опорная (биомеханическая) функция* обеспечивается в основном коллагеновыми и эластическими волокнами, составом и физико-химическими свойствами межклеточного вещества скелетной ткани (минерализацией). Биологические свойства костной и хрящевой тканей обуславливают их участие в общих гомеостатических процессах организма: обмене веществ, кроветворении, регуляции электролитного баланса. В реализации этой функции главную роль играет основное вещество, формирующее интегративно-буферную среду, в которой осуществляется транспорт микроэлементов.

**Мышцы** являются двигательной частью ОДС. Основные морфологические признаки элементов мышечной ткани – удлинённая форма, наличие продольно расположенных *миофибрилл и миофиламентов* – сократительных органелл; нахождение митохондрий, включений гликогена, липидов и миоглобина. *Миофиламенты* или *миофибриллы* осуществляют сокращение, возникающее при взаимодействии в них двух основных фибриллярных белков – актина и миозина с обязательным участием ионов кальция. Митохондрии обеспечивают этот процесс энергией, источниками которой являются гликоген и липиды. Белок *миоглобин* связывает кислород и создает его запас для сокращения мышцы, на случай угнетения кровообращения (при компрессии кровеносных сосудов) [3]. Мышцы образованы волокнами – *миоцитами*, способными к сокращению, и опорным аппаратом, представленным соединительной тканью – коллагеновыми и эластическими волокнами, обеспечивающими связь групп волокон (эндомизий) и создающими прочный каркас вокруг них (перимизий). Эластические волокна позволяют мышце растягиваться и возвращаться в исходное положение. Мышцы состоят из жидкости на 75,6%, а строма мышцы – из ~60% соединительной ткани, объединяющей мышечную ткань в орган. Мышцы выполняют статико-динамические функции, участвуют в терморегуляции, продвижении жидкостей – венозной, лимфатической и тканевой.

С помощью *сухожильно-связочно-фасциального комплекса* мышцы крепятся к костным структурам, от которых получают резервные ионы фосфора и кальция, а также соединяются в цепочки с общими пунктами прикрепления на скелете для выполнения координированных целостных движений и обеспечения статической работы при удержания вертикальной оси туловища. В целом, в организме насчитывается около 560 связок, пучков, мембран и удерживателей. В.С. Сперанский и Е.В. Богущкая (1984) указывали, что «большая часть связок генетически, анатомически и функционально связана с суставами и должна рассматриваться в качестве вспомогательного аппарата последних». *Фасции* формируются из плотной оформленной соединительной ткани, представленной коллагеновыми и эластическими волокнами, которые придают им жесткость, прочность и позволяют выполнять разграничительную и связующую функции. Окутывая сосудисто-нервные пучки, фасции распространяются в полости туловища (грудную, брюшную и тазовую), проникают в полость черепа и спинномозговой канал. Непрерывные соединительнотканые структуры связывают между собой внут-

\* Кафедра не лекарственных методов лечения и клинической физиологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

рение органы, покровные ткани и скелетные мышцы в целостный (мягкий) фиброзный скелет организма, принимают участие в создании формы тела. Согласованную работу по обеспечению мышц пластическими веществами, кислородом и микроэлементами (кальцием, фосфором и др.), освобождение их от продуктов обмена, поддержание мышечного тонуса выполняет *соединительная ткань*. Химические и электрические процессы передачи нервного импульса через медиатор и ионный поток протекают через жидкости в синапсах, так как у нервных волокон нет прямых контактов с мышечными.

*Оптимальную функцию мышц* обеспечивают: адекватная трофическая функция соединительнотканной стромы (поставка пластических веществ и кислорода, удаление углекислоты и метаболитов); поставка ионов фосфора, калия в мышцу, кальция и натрия в синаптическую щель для поддержания ионной асимметрии; достаточное количество свободной жидкости в синаптической щели и в фасциальном футляре для электрических и биохимических процессов передачи нервно-мышечного импульса, аксонального тока, активного ионного транспорта (одинаково вредны обезвоженность и наводненность); подвижность фасциальных листков (поверхностного, относящегося к кожным покровам, и собственного, связанного с мышцами) относительно друг друга для обеспечения необходимого скольжения мышцы при ее работе, адекватное соотношение длины фасциального футляра длине мышцы [6].

*Сосуды* – соединительно-тканые образования, образованные мышечной тканью мезенхимного происхождения. Сосуды укреплены в окружающих тканях соединительно-ткаными волокнами и представляют собой своеобразный внутриорганный скелет. Транскапиллярный обмен зависит от физико-химических свойств вещества соединительной ткани и тучных клеток, которые содержат местные регулирующие факторы – гистамин, серотонин, гепарин, гиалуранидазу, протеолитические ферменты, влияющие на процессы фильтрации, диффузии и осмоса.

*Соединительная ткань* связывает между собой все ткани организма, заполняет пустоты, образует формы и объемы структур, соединяет организм в единое целое, обеспечивает единство структуры и функции. Она служит механическим каркасом скелета, создает футляры для всех внутренних органов, мышц, сосудов и клеточных микроструктур. Но механическая функция – не единственная функция соединительной ткани. Эта ткань является интеграционной по отношению к функционированию всех систем жизнеобеспечения организма. Она интегрирует функции этих систем по доставке к паренхиме тканей кислорода, пластических веществ и удалению метаболитов, поддерживает непрерывность обмена, являясь тканью внутренней среды.

*Мануальная диагностика и лечение.* Специфическая мануальная диагностика направлена на выявление структурно-функциональных нарушений в соединительнотканной системе, которые могут проявляться нарушениями пространственного расположения костных структур, деструктивными изменениями с ограничением их подвижности, укорочением или перерастяжением структур *сухожильно-связочно-фасциального комплекса*, что дестабилизирует статико-динамическую работу мышц и двигательный стереотип в целом. Уменьшение просвета межпозвоноковых и других костных отверстий, межмышечных каналов, фиксации фасциальных листков приводят к формированию компрессионных неврологических и сосудистых синдромов, перераспределению (затеканию) тканевой жидкости в направлении смещения центра тяжести от вертикальной оси, застойным явлениям в полостях туловища и зашлакованности эндозоологического пространства клеток [5, 6]. Предметом изучения мануальной медицины являются патобиомеханические и метаболические дисфункции соединительной ткани в разных ее взаимоотношениях с другими тканями. Мануальная терапия насчитывает в своем арсенале около 600 различных техник, направленных на коррекцию основных патобиомеханических нарушений – функциональных костно-суставных блоков; регионального постурального дисбаланса мышц, складывающегося из укороченных и расслабленных мышц в пределах позвоночного двигательного сегмента и/или в пределах продольных мышечных синергий; а также миофасциальных триггерных точек. Послойное структурирование тканей с восстановлением подвижности фасциальных листков, длины мышечных футляров и тонусно-силового баланса мышц, объемов полостей туловища, подвижности ребер, физио-

логических изгибов позвоночника, пространственного положения позвонков и равномерной гравитационной нагрузки на все костные структуры позволяет улучшить работу как клеточных микросистем, так и основных функциональных систем макроорганизма. По закону «внешнее-внутреннее», воздействие не покровные ткани улучшает работу внутренних органов, создавая более оптимальные условия для их функционирования, так как для здоровья человека в целом необходимо сохранение вертикальной оси туловища и беспрепятственная циркуляция жидкостей, особенно внесосудистого сектора [7].

**Заключение.** Цель настоящего сообщения – на основе краткого анатомио-физиологического анализа особенностей соединительной ткани ОДС привлечь внимание к визуально-пальпаторным методам диагностики с целью выявления предрасположенности к патологическим процессам на донозологическом этапе, когда функциональные системы работают в форсированном или угнетенном режиме (вместо того, чтобы ставить диагноз «у постели больного», на этапе срыва адаптации). Мануальная терапия – одна из немногих нелекарственных восстановительных методик, позволяющих активизировать механизмы саногенеза за счет восстановления оптимальности основных функций ткани – формообразующей, обменно-трофической, иммунной, информационной и гомеостатической. Мануальная терапия – терапия дисфункций соединительной ткани, от которой зависит здоровье других тканей – мышечной, нервной, эпителиальной. Широкие возможности в диагностическом, терапевтическом и прогностическом плане выводят мануальную медицину на уровень междисциплинарного направления, рассматривающего человека с позиций целостности.

#### Литература

1. Васильева Л.Ф. Мануальная диагностика и терапия (клиническая биомеханика и патобиомеханика). Рук-во для врачей.– СПб: Фолиант, 1999.– 398 с.
2. Сител А.Б. // Тез. I съезда мануальных терапевтов России.– М., 1999.– С.14.
3. Гистология: Учебник / Под ред. Ю.И. Афанасьева.– 5-е изд., перераб. и доп.– М.: Медицина, 1999.– 774 с.
4. Алексеев А.А. Новая медицина и биология: Клинико-энциклопедический анализ традиционной и нетрадиционной медицины. М., 1996.– 460 с.
5. Патент № 2167601, 61 Н 39/04, опубл. 27 марта 2001 в БИ № 15 / Способ оценки функционального состояния организма человека.
6. Сафоничева О.Г. а. // VII Междун. форум «Новые технологии восстановительной медицины».– Тунис, Хаммамет, 2002.– С. 396–399.
7. Сафоничева О.Г. // Тр. V междун. конф. АСВОМЕД.– Сочи, 11-15 мая 2002.– С.348–350.

УДК 612.67

#### НЕЛИНЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ДИНАМИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА КОЖИ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

А.В. ТАНКАНАГ, И.В. ТИХОНОВА, Н.К. ЧЕМЕРИС\*

**Введение.** С возрастом происходят функциональные и структурные изменения во всех системах организма, в том числе и в микроциркуляторном русле (МЦР). При старении развиваются гипоксические и ишемические процессы, обуславливающие изменение микроциркуляции и ухудшение трофического снабжения тканей и органов, а также происходит нарушение репаративных процессов [3, 10]. Эти изменения играют важную роль в патогенезе многих заболеваний [2]. Одним из современных и наиболее объективных методов оценки состояния МЦР является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [8]. Данный метод позволяет изучать ряд обменно-динамических процессов в системе микроциркуляции и проводить неинвазивные исследования параметров

\* Институт биофизики клетки РАН, Пущино

периферического кровотока, что важно для оценки состояния капиллярного кровотока, который изменяет свои характеристики при минимальном воздействии. В настоящее время для анализа сигналов, зарегистрированных методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ-грамм), в основном используются либо статистические методы обработки [15], либо спектральный анализ, основанный на Фурье-преобразовании [11] или вейвлет-преобразовании [13]. Ранее для исследования микроциркуляторных изменений в процессе старения мы использовали спектральный анализ ЛДФ-грамм на основе непрерывного вейвлет-преобразования [4–6]. Данный подход дает детальную оценку состояния и особенностей функционирования звеньев и систем регуляции микроциркуляции, но достаточно трудоемок и увеличивает затраты времени на обработку сигнала. Поэтому требуются методы, позволяющие проводить экспресс-оценку состояния периферического кровотока в режиме реального времени.

В последние годы для исследования медицинских сигналов, например, ЭКГ, электроэнцефалограмм и ряда других, чаще применяют методы нелинейного анализа [7, 9, 14]. Использование таких подходов при характеристике функционального состояния МЦР кожи представляется актуальным, т.к. они дают оценку функционального состояния МЦР фактически в реальном масштабе времени.

**Цель исследования** – оценка интегральных изменений функционального состояния МЦР кожи у условно здоровых испытуемых разного возраста на основе величины относительной энтропии и фрактальной размерности.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 122 условно здоровых добровольца в возрасте от 19 до 92 лет. Испытуемые были разделены на 5 возрастных групп (табл. 1). Все испытуемые воздерживались от курения, приема лекарственных препаратов, алкогольных и коффеинсодержащих напитков, во крайней мере за 12 часов до исследования. Все испытуемые давали согласие на участие в исследовании на основе полной информации о методе и ходе проведения процедуры.

Таблица 1

Основные характеристики групп исследуемых

	К-во (чел)	Возраст (лет)	АДС (мм рт. ст.)	АДД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд/мин)
1 группа	26	21.0±0.3	111.1±1.5	69.1±1.4	68.8±2.4
2 группа	28	28.0±0.2	115.9±1.5	76.7±1.1	68.7±1.5
3 группа	22	39.0±0.1	116.0±2.2	74.4±2.0	68.9±2.5
4 группа	34	52.0±1.0	129.8±2.9	80.8±1.4	66.7±1.2
5 группа	12	77.0±2.0	149.6±5.6	79.2±2.5	71.3±4.9

Параметры микроциркуляции регистрировали при помощи одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Москва), позволяющего проводить зондирование ткани в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) в объеме 1 мм<sup>3</sup> [2]. Регистрируемая характеристика капиллярного кровотока представляет собой показатель микроциркуляции (ПМ), который отражает объемную скорость эритроцитов в единицу времени.

Исследования проводили в тихом помещении при постоянной комнатной температуре 22–24°C. Измерения выполняли в положении испытуемого лежа на спине. ЛДФ-зонд фиксировали над наружной поверхностью дистального конца правого предплечья вблизи лучезапястного сустава. Измерения проводили через 10 минут после периода адаптации. Динамику ПМ регистрировали в течение 10 минут в условиях покоя.

Для оценки степени сложности и хаотичности микроциркуляторной системы рассчитывали такие нелинейные показатели, как относительная энтропия и фрактальная размерность. Энтропия представляет собой меру степени непредсказуемости системы, снижение этого показателя говорит об уменьшении хаотичности в функционировании системы. Величина относительной энтропии рассчитывалась по формулам, представленным в [1].

Фрактальная размерность определяет число независимых переменных, описывающих систему. Таким образом, величина фрактальной размерности позволяет судить о степени сложности исследуемой системы. Для расчета величины фрактальной размерности использовалась методика, предложенная в [12].

Известно, что на амплитудно-частотном спектре выделяется

5 характерных областей частот, наличие пиков в которых связывают с определенными физиологическими процессами [13]. Поэтому, перед проведением нелинейного анализа исходные сигналы фильтровали в частотном окне 0,01–2 Гц с тем, чтобы ограничиться исследуемым частотным диапазоном.

**Результаты.** Значения нелинейных параметров микроциркуляции, полученные при нелинейном анализе динамики периферического кровотока, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Значения относительной энтропии (RE) и фрактальной размерности (FD) у условно-здоровых испытуемых разного возраста

	RE	FD
1 группа	0.90±0.005	1.47±0.008
2 группа	0.91±0.004	1.48±0.005
3 группа	0.89±0.007	1.49±0.006
4 группа	0.89±0.004	1.49±0.007
5 группа	0.88±0.006*^	1.53±0.012*^*#

Примечание: \* ^ \* # – отличия достоверны по непараметрическому критерию Манна – Уитни относительно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп (p < 0.01).

Показано, что с возрастом происходит снижение величины относительной энтропии. В 1-й и 2-й группах данный показатель практически не меняется, затем наблюдается возрастное снижение значения относительной энтропии, которое к 77-ми годам приобретает достоверный характер относительно 1-й и 2-й возрастных групп. Мы полагаем, что наблюдаемое возрастное уменьшение величины относительной энтропии позволяет предположить, что в процессе старения происходит уменьшение хаотизации системы микроциркуляции, что может свидетельствовать об упрощении функционирования МЦР.

Фрактальная размерность в процессе старения достоверно увеличивается к 77-ми годам относительно всех предыдущих групп. Если для 1-й группы величина фрактальной размерности составила 1.47±0.008, то в 5-й группе этот показатель достоверно вырос до 1.53±0.012. Такое возрастное увеличение фрактальной размерности может свидетельствовать об увеличении степени упорядоченности микроциркуляторной системы, вызванном процессами, происходящими при старении.

Наблюдаемое возрастное упрощение и увеличение упорядоченности системы микроциркуляции можно объяснить срабатыванием компенсаторных механизмов (например, увеличением силы и частоты сердечных сокращений, активным перераспределением потоков крови в капиллярных сетях, обусловленным активной вазомоторной прекапиллярных артериол и т. д.), поддерживающих нормальное функционирование организма в условиях органо-тканевой гипоксии и нарушений метаболических процессов, развивающихся при старении [3].

Известно, что кровоток в МЦР нестабилен и подвержен колебаниям [13], которые отражают текущее функциональное состояние систем его регуляции [13]. Ранее мы показали [4–6], что с возрастом наблюдается увеличение кровотока в артериальном и уменьшение кровотока в веноулярном звеньях микроциркуляторной системы кожи. При старении происходит снижение активности миогенной, нейрогенной и эндотелиальной систем регуляции кровотока в МЦР кожи [4–6]. Использование методов нелинейной динамики при анализе колебаний в диапазонах кардио- и респираторного ритмов, а также в диапазонах миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активности позволит определить вклад звеньев МЦР и его регуляторных систем в процессы, вызывающие упрощение и упорядочение системы микроциркуляции. Выявление механизмов старения звеньев и систем регуляции МЦР является предметом наших исследований.

**Заключение.** Методами нелинейного анализа исследована динамика периферического кровотока кожи условно здоровых испытуемых разного возраста, что позволяет утверждать, что с возрастом происходит упрощение и увеличение степени упорядоченности системы микроциркуляции. Эти закономерности могут быть основой для методов экспресс-оценки состояния периферического кровотока для диагностики расстройств, вызванных возрастными изменениями в функционировании МЦР, а также заболеваниями различной этиологии.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 06-04-48737).

Литература

1. Гайдывцев И. Анализ и обработка данных: Специальный справочник.– СПб.: Питер.– 2001.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Рук-во для врачей.– М.: Медицина.– 2005.
3. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. // Успехи геронтологии.– 2002.– Вып. 9.– С. 262–268.
4. Тихонова И.В. и др. // Росс. физиол. Ж. им. И.М. Сеченова.– 2005.– Т.91, № 10.– С. 1132–1137.
5. Тихонова И.В. и др. // Росс. физиол. Ж. им. И.М. Сеченова.– 2005.– Т.91, № 11.– С. 1305–1311.
6. Тихонова И.В. и др.// Клин. физиол. кровообр.– 2005.– № 4.– С. 53–58.
7. Acharya U.R. et al.// Comput. Methods Programs Biomed.– 2005.– Vol. 80(1).– P. 37–45.
8. Bonner R., Nossal R. // Appl. Opt.– 1981.– Vol. 20.– P. 2097–2107.
9. Carolan-Rees G. et al. // Med. Eng Phys.– 2002.– Vol. 24(1).– P. 71–76.
10. Harris N.R., Rumbaut R.E. // Pathophysiology.– 2001.– Vol. 8(1).– P. 1–10.
11. Muck-Weymann M.E. et al. // Microvasc. Res.– 1996.– Vol. 52(1).– P. 69–78.
12. Sevcik C. // Complexity International.– 1998.– Vol. 5.
13. Stefanovska A. et al.// IEEE Trans. Biomed. Eng.– 1999.– Vol. 46(10).– P. 1230–1239.
14. Tu C. et al. // Technol. Health Care.– 2004.– Vol.12 (1).– P. 1–9.
15. Van den Brande P. et al. // Microvasc. Res.– 1997.– Vol. 53(2).– P. 156–162.

УДК 611.77:616-076

ВОЗМОЖНОСТИ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ В ИЗУЧЕНИИ КЛЕТОК КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Д.Я. АЛЕЙНИК\*, Н.В. ВОСТОКОВ\*\*, И.А. КЛЕМЕНОВА\*\*\*

Изучение особенностей клеток кожи позволяет охарактеризовать патогенетические механизмы многих дерматозов. Особый интерес в этом отношении представляют клетки эпидермиса (кератиноциты) и клетки дермы – фибробласты.

Актуально уточнение механизмов развития псориаза. Патогенез этого заболевания остается до конца невыясненным. Многие авторы относят псориаз к мультифакториальным заболеваниям с высокой ролью наследственных факторов [1, 2]. Важнейшие проявления заболевания манифестируют в эпидермисе, однако структуры дермы также претерпевают существенные изменения. Усиление пролиферации и нарушение процесса созревания кератиноцитов является ведущим звеном морфогенеза заболевания. Роль фибробластов в этом процессе не ясна, хотя выявлены их изменения при псориазе [3–5]. Помимо рутинных методов микроскопии, лежащих в основе всех исследовательских программ, для изучения ультраструктур клетки и клеточных мембран в настоящее время используются электронная микроскопия и сканирующая зондовая микроскопия. Метод электронной микроскопии известен давно, в то время как методы сканирующей микроскопии развиваются не более 2 десятилетий. Сканирующая туннельная микроскопия и атомно-силовая микроскопия (АСМ) являются наиболее перспективными представителями сканирующей зондовой микроскопии, причем АСМ не требует обязательной электрической проводимости исследуемых образцов, то есть образцы не нуждаются в предварительной обработке. АСМ известна с 1986 года и в применяется не только для исследования твердых объектов, но и для изучения биоструктур (вирусы, молекулы белков, клетки крови) [6–8]. Работ по изучению клеток кожи с помощью АСМ в литературе обнаружить не удалось.

\* Федеральное государственное учреждение Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

\*\* Институт физики микроструктур РАН, Нижний Новгород

\*\*\* Федеральное государственное учреждение Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

**Цель исследования** – определение возможностей АСМ для изучения клеток кожи: фибробластов и кератиноцитов.

**Материалы и методы исследования.** В работе использован атомно-силовой микроскоп (Atomic Force Microscope — AFM) «Solver-P4» (NT-MDT, Зеленоград). В конструкцию AFM входят зонд, пьезоэлектрические двигатели для перемещения зонда, компьютер для управления процессом сканирования, получения и обработки изображений. Главной частью микроскопа является сенсор с высоким пространственным разрешением. Принцип действия атомно-силового сенсора основан на использовании сил атомных связей, действующих между атомами вещества. В AFM такими телами служат исследуемая поверхность и скользящее над ней острие сенсора. Одной из сложностей при изучении биоструктур с помощью АСМ является равномерное размещение исследуемых биообъектов на поверхности. Монослойные культуры поверхностно-зависимых клеток кожи – дермальных фибробластов и кератиноцитов – являются адекватной моделью для исследования микрорельефа клеточных мембран.

Культуры клеток кожи получали в лаборатории клеточных культур Нижегородского НИИ травматологии и ортопедии. Источником клеточного материала были биоптаты кожи, полученные от здоровых добровольцев, и взятые из очагов поражения кожи больных псориазом. Клеточные культуры, полученные из псориатических очагов, использовались для изучения гиперпролиферативных процессов. Первичные культуры фибробластов получали из биоптатов кожи после трипсинизации и механической дезагрегации и в дальнейшем культивировали с использованием среды Игла (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН, Москва) с добавлением 2% глутамина, антибиотиков и 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Санкт-Петербург). Культивирование проводили в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в атмосфере воздуха с 5% углекислого газа, при температуре 37°C и абсолютной влажности. Для исследования использовали культуру фибробластов 4–5 пассажей, сформировавшую конфлюэнтный монослой, через 24 часа после пассажа. Плотность исходного посева составляла 20×10<sup>4</sup> /см<sup>2</sup> пластиковой чашки («Costar»).

Культуры дермальных фибробластов, полученные из биоптатов кожи молодых здоровых доноров с использованием указанной технологии каритипированы в Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва) и использовались в качестве стандартных штаммов. Всего исследовано 3 стандартных штамма и 5 штаммов дермальных псориатических фибробластов.

Культуры кератиноцитов получали по методу Reinwald, Green [9–10]. В качестве источника первичного материала использовали такие же биоптаты кожи размером 1см<sup>2</sup> от здоровых добровольцев и псориатические. С помощью холодной трипсинизации при 4°C эпидермис отделялся от дермы по линии базальной пластинки, затем кусочки эпидермиса дополнительно обрабатывались трипсином и пипетировались для дезагрегации эпидермоцитов. Полученная в результате дезагрегации суспензия кератиноцитов культивировалась с использованием среды DMEM: F12 («Sigma») 1: 1 с добавлением телячьей эмбриональной сыворотки, антибиотиков, 2% глутамина, фактора роста эпидермоцитов, гидрокортизона [9–10]. Условия культивирования соблюдались, как и при выращивании культуры фибробластов. Исследовали культуры, сформировавшие конфлюэнтный монослой с исходной плотностью посева 40×10<sup>4</sup> /см<sup>2</sup> пластиковой чашки («Costar»). В качестве стандартных штаммов кератиноцитов использовали культуры клеток из биоптатов кожи молодых здоровых доноров. Проведено исследование 2 штаммов кератиноцитов из псориатических очагов и двух стандартных штаммов. Рост культур ежедневно контролировали, используя инвертированный микроскоп («Leica DMIL HC», Switzerland) с системой видеоконтроля и компьютерной программой «LEICA IM 1000».

**Результаты.** В поле зрения инвертированного микроскопа ×40 наблюдали культуры фибробластов, формирующие конфлюэнтный монослой и образующие типичный рисунок в виде завитков. Клетки в монослое ×100, ×250 были преимущественно веретеновидной, реже – звездчатой формы с выраженными отростками. Ядра клеток были плотными, четко очерченными с 1–2 мелкими ядрышками. Различий в рисунке монослоя и строении образующих его клеток в культурах фибробластов, полученных от здоровых лиц и от пораженных псориазом, при световой микроскопии выявить не удалось. Культуры кератиноцитов представляли собой монослой клеток неправильной полигональ-

ной формы со светлыми ядрами. Для исследования кератиноцитов использовали монослойные культуры без очагов стратификации. Различий в характере монослоя и клеточной структуры на этапе исследования при световой микроскопии не было. После контроля с помощью инвертированного микроскопа культуры без обработки передавались для атомно-силовой микроскопии.

Атомно-силовая микроскопия позволила получить трехмерное изображение цитоплазматической мембраны клеток. На поверхности мембраны контурировались глобулы и эллипсоиды, мембранные выросты. Изображение мембраны соответствовало гипотетическим представлениям. Для объективизации проводили мотобработку результатов исследования поверхности мембран. Оценивали максимальные величины микровыростов ( $R_{max}$ , nm), перепада высот ( $R_{mean}$ , nm). При статобработке выявлены достоверные различия между характеристиками клеток, полученных из псориазического очага и стандартными культурами. Микровыросты цитоплазматической мембраны фибробластов были максимальными в клетках, полученных из псориазических очагов ( $402 \pm 82$  nm) по сравнению со стандартными культурами фибробластов ( $139 \pm 43$  nm),  $p < 0,05$ . Перепад высот рельефа мембраны фибробластов из псориазических очагов был более выражен в клетках кожи больных псориазом по сравнению со стандартными штаммами ( $187 \pm 30$  nm и  $76 \pm 21$  nm соответственно,  $p < 0,05$ ).

При исследовании кератиноцитов, полученных в культуре клеток, выявлены следующие особенности: микровыросты цитоплазматической мембраны были максимальными в клетках, полученных из псориазических очагов (в среднем 491 nm), в то время как в стандартных штаммах – 187 nm. С помощью АСМ удалось получить 3-мерное изображение цитоплазматической мембраны клеток кожи без их предварительной обработки реагентами. Выявлены достоверные отличия характеристик поверхности мембран фибробластов, полученных из псориазического очага по сравнению с таковыми для мембран фибробластов здоровых штаммов. Обнаружены достоверные отличия структуры поверхности мембраны кератиноцитов из очага поражения кожи больных псориазом по сравнению со стандартными культурами. Выявленные особенности характеристик рельефа цитоплазматической мембраны культивированных клеток кожи из псориазических очагов были идентичны для культуральных штаммов, полученных от больных, что может говорить о связи этих изменений с повреждением генома клеток при псориазе.

Результаты демонстрируют возможность использования АСМ для изучения нативных клеточных культур, в т.ч. культур клеток кожи – кератиноцитов и фибробластов. Достоинством этого метода является возможность изучения микрорельефа поверхности биомембран без предварительной обработки, деформирующей клеточные структуры. Выявлены отличия микрорельефа биомембран клеток при псориазе по сравнению с биомембранами клеток здоровой кожи. Вопрос об использовании АСМ для исследования особенностей рельефа биомембран клеток при патологии кожи (рубцы, дистрофические поражения кожи и т.д.) заслуживает дальнейшего изучения.

#### Литература

1. Бакстон П. Дерматология /Пер. с англ.– М.: БИНОМ, 2005.– 176 с.
2. Павлова О.В. // Вест. дерматол. и венерол.– 2005.– №6.– С.36–39.
3. Miura H. et al. // Arch Dermatol Res.– 2000.– Vol. 292, №12.– P. 590–597.
4. Dimon-Gadal S. et al. // J. Invest Dermatol.– 2000.– Vol 114, №5.– P. 984–989.
5. Fransson J. et al. // Arch Dermatol Res.–1999.– Vol 291, №10.– P.538–541.
6. Takeuchi M. et al. // Biophys J.– 1998.– №5.– P.2171–2183.
7. Almqvist N. et al. // Micron.– 1994.– №3.– P.227–232.
8. Ushiki T. et al. // Arch Histol Cytol.– 1996.– №5.– P.421.
9. Rheinwald J.G., Green H. // Cell. 1975.– №5.– P.331–344
10. Rheinwald J.G., Green H. // Nature.– 1977.– №5.– P.42.

УДК 547.995.15

ЛАЗЕРОФОРЕЗ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ КОЖИ

Е.А.РЯЗАНОВА, А.А.ХАДАРЦЕВ\*

**Введение.** Способ лазерофореза основан на способности лазерного излучения возбуждать клеточные мембраны, увеличивая их проницаемость и активируя продвижение биоактивных веществ, используемых для профилактики, во внутренние среды организма. Одним из таких веществ, широко используемых в дерматологической практике, является гиалуроновая кислота.

**Объект и методы исследования.** У 57 женщин в возрасте 32–35 лет с жалобами на сухость кожи и появление морщин проведено термовизионное исследование кожи на матричном тепловизоре до и после 15-дневного курса фитолазерофореза с 1,5% гелем гиалуроновой кислоты. Оценявалось состояние кожных пор. Для изучения микроциркуляции кожи использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии.

**Полученные результаты.** При лазерной доплеровской флоуметрии до лечения выявлено изменение показателей, свидетельствующее о нарушении микроциркуляции кожи. Анализ термовизионной картины состояния кожных пор также свидетельствовал об ухудшении их функционирования. После проведенной терапии (лазерофорез с 1,5% гелем гиалуроновой кислоты в течение 10 минут ежедневно, на курс 15 процедур) установлено достоверное улучшение показателей микроциркуляции кожи, функционирования кожных пор. Известно синотоксическое действие гиалуроновой кислоты, состоящее в активации синотоксических программ адаптации (преобладания антисвертывающей, парасимпатической, антиоксидантной систем). Положительный эффект лазерофореза сопряжен с активирующим действием лазерного излучения и улучшением пластического обеспечения интерцеллюлярного ретикулула гиалуроновой кислотой.

**Заключение.** Способ лазерофореза гиалуроновой кислоты может использоваться в восстановительной терапии при патологии кожи, а также для профилактики. Существенно использование лазерной доплеровской флоуметрии и термовизионного исследования для ранней диагностики и контроля терапии.

УДК 618.14

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЛОХИЯХ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Л.Д. БЕЛОЦЕРКОВЦЕВА, В.В. ДАНИЛОГОРСКАЯ, С.Е. ИВАННИКОВ, Л.В. КОВАЛЕНКО\*

**Введение.** Ныне эндометрит после кесарева сечения (КС) является наиболее частым гнойно-воспалительным осложнением послеродового периода. В структуре послеродовых инфекций удельная частота эндометрита варьируется в пределах 6,6–45% [3]. Цитокины – важнейшие факторы иммунопатогенеза воспалительных заболеваний. Поэтому исследователи используют определение концентраций цитокинов для диагностики воспалительных послеродовых осложнений [1, 5]. В зависимости от влияния на воспалительный процесс различают два вида цитокинов: провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительные (IL-4, IL-10). Инициация воспалительного ответа контролируется провоспалительными цитокинами, продуцируемыми макрофагами, нейтрофилами и Т-клетками в ответ на стимуляцию бактериальными антигенами. Провоспалительные цитокины играют защитную роль, обеспечивая рекрутирование в очаг инфекции эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируя их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируя запуск антигенспецифического иммунного ответа [4].

Защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспа-

\* ГУП НИИ новых медицинских технологий, г. Тула

\* Сургутский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии, лаборатория клинической и экспериментальной перинатологии

ления. Избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органических дисфункций. Для избежания избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов. Основой патогенеза гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений является запуск цитокинового каскада, который включает про- и противовоспалительные цитокины. Баланс между двумя противоположными группами определяет характер течения и исход гнойно-септических заболеваний [6]. Учитывая множественность, синергизм и плейотропность участвующих в этих реакциях цитокинов, отметим, что определение концентрации в крови какого-то одного из них (например, TNF- $\alpha$  или IL-4) не будет отражать состояние всего цитокинового баланса. В этом случае одномоментная оценка уровня ряда медиаторов из противоположных групп может оказаться более корректной. Для измерения уровней цитокинов на системном уровне чаще используют плазму крови. Раз цитокины являются локальными медиаторами, целесообразно измерять их концентрацию в соответствующих тканях [2]. И если концентрация цитокинов в периферической крови при эндометрите после КС уже описана в литературе [1], то содержание цитокинов в лохиях изучено недостаточно.

**Цель работы** – определение уровня про- (IL-6, IL-8) и противовоспалительных цитокинов (IL-10) в лохиях для ранней диагностики эндометрита после КС.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 50 родильниц, родоразрешенных путем КС в модификации Stark. Основную группу (ОГ) составили 30 родильниц, послеоперационный период у которых осложнился развитием эндометрита. Диагноз устанавливали на основании клинических, лабораторных, УЗ- и данных морфологического исследования, соскобов из полости матки. Контрольную группу (КГ) составили 20 родильниц после КС, с несложным течением послеродового периода. Группы были сопоставимы по сроку родов, возрасту, осложнениям беременности и показаниям к операции. Для определения концентрации цитокинов использовали иммуноферментные наборы для количественного определения человеческого IL-6, IL-8 и IL-10 в культуральной среде фирмы «BioSource» (Бельгия), группа компаний «BioChemMack». На автоматическом анализаторе «PersonalLab» (Италия). Математическая обработка цифрового материала выполнена на PC с использованием программы Microsoft Excel, определением критерия Стьюдента, различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Клиническими проявлениями заболевания в ОГ были: боли в нижних отделах живота различной интенсивности (91,1%), пастозность и болезненность матки при влагалищном исследовании (83,3%), патологический характер лохий (79,9%), повышение температуры тела (73,3%), в (39,9%) случаев сопровождающееся ознобами. У 19 родильниц (63,3%) заболевание протекало в стертой форме, у прочих (36,6%) клинические проявления септического осложнения были ярко выражены. В 29,9% случаев первые симптомы эндометрита развились на 2–3 сутки (вздутие живота, задержка отхождения газов, субфебрильная температура тела), в 69,9% – на 4–6 сутки послеоперационного периода (увеличение температуры тела, боли внизу живота, патологический характер лохий, пастозность и болезненность матки при влагалищном обследовании). Поэтому время установления диагноза и начало лечения распределилось между 3 и 5 сутками послеродового периода. У родильниц с нормальным пуэрперием и родильниц с эндометритом после КС, концентрация, соотношение и динамика цитокинов различны (табл. 1).

В КГ на 2–6 сутки послеоперационного периода было снижение концентрации IL-6 в лохиях на 12,7%. При развитии эндометрита после КС уровень IL-6 рос, превышая показатели КГ на 2, 4 и 6 сутки пуэрперия на 10,6%, 23,9% и 25,4% соответственно. Уровень IL-8 в лохиях при эндометрите после КС достоверно превышал таковой в КГ на 17,2%, 25,4% и 28,5% – на 2, 4 и 6 сутки пуэрперия, соответственно. Достоверный рост уровня IL-8 на 2 сутки пуэрперия говорит о развитии эндометрита, опережая клинические признаки (лихорадка, гнойное отделяемое, интоксикация) на 1–2 дня. Если за точку разделения между нормой и патологией на 2 сутки после КС принять уровень IL-8 в 600 пг/мл, то получится распределение пациенток – см. табл. 2.

Таблица 1

Содержание цитокинов в лохиях при нормальном пуэрперии (1) и при эндометрите (2) после КС, пг/мл (M $\pm$ t)

		IL-6	IL-8	IL-10
2	1	484,5 $\pm$ 51,8	581,2 $\pm$ 35,8	410,2 $\pm$ 33,3
	2	541,3 $\pm$ 54,1	701,0 $\pm$ 45,4*	308,6 $\pm$ 51,2
4	1	444,0 $\pm$ 41,9	540,1 $\pm$ 45,9	384,2 $\pm$ 38,4
	2	583,2 $\pm$ 58,3	724,3 $\pm$ 47,4**	592,2 $\pm$ 64,7**
6	1	423,3 $\pm$ 20,1	480,7 $\pm$ 36,4	339,0 $\pm$ 21,9
	2	567,7 $\pm$ 51,4*	671,1 $\pm$ 54,8**	534,3 $\pm$ 58,7**

Примечание: достоверность различий между контрольной и исследуемой группой \* – при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$

Таблица 2

Содержание IL-8 в лохиях при различном течении пуэрперия после КС (2 сутки послеоперационного периода)

	Эндометрит не установлен	Эндометрит установлен	Всего
IL-8 < 600 пг/мл	15	9	24
IL-8 > 600 пг/мл	5	21	26
Всего	20	30	50

На 2-е сутки послеоперационного периода определение концентрации IL-8 для диагностики воспалительных осложнений имеет чувствительность теста 69,9% и специфичность – 75,0%. Такое распределение родильниц на 4-е сутки послеродового периода (при появлении клинических симптомов), и принятие за условную точку распределения нормы и патологии концентрации IL-8 550 пг/мл, позволяет вычислить, что на 4 сутки пуэрперия определение концентрации IL-8 для диагностики эндометрита после КС имеет чувствительность 86,7% и специфичность – 85,0% (табл. 3).

Таблица 3

Содержание DL-8 в лохиях при различном течении пуэрперия после КС (4 сутки послеоперационного периода)

	Эндометрит не установлен	Эндометрит установлен	Всего
IL-8 < 550 пг/мл	17	4	21
IL-8 > 550 пг/мл	3	26	29
Всего	20	30	50

IL-8 принадлежит к семейству хемокинов. Отличительной чертой этих молекул является их «индуцибельность», т.е. они практически не экспрессируются в нестимулированных клетках. IL-8 играет важную роль в регуляции движения лимфоцитов, в миграции различных популяций лейкоцитов (нейтрофилы, гранулоциты, моноциты) в место повреждения или внедрения инфекционного агента. Вероятно, у родильниц КГ выброс клетками IL-8 связан с механическим повреждением тканей [8].

Определение концентрации IL-10 в лохиях после КС выявило, что в ОГ на 2 сутки послеоперационного периода концентрация IL-10 на 25,1% ниже, чем в КГ. А на 4 и 6 сутки послеоперационного периода концентрация IL-10 у родильниц ОГ превышала таковую в КГ на 35,1% и 35,5%. Более выраженная воспалительная реакция у родильниц ОГ инициирует впоследствии большой выброс противовоспалительных цитокинов и более глубокую иммунодепрессию. Реорганизация системных реакций является одним из универсальных механизмов контроля, нацеленных на ослабление избыточных проявлений воспалительного ответа и восстановление исходного гомеостаза организма [6]. Оценка уровня цитокинов в лохиях показала, что при развитии эндометрита имеется достоверный рост концентрации IL-6, IL-8 и IL-10, представляющих группу медиаторов с про- и противовоспалительными свойствами. Если в КГ отношение IL-8/IL-10 составляло ~1,4 в течение всего послеоперационного периода, то в ОГ баланс про- и противовоспалительных цитокинов был иным. На 2 сутки послеродового периода отношение IL-8/IL-10 было 2,28, что говорит о смещении цитокинового баланса в сторону провоспалительных медиаторов ( $p < 0,05$ ). На 4 и 6 сутки соотношение IL-8/IL-10 снижалось до 1,22 и 1,26 соответственно за счет достоверного роста уровня противовоспалительного IL-10 (рис.).

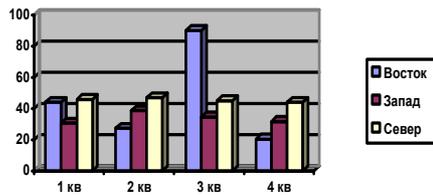


Рис. Соотношение концентрации IL-8/IL-10 в лохиях у обследованных рожениц на 2–6 сутки после кесарева сечения.

Изменение цитокинового баланса у больных ОГ клинически значимо, что проявляется ростом уровня про- и противовоспалительных цитокинов и нарушением их соотношения. При проведении корреляционного анализа установлено, что у рожениц ОГ концентрация IL-8 и IL-10 находятся в прямой взаимосвязи ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). При этом повышенный уровень содержания IL-8 ассоциировался с клинической картиной заболевания; при классической картине заболевания увеличение уровня IL-8  $>600$  пг/мл отмечалось почти в 2 раза чаще, чем при стертой клинической картине (64% и 35%). Прямая корреляционная связь между уровнями про- и противовоспалительных цитокинов подтверждается [11, 12]. Рост уровня про- (IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) при развитии гнойно-воспалительных заболеваний после хирургических операций является хорошо документированным фактом [7–9]. При нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами нарушается функционирование защитных механизмов, что ведет к иммунодепрессии и прогрессированию септического процесса.

**Заключение.** Количественная оценка концентрации цитокинов в лохиях является ранним статистически достоверным признаком эндометрита после КС. Изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1–2 суток опережает появление клинических симптомов эндометрита. Наиболее ранними и достоверными признаками для диагностики эндометрита после КС являются уровень IL-8 в лохиях и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов IL-8/IL-10.

#### Литература

- Кулаков В. И. // Акуш. и гин.– 2002.– №4.– С. 3–6.
- Белокриницкая Т. Е., Витковский Ю. А. // Клини. лаб. диагн.– 1999.– №4.– С. 24, 33–35.
- Сухих Г. Т. и др. // Вопр. гинекол., акушерства и перинатологии.– 2004.– Т.4, №2.– С. 56–59.
- Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия - М.: Медицина, 1995.– 224 с.
- Демьянов А. В. И др. Цитокины и воспаление.– 2003.– Т.2.– С. 20–35.
- Kupper T.S. // J. Invest. Dermat.– 1990.– Vol. 94.– P. 146.
- Bone R. // Crit. Care. Med.– 1996.– Vol. 24.– P. 1125.
- Gomez Jimenez J. et al. // J. Infect. Dis.– 1995.– № 2.– P. 472.
- Friedman G. et al. // J. Crit. Care.– 1997.– № 4.– P. 183–187.
- Cogos, C.A. et al. // J. Infec. Dis.– 2000.– №1.– P. 176.
- Marie C. et al. // Crit. Care Med.– 2000.– №7.– P. 2277.
- Van Der Poll T., Van Der Venter S. // Infection Disease Clinics of North America.– 1999.– Vol.13, №2.– P. 413–426.

УДК 616. 12-073. 97

#### МУЛЬТИФРАКТАЛЬНАЯ ПРИРОДА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА ПРИ ЕГО РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Г.В. ГУДКОВ, Г.А. ПЕНЖОЯН, О.В. ТУРИЧЕНКО\*

**Введение.** Анализ работ последних лет по различным аспектам изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) показывает, что помимо классических методов анализа во временной и частотной области существует устойчивая тенденция и все больший интерес к изучению ВСР с позиций нелинейного анализа [1, 2]. Сердечный ритм плода – результат функционирования сложной саморегулирующейся нейрофизиологической системы

управления, деятельность которой является причиной выраженной неоднородности и нестационарности его флуктуаций. В этой ситуации сравнение и классификация антенатальных кардиоотограмм становится сложной задачей, в решении которой традиционные методы (описательная статистика, спектральные и корреляционные методы) часто терпят неудачу [3, 4]. При традиционном рассмотрении шумоподобная «внутренняя» структура сердечного ритма обычно игнорируется из рассмотрения, поскольку считается, что этот шум случаен и в нем отсутствует значащая информация. Детальное же рассмотрение при помощи методов статистической физики и нелинейной динамики позволило выявить скрытую в этой шумоподобной вариабельности сложную масштабную структуру с фрактальными свойствами, чувствительно реагирующую на изменения адаптационных возможностей плода [5, 6]. В течение последних лет в международной печати активно обсуждается мультифрактальное поведение сердечного ритма, причем наиболее популярной техникой анализа является применение МФ-формализма (мультифрактального), базирующегося на непрерывном вейвлетном преобразовании (НВП) [8–9]. Дажно, что ни моно-, ни МФ-поведение сердечного ритма нельзя объяснить с позиций физиологического регулирования, основанного на принципе гомеостаза, поэтому представляют интерес механизмы формирования такого поведения [10].

В этом плане можно рассмотреть две возможности. Первая – мультифрактальность (МФ) сердечного ритма является следствием ответа механизмов нейрофизиологического управления на фрактальные стимулы, связанные с биофизической активностью плода. При их отсутствии сердечный ритм должен прекратить демонстрировать МФ-поведение. Вторая – механизмы нейрофизиологического управления устроены так, что в норме производят МФ-динамику сердечного ритма даже без внешнего раздражающего шума, т.е. МФ является внутренней особенностью нормально функционирующих регуляторных механизмов.

**Цель** – проверка гипотез происхождения МФ-поведения сердечного ритма плода в антенатальном периоде.

**Материалы.** Для подтверждения одной из гипотез происхождения МФ сердечного ритма плода проводили антенатальную кардиоотографию в 2 группах беременных: в 1-й – при функциональной активности здорового плода, во 2-й – при парасимпатической блокаде сердечной деятельности плода в ходе кордоцентеза. 80 пациенток составили 1-ю группу в сроках гестации 30–35 недель, у которых при ретроспективной оценке имелся благоприятный исход беременности и гладкое течение периода ранней адаптации у новорожденного. Во 2-ю группу включены 22 женщины с резус-сенсibilизацией, которым в 30–33 недели проводили лечебно-диагностический кордоцентез. Трансабдоминальный кордоцентез вели под постоянным УЗ- и кардиомониторным наблюдением за состоянием плода при помощи УЗ-аппарата «АЛОКА-500» 2-игольным методом [11]. Показанием к кордоцентезу был титр резус-антител  $>1:8$  и отягощенный акушерский анамнез. Исходное функциональное состояние плода по данным УЗИ и кардиоотографии расценивали как удовлетворительное ( $\geq 7$ –8 баллов по Фишеру). Во всех случаях был благоприятный исход беременности: 15 (68,2%) женщин родоразрешены в доношенном сроке (из них 7 – кесаревым сечением), остальные – досрочно в сроках гестации 33–36 недель операцией кесарева сечения из-за внутриутробного страдания плода.

В 1-й группе длительность кардиомониторинга составляла 40–90 минут, при этом на записях можно было отчетливо выделить два типа вариабельности, одна из которых соответствовала периоду активного состояния плода, а другая – покою. Кардиоритмограммы, соответствующие различным фазам активности плода, обрабатывались по отдельности, причем продолжительность каждого участка записи составляла  $\geq 20$  минут. У беременных 2-й группы кардиомониторинг плода проводился до манипуляции и после введения в вену пуповины миорелаксанта (ардуан – 0,1 мл/кг веса плода) и атропина (в той же дозировке для купирования брадикардии у плода). Участки записи анализировались по отдельности, их длительность была  $\geq 20$  минут. Регистрация сердечного ритма плода велась при помощи фетального кардиомонитора «Согometrics-120» в положении беременной лежа на спине (или на боку) трансабдоминально с использованием УЗ-датчика 1,15 МГц. Фетальный ритм сердца выделялся из доплеровского сигнала высокоточным автокорреляционным методом [12] и далее обрабатывался на компьютере. Файл данных пред-

\* Кубанский медицинский институт, г.Краснодар, Краевой Перинатальный центр,

ставлял собой временной ряд сердечного ритма плода, оцифрованный с периодом дискретизации в одну секунду. Удаление артефактов вели путем исключения участков записи с потерями ритма и сглаживания выбросов. Для сглаживания выбросов вычислялось скользящее среднее ( $M$ ) с окном из 10 последовательных отсчетов. Отбраковывались междарные интервалы величиной  $>1,5M$  и  $<0,5M$ . Анализу подвергались записи или их участки, где доля всех артефактов (потерь ритма и выбросов) была  $<5\%$ . Теоретические детали алгоритма МФ-анализа подробно представлены в работах [6, 8–9, 11]. Ниже – краткие пояснения идей, необходимых для понимания материала статьи.

Обычно изучаемые в математическом анализе функции  $f(t)$  являются гладкими, т.е. они непрерывны сами и имеют непрерывные производные. В окрестности момента времени  $t_i$  они могут быть приближены конечным числом членов степенного ряда Тейлора. Сердечный ритм является непрерывной, но в подавляющем большинстве моментов времени недифференцируемой (сингулярной) функцией. Для таких сигналов, сделав в момент  $t_i$  удовлетворительную локальную аппроксимацию при помощи полинома  $P_n(t - t_i)$ , и, желая её улучшить, увеличив порядок полинома на единицу, т.е.  $P_{n+1}$ , мы не добьемся желаемого результата. В моменты времени  $t_i$  полином, локально аппроксимирующий значения сигнала  $f(t)|_{t=t_i}$  содержит члены с нецелочисленной степенью времени – со степенью  $n < h(t_i) < n+1$ . Такая функция  $f(t)$  в точке  $t_i$  непрерывна и  $n-1$  раз дифференцируема, но её  $n$ -я производная имеет в ней сингулярность, причем величина  $h(t_i)$  количественно ее характеризует. Аппроксимирующий ряд запишем в виде:

$$f(t)|_{t=t_i} = P_n(t - t_i) + C|t - t_i|^{h(t_i)},$$

где  $t$  находится в окрестности  $t_i$ , а  $h(t_i)$  – нецелое число, характеризующее локальную сингулярность  $f(t)$  в момент времени  $t=t_i$ ,  $h(t_i)$ , определяет то, что осталось после аппроксимации функции полиномом  $P_n$ , но что нельзя устранить полиномом более высокого порядка –  $P_{n+1}$ . Для локального значения сигнала в момент  $t = t_i$  можно записать

$$|f(t)|_{t=t_i} - P_n(t - t_i)| \leq C|t - t_i|^{h(t_i)}.$$

Если  $h=1$ , то функция  $f(t)$  – гладкая дифференцируемая функция; если  $h < 1$ , то  $f(t)$  – непрерывна, но нигде не дифференцируемая функция;  $h = 0,5$  – соответствует белому шуму,  $0,5 < h < 1$  – окрашенный шум (от розового до коричневого);  $h < 0,5$  – синий (антикоррелированный) шум. Раз сингулярности маскированы мощными полиномиальными трендами, основная трудность на пути МФ-анализа состоит в выявлении местоположения всех сингулярностей  $\{t_i\}$  и оценки значения локальной экспоненты Хелдера  $h$  для каждой из них.

Эффективным приемом для устранения полиномиальных трендов, маскирующих сингулярное поведение, является непрерывное вейвлет-преобразование (НВП) – метод *wavelet transform modulus maxima* (WTMM-анализ) [6–8]. Свертка сигнала  $f(t)$  с вейвлетом  $\psi(t)$  обращает в ноль все полиномиальные члены степенного ряда, для которых  $n < h_i$ . Такие вейвлеты ортогональны полиномам, и в качестве материнского вейвлета применен МНАТ-вейвлет («мексиканская шляпа»), представляющий вторую производную функции Гаусса, дающую локальное устранение полиномиальных вкладов нулевого и 1-го порядков, т.е. постоянную составляющую и линейный тренд.

Анализ сердечного ритма, представленного функцией  $f(t)$  в рамках WTMM-метода, вели так. На первом этапе проводился расчет коэффициентов вейвлет-преобразования:

$$W(t_0, s) = \frac{1}{s} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi\left(\frac{t-t_0}{s}\right) dt$$

где  $s$  – параметр масштаба,  $\psi$  – базисная функция вейвлет-преобразования, которая имеет нулевое среднее значение и ортогональна полиномам. Как было показано в [8], остроконечные сингулярности можно выявлять из масштабной структуры НВП сердечного ритма. Мы не рассматриваем в представленном анализе осциллирующие (*chirp*) сингулярности вида  $t^\alpha \sin(1/t^\beta)$ , которые требуют введения уже двух локальных экспонент.

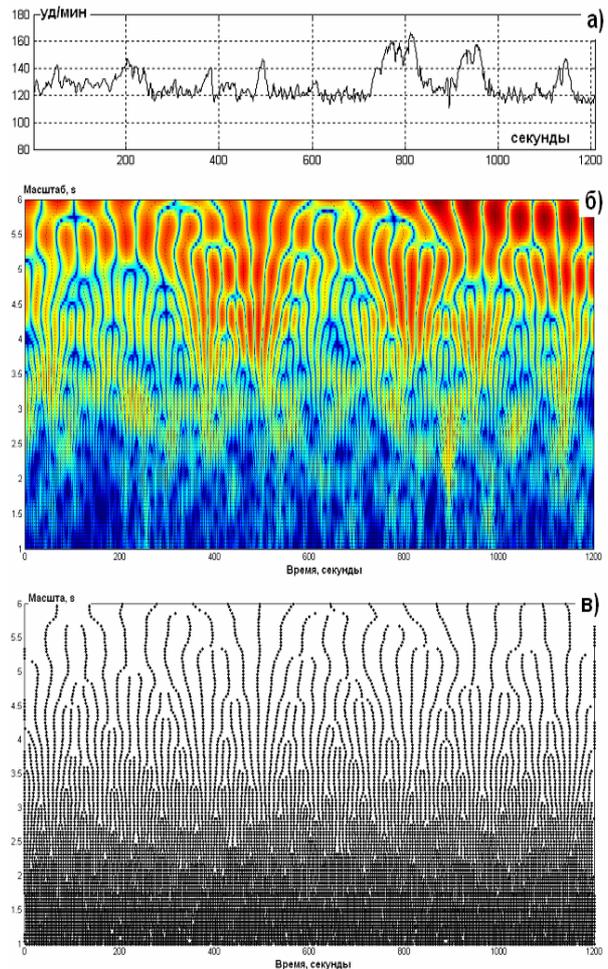


Рис.1. Непрерывное вейвлетное преобразование (б) сердечного ритма плода (а). Отдельно вынесена структура локальных максимумов – скелетон (с)

Поскольку по сути НВП является избыточным, то основополагающим приемом в WTMM анализе является построение древовидной структуры т.н. линий локальных максимумов НВП, которые конвергируют в направлении сингулярностей. От сильных сингулярностей могут исходить изолированные линии максимумов, но часто они сливаются и на масштабах выше места слияния эти сингулярности перестают быть изолированными. В качестве примера на рис. 1 представлена вейвлетная декомпозиция сердечного ритма здорового плода, где видна самоподобная (фрактальная) структура «аркадного» типа с выпуклостями указывающими на максимумы модулей вейвлет-коэффициентов.

Следя за линией локальных максимумов, от самого мелкого масштаба вплоть до самых крупных, одновременно отслеживаем поведение соответствующей сингулярности. Этот факт учитывается при вычислении экспонент Хелдера, согласно которому они отражают степенной закон, который описывает линия регрессии к вейвлет-коэффициентам линий локальных максимумов [9–10]. Наличие локального сингулярного поведения сигнала  $f(t)$  в момент времени  $t_i$  ведет к росту модуля амплитуд вейвлет-коэффициентов при  $t \rightarrow t_i$  и может быть описано экспонентой Хелдера  $h(t_i)$ , которая определяет скейлинг вейвлет-коэффициентов  $W(t_i, s)$  для малых значений  $s$ , т.е.  $|W(t_i, s)| \sim s^{h(t_i)}$ .

При таком анализе можно рассмотреть два варианта. Первый состоит в том, что мы получаем одни и те же значения  $h_i = H$  для всех наблюдаемых сингулярностей, и тогда сигнал считается монофракталом, например, как броуновский шум. Второй – более сложный случай, когда для наблюдаемых сингулярностей мы находим различные значения  $h_i$ , что позволяет рассматривать сигнал как мультифрактал. Следующий этап включает статистическое описание распределения сингулярностей при помощи вычисления т.н. частичной функции (*partition function*)  $Z_q(s)$ ,

которая для каждого масштаба  $s$  представляет собой сумму  $q$ -х степеней модулей локальных максимумов вейвлет-коэффициентов, т.е.:

$$Z_q(s) = \sum_{\Omega} [W_{\omega_i}(s)]^q$$

где  $\Omega = \{\omega_i(s)\}$  – множество всех линий локальных максимумов,  $W_{\omega_i}(s)$  – модули амплитуд вейвлет-коэффициентов соответствующих  $\omega_i$ -ой линии локальных максимумов. Ожидается, что при малых значениях  $s$  частичная функция демонстрирует степенную зависимость  $Z_q(s) \sim s^{h(q)}$ , которая количественно характеризуется скейлинговой функцией  $\tau(q)$ . Последняя определялась как угол линий регрессии к зависимостям  $\log_2 Z_q(s)$  от  $\log_2 s$ , где масштаб изменялся в диапазоне  $2 \leq s \leq 12$  (рис.2).

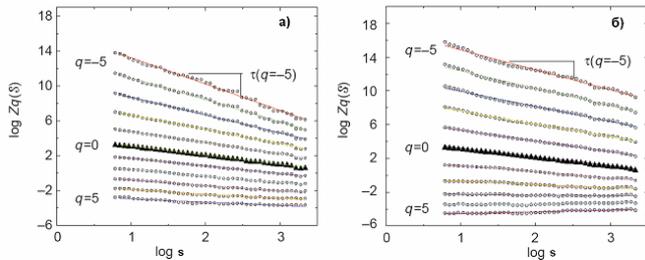


Рис.2. Примеры поведения статистических сумм  $Z_q(s)$  в зависимости от масштаба декомпозиции  $s$  при различных значениях моментов  $q$  у здорового плода (а) и плода с парасимпатической блокадой (б).

При выборе различных значений  $q$  (в данном случае от  $-5$  до  $5$ ) МФ-сигнал демонстрирует линейную зависимость  $\tau(q)$ , причем  $\tau(q) = qH - 1$ , где  $H$  – глобальная экспонента Херста, т.е.  $h(q) = d\tau(q)/dq = \text{const}$  и в структуре сигнала присутствует только один тип сингулярностей. Для МФ-сигнала  $\tau(q)$  характеризуется нелинейной функцией:  $\tau(q) = h(q)q - 1$ , где  $h(q) \equiv d\tau(q)/dq$  не является константой и меняется от момента к моменту. Преобразование от  $\tau(q)$  к  $D(h)$  известно как преобразование Лежандра:  $D(h(q)) = h(q)q - \tau(q)$ . МФ-спектр  $D(h)$  наглядно определяет степень неоднородности процессов, производящих сложность ВСР плода.

Оцениваемыми параметрами на спектре являлись максимальное и минимальное значения экспонент Хелдера  $h_{\max}$  и  $h_{\min}$  (показаны на рис. 2 пунктирными линиями), а также значение экспонент Хелдера соответствующее максимуму спектра –  $\hat{h}$ . Ширина МФ-спектра характеризовалась величиной  $\Delta h = h_{\max} - h_{\min}$ . Алгоритмы математической обработки сердечного ритма были реализованы на базе стандартного пакета «Matlab 6.5», в т.ч. с использованием приложения «FracLab».

**Результаты.** Сердечный ритм здорового плода (1-я группа) демонстрировал неоднородность своих флуктуаций, которая характеризовалась широким спектром сингулярности. Скейлинговые функции  $\tau(q)$  сохраняли нелинейное поведение (рис. 3) и в фазу активности плода, и фазу его покоя, но имелась небольшая ротация одной кривой относительно другой. В обоих случаях спектры сингулярностей  $D(h)$ , полученные путем преобразования Лежандра  $\tau(q)$ , имели ~одинаково широкий диапазон значений локальных экспонент  $h$  с ненулевыми фрактальными размерностями, т.е. сходную степень МФ ( $\Delta h = 0,18 \pm 0,016$  и  $0,17 \pm 0,014$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Отличие между ними связано со смещением вправо спектра сингулярностей, соответствующим активному состоянию плода, указывающим на менее выраженную антикорреляцию в структуре сердечного ритма ( $\hat{h} = 0,12 \pm 0,013$  и  $0,14 \pm 0,015$  соответственно,  $p > 0,05$ ). МФ всегда присутствует во временной структуре сердечного ритма здорового плода независимо от состояния его активности, т.е. её нельзя связать с влиянием миокардиального рефлекса, периодами сна и бодрствования или с др. проявлениями биофизической активности. Это подтверждает справедливость 2-й гипотезы о том, что мультифрактальность является исключительно внутренним свойством механизмов нейрофизиологического управления сердечным ритмом.

Чтобы дать оценку того, как происхождение МФ связано с функционированием регуляторных механизмов, исследовалась структура сердечного ритма плода при атропиновой блокаде, выполняемой в ходе кордоцентеза. Если до введения атропина (рис. 2) сердечный ритм плода отчетливо демонстрировал МФ-поведение ( $\Delta h = 0,17 \pm 0,015$ ), то после парасимпатической блокады кривая скейлинговой функции  $\tau(q)$  становилась практически

линейной, что говорило об утрате МФ-свойств. Этот результат согласуется с тем, что МФ сердечного ритма плода тесно связана с «внутренними» особенностями взаимодействия между отделами вегетативной нервной системы, которое нельзя объяснить простыми реакциями плода на внешние стимулы или различные проявления его собственной биофизической активности.

Парасимпатическая блокада, помимо резкого сужения спектра сингулярностей (исчезновения МФ), вела к сильному смещению вправо значения локальной экспоненты Хелдера, соответствующей максимуму спектра, что говорило о снижении антикоррелированности сердечного ритма плода в этих условиях ( $\hat{h} = 0,24 \pm 0,02$  против  $0,16 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ). Эти результаты согласуются с гипотезой, что монофрактальность и слабая антикорреляция являются маркерами патологической динамики сердечного ритма, в данном случае вызванной парасимпатической блокадой.

Ключевым моментом статистического различия между двумя временными рядами сердечного ритма являлись ширина спектра сингулярностей и значение экспоненты, соответствующей максимуму спектра. Если в исходном состоянии сингулярности характеризовались широким спектром значений локальных экспонент Хелдера, то при парасимпатической блокаде – все они имели примерно одно и то же значение, равное, по определению, глобальной экспоненте Херста (т.е.,  $h \approx H$ ).

На практике особенности скейлинга во временной динамике сердечного ритма могут изучаться при помощи разных подходов, начиная с классического корреляционного (или спектрального) анализа. К числу очевидных недостатков этих методов следует отнести их применимость только к стационарным данным, а сердечный ритм показывает неоднородность и нестационарность своих флуктуаций. Привлекательность выбора численного метода определяется его универсальностью и возможностью эффективного применения к реальным процессам. Среди таких достаточно универсальных методов обработки временных рядов можно отнести рассмотренный в настоящей статье WTMM-анализ. Он позволяет выявить в шумоподобной структуре ВСР скрытую динамику, которую можно количественно характеризовать в контексте моно- или мультифрактальности, причем последняя является неотъемлемым атрибутом нормально функционирующих регуляторных механизмов.

Монофрактальный процесс является однородным в том смысле, что он имеет одни и те же масштабные свойства, которые как локально, так и глобально можно характеризовать единственным масштабным показателем, например, экспонентой Херста или корреляционной экспонентой детрендированного анализа флуктуаций. В противоположность этому МФ-сигнал распадается на большое число (возможно, на асимптотически бесконечное) однородных фрактальных подмножеств, сингулярные свойства которых можно характеризовать целым спектром локальных экспонент Хелдера. Т.к. подмножества с одним и тем же значением  $h$  являются фракталами, совокупность фрактальных размерностей статистически характеризуется спектром сингулярностей мультифрактала  $D(h)$ . В отличие от монофрактального сигнала для характеристики МФ-процесса нужно множество локальных экспонент. МФ-подход позволяет описывать класс структурно более сложных сигналов по сравнению с теми, которые полностью характеризуются единственной фрактальной размерностью.

В норме сердечный ритм плода (1-я группа) вне зависимости от его биофизической активности показывает неравновесную динамику в виде МФ-поведения, которую нельзя выявить традиционными методами, но можно наблюдать при использовании методов статистической физики. Эта сложная неравновесная динамика ВСР разрушается при патологии (при блокаде парасимпатической иннервации), что позволяет связывать её с внутренними особенностями функционирования регуляторных механизмов. Несмотря на то, что в этих условиях монофрактальный сердечный ритм плода сохраняет в своей структуре отдаленную корреляцию степенного вида, определяющуюся исключительно спектром мощности, его фазовый спектр становится полностью некоррелированным. К этому приводит, например, рандомизация фазового спектра МФ-процесса, что делает его монофракталом (используется при генерации суррогатных рядов). Монофрактальное поведение является линейным, а его статистические свойства определяются амплитудным спектром Фурье и гистограммой распределения. МФ – следствие нелинейной природы сердечного ритма, зависящее от спектральной мощности гистограммы распределения, от структуры его фазового спектра.

Происхождение и природа взаимоотношений в фазовом спектре Фурье остается и сейчас открытой проблемой.

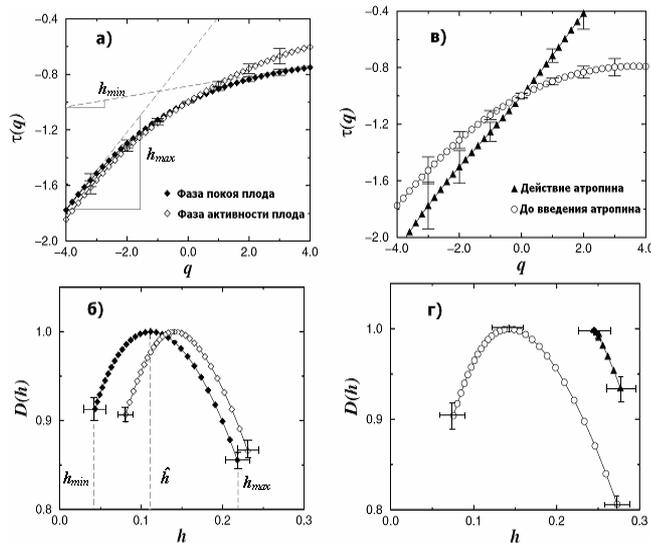


Рис. 3. Скейлинговые функции  $\tau(q)$  и спектры сингулярностей  $D(h)$  в двух сериях исследований: а) и б) исследование сердечного ритма в фазу активности и покоя плода; в) и г) исследование сердечного ритма во время кордоцентеза до и после введения атропина. Графики отражают групповые средние

Выявление МФ-свойств в динамике сердечного ритма представляет интерес потому, что отражает состояние нормально функционирующих регуляторных механизмов, включающих каскады систем с обратной связью, функционирующих вдали от равновесия. Эти МФ-свойства не объясняются физиологически, требуя новых стратегий для понимания состояния неравновесных контролируемых систем в норме и при патологии.

#### Литература

1. Абуладзе Г.В., Пантшавили А.М. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – №2. – С.128–137.
2. Groome L.J. et al. // J. Appl. Physiol. – 1999. – Vol. 87, № 2. – P. 530–537.
3. Goldberger A.L. et al. // PNAS. – 2002. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 2466–2472.
4. Yum M.K. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 51–58.
5. Ashkenazy Y. et al. // Physica A. – 2003. – Vol 323. – P. 19.
6. Ivanov P.Ch. et al. // Chaos. – 2001. – Vol 11. – P. 641–652.
7. Stanley H.E. et al. Statistical // Physica. – 1999. – Vol. 270. – P. 309–324.
8. Mallat S.G., Hwang W.L. // IEEE Trans. on Information Theory. – 1992. – Vol. 38. – P. 617–643.
9. Muzy J.F. et al. // Int. J. Bifurc. Chaos. – 1994. – № 4. – P. 245.
10. Struzik Z.R., Siebes A.P.J.M. // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. – June 2002. – Vol. 309, №3–4. – P. 388.
11. Айламазян Э.К. и др. // УЗ-диагностика в акуш., гинек. и педиатрии. – 1993. – №3. – С. 33–39.
12. Divon M.Y. et al. Autocorrelation techniques in fetal monitoring // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 151, № 2. – 6.

#### MULTIFRACTAL CHARACTER OF FETAL HEART RATE VARIABILITY UNDER DIFFERENT FUNCTIONAL CONDITIONS

G.V. GUDKOV, G.A. PENJOYAN, O.V. TURICHTNKO

#### Summary

The article presents understand the dynamics of complex physiologic fluctuations by adapting and extending concepts and methods developed recently in statistical physics. The recent progress using wavelet-based analysis to quantify multiscale features of fetal heart rate variability was carried out. We then investigate how heartbeat dynamics change under pathologic conditions, and we discuss their possible relation to the underlying cardiac control mechanisms.

**Key words:** fetal heart rate, physiologic fluctuations



**Гудков Георгий Владимирович** – зам.главврача Краевого перинатального центра г.Краснодара, к.м.н., доцент каф. акушерства и гинекологии Кубанского мединститута. Окончил инженерно-кибернетический факультет Ленинградского технологического института им. Ленсовета и Кубанскую меакадемию («Физиология», «Акушерство и гинекология»).



**Пенжоян Григорий Артемович** – руководитель Краевого перинатального центра г. Краснодара, заслуженный врач РФ, д.м.н., зав.кафедрой акушерства и гинекологии Кубанского мединститута.



**Туриченко Ольга Витальевна** – врач УЗ-диагностики высшей категории Диагностического центра МУЗ Горбольницы №2. Окончила Кубанскую меакадемию.

УДК 618.36-005

#### ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НАРУШЕНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Ю. ИВАНОВА, А.А. КОНОПЛЯ, А.С. ЛЕБЕДЕВ, Н.А. ПОНОМАРЕВА\*

Внутриутробное развитие плода определяется особенностями функционирования гемодинамической системы «мать – плацента – плод». Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока является основным фактором, определяющим развитие хронической гипоксии и гипотрофии плода, высокой перинатальной заболеваемости. Имеющиеся подходы к исследованию гемодинамики фето-плацентарного комплекса не способствуют ранней диагностике и прогнозированию гипоксических состояний плода. Поэтому вопросы разработки новых эффективных диагностических критериев нарушений гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» остаются актуальными.

**Цель исследования** – выделение диагностических критериев степени тяжести нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока, основанных на определении состояния гемодинамического равновесия между маточно-плацентарным и плодово-плацентарным кровотоком.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 218 женщин в динамике третьего триместра беременности и 218 их новорожденных. В контрольную группу (КГ) объединили 81 женщину, у которых беременность протекала без нарушений маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, а роды закончились рождением доношенных детей без отклонений в физическом развитии и функциональном состоянии. Во вторую группу (ОГ) вошли 137 беременных, у которых 2 и 3 триместры беременности протекали на фоне нарушений гемодинамики фето-плацентарного комплекса, а дети родились с признаками гипоксических повреждений ЦНС. У 76 новорожденных выявлены легкие отклонения в течение раннего периода постнатальной адаптации, а нейросонографическое исследование не выявило признаков органического поражения головного мозга. У 61 новорожденного нейросонографическое исследование выявило признаки органических повреждений головного мозга, а также клинические проявления тяжелых нарушений периода постнатальной адаптации. Обследование беременных включало общепринятое акушерское и клинико-лабораторное исследование, визуальное эхографическое, доплерометрическое исследование, кардиотокографическое с подсчетом биофизического профиля плода (А. В. Vintzileos в модификации F.A. Manning, 1990.).

Ультразвуковое и доплерометрическое исследования проводили аппаратом «Алока» марки SSD-1700, датчиком с частотой 3,5 МГц на сроках 30–31, 34–35 и 37–38 недель. Допплерометрия включала исследование кровотока в маточных артериях (МА), артериях пуповины (АП), аорте и средней мозговой артерии плода (СМА) с вычислением индекса резистентности (ИР). Кроме того, с целью оценки гемодинамического равновесия в системе мать-плацента-плод производилось вычисление соотношения показателей интенсивности маточно-плацентарного кровотока (ИР МА) к показателям интенсивности плацентарно-плодового

\*Курский госмедуниверситет, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

кровотока (ИР АП) – маточно-пуповинное отношение (МПО) (патент на изобретение № 2193864).

Всем младенцам проводили оценку их физического развития путем определения массы, длины тела новорожденных, вычисления массо-ростового коэффициента. Перинатальное состояние новорожденного определяли на основании клинической оценки по шкале Апгар, особенностям течения раннего периода постнатальной адаптации. С целью уточнения степени выраженности гипоксического поражения новорожденных всем детям проводилось нейросонографическое исследование.

**Результаты.** Средний возраст у беременных КГ составил  $25,6 \pm 1,3$  года, а в ОГ –  $26,3 \pm 0,3$  года ( $P < 0,05$ ). Пациентки моложе 17 лет и старше 30 лет достоверно чаще имелись в ОГ. Отягощенный соматический анамнез выявлен у большинства ОГ (68,9%), что ~вдвое превышало данный показатель в КГ (35,1%) ( $p < 0,05$ ). Из числа экстрагенитальной патологии отмечено преобладание заболеваний сердечно-сосудистой системы и хронических заболеваний инфекционного генеза. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в КГ был диагностирован у 9 беременных (11,1%), что 3,3 раза меньше, чем в ОГ (45 (32,8%).

Осложненное течение беременности, представленное фето-плацентарной недостаточностью, угрозой прерывания, гестозами в ОГ (71 (51,7%) встречается достоверно чаще в сравнении с КГ (7 (8,6%) ( $p < 0,05$ ). Изучение особенностей течения родов в выделенных группах выявило, что у всех обследованных роды были своевременными. Однако частота спонтанного начала родовой деятельности в КГ (81 (100%) достоверно превышала этот показатель в ОГ (49 (35,8%). Частота оперативного родоразрешения составила 20,4% (28 пациенток) в ОГ и 4,8% в КГ. Показаниями для проведения кесарева сечения у беременных ОГ были: отслойка плаценты, гипоксически-ишемическое поражение плода, нарастающая интранатальная гипоксия. Подсчет БПП выявил, что начальные признаки внутриутробного страдания плода на сроке 3–35 недель были обнаружены более чем у половины обследованных, вошедших во вторую группу (80 (58,4%). На 37–38 неделе беременности их количество составило 87,5% (120). Исследование состояния новорожденных показало, что в ОГ основные фетометрические показатели младенцев (масса тела –  $2250 \pm 106$ г; длина –  $45,8 \pm 0,4$ см; массо-ростовой коэффициент –  $46,4 \pm 1,3$ ) были достоверно ниже параметров КГ ( $3380 \pm 97,3$ г;  $51 \pm 0,67$ см и  $72 \pm 6,8$ ). С признаками интранатальной гипоксии родились все дети ОГ. Осложненное течение периода постнатальной адаптации отмечено у 58 (42,3%) детей, родившихся в ОГ, причем у каждого 3 новорожденного было тяжелое течение.

При исследовании маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики у женщин, вошедших в КГ, мы выявили постоянное увеличение интенсивности маточно-плацентарного, плацентарно-плодового и плодового кровотока. Установлено, что ИР МА на сроках 30–31, 34–35 и 37–38 недель динамично увеличивался и составил  $0,53 \pm 0,04$ ;  $0,52 \pm 0,03$  и  $0,45 \pm 0,04$ ; соответственно изменялись ИР АП –  $0,63 \pm 0,06$ ;  $0,58 \pm 0,04$  и  $0,56 \pm 0,02$ ; ИР аорты и СМА плода –  $0,82 \pm 0,03$ ;  $0,82 \pm 0,02$  и  $0,68 \pm 0,01$  и  $0,87 \pm 0,01$ ;  $0,86 \pm 0,03$  и  $0,74 \pm 0,02$  соответственно. Вычисление МПО выявило, что при неосложненном течении беременности на протяжении всего третьего триместра соотношение ИР МА/ИР АП было постоянно и равно 0,7 отн.ед. (колебания показателя от 0,72 до 0,76 отн.ед.). Анализ изменений гемодинамики в КГ показал, что при низкой степени перинатального риска интенсивность кровотока динамично растет до конца беременности в маточно-плацентарном, в плацентарно-плодовом и плодовом звеньях, обеспечивая гемодинамическое равновесие между МП и ПП.

Исследование интенсивности маточно-плацентарно-плодового кровотока у пациенток, вошедших в ОГ, выявило, что индекс резистентности МА на сроке 30–31 неделя составил  $0,61 \pm 0,02$ ; на сроке 34–35 недель –  $0,56 \pm 0,02$  и  $0,88 \pm 0,04$  на исходе гестации, что было достоверно выше значений, полученных в КГ. Определение интенсивности кровотока в плацентарно-плодовом компоненте гемодинамики показало, что в начале третьего триместра показатели интенсивности пуповинного кровотока были недостоверно больше значений, полученных в КГ ( $p < 0,05$ ). По мере прогрессирования беременности (34–35 недель) в плацентарно-плодовом компоненте шло увеличение интенсивности кровотока в АП (ИР АП составил  $0,44 \pm 0,02$ ), причем наиболее выраженный ее прирост совпадал со снижением интенсивности маточного кровотока. В конце третьего триместра

показатель интенсивности кровотока в АП снизился и составил  $0,88 \pm 0,01$ , что имело статистически значимую разницу с показателями гестационной нормы. Показатели плодовой гемодинамики на протяжении длительного времени (с 30–31 по 36–37 неделю) были сопоставимы с данными КГ, однако на исходе беременности плодовая гемодинамика характеризовалась увеличением интенсивности кровотока в аорте (ИР  $0,64 \pm 0,01$ ) и уменьшением интенсивности кровотока в СМА (ИР  $0,92 \pm 0,04$ ) ( $p_{1,2} > 0,05$ ).

Анализ интенсивности маточно-плацентарного и плацентарно-плодового звеньев кровообращения показал, что начальные изменения гемодинамического равновесия маточно-плацентарно-плодового кровотока обусловили рост показателя ИР МА/ИР АП до 0,8 отн.ед. (с колебаниями показателя от 0,79 до 0,87 отн.ед.). Снижение маточно-плацентарной перфузии вело к увеличению интенсивности пуповинного кровотока, что, по всей видимости, является первичной реакцией плацентарно-плодовой гемодинамики, направленной на поддержание удовлетворительного состояния гемодинамики плода и предотвращение развития функциональных поражений новорожденных гипоксического генеза.

Длительное нарушение маточно-плацентарного кровотока приводит к выраженному снижению интенсивности пуповинного кровотока и серьезным изменениям плодовой гемодинамики. Тяжелые нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока связаны с полной разбалансировкой гемодинамического равновесия между МП и ПП кровотоком, что подтверждается повышением показателя ИР МА/ИР АП свыше единицы. Нарушения маточно-плацентарного кровотока повлекли за собой изменения центральной гемодинамики плода в виде централизации плодового кровотока. Возможно, длительное снижение маточно-плацентарной перфузии привело к истощению компенсаторных возможностей плацентарно-плодовой гемодинамики и централизации гемодинамики плода. Повышение резистентности в СМА может стать причиной нарушения мозгового кровообращения, гипоксически-ишемического поражения ЦНС плода и других серьезных морфологических изменений в головном мозге плода.

Выявленные нами изменения МП и ПП гемодинамики позволили выделить диагностические критерии трех степеней тяжести нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока.

I степень (начальные нарушения гемодинамики) характеризуется спадом интенсивности маточного кровотока, при компенсаторно увеличенном пуповинном кровотоке и неизменном плодовом кровотоке. Показатель ИР МА/ИР АП  $> 0,8$  отн.ед.

II степень нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока: характеризуется прогрессирующим снижением маточного кровотока с одновременным истощением компенсаторных возможностей пуповинного кровотока. Разбалансировка маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики проявляется повышением значений показателя ИР МА/ИР АП до 0,9–1,0 отн.ед. При 2 степени возможно развитие централизации плодового кровообращения, но без нарушений мозгового кровотока.

III степень (критические нарушения): отсутствие или реверсный диастолический кровоток в маточно-плацентарном, плацентарно-плодовом или плодовом звене. Характерна централизация плодового кровотока / нарушение мозгового кровотока.

Выявленные этапы состояния гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» определяют степень выраженности гипоксического поражения новорожденных. Раннее выявление групп риска развития перинатальной патологии гипоксического генеза на основании комплексного доплерометрического исследования позволит прогнозировать неблагоприятные исходы беременности, вести их профилактику и своевременное лечение.

#### Литература

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике.– М.: Видар – М, 2000.– С. 112.
2. Кулаков В.И. и др. // Акушерство и гинекология.– 2000.– № 5.– С. 56–59.
3. Хитров М.В. и др. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.– 2000.– Т. 8, № 1.– С. 49–54.
4. Патент №2193864 Российской Федерации «Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности» / Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. // Б.И. «Изобретения, полезные модели».– №34.– Ч. 2.– 2002.– С. 162.

УДК 618.4

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ РОДОВ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.Д. БЕЛОЦЕРКОВЦЕВА, Л.В. КОВАЛЕНКО, Ю.В. ПЕТИНА\*

Частота перенашивания, по данным [1, 3], в настоящее время достигает 8–16%, а при частоте запоздалых родов 5,4% в структуре перинатальной смертности они составляют 12,5%. По многим вопросам ведения запоздалых родов с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности однозначной точки зрения не существует. Г.М. Савельева [5] предлагает проводить родовозбуждение, начиная с 40–41 нед. гестации при наличии признаков перенашивания (цвет околоплодных вод по данным амниоскопии, наличие плаценты с петрификатами)

**Целью работы** – изучение особенностей ведения родов в плановом порядке при пролонгированной беременности, где с целью подготовки шейки матки и индукции родов применяли препарат «Мифегин» производства фирмы «Exelgyn» (Франция).

Мифегин – синтетическое стероидное антипрогестагенное средство, блокирующее действие прогестерона за счёт конкурентного ингибирования его рецепторов. Активирует сократительную деятельность матки, увеличивая частоту и амплитуду сокращений. Изменяет соотношение цАМФ/цГМФ в цитоплазме клеток шейки матки: увеличивается уровень цАМФ и снижается уровень цГМФ, что ведет к релаксации шейки матки. Стимулирует высвобождение интерлейкина-1β в хориодецидуальных клетках, что нормализует сократительную деятельность матки.

**Объект и методы исследования.** Были проведены индуцированные роды у 25 беременных в сроке гестации 41 неделя и больше (основная группа – ОГ) Контрольную группу (КГ) составили 40 беременных, роды у которых начались самопроизвольно в том же сроке. Показанием для индукции родов послужил гестационный срок 41 неделя беременности и больше. Срок беременности рассчитывали по первому дню последней менструации с учётом данных ультразвукового сканирования, выполненного в сроки от 7 до 20 недели беременности. Основными требованиями при выборе ведения родов в плановом порядке с анамнестически перенесённой беременностью являлись:

1. Тщательный отбор беременных для родов через естественные родовые пути на основании оценки антенатального состояния плода накануне родов по данным кардиотокографии, доплерометрии, биофизического профиля, ультразвукового исследования в условиях акушерского отделения патологии беременных. *Ультразвуковое исследование* включало фетометрию, плацентографию, оценку количества и качества околоплодных вод. С помощью доплерометрии антенатально и интранатально по стандартной методике определяли характер кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, средне-мозговой артерии, спиральных артериях с последующим расчетом индекса резистентности. Дыхательные движения плода антенатально и в родах регистрировались при ультразвуковом исследовании на аппарате ACUSON SEQUOIA, США, с использованием датчика 3,5 МГц. в В-/М-режиме сканирования. Постоянный мониторинг состояния плода в родах с использованием кардиотокографии, фетальной пульсоксиметрии, биофизического профиля плода, доплерометрии. *Интранатальную кардиотокографию* осуществляли по стандартной методике при помощи фетального кардиотокографа «TEAM SONICAID OXFORD 8000», Англия, каждые 2–3 часа. Оценивались критерии DAWES - REDMAN в компьютерной обработке, а именно: базальная частота сердечных сокращений, наличие эпизодов шевелений или акцелераций за 10 минут, отсутствие глубоких децелераций, вариабельность базального ритма., показатель STV(short-term variability) При признаках нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода запись кардиотокограмм производилась каждый час в течение 30–45 минут. Одновременно с записью кардиотокограммы проводилось наблюдение за сократительной деятельностью миометрия с помощью непрямой *гистерографии*. С помощью *интранатальной фетальной пульсоксиметрии* в процентном выражении определяли уровень оксигенированного гемоглобина плода. Исследование проводилось на фетальном пульсоксиметре

«SONICAID FM 840 «NELLCOR N-400» (Англия) с оксисенсором FS-14. Сенсорный датчик вводили роженицам в латентную и активные фазы родов при отсутствии плодного пузыря к щёчно-височной области плода. Время регистрации оксигенированного гемоглобина плода – от 30 до 60 мин в каждую фазу родов.

2. Рациональная коррекция аномалий родовой деятельности, которая заключалась в своевременном предоставлении медикаментозного сна, назначении при возникновении необходимости утеротоников.

3. Адекватное обезболивание с помощью спазмолитиков, анальгетиков, эпидуральной анестезии.

4. Своевременное принятие решения о пересмотре плана ведения родов в пользу операции кесарева сечения при возникновении акушерских осложнений.

5. Своевременная оценка состояние плода по шкале Апгар на 1 и 5 минуте. Определялся кислотно-основной и газовый состав артериальной крови новорожденных, взятой из пуповины на 1 минуте после рождения. Кислотно-основной и газовый состав крови новорожденного определяли путём забора пробы из артерии пуповины сразу после её пересечения спектрофотометрическим методом, используя газоанализатор Radiometer ABL 700 series (Дания).

Противопоказаниями для индукции родов с пролонгированной беременностью служили анатомически узкий таз (II степень сужения), крупный плод, выраженное страдание плода, тяжёлая экстрагенитальная патология, возраст первородящей старше 30 лет, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, рубец на матке, тазовое предлежание плода.

Условием для подготовки шейки матки и индукции родов было состояние шейки матки по шкале M.S. Burnhill 3–4 балла.

Возраст женщин основной группы в среднем составил 25,7±3,1 год (от 16 до 38 лет), в контрольной группе возраст колебался от 16 до 41 года (23,5±1,4 года). По паритету беременности и родов все группы были сопоставимы.

Установлено, что почти у каждой 3-й пациентки ОГ и КГ отягощённый акушерский и гинекологический анамнез: искусственный и самопроизвольный аборт, различные нарушения менструального цикла, бесплодие, что составило 32% в основной и 25% в контрольной группах. Среди осложнений настоящей беременности в основной группе наиболее часто встречалась угроза прерывания (у 9 рожениц), или 36%. Данные показатели несколько ниже в контрольной группе. Такое осложнение встречалось у 11 рожениц, что составило 27,5%. Для подготовки шейки матки к родам и индукции беременных, отобранных в акушерском отделении патологии беременных, переводили в родильное отделение в индивидуальные родильные залы. В день перевода утром каждая беременная основной группы перорально получала мифегин в дозе 200 мг. При отсутствии родовой деятельности в течение 24 часов производилась оценка состояния шейки матки и повторно вводился мифегин 200 мг перорально. Если через 48–72 час. с момента первого приёма препарата родовой деятельности не наступала, то при наличии условий производилась амниотомия с целью индукции родов. Роженицы КГ поступали в родильное отделение из АОПБ с началом родовой деятельности или преждевременным излитием околоплодных вод. В ОГ роды через естественные родовые пути закончились в 22 случаях, что составило 88%. Кесарево сечение выполнено в 3 случаях (12%): в 2 случаях причиной стал дистресс плода в родах (8%), в 2 случаях (2%) – клиническое несоответствие. В КГ консервативных родов было 32 (80%). Причиной операций стал в 4 случаях (10%) дистресс плода, в 2(5%) – клиническое несоответствие, в 2(5%) – слабость родовой деятельности, не поддающаяся коррекции.

В ОГ регулярная родовой деятельности началась после введения препарата у 19 беременных. В первые 24 часа – у 5 беременных (в среднем через 21±2,55), у 10 беременных – в последующие 24 часа (в среднем через 41,5±5,4), у 4 беременных – через 2 суток (в среднем через 58,5±8,7) Причём у 5 беременных диагностировано преждевременное излитие околоплодных вод при наличии «зрелой» или «неполностью созревшей» шейки матки, после чего спонтанно развилась родовой деятельности в течение 2–4 час. безводного периода. У 6 беременных ОГ с целью индукции родов при наличии зрелой шейки матки через 72 часа с момента начала введения мифегина была выполнена амниотомия. При анализе родовой деятельности, используя непрямую гистерографию, в основной группе не зарегистрировано слабости родовой деятельности в латентной фазе родов. В активной фазе

\* Медфакультет (т.35- 31 –80), кафедра акушерства и гинекологии СурГУ. Сургут.646000, ул. Губкина, д.1

родов (при открытии маточного зева 5–6см) слабость родовой деятельности зарегистрирована в 3 случаях (12%) Данная аномалия родовой деятельности была успешно скорректирована назначением медикаментозного сна-отдыха – в 1 родах, дополнительным родоусилением окситоцином (внутривенное капельное введение в дозе 5ЕД в 400мл 5% глюкозы), начиная с 8 капель в минуту, постепенно увеличивая до 35–40 капель в минуту – в 2 родах. Дискоординации родовой деятельности в ОГ не выявлено.

В КГ рожениц латентная фаза (открытие маточного зева 3–4см) осложнилась слабостью родовой деятельности в 7 родах (17,5%) При этом во всех родах назначали с целью коррекции медикаментозный сон-отдых, в 6 случаях потребовалась последующая родостимуляция препаратами простагландинов F2a (энзапрост) по следующей методике: 5мг препарата растворяли в 400мл 5% раствора глюкозы и вводили внутривенно, начиная с 20 капель в минуту, увеличивая каждый час на 10 капель до 40 капель в 1 минуту.

Введение простагландинов сочетали с назначением спазмолитиков (но-шпа, платифиллин, спазмолгон), анальгетиков (промедол), препаратов, улучшающих метаболизм (актовегин) В 6 случаях применяли перидуральную анестезию. Эффект оценивали через 2 час. В 2 случаях эффекта от родостимуляции не было, роды были завершены оперативным путём, дети рождались с первичными признаками дискоординированной родовой деятельности зарегистрирована в 1 родах, купирована назначением медикаментозного сна-отдыха и перидуральной анестезией. В активной фазе родов у рожениц КГ слабость родовой деятельности была в 4 случаях. Из них у двоих причиной слабости родовой деятельности было клиническое несоответствие, роды закончились оперативным путём. В 2 случаях успешно применяли окситоцин.

При аномалиях родовой деятельности проводили профилактику внутриутробной гипоксии плода путём внутривенного введения глюкозы, аскорбиновой кислоты, рибоксина. Средняя длительность родов в КГ составила 8ч.05мин±1ч.45мин, безводный период – 5ч20мин±2ч30мин, в ОГ роды длились 6ч15мин±1ч25мин, безводный период – 4ч40мин±2ч20мин. Из 25 индуцированных родов с пролонгированной беременностью 8 оказались запоздалыми (32%), у детей выявлены признаки синдрома Беллентайна – Рунге. В КГ из 40 родов с пролонгированной беременностью 7 запоздалых (17,5%).

В ОГ рожениц с оценкой по шкале Апгар 8/8 и 8/9 баллов родилось 2 (8%) новорожденных, 7/8 баллов – 20 (80%), 6/7–2(8%), 4/5 – 1(4%) детей. В КГ с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов родилось 4 (10%) новорожденных, 7/8 баллов – 31(77,5%), 6/7 – 3(7,5%), 5/6 – 1(2,5%), 4/5 – 1 (2,5%) детей. Средняя масса новорожденных составила в ОГ 3365±49 г, в КГ – 3455±55 г. Кровотоперя в родах через естественные родовые пути у женщин ОГ составила в среднем 247,7±77,88 мл и была в пределах от 150 до 400 мл. В КГ кровотоперя при консервативном ведении родов составила 248.4±87,5 мл и была в пределах 150–500 мл. Послеродовый период в ОГ протекал без осложнений. В КГ у 2 родильниц осложнился субинволюцией матки и лохиометрой. Послеоперационный период в обеих группах протекал без осложнений.

**Результаты исследования.** В КГ в латентную фазу родов на кардиотограммах патологии не отмечено. В активную фазу родов у 9 рожениц (n=40) отмечались подозрительные типы кардиотограмм (базальный ритм 150–170 уд/мин., отсутствие акцелераций, умеренное снижение variabilityности базального ритма). При повторных исследованиях кардиотограммы у 4 рожениц приобрели патологический характер: умеренная брадикардия до 100–120 уд/мин., отсутствие акцелераций, поздние децелерации, снижение variabilityности. В околоплодных водах появились примесь мекония, что стало свидетельствовать о выраженном страдании плода и необходимости оперативного завершения родов, что и было выполнено.

В ОГ (n=25) у 4 рожениц уже в латентную фазу родов регистрировались подозрительные кардиотограммы (в основном, однократное отсутствие акцелераций, снижение variabilityности) В активную фазу родов у двух рожениц стали отмечаться при записи повторяющиеся патологические кардиотограммы (умеренная тахикардия, повышение variabilityности, выраженные ранние децелерации, синусоидальный тип кривой). После сопоставления данных кардиотографии с результатами дополнительных методов интранатальной диагностики был диагностирован дистресс плода, роды закончились операцией кесарево сече-

ние. По данным доплерометрии, проведенной в конце латентной фазы родов (при открытии маточного зева 4–5 см) в ОГ и КГ ухудшения гемодинамических показателей не обнаружено. Эти изменения соответствовали показателям гемодинамики, определенным накануне родов (табл. 1). В ОГ у 3 и в КГ у 2 рожениц отмечались нарушения маточно-плацентарного кровотока IA степени. Нарушения плодово-плацентарного кровотока IB степени были выявлены у 1 роженицы ОГ и у 2 рожениц КГ.

Таблица 1

Показатели индекса резистентности в латентную фазу родов

	Артерия пуповины, IR (M±m)	Маточные артерии, IR		Спиральные артерии, IR (M±m)	Средне-мозговая артерия, IR (M±m)
		Правая (M±m)	Левая (M±m)		
ОГ (n=25)	0,5±0,010	0,4±0,01*	0,4±0,01	0,33±0,010**	0,75±0,01
КГ (n=40)	0,5±0,006	0,5±0,01***	0,4±0,01	0,32±0,006**	0,76±0,01

Примечание: достоверность различий по сравнению с КГ \* – p < 0,03, \*\* – p < 0,02, \*\*\* – p < 0,01

Таблица 2

Типы дыхательной активности в КГ и ОГ

Типы дыхательных движений	КГ (n=40)				ОГ (n=25)		
	Физиологическое течение родов (n=24)	Слабость родовой деятельности (n=11)	Дискоординация родовой деятельности (n=1)	Дистресс с Плода (n=4)	Физиологическое течение родов (n=20)	Слабость родовой деятельности (n=3)	Дистресс с Плода (n=2)
Единичные нерегулярные	3	3	0	0	3	1	0
Регулярные Эпизодического характера	2	1	1	0	3	1	0
Регулярные Повторяющиеся	0	1	0	2	0	0	2

Эхографическое исследование в процессе родов выявило у плода следующие типы дыхательной активности в зависимости от характера родовой деятельности (табл. 2).

В КГ и ОГ изучение двигательной активности позволило сделать вывод, что при физиологическом течении родов плод при пролонгированной беременности в основном не совершает дыхательных движений или регистрируются нерегулярные единичные дыхательные движения. При дистрессе плода в ОГ и КГ зарегистрированы регулярные повторяющиеся дыхательные движения, причём в контрольной группе наблюдался такой тип дыхательных движений как «gasps», или удушье. Активизация дыхательных движений по времени совпадала с возникновением патологических кардиотограмм и снижением оксигенации плода, по данным фетальной пульсоксиметрии. При определении сатурации крови плода (табл. 3) выявлено, что в латентную фазу родов в КГ и ОГ при физиологическом течении родов изучаемый показатель был в пределах 38–69%, что соответствует средней степени сатурации по классификации [6]. Колебания показателя зависели от фазы сокращения матки (табл.3). В активную фазу родов уровень оксигенированного гемоглобина снижался, что характерно для хронической фетоплацентарной недостаточности.

При аномалиях родовой деятельности в КГ значения фетальной пульсоксиметрии был значительно ниже, чем при физиологическом течении родов, хотя при этой же патологии в ОГ эти значения несколько выше аналогичных в КГ. Это можно объяснить защитно-приспособительной реакцией на значительную

нагрузку, испытываемую плодом при аномалиях родовой деятельности и при родоусилении. Самые низкие показатели зарегистрированы в активную фазу родов при дистрессе плода в КГ, обусловленном выходом мекония в околоплодные воды (19–36%)

Таблица 3.

Показатели сатурации крови (в%) в латентную и активную фазу родов, P < 0,05 M±m

Группы	Фазы родов	
	Латентная фаза	Активная фаза
Контрольная (n-40):		
Физиологическое течение родов (n-24)	47,29±2,88	44,71±3,05
Слабость родовой деятельности (n-11)	36,1±0,9*	34,5±0,6*
Дискоординация родовой деятельности (n-1)	35,5±1,7	32,9±1,26
Дистресс плода (n-4)	35,6±1,44	22,2±1,7
Основная группа (n-25):		
Физиологическое течение родов (n-22)	48,22±1,53	45,53±1,55
Слабость родовой деятельности (n-3)	38,3±1,6	36,3±1,7
Дистресс плода (n-2)	36,2±1,46	24,7±1,36

Следует отметить, что при одновременной кардиотокографии и записи сатурации снижение оксигенированного кислорода до 20–25% всегда соответствовало патологической кардиотокограмме (тахикардия больше 170 уд/мин., снижение вариабельности, появление поздних децелераций). Такое сочетание расценено как критическое состояние плода, требующее экстренное оперативное родоразрешение. Проведён анализ показателей кислотно-основного состояния, газового состава и метаболитов артериальной крови из сосудов пуповины у новорождённого (табл.4). При физиологическом течении родов в КГ и ОГ отмечались нормальные показатели газового состава, кислотно-основного состояния, метаболитов артериальной крови пуповины. При сравнении pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> в ОГ и КГ мы не наблюдали достоверных различий, хотя уровень содержания лактата в крови у детей после коррекции аномалий родовой деятельности превышает аналогичный показатель у детей, рождённых при физиологическом течении родов. При дистрессе плода в обеих группах высокая гиперлактатемия (до 4–7 mmol/L) у новорожденных свидетельствовали о метаболическом ацидозе и подтверждали наличие перенесенной острой гипоксии в интранатальном периоде.

Таблица 4.

Показатели кислотно-основного состояния, газового состава и метаболитов крови (лактата) артериальной крови пуповины, P < 0,05

Показатели	ОГ (M±m)			КГ (M±m)		
	Физиологическое течение родов	Аномалии родовой деятельности	Дистресс плода	Физиологическое течение родов	Аномалии родовой деятельности	Дистресс плода
pH	7,318±0,021	7,289±0,044	7,167±0,032	7,218±0,034*	7,210±0,06	7,193±0,018
pCO <sub>2</sub> , mmHg	45,26±3,72	47,01±5,25	56,66±2,99	42,17±3,68	48,04±4,99	53,31±2,08
pO <sub>2</sub> , mmHg	27,58±4,74	23,54±1,39	18,76±1,01	25,31±3,91	23,75±3,56	17,99±1,46
SO <sub>2</sub> , %	47,02±6,05	46,47±6,46	32,56±4,08	50,08±5,34	33,40±5,12*	31,48±4,92
clac, mmol/L	3,622±0,229	5,189±0,576	6,689±0,251	3,304±0,201	4,32±0,25	6,949±0,231
ctO <sub>2</sub> c, Vol%	10,24±1,52	13,42±0,92	13,04±2,17	12,26±1,78	14,80±1,9	13,11±2,38
p5O <sub>c</sub> , mmHg	21,44±0,74	21,92±0,55	24,75±0,43	20,32±0,61	19,09±0,94	22,79±0,42*
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L	18,77±1,09	20,44±0,53	20,53±1,35	19,34±1,75	22,07±1,50	19,10±1,28
CBase(Ecf), mmol/L	-3,7±0,63	-5,90±0,62	-5,54±0,77	-3,9±0,41	-6,39±0,36	-6,21±0,73
СК <sup>+</sup> , mmol/L	4,771±0,156	5,379±0,658	6,063±0,059	4,229±0,122	5,412±0,688	6,043±0,084
ССа <sup>+</sup> , mmol/L	1,456±0,020	1,498±0,011	1,525±0,009	1,481±0,019	1,505±0,043	1,499±0,001*
CNa <sup>+</sup> , mmol/L	133,5±0,7	134,3±0,5	134,3±0,3	129,5±0,9	135,0±1,1	134,4±0,2

**Выводы.** При применении мифегина с целью подготовки шейки матки и индукции родов при сроке беременности 41 неделя и больше в 88% роды закончились консервативным путём, без аномалий родовой деятельности, с удовлетворительным состоянием детей. При спонтанно развившейся родовой деятельности в этом же сроке беременности консервативные роды без аномалий родовой деятельности составили 70%. Эффективность применения мифегина в плановых родах достаточно высокая. У рожениц ОГ не наблюдалось упорной слабости родовой деятельности. Таким образом, ведение плановых родов с использованием мифегина не осложняется некорригируемыми аномалиями родовой деятельности. Достоверных отличий в клинически значимых показателях: сатурации крови, кислотно-основного состояния, газового состава, лактата артериальной крови в ОГ и КГ не отмечалось. В наших исследованиях применение мифегина в индуцированных родах не ухудшало состояние плода. Так как окончательный диагноз перенесенной беременности устанавливается ретроспективно после рождения плода с признаками биологической перзрелости, то для выбора рациональной акушерской тактики у беременных со сроком гестации 41 неделя и более необходима адекватная оценка состояния плода в антенатальном периоде.

Литература

1. Стрижаков А.Н. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2003.– Т.2, №1.– С.11–18.
2. Савельева Г.М. и др. // Акуш. и гин.– 2000.– №5.– С. 3–8.
3. Стрижаков А.Н. и др. Физиология и патология плода.– М. Медицина, 2004.– С.126.
4. Савельева Г.М. // Акуш. и гин.– 2003.– №2.– С. 3–6.
5. Савельева Г.М. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2004.– Т.3, №4.– С.7–11.
6. Сидорова И.С. и др. // Рос. вест. перинатол.и педиатрии.– 2002.– Т.47, №4.– С.15–19.

PARTICULARITY OF MANAGEMENT INDUCIAL LABOR WITH PROLONGED GESTATION.

L.D. BELOTSERKOVITSEVA, L.V. KOVALENKO, YU.V. PETINA

Summary

Frequency is 8–16%. Delivery with prolonged pregnancy was studied using french preparation «Miphegine» to prepare the cervix of uterus. High effectiveness of this preparation during plained delivery was found. «Miphegine» complicates delivery by uncontrolled abnormality of delivery. But according the data of intranatal diagnostics it does not deteriorate the condition of foetus. The main group consisted of 25 women in birth with pregnancy 41 weeks or more. They underwent preparation of the cervix of uterus with inducing «Miphegine» The control group included 40 women in birth with the same term without preparation.

**Key words:** pregnancy, prolonged gestation

УДК 616.- 092 (079.3)

ХРОНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Л.Т. УРУМОВА\*, Л.Г.ХЕТАГУРОВА\*\*

**Введение.** Эндометриоз – распространенное тяжелое заболевание женщин репродуктивного возраста, обнаруживающееся у 30–50% страдающих бесплодием и женщин с невынашиванием беременности, занимающее 3 место в структуре гинекологической заболеваемости. В задачи лечения этой категории больных входит не только удаление и подавление клинически активного процесса хирургическими методами и гормономодулирующей

\* МСЧ 123 Федерального Медико-Биологического Агентства, Россия  
 \*\* ИБМИ ВНИЦ РАН и РСО – Алания, Северо-Осетинская госмедикадемия, 362019 г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел. (факс) 867(2)537335

терапией, но и избавление пациенток от осложнений и последствий заболевания в виде бесплодия, рубцово-спаечного процесса в области малого таза, психоневрологических реакций, а также восстановление фертильности и трудоспособности [3–5]. Для оптимизации общепринятого лечения эндометриоза перспективны методы с комплексным подходом, повышающие адаптивные возможности организма, способствующие сокращению сроков реабилитации и улучшению качества жизни, к которым относятся квантовые технологии. В последние годы в гинекологии успешно применяют лазерное излучение, в т.ч., в комбинации с магнитным и инфракрасным излучениями [5–9].

Использование новых технологий, основанных на биоуправляемом воздействии, учитывающих интегральные ритмы микроциркуляции и частоты дыхания конкретного организма («РИКТА-05»), позволяет корректировать нарушения механизмов адаптации, сопровождающие дисрегуляторные нарушения в системе временной организации физиологических функций, способствует образованию и закреплению «тканевой памяти», сохраняющей лечебные эффекты в течение >3-х месяцев [6]. В ряде работ показана эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении эндометриоза. Однако отсутствуют данные об изучении влияния биоуправляемой магнитолазерной терапии на динамику нарушений в системе временной организации физиологических функций больных эндометриозом и хронотерапевтическом подходе при организации алгоритма лечения конкретных пациенток с учетом их хронотипа.

**Цель работы** – изучение временной организации физиологических функций больных эндометриозом и патофизиологическое обоснование оптимизации общепринятого лечения методом магнитолазерной хронотерапии (МЛХТ) в режиме биоуправления, основанном на патогенезе этого заболевания.

**Материал и методы.** Обследовали 60 женщин репродуктивного возраста 36,24 (±1,06 года) больных эндометриозом. Большинство больных при поступлении в клинику жаловались на обильные, длительные менструации, пред- и постменструальные кровяные выделения, боли внизу живота и в пояснице разной интенсивности, нерегулярный менструальный цикл, общую слабость, головные боли, головокружение, раздражительность, снижение настроения, нарушения сна, аппетита. У 10 пациенток из числа обследованных – первичное бесплодие, у 4 – вторичное бесплодие. Клиническая картина и УЗИ позволили установить эндометриоз матки у 41 пациентки, а эндометриозные кисты яичников – у 19. Диагноз эндометриоза был подтвержден при гистеро-, лапароскопии и патоморфологическом исследовании. Гормоны (эстрадиол, прогестерон, кортизол) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Оценку функционального состояния ЦНС провели методом электроэнцефалографии. Для исследования состояния временной организации физиологических функций вели хронодиагностику интегральных показателей сердечно-сосудистой системы (пульс, артериальное давление: систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее, справа и слева), обмена веществ (аксиллярную температуру справа и слева), базальной температуры и чувства времени по тесту «индивидуальная минута». Параметры физиологических функций измеряли в течение 3-х последовательных суток подряд через каждые 3 часа с 7.00 до 1.00 с 6-часовым перерывом на непрерывный ночной сон до и по окончании проведения лечения. Результаты измерений вносили в специальные хронокарты с последующей обработкой на ЭВМ по программе «косинор-анализ» выявления ритмов с неизвестным периодом при неравноотстоящих измерениях, оценивающей достоверность ритма, величину его периода, мезор, амплитуду и акрофазу [1–2, 13]. Хронотип пациенток оценивали по анкете Эстберга; самочувствие, активность, настроение – по тесту САН.

Путем случайного отбора все больные были распределены на 2 подгруппы. 1-я подгруппа – 32 больные, получали комплексное общепринятое лечение, включающее по индивидуальным показаниям обезболивающие препараты и нестероидные противовоспалительные средства, спазмолитики, антибактериальную терапию, седативные, рассасывающие и десенсибилизи-

рующие препараты, витамины, антиагреганты, гормонотерапию и др. средства. 2-я подгруппа – 28 больных, получали то же лечение в сочетании с биоуправляемой МЛХТ (аппаратом «РИКТА - 5») в соответствии с хронотипом конкретных больных. Больным с эндометриозом яичников лазеротерапия проводилась после операции. Излучателем аппарата контактным способом воздействовали поочередно на область проекции матки и придатков, у послеоперационных больных – на область операционной раны через повязку, а также на зоны локализации биологически активных точек целевого назначения, рекомендуемых при патологии репродуктивной системы и общеукрепляющие точки. Мы воздействовали на общеукрепляющие БАТ – симметричные точки – хэ-гу, цзу-сань-ли, а также БАТ, рекомендуемые при патологии репродуктивной системы – симметричные точки – меридиана почек – R 11, 12, 13, 15, переднего срединного канала – точка VC 4, по 1,2 – 2 мин / точку. На сеанс не более 5 точек.

Сочетанное воздействие постоянным магнитным полем 35 мТл, красными и инфракрасными светодиодами и 0,89 мкм инфракрасным лазером плотностью мощности 1 мВт/см<sup>2</sup> и импульсной мощности 20 Вт проводили в режиме биоуправления в течение 60–300 сердечных сокращений (по биологическому таймеру) на каждую зону при помощи сигналов с датчиков пульса и дыхания, установленных на пациенте. Длительность курса 10–15 сеансов. Итоги общеклинических исследований оценены методами вариационной статистики с помощью пакета программ Microsoft Excel с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней (m) и достоверности (p).

Таблица 1

Спектр биоритмов физиологических функций больных эндометриозом до и после лечения

Синусоиды ритмов: САД, ДАД, ПАД, Ср. АД, справа и слева, ЧСС, t <sup>0</sup> аксиллярная справа, слева и базальная, «индивидуальная минута»	Достоверные ритмы %				Недостоверные ритмы %
	Всего	ультрадианнные	циркадианнные	инфрадианнные	
Больные до лечения, n=590	45,5	43,0	32,3	24,7	54,5
Больные после курса ОПЛ на 15–20 сутки n=310	51,0	20,5	52,5	27,0	49,0
Больные после ОПЛ в сочетании с хронолазеркоррекцией на 15–20 сутки n=280	57,3	13,6	74,2	12,2	42,7

Примечание: Ритм считается достоверным при r=0,9–1,00; n – количество анализируемых синусоид; показатели: САД, ДАД, ПАД, Ср. АД – систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, t<sup>0</sup> – температура, ОПЛ – общепринятое лечение, ХТ – хронотерапия

**Результаты исследования.** При анализе результатов хронодиагностики у больных эндометриозом до начала лечения выявлены нарушения во временной организации физиологических функций в сравнении с лицами без патологии репродуктивной системы [8, 11]. В общем спектре частот временной организации физиологических функций у больных (табл.1) преобладают недостоверные ритмы, составляющие 54,5%, и снижена доля достоверных ритмов до 45,5% (против 65–75% у здоровых), за счет уменьшения вдвое доли циркадианных частот до 32,3%, что говорит о снижении устойчивости и гармоничности биосистемы.

Более чем вдвое увеличена доля ультрадианных (до 43%) и инфрадианных ритмов (до 24,7%), что свидетельствует о напряжении и поиске новых механизмов хроноадаптации в системе временной организации физиологических функций. О снижении емкости адаптивных возможностей во временной организации физиологических функций говорит укорочение мезора «индивидуальной минуты» у больных до 51 с и достоверное уменьшение амплитуд ритмов большинства показателей (САД, ПАД, базальной t<sup>0</sup>, ИМ). Ритмы сопряженных систем асинфазны, акрофазы разбросаны по оси времени, и их положение не соответствует

хронотипу больных (рис.1 «а»). Полученные результаты можно расценить как состояние хронического межсистемного патологического десинхрониза во временной организации физиологических функций организма у больных эндометриозом [10–12]. У женщин в 76% случаев выявлялась инверсия акрофазы базальной температуры на более ранние часы (с 5.00 до 16.00), мезор и амплитуда суточного ритма этого показателя в лютеиновую фазу снижены в сравнении с фолликулиновой фазой, что говорит о неполноценности лютеиновой фазы и подтверждается спадом уровня прогестерона на фоне гиперэстрогении (табл.2).

Таблица 2

Концентрация гормонов в крови у больных эндометриозом

Фазы ОМЦ	I фаза (фолликулиновая)	II фаза (лютеиновая)
Эстрадиол, пг/мл	133,46 ± 11,4	144,83 ± 12,32
Прогестерон, нг/мл	0,43 ± 0,03	4,08 ± 0,05
Кортизол, нмоль/л	419,09 ± 34,6	424,69 ± 38,5

Психозомоциональные нарушения сопровождаются изменениями биоэлектрической активности головного мозга по регуляторному типу с признаками раздражения подкорковых структур при ЭЭГ (рис.2 «а»). Повторные обследования проводили после общепринятого или хронотерапевтического лечения в динамике на 15–20-е сутки и через 3–12 месяцев. По критерию качества временной организации физиологических функций (ВОФФ) восстановление физиологических систем после общепринятого (консервативного или хирургического) лечения с биоуправляемой МЛХТ проходило эффективнее, чем при ОПЛ.

После общепринятого лечения доля достоверных ритмов в системе увеличилась на 5.5%, а циркадианных ритмов – с 32.3% до 52.5%; доля ультрадианных ритмов снизилась с 43% до 20.5%, что свидетельствует о снижении напряжения в системе; доля инфрадианных ритмов в этой группе лиц практически не менялась. При ОПЛ биосистема использовала только один механизм компенсации нарушений ВОФФ – снижение доли ритмов с ультрадианными частотами. Параллельно отмечена положительная динамика отдельных параметров ритмов физиологических функций: увеличились амплитуды базальной и аксиллярной температуры и нормализовалась акрофаза базальной температуры, сдвиг которой произошел на вечерние часы (17.00–19.00).

После общепринятого лечения показатели теста САН увеличились незначительно, до 4–5 баллов. Позитивные изменения в виде уменьшения или прекращения болей, улучшение психоэмоционального состояния при общепринятом лечении наступали на 6–7 сутки; беременность наступила у 2 пациенток, из них у 1 завершившаяся срочными неосложненными родами, у второй – произошел самопроизвольный выкидыш в сроке 9 недель. При сочетании ОПЛ с МЛХТ у больных эндометриозом увеличилась доля достоверных ритмов в системе ВОФФ с 45.5% до 57.3% и резко возросла доля циркадианных ритмов с 32.3% до 74.2%, превысив исходные значения в 2,3 раза, что говорит о достижении гармоничности в ВОФФ. Снизилась доля ультрадианных ритмов с 43% до 13.6%, инфрадианных уменьшилась с 24.7% до 12.2%, что подтверждает успешность хроноадаптации во ВОФФ.

Увеличение удельного веса циркадианных и снижение доли ультра- и инфрадианных ритмов свидетельствует о достижении упорядоченности в биосистеме и исчезновении хронобиологических признаков дисрегуляции во ВОФФ.

При сочетании общепринятого лечения с МЛХТ биосистема использовала два механизма компенсации нарушений ВОФФ – снижение доли ритмов с ультра- и инфрадианными частотами в отличие от одного общепринятого лечения. После МЛХТ отмечена позитивная динамика большинства параметров ритмов: улучшилась синфазность ритмов и достоверно выросли амплитуды показателей. Акрофазы ритмов распределились во временном диапазоне по хронотипу пациенток, в т.ч., акрофазы базальной температуры (с 17.00 до 19.00) (рис. 1 «б»). Отмечалась положительная динамика месячного ритма базальной температуры, мезор и амплитуда которого стали преобладать в лютеиновую фазу и сочетались с нормализацией исходно сниженной концентрации прогестерона, отражая улучшение месячных колебаний энергетического обмена, что говорит о восстановлении овуляции и подтверждено при УЗИ-мониторинге. Уменьшение дисрегуля-

торных нарушений во ВОФФ у больных подтверждено более ранней и более качественной позитивной динамикой в ЦНС: уменьшились раздражительность, головные боли и др. симптомы, восстановился сон, что сопровождалось положительной динамикой биоэлектрической активности мозга (рис.2 «б») и улучшении ем САН (6–7 баллов).

До хронотерапии

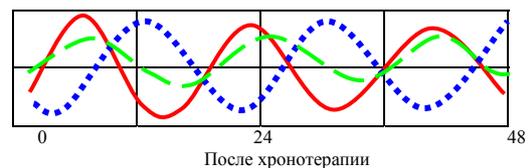
Параметр ритмов	САДд	ДАДд	СрАДд	ПДд	г <sup>д</sup>	г <sup>баз</sup>	ЧСС	ИМ
Период	28,22	19,59	18,49	22,36	17,2	18,7	24,5	14,7
Мезор	96,94	61	79,48	35,88	35,9	37,2	83,57	43,24
Ампл.	5,405	2,65	4,17	3,403	0,25	0,26	5,92	5,18
Акроф.	12ч22	12ч34	12ч19	4ч49	12ч3	9ч28	23,28	23,18
Р	0,924	0,802	0,97	0,49	0,74	0,98	0,605	0,78

После хронотерапии

Параметр ритмов	САДд	ДАДд	СрАДд	ПДд	г <sup>д</sup>	г <sup>баз</sup>	ЧСС	ИМ
Период	34,45	25,51	27,92	25,59	32,7	25,27	23,06	52,7
Мезор	114,6	77,8	95,51	36,46	36,39	37,31	81,80	55,24
Ампл.	5,33	9,59	5,15	6,36	0,35	0,33	6,33	6,18
Акроф.	4ч48	14ч49	13ч23	13ч41	18ч2	17ч45	20ч4	13ч18
Р	0,735	0,996	0,94	0,9	0,96	0,9	0,30	0,95

Примечание: ритм считается достоверным при p=0,9-1,0.

До хронотерапии



После хронотерапии

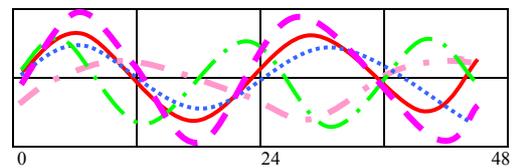
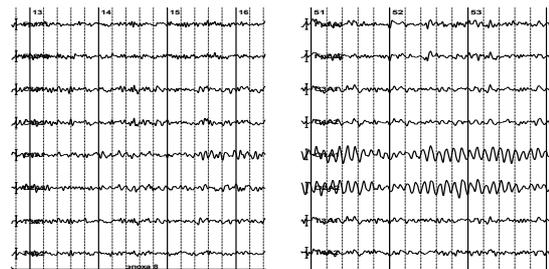


Рис. 1. Групповой хроноанализ ритмов показателей физиологических функций больных эндометриозом до (а) и после (б) хроноадаптации



а) до лечения б) после лечения

Рис. 2. Фрагмент ЭЭГ больной эндометриозом до (а) и после (б) хроноадаптации

После курса сочетанной МЛХТ отмечена положительная динамика клинических проявлений и результатов клинической диагностики заболевания, более выраженная в сравнении с одним общепринятым лечением: явно уменьшились или исчезли боли внизу живота и в пояснице и кровянистые выделения (на 3–4-е сутки), болезненность при бимануальном исследовании, в т.ч., оперированные больные после 2–3 процедур МЛХТ отказывались от обезболивающих препаратов, улучшилась работа кишечника, нормализовалось психоэмоциональное состояние и общее самочувствие, более стабильным оказался терапевтический эффект. Динамическое наблюдение за больными в течение года после МЛХТ показало, что у 7 женщин восстановилась овуляция (по признаку ритма базальной температуры и УЗИ-мониторингу), из них у 5 – наступила беременность, у 3-х завершившаяся сроч-

ними неосложненными родами, у 2-х – беременность пролонгируется. При сравнительном анализе результатов лечения в 2-х подгруппах установлено, что более качественное улучшение динамики исследуемых показателей жизненно важных функций, уменьшение признаков дисбаланса в этих системах, получено у больных, получавших общепринятое лечение в сочетании с МЛХТ, т.е. достигнут эффект оптимизации лечения. Полученные результаты позволяют рекомендовать новые технологии лечения, основанные на хронотерапевтическом подходе к конструированию комплексной терапии у больных эндометриозом к использованию в учреждениях системы практического здравоохранения.

**Заключение.** У больных генитальным эндометриозом временная организация физиологических функций находится в состоянии хронического патологического межсистемного десинхрониза, характеризующегося значительным снижением количества достоверных ритмов физиологических функций, относительным увеличением доли ультра- и инфраничных ритмов и снижением доли циркадианных ритмов, т.е., явными признаками нестабильности биосистем во времени. Признаками патологического десинхрониза при эндометриозе, помимо изменений спектра периодичностей, являются расширение зоны блуждания акрофаз циркадианных ритмов и их несоответствие хронотипу больных, снижение амплитуд циркадианных ритмов и нарушения модальности или полное исчезновение месячного «маркерного ритма» базальной температуры. Новые технологии лечения, основанные на хронотерапевтическом подходе к конструированию комплексной терапии больных эндометриозом способствуют оптимизации лечения, сокращают сроки реабилитации, что мы связываем с более качественным восстановлением временной организации физиологических функций, уменьшением дисрегуляторных нейрогормональных нарушений и мобилизацией дополнительных компенсаторных механизмов выздоровления, обеспечивающих более высокую медико-биологическую и экономическую эффективность лечения.

**Литература**

1. Асланян Н.Л., Крищян Э.М. «Косинор - анализ» биологических ритмов: метод. рекомендации. – Ереван, 1979. – 15 с.
2. Асланян Н.Л. // Медтехника. – 1985. – № 6. – С.35–38.
3. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз: Современный взгляд на проблему. – Ставрополь: СГМА, 2004. – 228 с.
4. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. – Л.: Медицина, 1990. – 240 с.
5. Дамиров М.М. Аденомиоз. – М.: БИНОМ-Пресс, 2004 – 320 с.
6. Загускин С.Л., Загускина С.С. Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия. – М., 2005. – 216 с.
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.
8. Урумова Л.Г. и др. Оптимизация лечения эндометриоза хрономедицинскими методами / Метод. рекомендации. – Владикавказ, 2006 – 37 с.
9. Хадарцева К.А. // ВНМТ. – 1996. – Т. III., №4. – С.90–91.
10. Хетагурова Л.Г. // Тез. докл. III Рос. конгр. по патофизиол. «Дисрегуляторная патология органов и систем». – М., 2004. – С.174.
11. Хетагурова Л.Г. и др. // Вестник Владикавказского научного центра. – 2005. – Т. 5, № 3. – С.69–74.
12. Хетагурова Л.Г. и др. Хронопатология: Экспериментальные и клинические аспекты. – М.: Наука, 2004. – 355 с.
13. Halberg F. Chronobiology. Ann.Rev. of Physiol. – 1969. – Vol.31. – P.675.

CHRONOTHERAPY OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

L.G.KHETAGUROVA, L.T. URURMOVA

**Summary**

Chronodiagnostics of patients with endometriosis has been done. The chronotype was determined according to the Estberg form. The functional CNS state was investigated according to the electroencephalography method; the level of estradiol, progesterone and corfet in the blood- according to the immuno-enzyme method. Self-feelind,

activity and mood were evaluated according to SAM test. The basic treatment optimization was carried on the patients with genital endometriosis using biocontrolled chronolaserocorrection. The obtained results show the improvement of the rhythmic organization of vitally important PhF, the normalization of hormone profile and functional CNS state and SAM test indices, brightly expressed in the group of patients received combined chronotherapy, i.e. the effect of optimization treatment is achieved.

**Key words:** endometriosis, chronolaserocorrection.

УДК616.633.937

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И ДИНАМИКА ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ДИСФУНКЦИИ И ВОСПАЛЕНИИ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

О.В. СЕМЁНОВА, П.Д. НОВИКОВ, В.Г. МОЗАЛЕВ, В.Г. САПОЖНИКОВ\*

Известно, что цитокины – это эндогенные биологически активные медиаторы, имеющие важное значение в развитии и течении заболеваний различных органов и систем, в том числе и органов пищеварения. Цитокины обеспечивают передачу сигнала, обмен информацией между клетками внутри одного органа и связь между органами и системами всего организма. В физиологических условиях содержание цитокинов минимально, они выявляются лишь в следовых количествах, достаточных для проявления биологического эффекта. При патологических состояниях содержание цитокинов резко возрастает. Индукторами повышенного синтеза цитокинов являются микроорганизмы (вирусы, бактерии, паразиты, грибки) или продукты их жизнедеятельности, а также токсины, метаболиты, модифицированные клетки собственного организма, пищевые аллергены.

В организме цитокины взаимодействуют между собой, образуя систему. Активация цитокиновой системы запускает воспалительные, иммунные, метаболические процессов, направленные на нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов. Клетки-мишени получают информацию в виде комбинаций и последовательностей цитокинов, подобно словам в предложении [13]. Дисбаланс цитокинов рассматривают как дисбаланс иммунной системы, работа которой строится на согласованности клеточного (Т-хелперы I типа) и гуморального (Т-хелперы II типа) звена иммунитета с равноценной продукцией регуляторных цитокинов. Цитокины являются связующим звеном при взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной систем [15, 7, 14, 8, 4, 2].

Диагностическая значимость цитокинов состоит не в нозологической диагностике, а в выявлении общих закономерностей патологического процесса. Высокая концентрация цитокинов в сыворотке крови (950–2700 пг/мл) свидетельствует о выраженной активности воспаления, низкая концентрация характеризует высокую рецепторную активность клеток-мишеней (эндотелия, эпителия, гладкой мускулатуры, печени, париетальных клеток) в очагах повреждения, или истощение цитокин-продуцирующей способности клеток-продуцентов при длительной антигенной стимуляции или ингибирующем эффекте лекарств (антибиотиков, кортикостероидов) [13].

Нам не встретилось сообщений о содержании цитокинов в сыворотке крови и желчи детей с заболеваниями билиарной системы, хотя механизмы патогенеза и диагностика дисфункции и воспаления в билиарной системе у детей активно изучаются. Дисфункция билиарной системы обусловлена нарушениями нервной и эндокринной регуляции [11,12], этиологическим фактором воспаления является инфекция [1]. Обсуждается роль аллергии при заболеваниях желчевыводящей системы [ 10, 3, 5 ]. Учитывая значимость цитокинов в патогенезе воспаления, аллергии и их роль в регуляции межклеточных, межорганных и межсистемных взаимодействий, представляет интерес изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови и желчи детей с дисфункцией и воспалением в билиарной системе.

**Цель работы** – определение клинической и патогенетической значимости профиля цитокинов ( ИЛ-1В, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6)

\* Витебский государственный медицинский университет, Беларусь; Тульский государственный университет, Россия

в сыворотке крови и желчи детей с дисфункцией билиарной системы и воспалением.

**Материал и методы.** Обследованы 32 ребенка в возрасте от 5 до 14 лет с заболеваниями желчевыводящей системы ( дисфункция – 10 детей, холецистит –22 ). Контрольную группу составили 10 здоровых детей того же возраста. Дети с холециститом обследованы в динамике: при поступлении в стационар и перед выпиской из стационара, спустя 7–10 дней от начала лечения. Исследовано 64 образца сыворотки крови и 25 образцов желчи. В каждом образце определяли ИЛ-1В, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, всего 356 анализов.

Исследования проводили в отделении гастроэнтерологии Витебской детской областной клинической больницы. Все дети поступили в стационар с абдоминальным болевым синдромом различной степени выраженности. К клиническим симптомам, характеризующим поражение желчевыводящей системы, отнесены: болезненность при пальпации в правом подреберье, ощущение горечи во рту, возможная провокация более жирной и жареной пищей. Всем детям сделан общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, фракции билирубина, щелочная фосфатаза, С-реактивный протеин, серомукоид), фиброгастродуоденоскопия для выяснения состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, дуоденальное зондирование, копрограмма, обследование на гельминты.

Диагноз холецистита устанавливали на базе организменных и органных признаков воспаления. Организменные признаки воспаления – лихорадка, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, повышение С-реактивного протеина или серомукоида в сыворотке крови. Органные признаки воспаления- болезненность при пальпации в правом подреберье, данные УЗИ (утолщение стенки желчного пузыря, её неоднородность, увеличение размеров желчного пузыря, неоднородное пристеночное или диффузное содержимое в полости желчного пузыря, эконегативный ободок в толще или вокруг стенки желчного пузыря, сонографический положительный симптом Мерфи), данные дуоденального зондирования – лейкоциты и эпителий желчных путей в порциях желчи В и С.

По результатам обследования холецистит выявлен у 22 детей, из них у 5 детей- острый холецистит и у 17 детей холецистит с рецидивирующим течением. Дети с острым холециститом имели выраженный абдоминальный болевой синдром, начинающийся вечером. С подозрением на острый аппендицит, они доставлены в приемный покой больницы на консультацию к хирургу. В связи с отсутствием необходимости операции, их дальнейшее обследование и лечение проведено в отделении гастроэнтерологии детской больницы. По итогам клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования отмечены признаки воспаления. Дети с рецидивирующим течением холецистита имели менее выраженную клиническую симптоматику, давность заболевания составила от нескольких месяцев до лет.

У 10 детей выявлена дисфункция билиарной системы при отсутствии признаков воспаления: спазм сфинктера Одди (время II фазы дуоденального зондирования >10 минут) и желчного пузыря (снижение фракции выброса пузырной желчи в кишечник при ускоренном или вялом сокращении желчного пузыря).

Цитокины определяли методом ИФА в сыворотке крови и желчи пациентов, полученной методом дуоденального зондирования. Дуоденальное зондирование проводили после снятия болевого синдрома, перед выпиской из стационара. Для определения цитокинов использовали стандартные наборы реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Кровь набирали в сухую пробирку, после её свёртывания и ретракции сгустка центрифугировали при 3000 об/мин, отделяли сыворотку, которую использовали для определения интерлейкинов. В качестве стандарта для сравнения в каждой реакции служили рекомбинантные ИЛ-1В, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 с известной концентрацией. По данным исследования стандартные образцы строили калибровочные графики для интерлейкинов и определяли уровень ИЛ-1В, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 в опытных образцах сыворотки. Результаты обработаны методами вариационной статистики [6, 9].

**Результаты.** Концентрация цитокинов в сыворотке крови у детей с дисфункцией, воспалением билиарной системы и в контрольной группе представлена в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация цитокинов в сыворотке крови

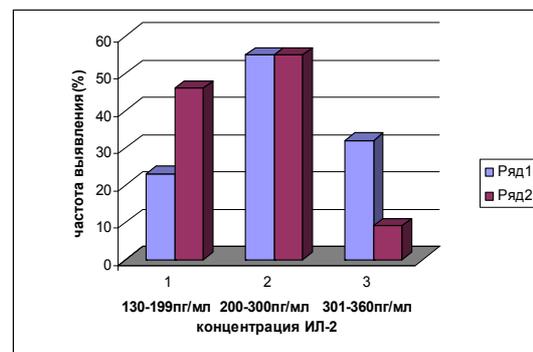
Клинические группы	Цитокины пг/мл							
	ИЛ-1В		ИЛ-2		ИЛ-4		ИЛ-6	
	М	Ме (ДИ)	М	Ме (ДИ)	М	Ме (ДИ)	М	Ме (ДИ)
Здоровые (n=10)	15	14 (12-19)	251	245 (160-340)	69	67 (61-82)	71	72 (60-82)
Дисфункция (n=10)	38	30* (18-68)	205	180 (150-260)	87	89 (56-112)	81	80 (39-104)
Холецистит, поступление (n=22)	377	96* (28-400)	260	260 (200-330)	223	175* (155-230)	111	98* (88-129)
Холецистит, выписка (n=22)	48	32* (22-44)	213	220 (150-260)	109	89* (75-157)	78	81 (64-94)

М – среднее арифметическое; Ме – медиана; ДИ – доверительный 95% интервал медианы; \* – p<0,01

Выявлено увеличение концентрации ИЛ-1В у детей с дисфункцией билиарной системы по сравнению со здоровыми детьми (p< 0,01). У детей, больных холециститом, при поступлении в стационар, увеличена концентрация ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6 (p<0,01). Изменения максимальны при остром холецистите: ИЛ-1В– 98 (50–1700 пг/мл), ИЛ-4–170 (115–420 пг/мл), ИЛ-6 – 98 (89–150 пг/мл). При стихании клинической симптоматики холецистита концентрация ИЛ-6 нормализовалась, ИЛ-1В и ИЛ-4 – уменьшилась (p<0,05), но значения ИЛ-1В и ИЛ-4 остались увеличенными по сравнению с таковыми у здоровых детей (p<0,01).

В остром периоде холецистита концентрация цитокинов в сыворотке крови увеличена по сравнению с концентрацией цитокинов при дисфункции билиарной системы. Различия статистически значимы по ИЛ-1В при остром течении холецистита – 98 (50–1700 пг/мл), p< 0,01, по ИЛ-4 при остром течении – 170 (115–420 пг/мл), p<0,01 и рецидивирующем течении холецистита – 180 (155-230 пг/мл), p<0,01, по ИЛ-6 при рецидивирующем течении холецистита – 98 (85–129 пг/мл), p<0,05. После лечения воспалительного процесса в желчном пузыре, на этапе выписки из стационара, нами не выявлено статистически значимых различий концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей с холециститом и у детей с дисфункцией билиарной системы.

Концентрация ИЛ-2 не имела статистически значимых различий во всех клинических группах, что имеет клиническую значимость. Особенностью концентрации ИЛ-2 было также выявление более низких концентраций в сыворотке крови детей в периоде стихания клинической симптоматики холецистита, что также имеет клиническую значимость. Анализ частоты выявления высоких (301–360 пг/мл), средних (200–300пг/мл) и низких (130–199пг/мл) концентраций ИЛ-2 представлен на рис.



Ряд 1 – контроль; ряд 2 – холецистит  
Рис. Частота выявления различных концентраций ИЛ-2 в периоде стихания воспалительного процесса.

Низкая концентрация ИЛ-2 выявлена у 23% здоровых детей и 46% детей с холециститом (на момент выписки из стационара). Высокая концентрация ИЛ-2 выявлена у 32% здоровых детей и 9% детей с холециститом. Частота выявления средней концентрации не отличается у здоровых и больных детей и составляет 55%. На момент выписки из стационара после перенесенного холецистита в 2 раза чаще встречается низкая концентрация ИЛ-2 и в 4 раза реже – высокая концентрация ИЛ-2. У детей с дисфункцией билиарной системы концентрация ИЛ-2 в сыворотке крови аналогична концентрации цитокина у больных холециститом детей в периоде стихания клинической симптоматики.

Концентрация цитокинов в желчи детей, больных холециститом, представлена в табл.2.

Таблица 2

Концентрация цитокинов в желчи детей, больных холециститом

ИЛ-1В		ИЛ-2		ИЛ-4		ИЛ-6	
Ме	ДИ	Ме	ДИ	Ме	ДИ	Ме	ДИ
16	12-51	62	45-86	52	32-108	102	79-120

Ме – медиана; ДИ – доверительный 95% интервал медианы

Результаты сравнивали с концентрацией цитокинов в сыворотке крови детей с холециститом в периоде стихания клинической симптоматики. Установлено отсутствие статистически значимых различий концентрации цитокинов (ИЛ-1В, ИЛ-4, ИЛ-6) в сыворотке крови и желчи пациентов, хотя медиана и её 95% доверительный интервал для концентрации ИЛ-4 несколько выше в сыворотке крови, а для ИЛ-6 несколько выше в желчи. Исключение составил ИЛ-2, его концентрация в желчи 45–86 пг/мл, что значительно ниже, чем концентрация в сыворотке крови (150–260 пг/мл), различия статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, концентрация цитокинов в сыворотке крови имеет статистически значимые различия у здоровых детей, при дисфункции билиарной системы и у больных холециститом. У детей с дисфункцией билиарной системы повышен ИЛ-1В. Увеличение концентрации цитокинов (ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6) в сыворотке крови больных холециститом детей соответствует периоду болезни (острых клинических проявлений и стихания клинической симптоматики) и течению заболевания (острое, рецидивирующее), активности воспалительного процесса. В результате стационарного лечения получена положительная динамика при холецистите по ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6. На момент выписки из стационара у больных холециститом детей остается повышенной концентрация ИЛ-1В и ИЛ-4. На этом фоне в 2 раза чаще, чем у здоровых детей выявляется низкая концентрация ИЛ-2 и в 4 раза реже выявляется высокая концентрация ИЛ-2. Концентрация ИЛ-2 в желчи у больных холециститом детей достоверно ниже, чем в сыворотке крови.

Увеличение концентрации цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6) подтверждает воспаление в желчевыводящей системе, соответствует активности воспалительного процесса и может быть использовано для диагностики воспаления при подозрении на холецистит. Увеличение концентрации ИЛ-1В и ИЛ-4 в сыворотке крови больных холециститом детей подтверждает наличие инфекционного и аллергического воспаления. Сохранение увеличенной концентрации ИЛ-1В и ИЛ-4 на момент выписки из стационара обуславливает необходимость дальнейшего восстановительного лечения. Увеличение концентрации ИЛ-1В у детей с дисфункцией билиарной системы свидетельствует в пользу воспаления, не выявляемого обычными, общепринятыми клинико-лабораторными методами исследования. Определение цитокинов (ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6) в динамике может быть использовано для оценки эффективности лечения детей, больных холециститом. Возможность определения концентрации цитокинов в желчи для диагностики воспалительного процесса ограничена в связи с возможностью проведения дуоденального зондирования лишь в периоде стихания воспалительного процесса. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови может быть проведено в периоде острых проявлений заболевания. Концентрация цитокинов в сыворотке крови детей, больных холециститом, не имеет статистически значимых отличий от концентрации цитокинов в желчи, что может быть использовано для диагностики воспалительного процесса в желчевыводящей системе при подозрении на холецистит. Повышение концентра-

ции цитокинов ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6 на фоне сохранения нормальной концентрации ИЛ-2 или тенденции к снижению уровня ИЛ-2 характеризует дисбаланс цитокинов и является фактором хронизации процесса, так как характеризует дисбаланс между клеточным и гуморальным звеном иммунитета. По мнению [13], дефицит ИЛ-2 затрудняет элиминацию антигенов и способствует их персистенции в организме.

**Выводы.** У здоровых детей концентрация ИЛ-1В в сыворотке крови составляет 12–19 пг/мл, ИЛ-4 – 61–82 пг/мл, ИЛ-6 – 60–82 пг/мл, ИЛ-2 – 160–340 пг/мл. При дисфункции сфинктера Одди и дисфункции желчного пузыря увеличена концентрация ИЛ-1В (18–68 пг/мл),  $p < 0,01$ . У детей с холециститом увеличена концентрация ИЛ-1В (28–400 пг/мл), ИЛ-4 (155–230 пг/мл), ИЛ-6 (88–129 пг/мл),  $p < 0,01$ . Показатели максимальны при остром холецистите: ИЛ-1В – 50–1700 пг/мл, ИЛ-4 – 115–420 пг/мл, ИЛ-6 – 89–150 пг/мл. Увеличение концентрации цитокинов в сыворотке крови больных холециститом детей соответствует активности воспалительного процесса. В результате лечения в стационаре концентрация ИЛ-6 нормализуется, концентрация ИЛ-1В снижается до 21–94 пг/мл ( $p < 0,05$ ), ИЛ-4 снижается до 75–157 пг/мл ( $p < 0,01$ ). На момент выписки из стационара детей, больных холециститом, различия со здоровыми детьми по ИЛ-1В и ИЛ-4 остаются статистически значимы ( $p < 0,01$ ), что обуславливает необходимость дальнейшего восстановительного лечения.

Концентрация ИЛ-2 не имеет статистически значимых различий у детей с дисфункцией билиарной системы, воспалением и в контрольной группе, что имеет клиническую значимость, особенно при тенденции к снижению концентрации ИЛ-2 в периоде стихания клинической симптоматики холецистита и у детей с дисфункцией билиарной системы. Дисбаланс цитокинов в сыворотке крови при билиарной патологии у детей (выражающийся в повышении концентрации ИЛ-1В, ИЛ-4 и ИЛ-6 на фоне сохраняющейся концентрации ИЛ-2 и его тенденции к снижению) характеризует дисбаланс клеточного и гуморального звена иммунитета и является фактором хронизации процесса, так как затрудняет элиминацию антигенов из организма и способствует их персистенции. Концентрация ИЛ-2 в желчи пациентов с холециститом (45–86 пг/мл) ниже концентрации ИЛ-2 в сыворотке крови (150–260 пг/мл),  $p < 0,01$ , что характеризует высокую рецепторную активность клеток-мишеней в очаге повреждения на момент выписки из стационара. Повышение в сыворотке крови детей, больных холециститом, ИЛ-1В (активатора воспаления и модулятора целостности слизистых органов пищеварения) является доказательством воспаления при подозрении на холецистит и признаком пролиферации эпителия желчевыводящих путей. Повышение в сыворотке крови детей, больных холециститом, ИЛ-4, доказывает патогенетическую роль аллергии.

#### Литература

1. Исаков Ю.Ф. и др. Абдоминальная хирургия у детей: Рус-во.– М.: Медицина, 1988.– 416 с.
2. Ботвиньева В.В. // Педиатрия.– 1998.– № 4.– С. 106–108.
3. Забелло С.Г. // Иммунопатология, аллергология, инфектология.– 2004.– № 2.– С.78–83.
4. Майорова О.А. и др. // Вопросы детской диетологии.– 2003.– Т. 1, №1.– С. 67–69.
5. Ногаллер А.М. // Клиническая медицина.– 2001.– № 11.– С. 65–71.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.– М.: МедиаСфера.– 2003.– 312с
7. Рыбакина Е.А. и др. // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.– 2000.– Т. 86, № 3.– С. 303–309.
8. Рыбакина Е.Г. // Иммунофизиология.– СПб.: Наука.– 1993.– С. 605–634.
9. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях.– М.: Медицина.– 1989.– 304с
10. Толтегина Т.Б, Бурьнова Р.Х. Аллергия и заболевания желчного пузыря.– Казань: Татарское книжное изд-во.– 1982.– 182 с.
11. Урсова Н.И. // Рус. мед. ж.– 2004.– Т. 12, №3.– С. 152–155.
12. Фёдоров Н.Е., Немцов Л.М. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.– 2003.– № 3.– С.50–54.

13. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.  
 14. Шхинек Э.К., Корнева Е.А. // Успехи соврем. биол. 1993. – № 1. – С. 95–106.  
 15. Jnui A. // Cancer J. Clin. – 2002. – № 52. – С. 72–91

CYTOKINESIS AND DYNAMICS OF PATHOLOGICAL PROCESS AT DYSFUNCTION AND INFLAMMATION OF BILIARY CHILD'S SYSTEM

O.V. SEMENOVA, P.D. NOVIKOV, V.G. MOZALEV, V.G. SAPOGNIKOV.

Summary

There are inductors of the increased cytokine synthesis as microorganisms (Virus, bacterium, parasites, fungi) also toxin, metabolites, modified cells of human organism, food allergens.

**Key words:** biliary child's system

УДК616.33/34-053.2

ДИАГНОСТИКА В ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

В.Г.МОЗАЛЕВ, В.Г.САПОЖНИКОВ, О.В.СЕМЁНОВА\*

Рост распространенности желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей опережает рост ЖКБ у взрослых [5]. Увеличивается число детей первого года жизни с ЖКБ [6] и подростков [2]. Дисфункциональные расстройства билиарной системы распространены в детской популяции и значительно нарушают качество жизни ребенка [4]. Это указывает на неэффективность здравоохранения и необходимость реабилитации, разработки новых медицинских технологий. На стадии образовавшихся камней заболевание легче диагностируется, чем лечится. До образования камней изменения обратимы, но трудно диагностируются. Значит, разработка новых технологий должна идти по двум направлениям: по линии диагностики на стадиях, предшествующих ЖКБ, и линии новых методов лечения ЖКБ.

Первое направление представляется наиболее перспективным, т.к. очевидно, что средства надо вкладывать в предупреждение заболевания. Диагностика на стадии, предшествующей ЖКБ, раскрывает механизмы камнеобразования и создает основу для второго направления. Диагностика является основой медицинской реабилитации, ведь для восстановления нарушений и ограничений жизнедеятельности необходимо их выявление и определение степени выраженности изменений.

**Цель** – разработка диагностики в технологии медицинской реабилитации детей с заболеваниями желчевыводящей системы.

**Материал и методы обследования.** Нами обследовано 160 детей с дисфункцией билиарной системы, 196 детей с холециститом в остром периоде болезни, 50 детей с ЖКБ, 1 ребенок с постхолецистэктомическим синдромом, 4 ребенка со склерозированным желчным пузырем без камнеобразования и без признаков воспаления (у троих из них выявлена портальная гипертензия, другой ребенок обследован в возрасте 14 лет, а в периоде новорожденности он перенес операцию на желчевыводящих путях в связи с кистой общего желчного протока). Контроль составили 70 здоровых детей. Возраст обследованных – 3–18 лет.

Для разработки диагностики нами использованы методические подходы, общепринятые в реабилитационной диагностике технологии медицинской реабилитации [3]: определение функционального класса (ФК), реабилитационного потенциала и прогноза. Теоретической основой логического осмысливания заболеваний желчевыводящей системы у детей стала концепция последствий болезни, разработанная экспертами ВОЗ.

Согласно международной номенклатуре нарушений и ограничений жизнедеятельности [1], функциональные классы ранжируются по 5-балльной шкале: ФК0 характеризует нормальное состояние параметра, ФК1 – легкое его нарушение (до 25%), ФК2 – умеренное нарушение (от 26 до 50%), ФК3 – значитель-

ное нарушение (от 51 до 75%), ФК4 – резко выраженное и полное нарушение (от 76 до 100%).

Известны функции билиарной системы: сократительная, секреторная, концентрационная, регуляторная, гормональная. Все они тщательно изучаются. Конечным результатом деятельности билиарной системы является концентрация желчи и эвакуация её в 12-перстную кишку. Наибольшую клиническую значимость для камнеобразования имеет нарушение коллоидальности желчи и снижение эвакуаторной способности желчного пузыря. Для определения нарушения коллоидальности желчи и снижения эвакуаторной способности желчного пузыря мы использовали методы УЗИ и дуоденального пятифракционного зондирования.

Реабилитационный потенциал учитывает внутренние резервы организма ребенка для восстановления функций на органном, организменном, психологическом и социальном уровнях. Потенциал оценивается, как высокий, при полном восстановлении функций на всех уровнях, средний – при частичном восстановлении функций и низкий – при отсутствии возможности к восстановлению. Оценку реабилитационного потенциала ребенка проводили на основании определения возможности обратимости и компенсируемости функциональных нарушений, воспаления, камнеобразования и возможности сохранения состояния при прогрессирующем течении процесса. Реабилитационный прогноз учитывает вероятность реализации реабилитационного потенциала. Для реабилитационного прогноза мы оценивали данные анамнеза болезни и жизни ребенка, вели наблюдение в динамике.

**Результаты.** У здоровых детей эвакуаторная способность желчного пузыря по данным дуоденального исследования порции В составила 1мл/кг, отклонения невелики – 0,15 мл/кг. Если количество пузырной желчи в объеме 1 мл/кг обозначить за 100%, то легко рассчитать эвакуаторную способность желчного пузыря у конкретного ребенка в % к теоретически рассчитанной величине. Средний уровень, выявленный для однородной клинической группы больных, позволяет классифицировать заболевания билиарной системы по ФК. Для определения нарушения коллоидальности желчи за минимальные изменения принимали кристаллы, выявляемые методом микроскопии желчи (ФК1). Минимальные изменения на макроскопическом уровне (билиарный сладж и микрокалькулез) были приняты за ФК2. Более выраженные изменения – камни 5 мм и более приняты за ФК3. Обтурация камнем желчных протоков – ФК4. На основании полученных данных, клинического опыта и данных литературы, мы предлагаем оценку ФК в соответствии с нозологической формой заболевания проводить по схеме:

ФК0 – отсутствие клинических проявлений билиарной диспепсии, нарушений в желчевыводящей системе, выявляемых методом ультразвукового исследования.

ФК-1 – легкие нарушения: клинические проявления билиарной диспепсии без изменений по данным ультразвукового исследования, дуоденального зондирования; деформации желчного пузыря, выявленные методом ультразвукового исследования без клиники билиарной диспепсии или с клиникой билиарной диспепсии без признаков нарушения функции или воспаления по данным УЗ- и дуоденального исследования; признаки нарушения коллоидальности желчи (наличие кристаллов холестерина, билирубината кальция по данным микроскопии желчи).

ФК-2 – умеренные нарушения: проявления билиарной диспепсии с функциональными изменениями, выявленными методом дуоденального зондирования (дисфункция сфинктера Одди, дисфункция желчного пузыря по гиперкинетическому типу); проявления билиарной диспепсии с признаками воспаления в желчевыводящей системе при затяжном или рецидивирующем течении холецистита; нарушения коллоидальности желчи на макроскопическом уровне – билиарный сладж, микрокалькулез.

ФК-3 – значительные нарушения: острый холецистит; дисфункция желчного пузыря по гипокINETическому типу; камни в желчном пузыре >5 мм; склерозированный желчный пузырь; постхолецистэктомический синдром.

ФК -4 – почти полное или полное отсутствие функции: состояния, требующие экстренного хирургического вмешательства: отключенный желчный пузырь, обтурация камнем желчных протоков, врожденные аномалии (атрезия желчевыводящих путей, киста общего желчного протока) и другие.

Установлено, что большинство детей с билиарной патологией имеют высокий реабилитационный потенциал, изменения полностью обратимы, что означает полное восстановление функ-

\* Витебский государственный медицинский университет, Беларусь; Тульский государственный университет, Россия

ций на органном, организменном и социальном уровнях. Средний реабилитационный потенциал имеют дети, состояние которых требует хирургической коррекции (ЖКБ, не поддающаяся консервативной терапии, отключенный желчный пузырь), дети с постхолецистэктомическим синдромом, склерозированным желчным пузырем. Низкий реабилитационный потенциал у детей с атрезией внутрипеченочных желчевыводящих путей.

**Реализация реабилитационного потенциала возможна благодаря комплексу реабилитационных мероприятий.** Нами определены составляющие трех основных групп факторов, влияющих на реабилитационный прогноз детей с билиарной патологией. В группе медицинских факторов следует отметить наследственную предрасположенность, синдром взаимного отягощения (наличие очагов инфекции, сниженную иммунологическую сопротивляемость, патологию верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, гельминтозы, вирусные поражения печени, нарушения работы регуляторных систем – нервной и эндокринной, аллергическую настроенность организма). В группе социальных факторов, затрудняющих реабилитацию, следует отметить материально-экономическое неблагополучие, неполные и многодетные семьи, отсутствие родителей, плохие жилищно-бытовые условия. К группе психологических факторов относится готовность и положительная установка родителей на реабилитацию, контакт с лечащим врачом, психологический микроклимат в семье, взаимоотношения ребенка с родителями. При планировании реабилитационных мероприятий надо устранять неблагоприятные факторы и формировать положительную установку родителей на реабилитацию. На основании ранжирования по функциональному классу, мы считаем целесообразным формирование клинико-реабилитационных групп:

КРГ 1.1. – дети, нуждающиеся в ранней реабилитации, с факторами риска развития заболеваний желчевыводящей системы и выявленными впервые функциональными отклонениями и воспалительными заболеваниями без врожденных аномалий.

КРГ 1.2 – дети с затяжным течением холецистита, рецидивами функциональных и воспалительных изменений в желчевыводящей системе спустя 6 месяцев и более от начала заболевания, нарушением коллоидальности желчи, билиарным сладжем, микрокалькулезом, врожденными аномалиями желчевыводящих путей, функционально компенсиремыми.

КРГ 2 – дети с желчнокаменной болезнью (камни в желчном пузыре >5 мм, камни в желчевыводящих протоках), с угрозой необходимости оперативного лечения или после операции на желчевыводящих путях (постхолецистэктомический синдром, операции по поводу врожденных аномалий желчевыводящей системы), склерозированием в желчевыводящих путях.

Критерием отбора на медицинскую реабилитацию детей с патологией билиарной системы является высокая частота встречаемости патологии, управляемость процессом. Разработка диагностики в технологии медицинской реабилитации позволяет предупреждать, смягчать и преодолевать последствия болезни. Диагностика на основании определения ФК позволяет врачу выявить исходный уровень нарушений у больного и уровень, достигнутый в процессе реабилитации и оценить эффективность реабилитации. Оценка ФК является универсальным методом, позволяющим по одинаковым критериям оценить различные заболевания желчевыводящей системы с точки зрения нарушения функции коллоидальности и эвакуации концентрированной желчи. Оценка ФК, реабилитационного потенциала и прогноза позволяет составлять индивидуальные программы реабилитации, повысить ее эффективность путем воздействий на основные патогенетические факторы развития болезни.

#### Литература

1. *Международная номенклатура нарушений и ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности.* – М., 1994. – 126 с.
2. *Стрижелецкий В.В. и др.* Особенности лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной хроническим панкреатитом. – СПб. – 2004. – 36 с.
3. *Смычек В.Б.* Основы реабилитации (курс лекций). – Минск, 2000. – 132с.
4. *Урсова Н.И.* // Рус. мед. ж. – 2004. – Т.12, №3. – С.152–155.
5. *Харитонова Л.А.* // Рус. мед. ж. – 2003. – № 13. – С.1–7
6. *Schweizer P. et al.* // Dig Surd. – 2000. – №5. – Р.459–467

УДК 616.366

#### АКУСТИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ ЭХОГРАФИЧЕСКОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ ПОЛОСТИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

В.Г.МОЗАЛЕВ, В.Г.САПОЖНИКОВ, О.В.СЕМЕНОВА \*

Одним из часто встречающихся симптомов, выявляемых при заболеваниях желчевыводящей системы у детей методом ультразвукографии, является акустическая неоднородность полости желчного пузыря (ЖП). Различают пристеночную, диффузную неоднородность и билиарный сладж. Установлено, что билиарный сладж является ранней стадией желчнокаменной болезни [2]. Акустическая диффузная и пристеночная неоднородность может быть признаком холецистита [5] и застоя желчи [3]. Известно мнение о том, что морфологический субстрат «неоднородной полости» требует расшифровки, так как он отражает разные состояния желчи, содержит большое количество белка и может представлять собой слизисто-гнойные выделения и кровь [4, 6].



Рис.1 Билиарный сладж при перемене положения тела

**Цель работы** – установление причин акустической неоднородности изображения полости ЖП при заболеваниях желчевыводящей системы у детей и определение диагностических возможностей УЗИ в выявлении нарушения коллоидальности желчи.

**Материал и методы.** Среди детей, поступивших для обследования и лечения, методом случайной выборки нами отобрали дети с акустической неоднородностью полости ЖП и дети с наличием кристаллов по данным микроскопии желчи, полученной методом дуоденального зондирования. Таких детей выявлено 154. Из них у 88 детей определялась акустическая неоднородность полости ЖП, у 42 детей определялись кристаллы в желчи и у 24 детей определялись оба признака.



Рис.2 Пристеночная акустическая неоднородность эхографического изображения полости ЖП

Возраст обследованных детей составил от 3 до 18 лет. Мальчиков – 70, девочек – 84. У 52 детей выявлена дисфункция билиарной системы (дисфункция ЖП, дисфункция сфинктера Одди), у 102 детей выявлен холецистит. Клиническую картину остроуго катарального холецистита имели 16 детей, затяжное и рецидивирующее течение холецистита – 86 детей.

Акустическую неоднородность полости ЖП определяли методом УЗИ, которое проводили утром, натощак, после 12-

\* Тульский государственный университет, Витебский государственный медицинский университет, Беларусь

часового ночного голодания, по стандартной методике. Всем обследованным детям проводилась желтка эвакуаторной способности ЖП с применением теста с желтком. Для выявления нарушений коллоидальности желчи, использовали метод микроскопии желчи, полученной при дуоденальном зондировании. Дуоденальное зондирование проводили тонким дуоденальным зондом с металлической оливой по общепринятой методике многомоментного пятифракционного дуоденального зондирования. В качестве раздражителя использовали 33% раствор магнезии.

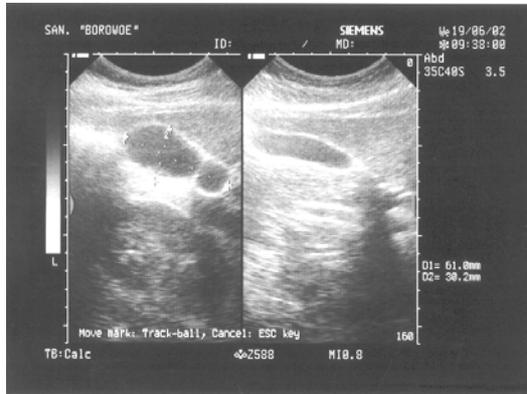


Рис. 3 Диффузная акустическая неоднородность эхографического изображения полости ЖП

Диагноз устанавливали на основании инструментальных и клинико-лабораторных методов обследования. В качестве критериев воспаления учитывали повышение температуры, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, повышение СРБ или серомукоида в сыворотке крови. Признаками воспаления, по данным УЗИ, считали положительный симптом Мерфи, проводимый по методике акустической контролируемой пальпации, утолщение стенки ЖП, рост размеров ЖП, неоднородное содержимое в полости ЖП, эконегативный ободок в толще или вокруг стенки ЖП симптом «раздвоения» стенки. По данным дуоденального зондирования учитывали наличие лейкоцитов и эпителия желчевыводящих путей в порциях желчи В и С (при наличии холангита).

При остром катаральном холецистите дети имели выраженный абдоминальный болевой синдром, начинающийся вечером, с подозрением на острый аппендицит они доставлены в приемный покой больницы на консультацию к хирургу. В связи с отсутствием необходимости операции их дальнейшее обследование и лечение проведено в отделении гастроэнтерологии детской больницы. По данным клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, отмечены выраженные признаки воспаления. У детей с затяжным и рецидивирующим течением холецистита давность заболевания составила от 3 до 5–7 лет.

При дисфункции билиарной системы не выявлено признаков воспаления. Увеличение времени II фазы дуоденального зондирования более 10 минут расценивали, как спазм сфинктера Одди. Снижение фракции выброса желчи из ЖП при ускоренном или вялом сокращении ЖП расценивали, как дисфункцию ЖП.

Диагностические возможности УЗИ определяли по рекомендациям проблемной комиссии по УЗ-диагностике в медицине при МЗ РФ [1], которые включают характеристики информативности метода: чувствительность, специфичность и точность.

Под чувствительностью метода понимают способность выявлять данным методом определенную нозологическую форму заболевания среди больных, у которых точный диагноз подтвержден морфологически или другими диагностическими методами. Чувствительность определяется по формуле:

$$\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})\times 100\%.$$

ИП – истинно положительный результат, случаи совпадения заключений УЗИ с заключительным диагнозом. ЛО – ложноотрицательный результат, когда при УЗИ не выявлен патологический процесс, но он подтвержден др. методами диагностики.

Под специфичностью метода применительно к определенному заболеванию, понимают способность данного метода выявлять пациентов, не имеющих характерных для него признаков. Специфичность определяется по формуле:  $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})\times 100\%$ . ИО – истинно отрицательный результат, когда в заключении

исследования данным методом не предполагалось изучаемой нозологической формы, что подтверждено заключительным диагнозом. ЛП – ложноотрицательный результат, когда в заключении исследования данным методом предполагалась изучаемая нозологическая форма, а по заключительному диагнозу её не выявлено. Точность метода учитывает чувствительность и специфичность и рассчитывается по формуле:

$$(\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛО}+\text{ЛП})\times 100\%.$$

**Результаты.** Акустическая неоднородность проявлялась билиарным сладжем у 18 детей (рис. 1). У 55 детей выявлена пристеночная акустическая неоднородность (рис. 2), у 15 детей – диффузная акустическая неоднородность (рис. 3).

Из 88 детей с акустической неоднородностью полости ЖП только 14 детей имели нарушение коллоидальности желчи по данным микроскопии. Из них у 5 детей определялась диффузная акустическая неоднородность и у 5 детей – пристеночная акустическая неоднородность (нарушение коллоидальности желчи на макроскопическом уровне) выявлен у 4 детей. При наличии билиарного сладжа, нарушений коллоидальности желчи по данным микроскопии не выявлено.

Слизь в желчи выявлена у 72% детей с акустической неоднородностью полости ЖП. У 9% детей выявлены слизь и кристаллы, у 9% детей – слизь и билиарный сладж. У 10% детей слизи и кристаллов не выявлено.

У 66 детей с наличием кристаллов в желчи по данным микроскопии, акустическая неоднородность полости ЖП выявлена у 18 детей, у 9 из них одновременно была и слизь. У остальных 39 детей при наличии микроскопических изменений (кристаллов) в желчи не выявлено макроскопических изменений коллоидальности желчи. Слизь в желчи выявлена у 30 детей, у остальных 36 детей слизи нет. При нарушении коллоидальности желчи, по данным микроскопии, изменения на макроскопическом уровне (акустическая неоднородность полости ЖП) выявлены у 15% детей, у этих детей одновременно выявлена слизь в желчи. У 27% детей с кристаллами в желчи выявлена слизь при отсутствии акустической неоднородности изображения ЖП по данным УЗИ. Диагностическая информативность УЗИ для выявления нарушения коллоидальности желчи при акустической неоднородности изображения полости ЖП составляет: чувствительность – 15%, специфичность – 33%, точность – 23%.

У 62 детей выявлена слизь в желчи. Из них акустическая неоднородность изображения полости ЖП выявлена у 48 детей. Кристаллы в желчи обнаружены у 8 детей, билиарный сладж – у 2 детей. Диагностическая информативность УЗИ для выявления слизи при акустической неоднородности изображения полости ЖП составляет: чувствительность – 77%, специфичность – 100%, точность – 85%. При холецистите определяются сочетанные изменения: акустическая неоднородность полости ЖП – у 76% детей, кристаллы в желчи – у 69% детей, слизь – у 66% детей. При остром холецистите изменения выраженнее: акустическая неоднородность полости ЖП выявлена у 13 из 16 детей, нарушение коллоидальности желчи – у 14 (в т.ч. 7 детей с билиарным сладжем, 4 – с кристаллами в желчи), слизь обнаружена у 8. При холецистите в стадии ремиссии акустическая неоднородность полости ЖП выявлена у 8, кристаллы в желчи – у 7, слизь – у 14.

При дисфункции билиарной системы акустическая неоднородность полости ЖП выявлена у 7 из 52 детей, наличие кристаллов в желчи – у 47 из 52 детей, слизь – у 14 из 52 детей. Акустическая неоднородность полости ЖП я при заболеваниях желчевыводящей системы у детей обусловлена главным образом слизью. При наличии кристаллов в желчи акустическая неоднородность полости ЖП определяется очень редко. О нарушении коллоидальности желчи по акустической неоднородности в полости ЖП можно судить лишь в случае билиарного сладжа. Акустическая пристеночная и диффузная неоднородность полости ЖП отражает застой слизи в ЖП, а на стадии билиарного сладжа – нарушение коллоидальности желчи. Наличие кристаллов в желчи по данным микроскопии может объяснить причину дисфункции билиарной системы, когда нет изменений при УЗИ. Такие изменения обуславливают клиническую симптоматику рецидивирующего абдоминального болевого синдрома у детей.

Методы УЗИ и дуоденального зондирования дополняют друг друга и не являются взаимозаменяемыми. Преимущества УЗИ заключаются в неинвазивности, визуализации нарушения коллоидальности желчи на стадии билиарного сладжа, визуализации слизи по наличию пристеночной и диффузной акустиче-

ской неоднородности изображения полости ЖП. Преимуществом дуоденального зондирования является топическая диагностика функциональных нарушений и возможность исследовать желчь, что позволяет выявить нарушения коллоидальности желчи на более ранней стадии, чем это позволяет УЗИ.

**Выводы.** Акустическая пристеночная и диффузная неоднородность эхографического изображения полости ЖП при заболеваниях желчевыводящей системы у детей обусловлена наличием слизи в ЖП. Чувствительность УЗИ для выявления слизи при акустической неоднородности полости ЖП составляет 74%, специфичность – 100%, точность – 94%. Нарушения коллоидальности желчи могут быть выявлены методом УЗИ на стадии билиарного сладжа, методом дуоденального зондирования – на более ранней стадии – при микроскопии желчи по наличию кристаллов. При наличии билиарного сладжа в ЖП, кристаллы в желчи могут не определяться. При акустической диффузной и пристеночной неоднородности полости ЖП диагностические возможности метода УЗИ для выявления нарушения коллоидальности желчи составляют: чувствительность – 15%, специфичность – 22%, точность – 19%. Отсутствие акустической неоднородности изображения полости ЖП не является доказательством отсутствия нарушения коллоидальности желчи. При холециститах у детей выявляются сочетанные изменения: акустическая неоднородность, обусловленная скоплением слизи, билиарный сладж или кристаллы в желчи. При дисфункции билиарной системы чаще определяются кристаллы в желчи без слизи и без акустической неоднородности полости ЖП. Клинические проявления дисфункции билиарной системы у детей можно объяснить обнаружением кристаллов при микроскопии желчи.

#### Литература

1. Бальтер С.А., Миронова Г.Т. // Ультразвуковая диагностика. – М., 1990. – С.155–160.
2. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. // Клиническая медицина. – 2003. – № 8. – С.17–22
3. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии/ Под ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватолина. – М: Видар, 1998. – 376 с.
4. Минушкин О.Н. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1987. – № 1. – С.58–63.
5. Сапожников В.Г. Методы диагностики гастродуоденальной патологии у детей. – Тула, 2003. – 190с.
6. Blais J. // J. Radiol. – 1982. – Vol.63, № 2. – P.85–90

УДК 616-053.2

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА ПРИ ПАТОЛОГИИ МЕТОДОМ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА

Е.Г. ПОТЯГАЙЛО\*

Оценка адаптационных возможностей организма все в большей мере рассматривается как один из важных критериев здоровья. В уставе ВОЗ здоровье определяется как состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только как отсутствие болезни или физических дефектов. Под здоровьем понимают способность адаптироваться к воздействию фактору (или адекватно отреагировать на воздействие) без нарушения и поломки механизмов адаптации [1–4]. На современном этапе развития медицины переход от здоровья к болезни рассматривается как результат дизадаптации организма, возникшей дезинтеграции регуляторных механизмов, при этом, чем тяжелее патология, тем в большей степени снижены регуляторно-адаптивные возможности организма [2, 4]. В процессе лечения функциональное состояние больного организма постепенно изменяется в направлении от патологии к норме, от болезни к здоровью. На каком-то этапе выздоровления явления дизадаптации исчезают, адаптационные возможности организма в той или иной степени восстанавливаются. В какой-то момент време-

ни выздоравливающий организм пересекает черту, разделяющую здоровье и болезнь, в направлении, обратном тому, что было при развитии болезни. Учитывая, что патология является выражением нарушения регуляторных процессов, у больных детей определяли регуляторно-адаптивные возможности организма. При этом была взята патология, при которой нарушение регуляторных процессов является ведущим патогенетическим фактором в возникновении заболевания. Принимая во внимание, что магний считают главным металлом жизни, без которого невозможно нормальное течение регуляторных реакций в организме, возникло предположение о влиянии препарата магне В6 на регуляторно-адаптивные возможности организма при патологии. Предпочтение было отдано этому препарату, т.к. он является наиболее эффективной лекарственной формой магния, что обусловлено содержанием терапевтических доз магния в составе легко усвояемых солей лактата и пидолата [11] и усвоением его в кишечнике [12].

**Цель работы** – оценка эффективности медикаментозной терапии по восстановлению регуляторно-адаптивных возможностей организма у детей при патологии с учетом влияния препарата магне В6 («Sanofi-Aventis», Франция).

Для большей информативности все исследования были проведены на детях одного пола и возраста (мальчиках 9 лет).

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 29 мальчиков 9 лет. При проведении исследований были учтены требования Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все дети были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные, которым проводилось лечение основного заболевания, в схему которого не входил магне В6; 2-ю группу составили дети, которым наряду с терапией по поводу основного заболевания назначался магне В6 в возрастной дозировке.

Основными клиническими диагнозами у обследуемых детей были вегетососудистая дистония (ВСД), хронический гастродуоденит в стадии обострения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, дискинезия желчевыводящих путей. Ведущими жалобами у детей были: головная боль, слабость, повышенная утомляемость, боли в животе, тошнота, повышенная раздражительность, расстройства сна. У всех детей определяли регуляторно-адаптивные возможности организма до и после лечения методом сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) [5–10]. Суть пробы СДС сводилась к тому, что после регистрации ЭКГ и пневмограммы в исходном состоянии испытуемому предлагали дышать в такт вспышкам фотостимулятора (миганию лампочки), частота которых регулировалась исследователем. ЭКГ, пневмограмма и отметки вспышек фотостимулятора синхронно регистрировались на самописце. Длительность пробы равна 30–60 с.

Факт СДС, т.е. состояние, при котором каждому дыханию соответствовало одно сердечное сокращение, устанавливался на записи по равенству времени интервала R–R электрокардиограммы, расстоянию между идентичными элементами пневмограммы и отметками вспышек фотостимулятора. Первоначально частота вспышек лампочки устанавливалась на 5% ниже исходного ритма сердца, дети дышали в такт вспышкам 30–60 с, после чего вновь переходили на обычное дыхание. После восстановления частоты сердечных сокращений и дыхания до исходных величин частоту вспышек фотостимулятора устанавливали на 5% выше первоначальной и пробу повторяли вновь. При проведении пробы с последующим 5% ростом частоты вспышек фотостимулятора находили такую частоту, при которой появлялся феномен синхронизации. Эту частоту обозначили минимальной границей СДС, которую выражали в синхронных кардиореспираторных циклах в минуту. Далее по мере наращивания частоты вспышек фотостимулятора с прежним 5% интервалом от предыдущей величины находили частоту, при которой синхронизация не развивалась. Частоту дыхания (вспышек фотостимулятора), при которой еще наблюдался СДС, обозначили как максимальную границу СДС и выражали ее в синхронных кардиореспираторных циклах в минуту. Для определения ширины диапазона вычислялась разность между максимальной и минимальной границами. Помимо диапазона синхронизации определяли длительность наступления синхронизации на минимальной и максимальной границах СДС. Длительность развития СДС оценивалась по числу кардиоциклов от начала пробы до наступления СДС.

Показателями регуляторно-адаптивных возможностей организма являлись ширина диапазона и длительность развития синхронизации на минимальной границе, по степени изменения которых судили об

\* Кубанский госмедуниверситет, кафедра педиатрии № 1, г. Краснодар

адаптивном статусе. Рост ширины диапазона СДС и уменьшение длительности развития СДС на минимальной границе говорили об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей. Рост диапазона СДС и уменьшение длительности развития СДС на минимальной границе улучшали регуляторно-адаптивные возможности организма.

**Результаты** исследования показали, что у детей 1-й группы до лечения минимальная граница СДС составила  $91,87 \pm 0,4$ , максимальная граница СДС –  $100,25 \pm 0,26$ , ширина диапазона СДС –  $8,38 \pm 0,44$ , длительность развития СДС на минимальной границе –  $23,25 \pm 0,67$ , длительность развития СДС на максимальной границе –  $26,25 \pm 0,34$ . После лечения у больных 1 группы параметры СДС изменились так: минимальная граница СДС составила  $93,45 \pm 0,6$  ( $P > 0,05$ ), максимальная граница СДС увеличилась и составила  $106,00 \pm 0,24$  ( $P \leq 0,001$ ), ширина диапазона синхронизации увеличилась и составила  $12,57 \pm 0,60$  ( $P \leq 0,001$ ), длительность развития СДС на минимальной границе снизилась и составила  $17,56 \pm 0,72$  ( $P \leq 0,005$ ), длительность развития синхронизации на максимальной границе –  $33,31 \pm 0,31$  ( $P \leq 0,001$ ). У детей 2-й группы до лечения минимальная граница СДС составила  $89,61 \pm 0,43$ , максимальная граница СДС –  $96,61 \pm 0,37$ , ширина диапазона синхронизации –  $7,00 \pm 0,40$ , длительность развития синхронизации на минимальной границе –  $20,69 \pm 0,43$ , развитие синхронизации на максимальной границе –  $28,84 \pm 0,34$ .

После лечения у больных 2-й группы параметры СДС изменились: минимальная граница СДС увеличилась и составила  $91,77 \pm 0,32$  ( $P \leq 0,005$ ), максимальная граница СДС –  $109,92 \pm 0,41$  ( $P \leq 0,001$ ), ширина диапазона синхронизации –  $18,15 \pm 0,32$  ( $P \leq 0,001$ ), длительность развития синхронизации на минимальной границе –  $10,07 \pm 0,36$  ( $P \leq 0,005$ ), длительность развития синхронизации на максимальной границе –  $35,69 \pm 0,38$  ( $P \leq 0,001$ ).

Таким образом, у детей обеих групп после проведенного лечения улучшились регуляторно-адаптивные возможности организма, о чем свидетельствуют увеличение ширины диапазона СДС и уменьшение длительности развития СДС на минимальной границе. Обращает на себя внимание, что параметры СДС, характеризующие регуляторно-адаптивные возможности организма, у детей 2-й группы после лечения изменились в большей степени, чем у больных 1-й группы. Ширина диапазона СДС у детей 1-й группы после лечения увеличилась в 1,5 раза, а у детей 2-й группы – в 2,6 раза, длительность развития синхронизации на минимальной границе у детей 1-й группы уменьшилась 1,3 раза, а у детей 2-й группы – в 2 раза. Данные изменения параметров СДС свидетельствуют о том, что у детей 2-й группы после проведенного лечения регуляторно-адаптивные возможности организма улучшились в большей степени, чем у детей 1-й группы.

**Выводы.** Оценка медикаментозной коррекции регуляторно-адаптивных возможностей детского организма при патологии методом СДС свидетельствует о более выраженном улучшении регуляторно-адаптивного статуса больных, получавших наряду с терапией по поводу основного заболевания магне В6.

**Литература**

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний.– М.: Медицина, 1997.
2. Гаркави Л.Х. и др. Адаптационные реакции и резистентность организма.– Ростов-на-Дону, 1990.
3. Жданова Л.А., Русова Т.В. //Рос. педиатр. ж.– 1999.– № 2.– С.52–56.
4. Казин Э.М. и др. //Физиол. человека.– 1990.– Т.16, № 3.– С. 94–97.
5. Покровский В.М. и др. //Физиол. человека.– 2002.– Т.28, № 6.– С. 116–119.
6. Потягайло Е.Г., Покровский В.М. // Бюл. эксперим. биол. и и медицины.– 2002.– Т.133, № 6.– С.613–615.
7. Потягайло Е.Г., Покровский В.М. // Ж. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.– 2003.– Т.53, № 1.– С.41–45.
8. Потягайло Е.Г., Покровский В.М. // Педиатрия.– 2003.– № 2.– С. 120–121.
9. Потягайло Е.Г., Покровский В.М. // Бюл. эксперим. биол. и и медицины.– 2003.– Т. 136, № 11.– С.586–588.
10. Потягайло Е.Г., Покровский В.М. //Физиология человека.– 2003.– № 1.– С. 59–63.
11. Ranade V.V. // American J. of Therapeutics.– 2001.– P.345.
12. Rinland B. // J. Autism-Dev-Disord.– 1998.– P.580–581.

УДК 616.381-002:613.81] – 008.64-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ.

Е.М. ЛОКТИН, Л.А. ШПАГИНА\*

Большинство критических состояний организма человека, возникающих вследствие болезни, сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации с формированием полиорганной недостаточности. Одной из адекватных клинических моделей воспалительных процессов, с выраженной полиорганной недостаточностью, служит распространенный перитонит. Степень поражения внутренних органов при этом состоянии определяет прогноз и причины смерти при различных заболеваниях и травматических повреждениях органов брюшной полости [5]. При этом степень выраженности полиорганных поражений при распространенном перитоните может модифицироваться любыми экзогенными интоксикациями, в частности алкоголем [5].

Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии, включающей наркологические и соматические проявления токсического эффекта этанола [1]. По данным литературных источников, ~40% пациентов, поступающих в российские клиники с диагнозом распространенного перитонита, находятся в состоянии алкогольного опьянения или имеют в анамнезе хроническую алкогольную интоксикацию [3]. Злоупотребление алкоголем и его суррогатами, по данным ВОЗ, является третьей, после сердечно-сосудистых и онкозаболеваний, причиной смерти в мире [6]. Алкоголь (особенно его суррогаты) может модифицировать преморбидный фон многих заболеваний, усугубляя их течение. Учитывая метаболические и дисрегуляторные эффекты этанола, признаем, что нет болезней, течение которых не утяжелялось бы эндотоксикозом алкогольной этиологии. Изучение патогенетических механизмов органных поражений и поиск универсальных критериев, отражающих прогноз развития полиорганных нарушений, а также разработка новых высокоэффективных программ коррекции поражения внутренних органов, являются актуальными для медицины критических состояний

С помощью фармакологических средств не всегда можно восстановить патологическую систему до нормального состояния. Медицинская практика свидетельствует о возможной реализации патологической системы за счет «отсечения» ее патологических звеньев. Процедура «отсечения» осуществляется с помощью различных методов, в том числе гравитационной хирургии крови. Учитывая, что кровь представляет собой концентрированный субстрат продуктов жизнедеятельности всех клеток, межклеточного матрикса, а также органов, которые наполняют ее клеточными элементами (костный мозг и др.), нельзя забывать о том, что через кровь идет обратная связь со всеми элементами организма, приводя в соответствие с необходимой потребностью их функциональную активность. Именно в крови продукты жизнедеятельности клеток собираются в гуморальные системы, способные функционировать как единые каскады, вовлекая в процесс активации другие ферментативные системы и клеточные элементы крови [7]. Учитывая это, одним из эффективных методов терапии полиорганных нарушений у больных с алкогольной интоксикацией при распространенном перитоните является детоксикация с использованием лечебного плазмафереза.

Таблица 1

Нозологическая характеристика исследуемых больных

Причины	1 группа	2 группа
Деструктивный аппендицит	17	22
Травматические повреждения органов брюшной полости	11	6
Деструктивный холецистит	19	13
Язвенные перфорации желудка или 12-перстной кишки	6	8
Перфорация тонкой кишки	2	4
Перфорация толстой кишки	3	3

\* Новосибирская государственная медицинская академия

Наряду с использованием дискретного плазмафереза, зарекомендовавшего себя за последние два десятилетия как эффективный метод детоксикации, находит широкое применение использование мембранного плазмафереза. Все большее обращение клиницистов к использованию плазмафереза, основанного на фильтрационном действии, связано с возможностью использования последнего в критических состояниях у тех пациентов, чей резерв здоровья, оцененный по шкале APACHE II,  $\geq 48$  баллов. Столь позитивное действие связано с использованием мембранного плазмафереза с непрерывным циклом, что значительно расширяет возможности проведения активной детоксикации у больных в раннем послеоперационном периоде с нестабильными гемодинамическими показателями, тяжелым анемическим синдромом и прогрессирующим ДВС-синдромом [2].

метода используемого плазмафереза и этиологии полиорганной недостаточности, больные были распределены на 2 группы. 1 группа – 56 пациентов с полиорганной недостаточностью на фоне алкогольной интоксикации при распространенном перитоните, которым проводилась детоксикация с включением мембранного плазмафереза. 2 группа – 56 пациентов, которым проводилась детоксикация с использованием дискретного плазмафереза.

В табл. 1 отражена нозологическая характеристика больных. Основными причинами распространенного перитонита были деструктивный аппендицит и деструктивный холецистит.

При использовании дискретного плазмафереза скорость эксфузии из центральных вен  $\leq 50$  мл/мин в гемаконы фирмы «Синтез» г. Курган. Однократный забор у больного не превышал 10% расчетного ОЦК. Разделение венозной крови на плазму и эритроцитарную массу проводилось путем центрифугирования с помощью аппарата ЦПЗ 3–3,5 при 2000 об/мин в течение 10 минут. Кратность сеансов за сутки составляла до 5 процедур. Мембранный плазмаферез проводили аппаратом «Гемофеникс» через фильтры фирмы «РОСА» непрерывным методом. Объем эксфузированной плазмы за сеанс составлял от 50% до 200% ОЦП. При мембранном и дискретном плазмаферезе гемодинамика поддерживалась непрерывным введением вазопрессоров. Возмещение эксфузированной плазмы проводили после процедуры и параллельно в зависимости от объемов забора плазмы, состояния гемодинамики и выраженности гипопротейнемии.

**Результаты.** Оценка эффективности использования эфферентных методов терапии проводилась по соотношению изменений состояния гепато-билиарной, сердечно-сосудистой, нейроэндокринной и иммунной систем. При сопоставлении динамики изменений гепато-билиарной системы, четко видна большая эффективность мембранного плазмафереза, основанная на высоком проценте элиминации эндотоксинов и маркеров гепато-билиарных нарушений и восстановлении гемостаза (табл. 2).

Изучение клинико-функциональных результатов исследования сердечно-сосудистой системы позволило выявить существенное снижение частоты и сложности нарушений ритма у больных, которым при детоксикации включался мембранный плазмаферез. Ведущими нарушениями сердечного ритма на высоте эндотоксикоза были в обеих группах синусовая тахикардия – 37% и мерцательная аритмия – 8.7%. Частота этих нарушений ритма сердца значительно различалась в группах исследования уже на 3 сутки проводимой терапии: синусовая тахикардия в 1 группе – 9% и 19.2% – во 2 группе, мерцательная аритмия – 2.4% в 1 группе и 4.7% – во 2 группе. Артериальная гипотензия на момент поступления в стационар диагностировалась в 11.8% случаев. На 3 сутки сохранение этого синдрома фиксировалось в 3.8% случаев в 1 группе и в 7.7% случаев – во 2 группе. Длительное сохранение сердечно-сосудистых нарушений у больных 2 группы обусловлены воздействием медиаторов воспаления, высокой активностью нейроэндокринной системы и специфических факторов депрессии миокарда, которые продуцируются в очаге ишемии и гнойного воспаления, а также потенцируются алкогольной интоксикацией. Учитывая тесную взаимосвязь сердечно-сосудистой, гепато-билиарной и нейроэндокринной системы в ходе исследования проведена оценка гормонального статуса больных на момент поступления в стационар, а также в динамике терапии с использованием исследуемых программ детоксикации.

В ходе исследования проведена оценка уровня АКТГ, альдостерона, кортизола, пролактина, Т3, Т4, ТТГ, тестостерона. Наиболее значимые изменения были выявлены в динамике концентрации АКТГ, альдостерона и кортизола под влиянием терапии. Уровни концентраций данных гормонов могут служить «маркерами эндотоксикоза» и эффективности проводимой терапии еще до купирования возникших органических нарушений, на ликвидацию которых требуется более длительное время (табл. 3).

**Биохимические показатели функционального состояния печени на момент поступления в стационар и в динамике проводимой терапии**

Показатели	Гр.	КГ	Поступление	3 сут.	7 сут.	14 сут.
АЛАТ мкмоль/л	1	0.21±0.01	0.99±0.11*	0.27±0.02*	0.25±0.4*	0.23±0.02
	2		1.55±0.02*	1.6±0.02*	0.8±0.04***	0.52±0.08*
АсАТ мкмоль/л	1	0.22±0.01	0.47±0.02*	0.31±0.07*	0.27±0.04**	0.24±0.01*
	2		0.84±0.01*	0.9±0.01*	0.41±0.17***	0.38±0.03*
Фибриноген г/л	1	3,3±0,24	5.1±0.48*	4.7±0.3*	4.3±0.2*	3.22±0.7***
	2		5.3±0.4*	5.7±0.3*	6.8±0.2*	3.6±0.5***
Общий белок г/л	1	68,22±2,6	66.40±3.8*	61.1±3.2*	63.2±3.1***	64.2±1.3*
	2		54.50±2.4*	53±1.5*	51.4±1.1*	57.4±3.2***
Альбумин г/л	1	37,7±2,0	34.2±3.2	36.5±3.1	37.4±3.2*	37.4±2.0***
	2		21.10±20*	27.5±1.3*	28.4±2.1	30.5±2***
Общий холестерин ммоль/л	1	3.67±0.23	4.02±0.21*	5.71±0.17	4.1±0.18*	3.8±0.27***
	2		5.7±0.24*	7.6±0.22*	6.4±0.17***	4.3±0.11*
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	1	110.6±2.9	132.8±4.5	90.6±4.7	84.6±3.5	81.0±3.1**
	2		159.7±7.3	240.5±6.2	245.1±6.7	180±5.0**
β-липопротеиды г/л	1	3.66±0.23	4.3±0.11*	4.6±0.12*	3.9±0.22*	3.8±0.11***
	2		4.6±0.23*	7.1±0.22***	6.2±0.21**	4.7±0.73*
ГГТП МЕ	1	17.61±2.26	26.5±2.11*	32.6±1.77*	29.1±2.3*	20.1±1.88*
	2		31.2±2.65*	94.67±11***	73.68±9.7***	41.7±8.2***
ПТИ, %	1	91,7±3,8	86.4±3.1*	93.1±2.1	96±3.5***	97±3.0***
	2		96.4±3.1*	73.1±2.1*	86.3±3.5*	87.1±0.3***
Общий билирубин мкмоль/л	1	9,94±0,73	12.5±3.9*	10.2±0.43*	8.5±1.2**	8.5±2.1***
	2		13.5±2.1*	14.2±0.3*	10.1±1.0	9.6±0.18**
Сахар ммоль/л	1	4,99±0,3	5.1±4.1	5.1±2.1*	4.7±2.1***	5.1±1.1***
	2		4.0±4.1*	4.1±2.1*	5.3±3.1***	5.7±0.3*

Примечание: \* – P < 0.05 по сравнению с контрольными значениями  
\*\* – P < 0.05 различия достоверны между группами

**Цель** – оценка эффективности применения мембранного плазмафереза при полиорганной недостаточности на фоне алкогольной интоксикации при распространенном перитоните.

**Методы и материалы.** Обследованы 112 мужчин с полиорганной недостаточностью на фоне алкогольной интоксикации при распространенном перитоните, находившихся на стационарном лечении в ОРИТ Городской клинической больницы №2 г. Новосибирска. Возраст больных колебался от 28 до 55 лет, в среднем 40.7±1.6 года. Длительность развития перитонита составила в среднем 48,2 часа при колебаниях от 4 до 96 часов.

**Критерии включения в исследование:** полиорганная недостаточность по шкале SOFA 7–13 баллов (ср. 13.2 балла); резерв здоровья по APACHE-II от 27 до 49 баллов (средние значения – 39.9); концентрация алкоголя в крови от 1,5 до 2,5‰.

**Критерии исключения из исследования:** гнойно-септические осложнения при злокачественных заболеваниях; хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения; эндокринные заболевания; хроническая почечная, печеночная, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточности; вирусные поражения печени. Степень тяжести пациентов во всех группах при поступлении была равнозначна. Контрольную группу (КГ) для диагностических методов, составили 180 здоровых доноров-мужчин, обследованных в отделении переливания крови и признанных практиками здоровыми. Возраст доноров – от 31 до 54 лет, составляя в среднем 42.4±2.1 г. В зависимости от

Подводя итог исследованию гормонального статуса больных с распространенным перитонитом и алкогольной интоксикацией на фоне проводимой терапии, можно говорить, что функциональная активность эндокринных желез, выражающаяся в интенсивности процессов биосинтеза и секреции гормонов, может варьироваться в широких пределах в зависимости от патогенетических факторов и методов коррекции эндотоксикоза. Это вызывает потерю резистентности и развитие истощения, что ведет к различным дистрофическим процессам и даже гибели. Поскольку стресс-реакция всегда детерминирует возбуждение нейроэндокринной системы, использование мембранного плазмафереза в комплексе программ детоксикации способствует предотвращению перехода стресса из звена адаптации в звено патологических сдвигов нейроэндокринной системы.

Уровень стрессовых гормонов на момент поступления в стационар и в динамике проводимой терапии

Показатели	Гр.	КГ	При поступл.	3 сутки	7 сутки	14 сутки
АКТГ нг/л	1	34.16±5.0	108.7±2.2	76.4±1.5*	36.4±0.6	36.4±0.4**
	2		109.4±2.5	108.9±2.2	43.4±1.3***	40.3±0.6*
Альдостерон нг/л	1	54.07±7.9	367.8±5.5	305.2±5.7*	188.4±2.7	188.7±2.7**
	2		367.9±8.5	341.2±8.7*	278.1±3.3*	284.3±3.1*
Кортизол нмоль/л	1	385.0±32.6	1321.1±156.3	1321.6±148.3	345.6±39.3*	345.6±39.7*
	2		1321.6±121.5	976.4±93.4*	899.4±93.4**	745.2±62.3*

Примечание: \* – P < 0.05 по сравнению с контрольными значениями  
\*\* – P < 0.05 различия достоверны между группами

Для исследования гуморального звена иммунной системы проводилось определение содержания IgA, IgM, IgG у больных с полиорганными нарушениями, поступивших на фоне алкогольной интоксикации при распространенном перитоните. К 7 суткам уровень IgA достоверно повысился по сравнению с контрольными значениями в 1 группе в 9.6 раза до 13.5±0.5 г/л, а во 2 группе – в 22.7 раз, что составило 27.2±1.2 г/л. По-видимому, такое значительное повышение уровня IgA к 7 суткам связано с фазностью антителообразования для защиты организма, а также с тем, что IgA в основном синтезируется В-лимфоцитами лимфоидной ткани слизистых оболочек (в данном случае – слизистыми ЖКТ). К 14 суткам произошло достоверное снижение уровня IgA в обеих группах, но не до контрольных значений. В 1 группе уровень IgA составил 6.4 г/л, а во 2 группе – 6.9±0.4 г/л. Следует отметить, что использование мембранного плазмафереза способствует более адекватному росту уровня IgA к 7 суткам, достаточному для полноценного иммунного ответа.

Таблица 4

Динамика изменения уровней субпопуляций клеточного звена иммунитета на фоне проводимой терапии

	Гр.	КГ	При поступл.	7 сутки	14 сутки
CD 3 кл/мкл	1	72.5±1.7	78.7±4.1*	**70.1±1.6*	**71.3±1.3*
	2		79.5±2.1*	**54.1±1.6*	**62.3±1.1*
CD 4 кл/мкл	1	39.4±2.5	54.3±1.4*	**36.0±1.7*	**44.1±1.1*
	2		65.9±1.0	22.7±1.1*	38.5±1.6*
CD 8 кл/мкл	1	23.9±1.4	24.7±2.0	**29.1±3.2*	**27.6±1.9*
	2		26.9±4.2*	32.8±1.2*	29.3±1.3*
CD 16 кл/мкл	1	12.8±1.2	15.5±1.9*	**14.9±1.6*	**14.5±1.7*
	2		16.3±0.3*	13.2±2.1*	15.6±1.0*
CD 19 кл/мкл	1	9.2±0.9	21.2±2.1*	27.4±1.2*	13.5±1.1*
	2		20.2±1.5*	27.4±1.4*	**13.7±1.4*
CD 95 кл/мкл	1	0.8±0.01	3.8±0.1	4.5±0.2*	**1.5±1.8*
	2		4.4±0.1*	**1.4±0.1*	**1.7±1.2*

Примечание: \* – P < 0.05 по сравнению с контрольными значениями  
\*\* – P < 0.05 различия достоверны между группами

При исследовании содержания IgM на момент поступления в стационар отмечается достоверное повышение его уровня в обеих группах исследования. К 7 суткам проводимой терапии уровень IgM в 1 группе составил 1.8±0.4 г/л, а к 14 суткам 1.6±0.1 г/л. Во 2 группе к 7 суткам проводимой терапии уровень IgM достоверно снизился до 2.3±0.3 г/л, а к 14 суткам – до 1.9±0.2 г/л. Снижение уровня IgM до контрольных значений не произошло в

обеих группах, потому что каскад антителообразования может продолжаться в течение 4–5 недель с последующим его угасанием. Уровень IgG достоверно повышался во всех группах к 7 суткам в первой группе – в 1.2 раза и в 1.9 раза во 2 группе соответственно. На фоне проводимой терапии к 14 суткам шло снижение уровня IgG до контрольных значений в группе, где проводился мембранный плазмаферез. Изучение иммунологического статуса больных с помощью только одного из его звеньев представляется малоинформативным. Очень важным является оценка как гуморального, так и клеточного звена иммунной системы в патологическом механизме развития эндотоксикоза (табл. 4).

Использование мембранного плазмафереза способствует более раннему выходу пациентов из «иммунного паралича», что способствует благоприятному течению заболевания. Учитывая увеличение при распространенном перитоните хелперной субпопуляции CD4 Т-лимфоцитов можно предположить преобладание активации Th2 зависимого типа иммунного ответа. Параллельное рост уровня CD19 говорит о способности Th2-лимфоцитов стимулировать процесс дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела.

Изучение ингибирования экспрессии рецепторов апоптоза позволило выявить более существенный рост CD95 при использовании программ детоксикации, включающих дискретный плазмаферез. Полученные данные могут свидетельствовать о компенсаторной гибели клеток в условиях неблагоприятного воздействия токсико-воспалительного фактора.

**Выводы.** Применение мембранного плазмафереза в программах детоксикации у больных с полиорганный недостаточностью при распространенном перитоните и алкогольной интоксикацией нормализует функционирование эндокринной системы, снижая уровень стрессовых гормонов, предотвращая истощение гипофизарно-надпочечниковой системы. Мембранный плазмаферез устанавливает баланс между гуморальным и клеточным звеном иммунитета, при котором возможен адекватный иммунный ответ, купирует нарушения гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем в более ранние сроки.

**Литература**

1. Антонов А.Р. Влияние острой алкогольной интоксикации на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и обмен электролитов при инфаркте миокарда: Дис...к.м.н.– Новосибирск, 1990.– 210 с.
2. Громов М.И. // Вестн. хир.– 1996.– № 2.– С. 82–85.
3. Гундаров И.А. // Наркология.– 2004.– №7. С. 40–44.
4. Ельский А.В. Особенности патогенеза и лечения тяжелой механической травмы у пострадавших в состоянии алкогольной интоксикации: Дис. ...канд. мед. наук.– Донецк, 1999.– 114 с.
5. Маевская М.В. // Клини. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.– 2001.– №1.– С. 4–8.
6. Немцов А.В. Алкогольная ситуация в России: Докл. подгот. при поддержке Центр.-Европ. Центра здоровья и окружающей среды (СЕСНЕ) (Вашингтон, США), Ассоц. врачей России (Новочеркасск) и Междунар. Фонда милосердия и здоровья (Москва) / Под ред. А.К. Демина.– М., 1995.– 134с.
7. Останин А.А. и др. // Мед. иммунол.– 2000.– №1.– С. 43.
8. Шелестюк П.И. др. Перитонит.–Новосибирск, 2000.–125 с.

THE EFFICIENCY OF USING MEMBRANIOUS PLASMAPHERESIS IN POLYORGANIC INSUFFICIENCY ON THE BACKGROUND OF ALCOHOLIC INTOXICATION IN PATIENTS WITH DIFFUSE PERITONITIS

E.M. LOKTIN, L.A. SHPAGINA

**Summary**

Diffuse peritonitis serves as one of the adequate clinical methods of inflammatory processes with acute polyorganic insufficiency. The extent of acuteness of polyorganic damage in can be extremely modified by any exogenous intoxications, in particular by alcohol. One of the most effective methods of treatment in complex therapy of polyorganic damage in patients with alcoholic intoxication in diffuse peritonitis is the program of detoxication using plasmapheresis.

**Kew words:** diffuse peritonitis, membranous plasmapheresis

УДК 616.61-002.3-036:612.015.32

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ.

М.В. АНТОНЮК, Т.А. ГВОЗДЕНКО, Е.В. РУДИЧЕНКО\*

**Введение.** Хронический пиелонефрит (ХП) занимает особое место среди заболеваний почек, являясь одной из основных причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и нефрогенной гипертензии [1]. Коварство его заключается зачастую в латентном течении, которое может незаметно для больного переходить в ХПН. Через 10 лет от постановки диагноза нормальная функция почек отмечается лишь у 20% больных [2]. Изучение механизмов прогрессирования ХП представляет весьма актуальную задачу, открывая перспективу новых методов предотвращения или замедления развития ХПН, что имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение. В отношении этиопатогенеза и причин прогрессирования ХП наряду с иммунными факторами широко обсуждается роль неиммунных механизмов, среди которых уделяют внимание нарушениям в обмене белков, углеводов, липидов – критериям, характеризующим метаболическую функцию почек [3]. Выявление субклинических нарушений в работе систем («перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита») (ПОЛ – АОЗ), водно-электролитный баланс и др.) позволит патогенетически обосновать методы метаболической коррекции, повысить эффективность профилактики, снизить частоту хронизации воспалительного процесса, замедлить прогрессирование патологии почек.

Таблица 1

Собственные значения факторов и процент общей дисперсии

Собственные значения главных компонент	%общей дисперсии	Накопленные собственные значения	Накопленный % общей дисперсии
6,81	36,52	6,18	43,72
3,76	19,80	8,03	65,15
1,94	12,71	10,29	72,26

**Цель исследования** – изучение метаболического статуса у больных хроническим ХП в стадии ремиссии и разработка дифференцированных подходов к восстановительному лечению.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 226 больных ХП в стадии полной и частичной клинико-лабораторной ремиссии, из них 68 (30,1%) мужчин и 158 (69,9%) женщин в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст 48,9±0,8 лет). Длительность заболевания варьировалась от 3 до 15 лет. Вторичный ХП у 106 (46,9%) пациентов был обусловлен нефролитиазом, у 13 (5,7%) больных – различными врожденными аномалиями (поликистоз почек, удвоение почек и мочеточников). Диагноз устанавливался на основании результатов анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с классификацией, разработанной А.Я. Пытелем (1977). В исследование не включали больных с ХПН.

Комплекс лабораторных методов включал клинический, биохимический анализы крови, анализ мочи общий и по DeAlmeida – Нечипоренко. В сыворотке крови и моче на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы «Labsystems» (Финляндия) с использованием наборов фирмы «Labsystems» проводили мониторинг показателей азотистого и пуринового обменов (креатинин, мочевина, мочево́й кислота); в крови определяли общий белок, аспаратаминотрансферазу (АсАТ), аланинаминотрансферазу (АлАТ), общий билирубин, серомукоид, сиаловые кислоты. На том же анализаторе с использованием наборов фирмы «Технология-Стандарт» определяли фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), нарушения в системе протеина С («Парус-тест»), активированное парциальное тромбoplastиновое время («АЧТВ-тест»). Оценку электролитного состава сыворотки крови и мочи (кальций, магний, фосфор, калий и натрий) проводили на ионметре EF - НК «Fresenius» (Германия). Показатели общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли на фотометре РМ-

750 с помощью наборов фирмы «Ольвекс» (Россия) [4]. Содержание ХС в липопротеидах низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли расчетным методом по формулам Фридвальда. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле (ОХС - ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. При оценке состояния липидного обмена руководствовались критериями ВОЗ, российскими рекомендациями (2004) [5,6]. О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по интегральному показателю АОА плазмы крови, используя модельную систему желточных липопротеинов [7]. Интенсификацию процессов ПОЛ оценивали в эритроцитах крови по нарастанию вторичного продукта пероксидации – малонового диальдегида (МДА) [8].

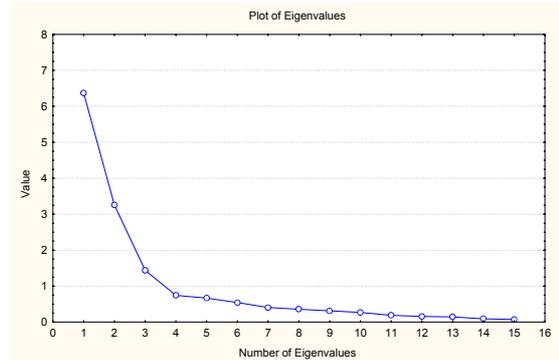


Рис. Собственные значения (график Кеттла)

Таблица 2

Результаты факторного анализа в группе больных ХП

Изученные параметры	Весовой коэффициент		
	Компонента-1	Компонента-2	Компонента-3
<i>Клинический анализ крови</i>			
Лейкоциты	0,627811	<b>-0,76304</b>	0,349763
Сегментоядерные нейтрофилы	<b>0,82843</b>	0,613655	-0,585659
Лимфоциты	<b>-0,81465</b>	0,530539	0,514943
Моноциты	0,424806	-0,404983	<b>0,747598</b>
СОЭ	0,033709	<b>-0,777404</b>	0,572468
<i>Общий анализ мочи</i>			
Удельный вес	0,599459	<b>0,747346</b>	-0,310434
Белок в моче	0,471882	<b>0,791859</b>	0,372041
Эпителий плоский	-0,577872	<b>0,760321</b>	-0,201174
Лейкоциты в моче	0,20818	0,024799	-0,326786
Ураты	0,524688	0,165527	<b>0,796621</b>
<i>Биохимический анализ мочи</i>			
Na (м)	<b>0,811623</b>	0,219849	0,147051
K (м)	0,020051	<b>-0,884997</b>	-0,112336
Ca (м)	<b>0,769881</b>	-0,517870	-0,550693
Mg (м)	-0,014963	<b>0,774935</b>	0,543690
Мочевина	0,466708	0,367563	<b>0,762762</b>
Креатинин	0,496819	0,506226	-0,042834
Мочевая к-та	0,241271	<b>-0,851382</b>	0,462416
<i>Биохимический анализ крови</i>			
ОХС	0,684069	-0,324446	<b>-0,733812</b>
ТГ	0,373408	<b>-0,859939</b>	-0,067018
ХС ЛПВП	<b>-0,724135</b>	-0,479330	-0,586496
ХС ЛПОНП	0,373408	<b>-0,859939</b>	-0,261803
ХС ЛПНП	0,667308	-0,51778	<b>-0,821035</b>
ИА	<b>0,84472</b>	-0,32652	-0,268576
МДА	-0,169728	<b>-0,730838</b>	-0,626860
АОА	-0,171290	-0,639261	0,175024
МДА/АОА	-0,366573	-0,257785	<b>-0,729801</b>
Мочевина крови	0,141886	0,401489	<b>-0,752122</b>
Креатинин крови	0,103410	-0,587864	<b>0,747757</b>
Мочевая к-та крови	0,312592	0,549979	<b>0,742315</b>
Na (кр)	<b>0,84105</b>	0,398356	0,593330
K (кр)	0,496844	<b>0,726744</b>	-0,321343
Ca (кр)	<b>0,774361</b>	-0,369778	0,238076
Mg (кр)	0,265389	<b>0,826270</b>	-0,126009
P (кр)	<b>0,761572</b>	-0,323586	-0,254813

\* НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения – Владивостокский филиал ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, г. Владивосток, Россия

Объектом статанализа явились электронные базы данных в формате Access (2002). Статистическую обработку материала

проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 for Windows. Для обработки полученной информации использовали стандартные статистические процедуры, методы многомерного статистического анализа (факторный, кластерный анализ) [9–10].

плоский эпителий, лейкоциты), характеризующие липидный обмен (ТГ, ХС ЛПОНП), процессы перекисидации (МДА), концентрации и реабсорбции в почечных канальцах (электролиты крови (Mg, K), мочи (Mg, K), удельный вес, мочевая кислота). В

Таблица 3

Динамика показатели электролитного состава сыворотки крови и мочи больных ХП, получавших реабилитационные комплексы

Показатели	1 группа, n=40 (Триовит)		2 группа, n=42 (Марилам)		3 группа, n=32 (Холетар)	
	До	После	До	После	До	После
Na, ммоль/л	140,00 ± 2,32 212,61 ± 9,46	138,60 ± 2,57 179,33 ± 8,15**	143,10 ± 2,45 213,76 ± 6,16	136,88 ± 0,89' 187,68 ± 5,10***	143,27 ± 2,70 196,20 ± 7,38	138,64 ± 1,51 204,28 ± 6,64
K, ммоль/л	5,1 ± 0,27 62,15 ± 3,91	4,94 ± 0,19 46,42 ± 2,49***	5,04 ± 0,19 49,64 ± 2,88	4,94 ± 0,13 52,31 ± 2,47	5,16 ± 0,64 50,50 ± 3,45	5,09 ± 0,21 54,28 ± 2,79
Ca, ммоль/л	2,56 ± 0,23 2,52 ± 0,03	2,28 ± 0,11 2,66 ± 0,20	2,16 ± 0,06 2,57 ± 0,05	2,15 ± 0,05 2,53 ± 0,12	2,40 ± 0,12 2,55 ± 0,04	2,08 ± 0,09 2,47 ± 0,16
Mg, ммоль/л	0,91 ± 0,04 4,44 ± 0,18	0,81 ± 0,03 3,02 ± 0,19***	0,85 ± 0,04 3,61 ± 0,21	0,77 ± 0,02 3,46 ± 0,15	0,89 ± 0,05 4,54 ± 1,88	0,77 ± 0,03 3,05 ± 0,38
P, ммоль/л	1,82 ± 0,44 31,02 ± 2,84	2,71 ± 0,80 30,58 ± 3,18	1,98 ± 0,18 30,47 ± 3,90	1,64 ± 0,06 28,07 ± 3,61	2,79 ± 0,96 28,66 ± 3,95	1,83 ± 0,21 26,84 ± 3,78

Примечание: в числителе представлены показатели в сыворотке крови, в знаменателе – в моче; достоверность рассчитана между показателями до и после лечения, \*p < 0,05, \*\*p < 0,02, \*\*\*p < 0,01.

Как средство коррекции метаболических нарушений при ХП в стадии ремиссии использовали триовит, марилам, ловастатин (холетар). Триовит (Словения, KRKA) назначали по 1 капсуле 2 раза в день после еды, курсом 1 месяц. Марилам – препарат альгиновой кислоты из *Laminaria japonica* и относится к БАД сорбционного действия (производитель ООО «Ковчег III», Россия. РУ МЗ РФ № 001514.Р.643.08.2000). БАД марилам назначалась по 1 капсуле (по 0,6 г) 2 раза в день, за 30 мин до еды, курсом 21 день. Ловастатин («Холетар», Словения, KRKA) назначали в дозе 20 мг 1 раз в день до приема пищи, курсом 1 месяц.

**Результаты.** Для изучения метаболического статуса больных ХП в стадии ремиссии и с целью обнаружения скрытых факторов, устанавливающих связи между признаками, проведен факторный анализ. В качестве метода факторизации корреляционной матрицы выбран метод анализа главных компонент [10]. Число факторов определяли по критерию Kaiser (собственные значения каждого фактора должны >1) и критерия «каменистой осыпи». В табл. 1 показаны собственные значения и процент общей дисперсии полученных нами 3-х факторов.

Изменение собственных значений в зависимости от номера фактора представлены на графике Кеттла – «графике каменной осыпи» (рис.), подтверждающем правильность выбора в качестве общих факторов первых трех, собственные значения которых превышают 1. Факторы определены нами объективно с использованием многомерных методов статистической обработки информации. Три общих полученных фактора объясняют 69,02% общей вариации признаков. При этом на первый фактор приходится 36,52% общей дисперсии, на второй – 20,4%, на третий фактор – 8,6% вариации признаков.

После нахождения пространства общих факторов проводили вращение факторных нагрузок с целью максимизации их величин из числа выделенных факторов и достижения максимально «интерпретабельного» решения. Осуществляли вращение методом *варимакс*, который применяли как к исходным, так и к нормализованным факторам [10]. Этот метод наиболее употребим и ставит своей целью упростить столбцы факторной матрицы, приближая все значения к 1 и 0. В табл.2 представлены факторные нагрузки, полученные с использованием метода вращение факторных осей варимакс. Описанная дисперсия составляет 69,03%, что свидетельствует о достаточной адекватности разработанной модели, при этом наибольший процент организованной дисперсии приходится на первый фактор – 36,52%, значимость второго фактора – 19,80% и третьего – 12,71%.

Первый фактор характеризуется высокими весовыми коэффициентами (36,52%) показателей сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов в периферической крови, свидетельствующих об адапционных резервах организма [11], показателей липидов сыворотки (ХС ЛПВП, ИА), электролитов крови (Na, Ca, P) и мочи (Na, Ca). Второй фактор наиболее сильно (19,80%) нагружает признаки, отвечающие за активность воспалительной реакции (в периферической крови – лейкоциты, СОЭ; в моче – белок,

третий фактор весомый вклад (12,71%) внесли показатели, характеризующие экскреторную функцию почек (мочевина, креатинин, мочевая кислота в крови, мочевины в моче), состояние сывороточных липидов (ОХС, ХС ЛПНП), отношение МДА/АОА. В каждый фактор внесли вклад показатели сывороточных липидов, что говорит о значимости состояния и роли изучаемых показателей в метаболическом статусе больных ХП в стадии ремиссии патологического процесса. Для выделения наиболее часто встречающихся вариантов метаболических нарушений проведена классификация объектов методом кластерного анализа. Из числа больных ХП, состояние которых характеризовалось по 33 показателям, классифицировано 188 объектов. В итоге классификации представленных наблюдений получено 3 кластера.

В первый кластер вошли 62 пациента (16 мужчин и 46 женщин). К совокупности параметров, выделивших данные объекты из общей массы, отнесены повышенные уровни ХС ЛПОНП и АОА на фоне сниженных показателей МДА и отношения МДА/АОА. Такое состояние системы ПОЛ-АОЗ свидетельствует о торпидности метаболических процессов в организме, которые превращают защитную реакцию – активацию АОС в патогенетический механизм [12]. Средний возраст лиц в исследуемой группе составил 46,88 ± 2,21 лет, длительность ХП 4,6 ± 1,8 года, частота обострений не более 1 раза в год. При анализе клинко-лабораторных данных в этой группе больных в моче обнаружен белок (0,016 ± 0,006 г/л), повышенное количество плоского эпителия (5,04 ± 1,12 ед. в п/зр.), лейкоцитов (8,20 ± 3,54 ед. в п/зр), уратов (0,45 ± 0,19 ед.). Остальные изучаемые показатели находились в пределах нормы.

Второй кластер составил 83 субъекта (30 мужчин и 53 женщины) с ГХС легкой степени, повышенным уровнем холестерина в атерогенных фракциях липопротеидов (ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП) и односторонним снижением продуктов ПОЛ и уровня АОА, близким к норме отношением МДА/АОА. Такой вариант метаболических нарушений имелся у больных в возрасте 46,6 ± 1,86 лет, с длительностью ХП 6,2 ± 2,1 года, частотой обострений – 1–2 раза в год. Выявленные нарушения в обмене липидов сочетались с изменениями клинического анализа мочи в виде лейкоцитурии (6,17 ± 1,34 в п/зр.), слабой протеинурии (0,045 ± 0,003 г/л), повышенного количества плоского эпителия (4,18 ± 0,60 в п/зр.), оксалатов (0,38 ± 0,13 ед.), уратов (0,56 ± 0,80 ед.). Таким образом, установленный вариант метаболических нарушений имеет место у пациентов с ХП в стадии частичной клинко-лабораторной ремиссии.

Третий кластер объединил 74 больных (21 мужчина и 53 женщины). Метаболический статус пациентов данной группы характеризовался выраженными нарушениями в составе сывороточных липидов, глубоким дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ, проявляющимся существенным снижением суммарной АОА плазмы. Значение АОА определяет общая концентрация биоантиоксидантов различной природы, способных поддерживать на определенном постоянном уровне неферментативные процессы ПОЛ. Очевидно, у больных, составивших третью группу, происходит истощение АОА плазмы. Такое состояние системы ПОЛ-АОЗ предполагает сниженную резистентность организма, вялотекущий воспалительный процесс с недостаточностью защитных реакций, склонность к обострениям [11]. Отличительной чертой третьего кластера явился старший возраст обследуемых (50,8 ± 3,05 лет), длительность заболевания ХП 9,6 ± 2,8 года и частота обострений – до 3-х раз в год. В крови пациентов выяв-

лен уровень креатинина, соответствующий верхней границе нормы. В моче отмечалось повышенное количество лейкоцитов (3,70±0,94 в п/зр.), эпителия (3,17±0,90 в п/зр.), оксалатов (0,35±0,15 ед.), уратов (0,56±0,80 ед.).

способностью наряду с гипохолестеринемическим действием влиять на скорость транспорта катионов в мембране клеток.

В результате восстановительного лечения в крови пациентов первой группы снизилось количество эозинофилов на 29,1 %

Таблица 4

Показатели липидного спектра крови и системы ПОЛ-АОЗ у больных ХП, получавших реабилитационные комплексы

Показатели	1 группа, n=40 (Триовит)		2 группа, n=42 (Марилам)		3 группа, n=32 (Холетар)	
	До	После	До	После	До	После
ОХС, ммоль/л	4,64±0,78	4,44±0,29	5,37±0,13	5,08±0,21	6,11±0,19	4,98±0,17**
ТГ, ммоль/л	1,23±0,43	1,06±0,13	1,12±0,25	1,13±0,10	1,14±0,15	1,17±0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,36	1,43±0,10	1,47±0,42	1,37±0,04	1,49±0,09	1,42±0,09
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,56±0,14	0,48±0,06	0,51±0,25	0,51±0,20	0,52±0,07	0,53±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,70±0,18	2,53±0,24	3,39±0,44	3,20±0,37	4,86±0,02	2,55±0,02*
ИА, усл. ед.	2,81±0,44	2,11±0,29	2,67±0,57	2,71±0,46	3,48±0,30	3,41±0,84
МДА, мкмоль/гНб	6,65±1,31	7,41±0,31	6,71±1,42	7,22±0,46	7,71±0,45	6,87±0,43
АОА, %	65,56±4,92	59,35±3,75	47,90±3,32	58,19±3,44*	47,51±3,18	47,13±3,59
МДА/АОА	0,10±0,02	0,13±0,02	0,14±0,02	0,12±0,01	0,18±0,01	0,16±0,01

Примечание: достоверность рассчитана между показателями до и после лечения, \* – p<0,05, \*\* – p<0,01

Результаты исследования показали, что у больных ХП в стадии ремиссии нарушения в обмене липидов, системе ПОЛ – АОЗ занимают значительное место в метаболическом статусе и проявляются по 3-м вариантам. При первом – отмечается повышение содержания ХС ЛПОНП в сыворотке крови и дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ: угнетение процессов пероксидации на фоне высокой активности АОС. Этот вариант свойственен больным ХП с малой длительностью заболевания, редкими обострениями процесса. Второй – характеризуется наличием легкой ГХС, повышением количества ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, снижением показателей системы ПОЛ-АОЗ. Такой вариант соответствует больным с более длительным анамнезом и большей частотой обострений ХП. Третий вариант характеризуется ГХС, повышенным уровнем атерогенных фракций липидов (ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП), резким угнетением АОС. Этот вариант встречается у лиц старшего возраста, с длительным анамнезом и частыми обострениями ХП, уровнем креатинина крови, соответствующим верхней границе нормы, что увеличивает вероятность нарушения функции почек с развитием ХПН у данной категории больных. С учетом выявленных клинико-метаболических особенностей сформированы группы наблюдения. В 1-ю группу вошли 40 пациентов, имеющих метаболические нарушения по 1-му варианту, 2-ю группу составили 42 чел. с установленным 2-м вариантом метаболических нарушений. В 3-ю – 32 пациента третьего варианта нарушений метаболического статуса.

В качестве средств метаболической коррекции выбраны препараты триовит, холетар, энтеросорбент марилам, обладающие гипохолестеринемическим, антиоксидантным, противовоспалительным, сорбционным и детоксикационным действием.

Учитывая превалирование нарушений в системе ПОЛ – АОЗ, больным 1-й группы назначали препарат антиоксидантного действия *триовит*. Способность входящего в его состав витамина А снижать активность НАДФ, регулировать ПОЛ лежит в основе стабилизации клеточных мембран. Витамин С, участвуя во всех видах обмена веществ, взаимодействует с токоферолом и глутатионом, являющимися компонентами биологической АОС. Витамин Е, являясь наиболее активным в сочетании с микроэлементом селеном, при взаимодействии с пероксидными радикалами липидов блокирует ПОЛ в клеточных мембранах [12].

Пациентам второй группы была назначена БАД *марилам*, выбор которой обусловлен специфичностью ее компонентов, ориентированных на коррекцию метаболических нарушений, характерных для этой группы наблюдения. Альгиновая кислота, входящая в состав БАД, является природным ионообменником, сорбирует и выводит из организма одни металлы, заменяя их другими, не нарушая при этом кальциевый обмен [13–15]. Витамин В<sub>2</sub> поддерживает функциональное состояние глутатиона, являющегося мощным антиоксидантом, витамины А и Е участвуют в стабилизации липидного слоя биологических мембран.

Принимая во внимание нарушения в составе сывороточных липидов в третьей группе обследуемых был назначен гипохолестеринемический препарат группы статинов – *холетар*, обладающий

способностью наряду с гипохолестеринемическим действием влиять на скорость транспорта катионов в мембране клеток. В результате восстановительного лечения в крови пациентов первой группы снизилось количество эозинофилов на 29,1 % (p<0,05), сегментоядерных нейтрофилов – на 9,2% (p<0,02). В моче уменьшилось число плоского эпителия на 55,7% (p<0,01), выявлена тенденция к снижению количества лейкоцитов – на 59%, уратов – на 20%, исчез белок, что говорит о переходе из стадии частичной в стадию полной ремиссии ХП. Динамика показателей азотистого обмена в сыворотке крови характеризовалась тенденцией к снижению уровня мочевины на 9,6%, повышению креатинина и мочевой кислоты – на 7% и 23,7% (показатели изменялись в пределах значений нормы). При анализе электролитного состава сыворотки крови выявлена тенденция к снижению уровня кальция и магния на 11%. В моче снизилось количество натрия на 15,6% (p<0,02), калия – на 25,3% (p<0,01), магния – на 32% (p<0,01), выявлена тенденция к усилению выведения кальция на 5,5% (в пределах нормы) (табл.3). Имелась тенденция к снижению в крови уровня ОХС на 4,3%, ТГ – на 13,8%, ХС ЛПВП – на 3,6%, ХС ЛПОНП – на 14,3%, ХС ЛПНП – на 6,3%, уменьшились показатели ИА на 24,9%, АОА – на 9,5%, вырос исходно сниженный показатель МДА – на 11,4% (табл. 4).

Действие марилама во второй группе наблюдения характеризовалось гипохолестеринемическим и магниуретическим действием, стабилизацией мембранодеструктивных процессов в почках. В периферической крови больных, принимавших марилам снизилось количество эозинофилов на 46,5% (p<0,05), СОЭ – на 39,74% (p<0,01), определялась тенденция к снижению числа палочкоядерных нейтрофилов на 27,2%, лимфоцитов – на 8,5%, лейкоцитов – на 6,3%, увеличению числа моноцитов на 16,1%. В моче количество лейкоцитов снизилось на 27,1% (p<0,05), появилась тенденция к снижению числа эритроцитов на 28,4%, уратов на 34,9%, оксалатов на 36,8%, белка – на 37,2%, исчезли бактерии. К концу курса восстановительного лечения в крови пациентов отмечалось снижение уровня мочевины на 6,2%, мочевой кислоты – на 5,1% и увеличение креатинина – на 12,2%; в моче – тенденция к снижению креатинина на 13,8% и увеличению количества мочевой кислоты на 34,7% – изучаемые показатели менялись в пределах значений нормы. Анализ динамики электролитного состава сыворотки крови выявил достоверное снижение количества натрия на 4,4% (p<0,05), тенденцию к снижению количества магния на 9,4%. В моче достоверно снизился уровень натрия на 12,2% (p<0,01), обнаружилась тенденция к снижению количества магния – на 4,2%, фосфора – на 7,9%, тенденция к увеличению выведения калия на 5,4% (табл. 3). Гипохолестеринемическое действие проявилось тенденцией к снижению ОХС на 5,4%, ХС ЛПНП – на 5,6%. Показатель МДА увеличился на 7,6%, АОА – на 21,5%, нормализовалось отношение МДА/АОА (табл.4).

После курсового приема холетара у больных третьей группы наблюдения прослеживалась тенденция к повышению в крови креатинина и мочевой кислоты на 12,2% и 5,6% соответственно и повышение количества мочевой кислоты в моче в 2,2 раза (в пределах нормы). В моче выявлено достоверное снижение количества плоского эпителия на 47,3% (p<0,05) и тенденция к уменьшению лейкоцитов на 47%, оксалатов – на 36,5%, уратов – на 57%. Анализ динамики показателей электролитного состава сыворотки крови выявил тенденцию к снижению уровня натрия на 3,3%, кальция – на 13,4%, магния – на 13,5%, фосфора – на 34,4% на фоне адекватного увеличения количества данных электролитов в моче (табл.3). При анализе показателей липидного обмена и системы АОЗ были получены следующие результаты: количество ОХС в сыворотке крови снизилось на 18,5% (p<0,01) и ХС ЛПНП – на 47,5% (p<0,01), наметилась тенденция к повышению уровня ТГ на 2,6%, ХС ЛПОНП – на 1,9%, снижению ХС ЛПВП – на 4,7%, ИА – на 2,1% (табл.4).

**Выводы.** Результаты проведенного исследования показали, что у больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии сохраняются метаболические нарушения, которые проявляются по трем вариантам, отличающимся характером метаболических

дефектов. На этапе реабилитации больных нужна дифференцированная восстановительная терапия, направленная на элиминирование ведущих метаболических нарушений. При повышенном уровне ХС ЛПОНП, угнетении процессов пероксидации на фоне высокой активности АОС (1-й вариант) эффективна терапия, направленная на восстановление баланса в системе ПОЛ – АОЗ (триовит). При наличии у больных ГХС легкой степени, повышенных уровнях ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, умеренном снижении показателей МДА, АОА, близком к норме отношении МДА/АОА (2-й вариант) – лечение, ориентированное на гиполлипидемическую терапию, восстановление электролитного дисбаланса, модулирующую процессы ПОЛ и АОЗ (БАД сорбционного действия марилам). При выраженной ГХС, повышенных показателях ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП в сыворотке крови, глубоко выраженном дисбалансе в системе ПОЛ – АОЗ, проявляющимся существенным снижением суммарной АОА плазмы (третий вариант) – эффективна целевая гиполлипидемическая терапия (ловастатин).

**Литература**

1. *Нефрология*: Рук-во для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой.– М.: Медицина, 2000.– 688 с.
2. *Каприн А.Д. и др.* // Симпозиум.– 2002.– №11.– С.14–18.
3. *Kurth Tobias et al.* // J. Am. Soc. Nephrol.– 2003.– Vol. 8.– P. 112–115.
4. *Новгородцева Т.П.* Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях.– Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 2003.– 80 с.
5. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice* // Eur. Heart J. 2003.– Vol. 24.– P. 1601–1610.
6. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Прилож.– 2004.– № 2.– 18 с.
7. *Клебанов Г.И.* // Лаб. дело.– 1988.– № 5.– С. 59–62.
8. *Гончаренко М.С.* // Лаб. дело.– 1985.– № 1.– С. 60–61.
9. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / Под ред. Н.Е. Бузикашвили / Пер. с англ. Ю.А. Данилова.– М.: Практика, 1999.– 459 с.
10. *Справочник по прикладной статистике*: В 2-х тт. / Под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю.Н. Тюрина.– М., 1989–1990.– Т. 1.– 266 с.; Т. 2.– 321 с.
11. *Гаркави Л.Х. и др.* Адаптационные реакции и резистентность организма.– Ростов на Дону, 1990.
12. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты.– М., 1998.– С. 43–50.
13. *Подкорытова А.В. и др.* Применение альгинатсодержащих продуктов в лечебно-профилактическом питании.– Владивосток, 1998.– 71 с.
14. *Титова Л.В. и др.* //Мат-лы научно-практической конференции Северо-Западного региона России (с международным участием) «Чернобыль 15 лет спустя».– СПб, 2001.
15. *Добродеева Л.К. и др.* Пищевые добавки водородослевого происхождения для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний.– Архангельск, 1996.– 68 с.

УДК 618.1-007: 616.441

**МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СПЕКТР ВОЛОС ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ЕГО СВЯЗЬ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ**

З.Ф. ШАРИПОВА, Л.М. ФАРХУТДИНОВА\*

Патология щитовидной железы (ЩЖ), по данным эпидемиологических исследований на территории РФ, составляет ≥20% в структуре общей заболеваемости. В эндемичных по зобу регионах, где проживает примерно 1/3 человеческой популяции (≥1,5 млрд. населения земного шара и >100 млн. россиян), эта цифра превышает 50%. Республика Башкортостан относится к йоддефицитному региону средней тяжести [2, 4–5, 11–12]. В последние годы накопились сведения о патогенетической значимости целого ряда микроэлементов в развитии тиреоидной патологии, что обусловлено их участием в обмене йода и синтезе тиреоидных гормонов. Для характеристики микроэлементного

статуса человека наиболее информативным методом является определение химических элементов в волосах, что позволяет оценить микроэлементный профиль организма [1–3, 9, 11].

**Цель** – изучение микроэлементного состава волос у лиц с патологией ЩЖ в зависимости от ее функциональной активности и его взаимосвязи с иммунологическими изменениями.

**Материалы и методы.** В условиях отделения эндокринологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова обследованы 142 женщины, госпитализированные в 2002–2005 гг. В исследование включались женщины от 18 до 70 лет с синдромом гипотиреоза (аутоиммунный тиреоидит, послеоперационный гипотиреоз) и гипертиреоза (диффузный токсический зоб, многоузловой зоб). I группу составили: 58 больных с синдромом гипотиреоза, в возрасте от 28 до 60 лет, средний возраст 45,8 лет; II группу – 84 больных с синдромом гипертиреоза, в возрасте от 27 до 64 лет, средний возраст 45,2 лет; контрольная группа составляла 55 человек в возрасте от 25 до 65 лет, средний возраст 45,5 лет. Исследование выборочное, одномоментное.

Материалом исследования для микроэлементного анализа служили волосы, которые состригали с 3–5 участков затылочной части головы, длиной в 2–4 см и в количестве ≥0,1г. Для обезжиривания волос применяется способ пробоподготовки, рекомендованный МАГАТЭ. Для иммунологического и гормонального исследования была использована венозная кровь, ее клеточные компоненты и сыворотка. Проведено общеклиническое, лабораторное (микроэлементный профиль волос, гормональное, иммунологическое) и инструментальное исследование (эхография ЩЖ по традиционной методике на УЗ-аппарате АЛОКА–2000). Содержание микроэлементов (селена, цинка, меди, кобальта, железа, марганца, никеля, хрома) в волосах оценивалось количественным методом посредством атомно-абсорбционного анализа в электротермическом атомизаторе с «зеэмановской» коррекцией фона на спектрометре «Квант-З.ЭТА».

Содержание гормонов ЩЖ в сыворотке крови (тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина, общего и свободного трийодтиронина) определялось радиоиммунным методом («RIA-gnost», Франция). Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), к тиреоглобулину (АТ-ТГ) исследовали иммуноферментным анализом («Вектор-Бест», Москва). Для оценки иммунного статуса больных проводились тесты I и 2 уровня («МедБи-ОСпектр», Москва). Тесты 1 уровня включали в себя определение содержания лейкоцитов, их жизнеспособности, относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, содержания Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов (Ig) класса G, A, M; циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), комплементарной активности сыворотки крови по 50% гемолизу эритроцитов (CH<sub>50</sub>).

Тесты 2 уровня – фенотипирование субпопуляций лимфоцитов: CD 3 (Т-лимфоциты), CD 4 (Т-хелперы), CD 8 (Т-супрессоры), CD 16 (натуральные киллеры), CD 22 (В-лимфоциты), HLA-DR (антигенпредставляющие клетки); определение метаболической активности нейтрофилов в НСТ–тесте (спонтанном и индуцированном), определение функциональной активности лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с фитогемаглютинином (ФГА) 20, 10, 5, 1мкг/мл.

Статанализ данных выполнен с помощью программы Biostatistica 4.03. Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента, критический уровень значимости принимался за 0,05.

Таблица

**Сравнительное содержание микроэлементов в волосах больных с гипо- и гипертиреозом**

Микроэлементы	Гипотиреоз (n=13)	Гипертиреоз (n=17)	Контроль (n=20)
	M±m		
Хром	0,15±0,02*	0,10±0,02*	0,36±0,09
Цинк	50,11±7,57*	33,48±5,15*	193,11±44,03
Медь	0,96±0,27*	0,83±0,13*	6,46±1,07
Никель	0,42±0,05*	0,35±0,09*	4,27±0,76
Железо	2,34±0,54*	3,38±0,59*	13,88±3,25
Марганец	0,46±0,11*	0,41±0,06*	3,21±0,76
Селен	0,28±0,04	0,22±0,03	0,22±0,03
Кобальт	0,05±0,01	0,03±0,01	0,07±0,02

Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с контролем (p<0,05)

\*Башкирский госмедуниверситет, Институт последипломного образования, кафедра терапии с курсом подготовки врача общей практики, 450000 Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3; Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, 450005 РБ г. Уфа, Достоевского, 132

**Результаты.** По данным табл. выявлено статистически значимое снижение содержания цинка, меди, железа, марганца, никеля, хрома в волосах у больных обеих групп по сравнению с контролем (эутиреоз). При сравнении содержания всех исследуемых микроэлементов в волосах больных гипо- и гипертиреозом существенных различий не отмечалось, т.е. нарушенная функциональная активность ЩЖ сопровождается относительным дефицитом исследованных микроэлементов.

В первой группе больных с синдромом гипотиреоза выявлены статически значимое увеличение Ig G (17,69±1,22 г/л) и HLA-DR (30,7±1,33 %), повышенный уровень относительного содержания лимфоцитов (34,±1,67 %) и АТ-ТПО (402,89±95,0 ед), снижение субпопуляций Т-лимфоцитов CD 3 (60,0±1,0 %), CD 4 (35,2±0,8 %), CD 8 (20,2±0,6 %) и увеличение хелперно-супрессорного отношения CD 4/8 (1,8±0,07 %) по сравнению с контролем (соответственно Ig G 13,75±0,68 г/л; HLA-DR 21,4±0,8 %; относительное содержание лимфоцитов 28±0,9 %; АТ-ТПО 98±0,1 ед; CD 3 – 65,93±1,05 %; CD 4 – 39,65±1,12 %; CD 8 – 28,15±1,52 %; CD 4/8 – 1,53±0,05 %) при  $p < 0,05$ .

Во второй группе пациентов с синдромом гипертиреоза обнаружены существенное повышение уровня Ig G (27,5±1,0 г/л), HLA-DR (27,±1,0 %), процентного содержания лимфоцитов (37,38±1,46 %), АТ-ТПО (173,26±45,7 ед) и увеличение хелперно-супрессорного отношения CD4/8 (1,8±0,07 %) за счет снижения субпопуляции Т-лимфоцитов CD 8 (21,3±0,8) относительно группы здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

По результатам исследования сниженная функциональная активность ЩЖ по сравнению с состоянием гипертиреоза сопровождается более выраженными иммунологическими сдвигами, характеризующимися аутоиммунной напряженностью, что согласуется с литературными данными [3, 6, 8, 12]. Согласно данным А.Р. Weetman (2003), при ДТЗ и АИТ обнаружены однонаправленные иммунологические сдвиги: снижение числа общих Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, рост числа активированных Т-лимфоцитов, увеличение хелперно-супрессорного соотношения [15]. При гипотиреозе отмечается снижение абсолютного и относительного количества Т-клеток, рост числа иммунных комплексов, титра анти тиреоидных антител, угнетение фагоцитоза [6, 8]. В исследованиях В.А. Саармы (1999) отмечено снижение пролиферативного ответа лимфоцитов больных, первичного гипотиреоза (АИТ) в РТМЛ с ФГА, подавление миграции лейкоцитов при добавлении в среду анти тиреоидных антигенов. При тиреотоксикозе снижается количество Т-клеток и пролиферативная способность лимфоцитов в РТБЛ с ФГА [14]. При гипертиреозе наблюдается активация фагоцитоза вследствие стимулирующего действия тиреоидных гормонов. Повышенная иммунологическая реактивность при тиреотоксикозе проявляется снижением числа и активности CD 8-клеток, изменением соотношения CD 4/8 и ростом HLA-DR, являющихся показателями активности Т- и В-клеток. Изменение соотношения CD 4/8 влияет на процессы апоптоза при ДТЗ, т.к. эти клетки представляют собой основу антигензависимой запрограммированной гибели клеток [6– 8, 13].

При корреляционном анализе микроэлементного состава и иммунологических показателей при гипотиреозе обнаружена сильная отрицательная связь между Se и CD 4/8 ( $r=-0,56$ ); между Cr и ФЧ ( $r=-0,56$ ); между Zn, Mn, Co и индексом спонтанного НСТ-теста ( $r=0,56$ ), ( $r=-0,58$ ), ( $r=-0,58$ ) соответственно; сильная положительная связь отмечалась между Zn и CD 8 ( $r=0,56$ ) и индексом спонтанного НСТ-теста; между Co и индексом стимуляции НСТ-теста ( $r=0,62$ ).

При гипертиреозе выявлена сильная отрицательная связь при степени свободы 11 между Cr и индексом стимуляции НСТ-теста ( $r=-0,61$ ), Cr и CD 4/8 ( $r=-0,60$ ), сильная положительная связь между Cr и CD 8 ( $r=0,63$ ), Cr и ФГА-20 ( $r=0,67$ ), 5 ( $r=0,71$ ), 1 ( $r=0,6$ ); между Zn и ФГА-10 ( $r=0,80$ ); между Mn и индексом стимуляции активности миелопероксидазы ( $r=0,59$ ), Mn и HLA-DR ( $r=0,66$ ); между Co и ФИ ( $r=0,64$ ), Co и ФЧ ( $r=0,56$ ).

Прослеживается взаимосвязь между иммунологическим и микроэлементным профилем у больных с нарушением функции ЩЖ. Достоверная прямая связь между хромом, цинком, марганцем, кобальтом и селеном и показателями функциональной активности лейкоцитов, субпопуляцией Т-супрессоров и хелперно-супрессорного соотношения свидетельствует о необходимости микроэлементной коррекции при заболеваниях ЩЖ с целью активации первой линии иммунологической защиты организма и

снижения выраженности аутоиммунного компонента, как одного из основных патогенетических звеньев тиреопатий.

**Выводы.** Относительный дефицит микроэлементов: хрома, цинка, меди, никеля, железа и марганца – выявлен в волосах пациентов с гипо- и с гиперфункцией ЩЖ. Выявлена прямая связь хрома, цинка, марганца, кобальта и селена с метаболической и фагоцитарной активностью лейкоцитов, а также с субпопуляцией Т-супрессоров и хелперно-супрессорного соотношением.

#### Литература

1. Авцын А.П. и др. // Экология человека.– 1994. – №2.– С.53–57.
2. Баранов А.А. и др. // Вест. РАМН. – 2001. – №6.– С.21.
3. Барашков Г. и др. // Врач.–2004.–№10.– С.45–48.
4. Дедов И.И. и др. // Пробл. эндокрин. – 2005.– №5.– С.32.
5. Касаткина Э.П. и др. // Клиническая тиреондология.–2003.–Т.1, №2.– С.39–42.
6. Касьянова И.М. Першин С.Б. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.–1993.–№4. – С.57–65.
7. Ковальчук Л.В. и др. // Иммунол.–2004.–№6. – С.336–339.
8. Кузьменок О.И. и др. // Иммунол. – 2000. – №2.– С. 44.
9. Мазо В. и др. // Врач.–2003.–№5.– С.34–37.
10. Терещенко И.В. и др. // Клини.медицина. – 2004.– №1.– С.62–68.
11. Транковская Л.В. и др. // Рос. педиатрический ж.– 2004.– №2.– С.17–20.
12. Фархутдинова Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема.– Уфа.: Гилем, 2005.– 232 с.
13. Чуднер В.З., Нигматуллин М.М. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1989.– №1.– С.86–90.
14. Knudsen N. et al. // Clinical Endocrinol.– 1999.– Vol. 51, №2.– P. 361–367.
15. Poppe K. et al. // Thyroid.– 2003.– Vol.12, № 6.– P. 997.

УДК 616.441-006.03-053.9

#### ОСОБЕННОСТИ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЭТАНОЛОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

А.Н. БАРСУКОВ, М.Ю.САМОДУРОВА\*

**Введение.** Предложенная Livraghi Т. и соавт. в 1990 г. [10] чрескожная склерозирующая терапия этанолом (ЧСТЭ) как метод лечения токсических аденом щитовидной железы (ЩЖ), достаточно быстро получила признание, и широко используется как альтернатива хирургическому вмешательству при доброкачественных узловых образованиях этого органа. Положительными сторонами ЧСТЭ являются: сохранение здоровой тиреоидной ткани, хорошая переносимость больными при корректной технике процедуры, высокая эффективность и малая вероятность осложнений [1–12]. Эти особенности очень привлекательны при использовании метода у пациентов пожилого и старческого возраста с низким потенциалом здоровья и высоким операционным риском. Наличие сопутствующих заболеваний нередко более значительно, чем тиреоидная патология, ухудшающее самочувствие данной категории пациентов, являются основой для использования менее травматичных нехирургических методов лечения.

Разброс рекомендаций различных авторов, сообщающих о своём опыте лечения узловых образований ЩЖ по показателям к использованию ЧСТЭ, полученному эффекту, технике процедуры чрезвычайно велик. Мы акцентируем внимание на особенностях лечения указанным способом пожилых лиц. Они не отражены ни в одной из известных нам работ.

**Материал и методы исследования.** Нами проанализированы методика и результаты лечения доброкачественных образований ЩЖ у 103 пациентов (7 мужчин и 96 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет. Максимальный срок наблюдения 11 лет. Среди них были лица с первичными солитарными коллоидными узлами

\* Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск; Балтийский военный госпиталь, Балтийск

(n=40) и многоузловым зобом (n=27). С рецидивным узловым зобом – 22 пациент и 14 – с диффузно-узловым зобом (табл. 1).

Таблица 1

Структура заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов, подвергшихся лечению методом ЧСТЭ

Диагноз	Число случаев (%)
1. Первичный узловый коллоидный эутиреоидный зоб	40 (38,8%)
2. Многоузловой зоб	27 (26,2%)
3. Рецидивный узловый коллоидный зоб	22 (21,4%)
4. Диффузно-узловой зоб	14 (13,6%)
Итого	103 (100%)

С учётом внутренней структуры образований ЩЖ, подвергавшихся лечению с использованием ЧСТЭ и полученных результатов отчётливо выделялись три группы: 1-я – 20 пациентов с простыми кистами; 2-я – 37 больных с кистозной дегенерацией узлов; 3-я – 46 пациентов с солидными узловыми образованиями ЩЖ. Все пациенты подвергались стандартному набору исследований: осмотр, УЗИ, ТТГ, антитела к микросомальной фракции тиреоцитов, тонкоигольная аспирационная биопсия, скитинграфия ЩЖ при подозрении на автономно функционирующий узел или аденому, рентгенологическое исследование с контрастированием пищевода при симптомах механического сдавления органов шеи, ЭКГ и профиль АД. Непременным условием для проведения сеанса ЧСТЭ являлись: благоприятный цитологический анализ, наличие чётких ровных контуров образования, АД не выше 160/100 мм рт.ст., эутиреоидное состояние и удовлетворительное самочувствие пациента. ЧСТЭ производилась без анестезии в положении лёжа на спине с валиком под шею или лопаточную область для придания запрокинутого кзади положения головы. При выраженном шейном остеохондрозе нежелательно запрокидывание головы. Узловое образование после обработки кожной поверхности спиртом фиксировалось пальцами левой руки. Стандартной одноразовой иглой размером 0,740 мм (22G) производилась пункция узла. Если получали коллоид, то удаляли его полностью, вводили в кистозную полость 96% этанол в объеме 1–3 мл, который извлекали через 1–2 минуты. Если инстиллировали этанол в солидное образование, то в один очаг вводили не более 1 мл. Иглу извлекали и повторяли инстилляцию в соседний участок узловой паренхимы. За один сеанс даже для крупных узлов (V>20 мл) опасно вводить более 3–4 мл этанола – возможно развитие воспалительной реакции. Это особенно вероятно, если узел расположен не интрапаратироидно, а под фасцией, покрывающей ЩЖ. Общий объём этанола, введенного в узловое образование за один сеанс, должен быть ≤20–30% объёма узла. Иначе, как показали опыты на извлеченных при оперативных вмешательствах солидных узловых образованиях, этанол будет просачиваться через капсулу, повреждая интактную тиреоидную ткань.

**Результаты.** Основной причиной обращения пациентов старше 60 лет являлся узловый коллоидный эутиреоидный зоб III–IV степени с явлениями компрессии органов шеи. Отличительные особенности клинических проявлений узлового зоба у лиц пожилого возраста: большие размеры образований ЩЖ (12,7–162,8 мл; средний объём новообразований – 37,2 мл), очень длительный анамнез болезни (от 4–5 до 47 лет). У мужчин объём узлов (от 25,5 мл до 162,8 мл; средний объём новообразований – 68,7 мл) был заметно большим в сравнении с женской группой (от 12,7 мл до 85,0 мл; средний объём новообразований – 34,9 мл).

Объём узлов при рецидивном зобе был значительно меньше и составлял в среднем 14,3 мл (от 2,5 мл до 46,0 мл). Ультрасонографическая характеристика узловых образований также существенно различалась. Большая часть солидных узлов при рецидивном зобе были гипо-, реже изоэхогенны, однородны. В то же время солидные узлы при первичном заболевании, как правило, были гиперэхогенными, неоднородными, с кальцинатами и кистозными включениями. Это, на наш взгляд, в основном и определяло различия в эффективности ЧСТЭ при первичном и рецидивном узловом зобе у пожилых.

Редукция рецидивных образований при ЧСТЭ значительно заметней – с 14,3 мл до 5,2 (36,4% от первоначального объёма). При первичном зобе – 57,5%. Столь существенная разница связана с тем, что гиперэхогенные узлы редуцируются в значительно

меньшей степени в сравнении с гипоэхогенными образованиями (табл. 2). Существенным является настойчивое желание пациентов с рецидивным зобом избежать оперативного вмешательства, используя альтернативные методы терапии, в том числе ЧСТЭ.

Таблица 2

Эффективность ЧСТЭ в зависимости от ультразвукографических характеристик солидных образований ЩЖ

Эхогенность образования	Объём	Степень редукции в %
Гипоэхогенные (n=22)	8,6 мл	31,5%
Изоэхогенные (n=12)	11,4 мл	39,6%
Гиперэхогенные (n=11)	41,1 мл	62,8%

Задачей ЧСТЭ при токсических автономных узлах являлось полное подавление их функциональной активности, что контролировалось повторными сканограммами ЩЖ. «Горячий» узел становился «холодным». Объём автономных узлов колебался от 6,1 до 14,2 мл. Для подавления активности потребовалось от 5,5 до 11,8 мл этанола, который инстиллировали с интервалом в 2–4 недели. В среднем – 0,85мл/мл. При меньшем количестве спирта активность узла не подавлялась полностью.

ЧСТЭ не изменяет тиреоидный статус пациентов, если объёмом воздействия является «холодный» узел. Поэтому при первичном узловом коллоидном зобе после курса ЧСТЭ ни в одном из наблюдаемых нами клинических случаев не пришлось назначать или менять гормональную терапию. При рецидиве узлового коллоидного зоба нередко узловая ткань активно продуцирует тиреоидные гормоны («горячие» и «теплые» узлы). Поэтому после курса ЧСТЭ развивается гипотиреоз, требующий заместительной гормональной коррекции. У 22 пациентов с рецидивным зобом гипотиреоз после курса ЧСТЭ был выявлен у 9 (40,9%). 4 из них получали заместительную гормональную терапию уже до ЧСТЭ. После курса склерозирующей терапии доза L-тироксина увеличена на 25–125 мкг. Иногда рецидивный узел служит единственным источником тиреоидных гормонов, что требует тщательной коррекции заместительной гормонотерапии, т.к. ЧСТЭ ведет к гибели большей части тиреоцитов. Подобное мы наблюдали у 2-х женщин 64 и 76 лет, перенесших по два оперативных вмешательства на ЩЖ. С ростом узловых образований, увеличивается объём этанола и число сеансов ЧСТЭ, нужных для достижения стойкой редукции узлов (табл. 3).

Таблица 3

Количество сеансов ЧСТЭ, объёма инстиллированного этанола в зависимости от первоначального объёма образования ЩЖ

	Среднее кол-во сеансов ЧСТЭ	Средний V этанола	V этанола V образования
До 10 мл (n=8)	2,9	2,8 мл	69,3%
>10мл<20мл(n=18)	5,2	7,9 мл	62,7%
>20мл<40мл(n=15)	9,2	16,6 мл	41,2%
>40мл<70мл(n=13)	10,6	19,7 мл	27,2%
>70мл(n=5)	12,3	23,5 мл	24,1%

При увеличении размеров образования имеется чёткая тенденция уменьшения объёма этанола, вводимого на единицу объёма узловой ткани. Для стойкого эффекта ЧСТЭ необходима инстилляцией ≥0,5 мл этанола/мл тиреоидной паренхимы [8, 11]

Анализ полученных данных показывает, что при солидных узлах объёмом >40 мл весьма мало шансов провести тотальную инфильтрацию ткани тиреоидных образований этанолом. Для этого требуется большое количество процедур (>7), что утомительно для пациентов. И даже инстиллировав 20–40 мл этанола, нельзя быть уверенным в полной гибели эпителиальных элементов узла. Множественные фиброзные тяжи, характерные для узловой ткани [2], препятствуют равномерному распространению этанола из фокуса его инстилляцией. Гистологическое исследование двух узлов объёмом 52 и 76 мл, удалённых после курсов ЧСТЭ с инстилляцией 19,5 и 24,0 мл этанола соответственно, показало, что среди обширных полей фиброзной ткани встречаются островки сохранивших жизнеспособность тиреоцитов. Эти двое пациентов оперированы в связи с малым эффектом склерозирующей терапии: редукция образований по данным УЗИ составила 11,2 и 14,7%. Симптомы компрессии органов шеи у них не

были устранены полностью. Однако чаще даже при меньшем относительном объёме этанола, введенного в узлы, последние редуцировались на 17,3–73,1%. Это вело к полному исчезновению дискомфорта, признаков компрессии окружающих тканей.

В этой связи мы предлагаем ввести понятия радикальной и паллиативной ЧСТЭ. Склерозирующая терапия считается **радикальной** в том случае, если все эпителиальные элементы патологического очага погибли и замещены фиброзной тканью. Для увеличения эффективности ЧСТЭ имеет значение не только количество инстиллированного этанола, но и методика его инстилляции. Более эффективно введение в несколько близко расположенных участков образования по 0,3–1,0 мл этанола, чем в одну точку 2–3 мл. Дело в том, что наличие стромы и различия в плотности узловых ткани создают предпосылки для неравномерной инфильтрации паренхимы патологического образования. Если часть эпителиальных клеток узла сохранила жизнеспособность, есть вероятность рецидива за счёт пролиферации сохранившихся клеток – лечение будет **паллиативным**. Для сдерживания пролиферации сохранившихся тиреоцитов рекомендуется длительный приём тиреоидных гормонов. Для уменьшения числа сеансов ЧСТЭ и суммарного объёма используемого этанола, мы предлагаем вводить последний не еженедельно, как рекомендуют большинство авторов, а раз в 3–4 недели. Согласно экспериментам на животных и исследованиям на удалённых после ЧСТЭ образованиях ЩЖ, в эти сроки погибшая эпителиальная ткань замещается фиброзной, введение этанола в которую затруднительно из-за её высокой плотности. Этанол инфильтрует лишь сохранившуюся эпителиальную ткань образования, т.е. расходуется наиболее эффективно. Если проводить ЧСТЭ по описанной выше методике, то расход этанола для достижения одинаковой степени редукции узлов сокращается на 25–30% в сравнении с еженедельными сеансами. При узловых образованиях объёмом >30 мл возможна инстилляция этанола в несколько удалённых друг от друга зон узла. И, если в одну зону нежелательно введение более 2 мл этанола, то суммарный безопасный объём инъекций в несколько участков может достигать 3–4 мл.

ЧСТЭ доброкачественных образований ЩЖ у пожилых является эффективным, щадящим методом лечения. Особенностью использования является многократность сеансов, относительно слабая редукция при гиперэхогенных узловых образованиях, т.к. паренхима их содержит большое количество фиброзной ткани. В связи с поздним обращением пожилых лиц и большими размерами узловых образований ЧСТЭ у лиц этой группы редко бывает радикальной. Но уменьшения объёма узлов на 25–40% достаточно для исчезновения симптомов компрессии органов шеи.

Литература

1. Александров Ю.К. и др. Малоннвазивная хирургия щитовидной железы.– М.: Медицина, 2005.– 288 с.
2. Бубнов А.Н. и др. Заболевания щитовидной железы: Узловой зоб.– СПб, 2002.– 96 с.
3. Ветшев П.С. и др. // Мат-лы X (XII) Рос. симп. по хир. эндокринол.– Смоленск, 2002.– С. 101–103.
4. Ким И.В. и др. // Мат-лы XII (XIV) Рос. симп. по хир. эндокринол.– Ярославль, 2004.– С. 137–140.
5. Младенцев П.И. и др. // Мат-лы X (XII) Рос. симп. по хир. эндокринол.– Смоленск, 2002.– С. 250–252.
6. Плешков В.Г. и др. // Мат-лы IX (XI) Рос. симп. по хир. эндокринол.– Челябинск, 2000.– С. 345–348.
7. Селивёрстов О.В., Яровой Н.Н. // Мат-лы XII (XIV) Рос. симп. по хир. эндокринол.– Ярославль, 2004.– С. 238–240.
8. Толыго В.А. Отдаленные результаты чрезкожной склерозирующей терапии 96% этиловым спиртом (этанолом) узлового зоба: Дис... канд. мед. наук.– Смоленск, 2001.– 121 с.
9. Шулуто А.М., Семиков В.И., Куликов И.О. // Рос. мед. ж.– 2002, № 5.– С. 23–24.
10. Livraghi T. et al. // Radiology - 1990.– Vol. 175.– P. 827–829.
11. Martino E., Bogassi F. // Thyroid Internat.– 2000.– № 5.– P. 3–9.
12. Pomorski L., Bartos M. // APMIS.– 2002.– Vol. 110, №. 2.– P. 172–176.

УДК 616.441

РОЛЬ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕАЛИЗАЦИИ АНТИЭНДОТОКСИНОВОЙ ЗАЩИТЫ БЕЛКОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

С.Г. НЕХАЕВ\*

Важнейшей системой антиэндотоксиновой защиты организма от реализации патофизиологических эффектов эндотоксинов (ЭТ) являются белки сыворотки крови, обладающие транспортно-элиминационными и детоксицирующими свойствами. Детоксицирующие свойства этих белков проявляются в способности связывать и элиминировать из организма ЭТ [1–2]. Большинство таких белков относится к группе т.н. белков острой фазы (БОФ), т.е. белков принимающих чрезвычайно активное участие в различных реакциях организма в ответ на внешние и внутренние воздействия [3–5]. Немаловажное участие эти белки принимают и в реализации системной фазы синдрома интоксикации (СИ). Синтез этих белков осуществляется в печени [6] и контролируется многими факторами, в т.ч. и эндокринной системой. Непосредственное влияние на синтез белка гепатоцитами могут оказывать гормоны коры надпочечников, синтез которых регулируется гормонами щитовидной железы (ГЩЖ). Уровень их в крови опосредованно влияет на белоксинтетическую функцию печени и на концентрацию этих белков в сыворотке крови.

Транспорт ГЩЖ трийодо-L-тиронина (Т<sub>3</sub>) и тетраидотиронина (Т<sub>4</sub>) к органам-мишеням осуществляется белками – представителями именно группы БОФ – альбумином, тироксинсвязывающим глобулином и преальбумином [7–8]. Изменение концентраций этих белков в сыворотке крови может сильно повлиять на выполнение ими своих «функциональных обязанностей».

Синтез Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в ЩЖ регулируется гормоном передней доли гипофиза – тиреотропным гормоном (ТТГ). Причем функция гипофиза контролируется гипоталамусом (система «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – надпочечники»). В настоящее время установлено, что и гипоталамус и гипофиз практически всегда вовлекаются в патологические процессы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) (некроз передней доли гипофиза – патогномичный признак, [9]). Можно ожидать, что и другие органы эндокринной системы (в первую очередь ЩЖ) могут существенно изменить свою функциональную активность, влияя через изменение синтеза своих гормонов на антиэндотоксиновую функцию белков крови.

Таблица 1

Динамика уровней гормонов крови Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ

Показатели	Дни болезни			Контроль
	<7	8-19	>20	
Т <sub>3</sub> нг/мл	n=15 1,36±0,29	n=25 1,12±0,11	n=16 1,12±0,16	1,40±0,6
Т <sub>4</sub> нг/мл	n=12 54,75±10,87	n=25 49,72±5,45	n=16 47,69±6,83	80 ± 8,3
ТТГ мМЕ/л	n=10 4,01±1,61	n=23 6,01±1,41	n=16 5,68±2,19	2,15 ± 0,9

**Материалы и методы.** Для определения в сыворотке крови концентраций гормонов Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ были использованы тест-системы «Т<sub>3</sub> – ИФА-БЕСТ – стрип», Т<sub>4</sub> – ИФА – БЕСТ – стрип», «ТТГ – ИФА – БЕСТ – стрип», предназначенные соответственно для определения общего 3.5.3' трийодо-L-тиронина; тетраидотиронина, тиреотропного гормона методом иммуноферментного анализа. Для каждого лабораторного анализа использовалось ~ 50 мкл замороженной сыворотки. Исследования проводились в лаборатории медсанчасти № 1 г. Тулы. В лунки стрипов вносили по 50 мкл стандартных калибровочных растворов и исследуемые сыворотки. В каждую лунку добавляли по 100 мкл конъюгата. Затем стрипы закрывали пленкой и инкубировали 60 мин при температуре 37°C на шейкере с интенсивностью перемешивания 300 об/мин. За 10 мин до окончания инкубации приготавливали раствор тетраметилбензидаина. После окончания инкубации пленку осторожно снимали и помещали в дезинфицирующий раствор. Стрипы промывали раствором для отмывки планшета,

\* 300012, Тула, ул. Болдина, 128, медфакультет, кафедра пропедевтики внутренних болезней

который готовили так: содержимое флакона с концентратом фосфатно-солевого буферного раствора с твином разводится дистиллированной водой до 500 мл. При выпадении осадка солей в концентрате его прогревали при 30–40°C до полного растворения. При промывке в каждую лунку вносили  $\geq 300$  мкл раствора в процессе одного промывания. Раствор из лунок тщательно удаляли постукиванием стрипов по фильтровальной бумаге.

На следующем этапе во все лунки вносили по 100 мкл свежеприготовленного раствора тетраметилбензидаина и выдерживали 15–20 мин при температуре 18–25°C в темноте. Реакцию останавливали добавлением в лунку по 50 мкл стоп-реагента. Результаты анализа учитывали спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Измерения проводили сразу после остановки реакции. Для определения концентраций гормонов в исследуемых пробах строили калибровочную кривую в координатах: ось абсцисс – концентрация исследуемого гормона (нг/мл –  $T_3$ ,  $T_4$ ; мМЕ/л – ТТГ), ось ординат – значение оптической плотности образца. Для этого значение оптической плотности, соответствующее концентрации исследуемого гормона в каждом стандартном растворе откладывали на миллиметровой бумаге. По полученным точкам провели калибровочную кривую. Для определения концентрации исследуемого гормона в анализируемых пробах на оси ординат отмечали значение оптической плотности анализируемого образца. Затем проводили прямую до пересечения с калибровочной кривой, от точки пересечения опускали перпендикуляр на ось абсцисс. Точка пересечения являлась искомым значением концентрации исследуемого гормона.

Образцы с содержанием  $T_3$  в пробе, превышающем 10 нг/мл, разводили в 10–20 раз в стандартном калибровочном растворе F, содержащем 0 нг/мл и повторяли анализ еще раз. Контрольный калибровочный образец служил для проверки точности и достоверности результатов. Полученные величины концентраций  $T_3$  в образцах считались достоверными, если вычисленное по калибровочному графику значение концентрации  $T_3$  в контрольном образце попадало в пределы 0,9–1,5 нг/мл.

Образцы с содержанием  $T_4$  в пробе  $\geq 300$  нг/мл, разводили в 10–20 раз в стандартном калибровочном растворе F, содержащем 0 нг/мл повторяли анализ еще раз. Если вычисленное по калибровочному графику значение концентрации  $T_4$  в контрольном образце попадало в пределы 65–95 нг/мл, то полученные уровни концентраций  $T_4$  в образцах считались достоверными.

Образцы с содержанием ТТГ в пробе, превышающем 20 мМЕ/л, также разводили в 10–20 раз раствором для разведения сывороток и повторяли анализ еще раз. Концентрация ТТГ в образце равнялась произведению полученного результата и фактора разбавления. Достоверными считались полученные величины концентраций ТТГ в образцах, если вычисленное по калибровочному графику значение концентрации ТТГ в контрольном образце находилось в пределах 3,4–4,6 мМЕ/л.

**Результаты** исследований уровней гормонов  $T_3$ ,  $T_4$ , и ТТГ в различные периоды болезни представлены в табл. 1 и показывают, что концентрация гормона  $T_3$  не претерпела значительных изменений в различные периоды заболевания и осталась практически на уровне показателя контрольной группы. Некоторое снижение его уровней на 8–19 дни болезни и в период реконвалесценции не имело достоверных отличий от показателей контрольной группы и начального периода заболевания.

В отличие от этих данных, уровни концентраций гормона  $T_4$  были заметно снижены во все периоды наблюдений. Наиболее выраженное снижение отмечено на 8–19 дни болезни (олигурический и полиурический периоды болезни) и, несмотря на проводимое лечение и клиническое улучшение, в период после 20-го дня болезни (реконвалесценция). Изучаемые показатели гормона  $T_4$  при этом составили  $49,72 \pm 5,45$  нг/мл и  $47,69 \pm 6,83$  нг/мл, что было достоверно ниже не только показателя контрольной группы, но значения аналогичного показателя в начальном периоде заболевания (до 7-го дня болезни). Совершенно иная динамика была выявлена у регулятора синтеза тиреоидных гормонов – ТТГ. У обследованных больных со среднетяжелым течением ГЛПС в динамике заболевания уровень ТТГ в сыворотке крови был существенно снижен во все периоды наблюдений. Особенно значимое снижение этого показателя (до  $4,01 \pm 1,61$  мМЕ/л зарегистрировано в начальном периоде заболеваний, когда симптомы интоксикации зачастую уже достаточно выражены. Существенных отличий показателей этого гормонов друг от друга на 8–19 дни болез-

ни и в период реконвалесценции не выявлено. Учитывая некротические изменения в гипофизе у больных ГЛПС можно было ожидать снижение уровня ТТГ, однако полученные результаты показывают, что концентрация ТТГ в сыворотке крови наоборот растет. Причины этого не вполне ясны и требуют дальнейшего изучения. Можно предположить, что в условиях системной эндотоксикемии может снижаться уровень потребления ТТГ щитовидной железой, из-за чего в крови накапливаются избыточные количества этого гормона. К этому может привести и уменьшение связывания ТТГ транспортными белками крови. Однако этим вряд ли исчерпываются механизмы этого явления.

На фоне увеличения уровней ТТГ во все периоды заболевания особый интерес представляет динамика показателей гормонов щитовидной железы  $T_3$  и  $T_4$ . Синтез этих гормонов во многом контролируется ТТГ, в связи с чем увеличение его концентрации обычно ведет к увеличению синтеза ГЩЖ. У наблюдавшихся нами больных уровень  $T_3$  в сыворотке крови во все периоды заболевания практически не изменился, уровень  $T_4$  и вовсе снизился. Данная ситуация может быть объяснена несколькими причинами. Возможно снижение восприимчивости ЩЖ к воздействию ТТГ, следствием чего является снижение синтеза соответствующих гормонов. Однако нельзя исключать, что причиной этого является вовсе не состояние гормонсинтетической функции ЩЖ, а увеличение скорости их метаболизма, которое во многом определяется связыванием их с транспортными белками – альбумином, преальбумином и тироксинсвязывающим глобулином. Последние входят в группу БОФ, выступают в роли буфера уровней свободных тиреоидных гормонов и одновременно служат их депо. Обычно до 99,9% присутствующих в крови  $T_3$  и  $T_4$  связано с белками плазмы. Физиологически активной считается только та часть тиреоидных гормонов, которая не соединена с белками и способна к диффузии через клеточные мембраны. В этих условиях даже небольшой рост связывания этих гормонов с белками плазмы, колебания их уровней в условиях СИ могут ощутимо влиять на их уровень в сыворотке крови. Такое взаимодействие  $T_3$  и  $T_4$  с БОФ может нивелировать увеличение их синтеза ЩЖ в ответ на повышение доли ТТГ в крови.

Существенное значение имеет и мнение о том, что  $T_4$  является прогормоном для  $T_3$ . Около 80%  $T_3$  образуется именно на периферии. При такой ситуации, отсутствие колебаний его концентрации в сыворотке крови у больных ГЛПС в различные периоды заболевания при существенном снижении в крови уровня  $T_4$  вполне возможно свидетельствует о том, что поддержание уровня  $T_3$  компенсируется за счет ускорения его синтеза непосредственно ЩЖ. Аргументом в пользу этого является резкое возрастание потребления кислорода ЩЖ при росте концентрации ТТГ [7]. При этом достаточное количество кислорода может быть обеспечено увеличением выработки активных форм кислорода лейкоцитами в условиях системной эндотоксикемии.

Согласно [7], чем ниже концентрация тиреоидных гормонов в крови, тем интенсивнее синтез гормонов надпочечниками, которые, в свою очередь, могут тормозить синтез в печени БОФ, обладающих детоксицирующими свойствами. В результате, такого сложного цикла патофизиологических процессов у больных ГЛПС может существенно снижаться степень антиэндотоксикозной защиты организма. Механизмы этих процессов остаются не вполне ясными и требуют дальнейшего изучения.

**Выводы.** Изменения уровней гормонов  $T_3$  и  $T_4$ , а также гормона-регулятора их синтеза – ТТГ – носят противоречивый характер и могут влиять на развитие системной фазы СИ. Причины такой динамики изучаемых показателей не вполне ясны, имеют различную природу и требуют дальнейшего изучения. Развитие таких процессов, скорее всего, отрицательно влияет на эффективность антиэндотоксикозной защиты белков крови.

#### Литература

1. *Анополонин А.В. и др.* // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.– 1990.– №11.– С. 100–106.
2. *Koj A., Gordon A.H.* Biological functions of acute-phase proteins. The acute-phase response to injury and infection / Ed. A.H.Gordon, A.Koj.– Amsterdam: Elsevier, 1985.– P. 139–144.
3. *Бабушкина А.Ф.* // Казан. мед. журнал.– 2002.– №3.– С.194–197.
4. *Doran J.E.* // Curr. Stud. Hematol. Blood Transfus.– 1992.– №59.– P. 66–99.

5. Morrison D.S., Kline L.F. // Annu. Rev. Med. – 1987.– Vol.38.– P.417–432.

6. Нехаев С.Г. // ВНИТ.– Тула, 2003.– №3.– С. 61–63.

7. Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т.Старковой // Руководство.– М.: Медицина, 1991.– 512 с.

8. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю. Грызунова, Г.Е.Добрецова.– М.:Ириус,1994.– 226 с.

9. Баширова Д.К. и др. // Казан. мед. журнал.– 2002.– №3.– С.301–303.

УДК 616.329; 616-006

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ МОБИЛИЗАЦИЯ ПИЩЕВОДА В ЗАДНЕМ СРЕДОСТЕНИИ ПРИ РАКЕ И РУБЦОВЫХ СТРИКТУРАХ

В. Г. ЛОБАНОВ, В. Л. ПОЛУЭКТОВ, О. А. ЧЕРТИЩЕВ, И. Н. ЗЯТЬКОВ, И. Ю. ЧЕРЕПАНОВ

С тех пор как в 1944 г. А.Г. Савиных разработал трансхиатальный доступ к пищеводу, накоплен большой опыт мобилизации и экстирпации пищевода через диафрагму со стороны брюшной полости [1]. Трансхиатальный доступ позволяет удалить патологически изменённый пищевод, не прибегая к торакотомии, что часто позволяет уменьшить травматичность операции. В то время как мобилизация нижнегрудного отдела пищевода вполне удаётся под визуальным контролем, выделение средне- и верхнегрудного отделов происходит практически вслепую, на ощупь [2]. Но именно эти отделы пищевода вплотную прилегают к крупным кровеносным сосудам и бронхам. В связи с этим выделение пищевода вслепую представляет значительные технические сложности и может привести к серьёзным осложнениям, особенно при наличии выраженного рубцового перизофагита (или прорастании опухоли в соседние структуры). Применение различных конструкций, таких как медиастинальные крючки с подсветкой, облегчает задачу, но, тем не менее, верхнегрудной и частично среднегрудной отделы пищевода остаются практически недоступны для визуального осмотра. При кровотоении на уровне верхнегрудного отдела пищевода его трудно остановить через трансхиатальный доступ. Использование торакотомии облегчает выделение пищевода, но повышает травматичность.

Эти обстоятельства обуславливают важность разработки торакоскопических методов мобилизации пищевода. Эта технология сочетает в себе малотравматичность с прецизионностью и возможностью выделения пищевода под визуальным контролем.

**Цель** – разработка и клиническое применение оптимальных технических приёмов видеоторакоскопической мобилизации пищевода и клиническая оценка данной методики.

**Материал и методы исследования.** С 2003 по 2005 г. нами выполнены 10 видеоторакоскопических мобилизаций пищевода, которые составили основную группу (ОГ). Контрольной группой (КГ) служили 15 операций с выделением пищевода через трансхиатальный доступ. Показаниями к операции явились: протяжённые (свыше 5 см длиной) рубцовые постожоговые стриктуры пищевода (9 – в ОГ и 11 – в КГ); протяжённые пептические стриктуры пищевода – 3 человека (1 – в ОГ и 2 – в КГ); рак нижнегрудного отдела пищевода – 2 человека в КГ. Противопоказаниями к операции были: дыхательная и сердечная недостаточность 2–3 степени; возраст >70 лет. Из 25 оперированных в обеих группах было 18 мужчин и 7 женщин. Возраст – от 18 до 69 лет.

**Методика видеоассистированной экстирпации и субтотальной резекции пищевода.** Все операции в КГ начинали с широкой лапаротомии и ревизии брюшной полости. На этом этапе решали вопрос о возможности создания трансплантата для замещения пищевода и варианте эзофагопластики (желудком или толстой кишкой). В КГ 6 операций были начаты с лапаротомии, 4 операции – с видеоторакоскопии. Лапаротомия являлась первым этапом в тех случаях, когда не было достаточной уверенности в возможности формирования трансплантата (ранее перенесённые операции на желудке и кишечнике). При этом, начав с видеоторакоскопии, выполнив мобилизацию пищевода и затем лапаротомию, хирург может столкнуться с невозможностью формиро-

вания трансплантата в силу ряда обстоятельств. Видеоторакоскопическая мобилизация пищевода облегчается после отсечения его от желудка на этапе лапаротомии. Всем 25 пациентам двух групп выполнена эзофагопластика желудочной трубкой.

Когда лапаротомия была первым этапом, операцию начинали с мобилизации левой доли печени и отведения её вправо. В КГ после этого проводили сагиттальную диафрагмотомию по Савиных и мобилизацию пищевода в заднем средостении тупым и острым путём. В ОГ диафрагмотомию не выполняли, ограничивались мобилизацией абдоминального отдела пищевода.

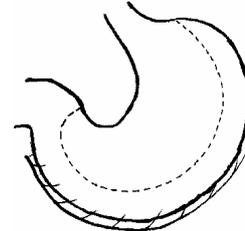
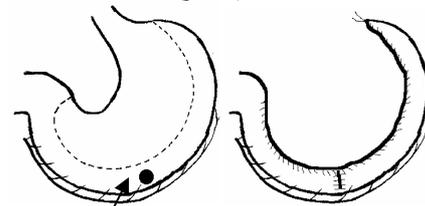


Рис. 1. Схема выкраивания желудочного трансплантата

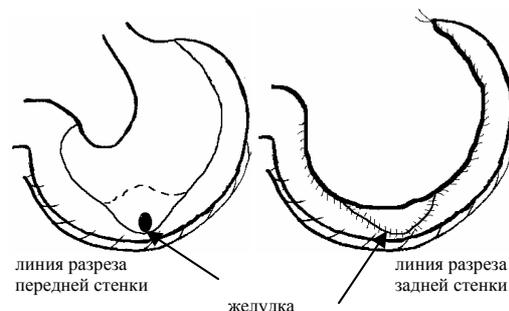
После этого у пациентов обеих групп выполняли мобилизацию желудка по большой и малой кривизне. Абдоминальный отдел пищевода прошивали аппаратом УКЛ-40 и отсекали от желудка. При этом абдоминальный отдел пищевода прошивали прочной длинной нитью-держалкой, которую в дальнейшем использовали для проведения трансплантата на шею. Трансплантат выкраивали из большой кривизны желудка на питающей а.gastroepiploica dextra. Использовали механический скрепочный шов вдоль всего трансплантата, который погружали вторым непрерывным рядом швов (викрил 2:0) (рис. 1).

В 3 случаях были трудности при формировании желудочной трубки, связанные с тем, что у пациентов ранее была наложена гастростома близко к большой кривизне. Однако при этом повреждения а.gastroepiploica dextra не было. В 1 случае после иссечения краёв гастростомического отверстия оно было ушито в поперечном направлении, и в дальнейшем трансплантат формировался обычным способом (рис. 2).



Отверстие гастростомы  
Рис. 2. Формирование желудочной трубки при ушитом отверстии гастростомы.

В 2 случаях при формировании желудочной трубки линию разреза передней стенки желудка проводили ближе к большой кривизне с тем, чтобы удалить часть стенки, несущую гастростомическое отверстие. Для формирования желудочной трубки нужного диаметра линию разреза задней стенки проводили дальше от большой кривизны, «с запасом» (рис. 3).



линия разреза передней стенки желудка линия разреза задней стенки  
Рис. 3. Способ выкраивания желудочной трубки при наличии гастростомы, наложенной близко к большой кривизне.

При неповреждённой питающей артерии желудочную трубку удавалось выкроить даже при наличии гастростомы,

\* Омская государственная медицинская академия

наложенной близко к большой кривизне. После формирования трансплантата его погружали в брюшную полость. Петли кишечника и сальник прикрывали влажной салфеткой, поверх неё на рану брюшной стенки накладывали несколько временных швов, чтобы предотвратить эвентерацию при изменении положения тела пациента. Переходили ко 2-му этапу операции – торакоскопическому выделению пищевода. Пациента поворачивали на левый бок. В 3 случаях использовали однолёгочную вентиляцию, в 7 случаях вентилировались оба лёгких. Расположение участников операции показано на схеме (рис. 4).



Рис. 4. Схема расположения операционной бригады при видеоторакоскопической мобилизации пищевода

Использовали 4 троакара 10 мм диаметра. Три троакара вводили в 3,5 и 7 межреберьях по передней подмышечной линии и 1 троакар в 6 межреберье по среднеключичной линии. Прокол в 3-м межреберье использовали для введения электрохирургического крючка, в 5-м межреберье – для торакоскопа, в 7-е межреберье вводили эндозажим, в 6-е – ретрактор (рис 5).



Рис. 5. Схема введения троакаров при видеоторакоскопической мобилизации пищевода

Инсуффляцию газа в плевральную полость не проводили.

Трёхлопастным ретрактором отводили правое лёгкое во фронтальном направлении. Над пищеводом рассекали медиастинальную плевру (при этом обычно использовали электрохирургический крючок). Рассечение проводили в направлении от дистального конца пищевода к проксимальному. Вначале освобождали дистальный конец пищевода и вместе с пересечённым абдоминальным отделом выводили его в плевральную полость. Эндозажимом захватывали пищевод и производили его тракцию в сторону плевральной полости. Пищеводные артерии, идущие от аорты, выделяли, клипировали и пересекали по возможности ближе к стенке пищевода. Паразофагеальную клетчатку разделяли тупым и острым путём. Кровотечение было минимальным (от 10 до 100 мл). Некоторые технические трудности встречались при наличии рубцового перизофагита. Непарную вену старались сохранить, протаскивая пищевод под ней. Это удалось в 6 случаях из 10. В 4 случаях вену пересекли между наложенными клипсами. Выделение пищевода продолжали вплоть до верхней апертуры грудной клетки (ориентиром служил купол плевры). После пациента поворачивали на спину. Делали разрез спереди от левой грудиноключичнососцевидной мышцы. Выделяли шейный отдел пищевода. Снимали швы с лапаротомной раны. Связывали наложенные на пищевод и желудочную трубку нити-держалки. Производили тракцию за пищевод, выводили трансплантат на шею.

В тех случаях, когда операция начиналась с торакоскопического этапа, методика мобилизации пищевода существенно не отличалась от вышеописанной. Отличием было то, что пищевод не пересекался и абдоминальный отдел его не выводился в плевральную полость. Мобилизация левой стенки пищевода производилась при поворачивании органа по оси с использованием эндозажима. Существенную помощь может оказать введение в просвет пищевода толстого зонда или гибкого эндоскопа.

В 8 случаях был наложен 2-рядный эзофагогастроанастомоз «конец в конец». Пищевод при этом пересекали на уровне 2–3 см ниже глотки. В 2 случаях при полной облитерации глоточно-пищеводного перехода был наложен анастомоз с глоткой (с

грушевидным синусом слева). Для энтерального питания в послеоперационном периоде проводили назоинтестинальный зонд через трансплантат до начального отдела тощей кишки. К анастомозу на шею подводили 2 трубчатых дренажа для активной аспирации; устанавливали 2 дренажа в плевральную полость справа и 1 трубку – под левый купол диафрагмы. Из этих дренажей также вели активную аспирацию (рис. 6).

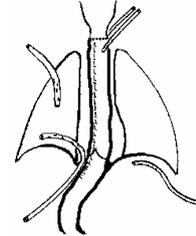


Рис. 6. Схема дренажирования после пластики пищевода желудочной трубкой с использованием видеоторакоскопии

Левая плевральная полость ни в одном случае не была вскрыта. В КГ обе плевральные полости не вскрывались в 3 случаях, одна плевральная полость – в 8 случаях и 2 плевральные полости – в 4 случаях. В послеоперационном периоде проводили интенсивную терапию в условиях отделения реанимации. Дренажи из области эзофагогастроанастомоза и из брюшной полости удаляли на 3-й день, из плевральной полости – на 4-й день. Пациенту разрешили глотать на 7-й день после проведения рентгеновской пробы с жидким контрастом. Диету постепенно расширяли. Выписку производили на 14–18-й день после операции.

**Результаты.** ОГ и КГ сравнивали по показателям:

- 1) Продолжительность трансиатального выделения пищевода в КГ составила в среднем 20 минут, в ОГ торакоскопическое выделение пищевода в среднем продолжалось 1 час. Длительность операции в ОГ больше на 40 минут
- 2) Интраоперационная кровопотеря в среднем составила: КГ – 0,8 л; ОГ – 0,2 л. В связи с прецизионностью торакоскопического выделения пищевода отмечено существенное уменьшение интраоперационной кровопотери.
- 3) Ср. объем отделяемого по плевральным и медиастинальным дренажам – в табл. 1. Меньший объем отделяемого по дренажам в ОГ указывает на меньшую травматичность торакоскопического выделения пищевода по сравнению с трансиатальным.

Таблица 1

Средний объем отделяемого по плевральным и медиастинальным дренажам

Послеоперационный период	КГ (мл)	ОГ (мл)
1 сутки	850	200
2 сут	600	100
3 сут	150	50
Всего за 3 суток	1600	350

- 4) В послеоперационном периоде пневмонию перенесли 3 человека в КГ (20%) и 2 человека в ОГ (20%). Вместе с тем, расширение тени средостения в послеоперационном периоде значительно более выражено на рентгенограммах в КГ. Это может указывать на большую травму средостения при трансиатальном выделении пищевода рукой (рис. 7, 8).



Рис. 7. Тень средостения у пациента после торакоскопического выделения пищевода (2-й день после операции)

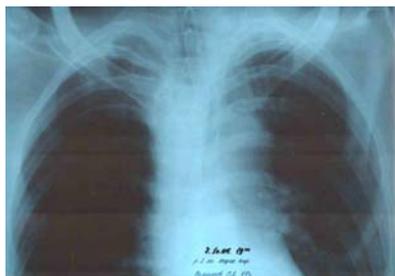


Рис. 8. Тень средостения у пациента после трансхиатального выведения пищевода (2-й день после операции)

5) Необходимость дренирования двух плевральных полостей возникла в 4 случаях в КГ, в ОГ левая плевральная полость не была вскрыта ни в одном случае, и дренирование не делалось.

6) Уровень сывороточного белка в послеоперационном периоде косвенно указывает на выраженность катаболических процессов в организме (табл. 2).

Таблица 2

Уровень сывороточного белка в послеоперационном периоде

Послеоперационный период	КГ (г/л)	ОГ (г/л)
1 сут.	60	62
2 сут.	50	60
3 сут.	52	61
В среднем	54	61

В КГ (табл.2) уровень белка сыворотки крови на 2–3 сутки снижается, несмотря на проводимую коррекцию. При этих же условиях уровень сывороточного белка в ОГ стабилен.

7) Восстановление активности пациентов в послеоперационном периоде после торакоскопического выведения пищевода пациенты легче переносят послеоперационный период, более активны, чем пациенты в КГ.

**Выводы:** Торакоскопическая мобилизация пищевода незначительно (на ~40 минут) удлиняет время одномоментной пластики пищевода и не увеличивает число осложнений в послеоперационном периоде. Торакоскопическая мобилизация пищевода менее травматична по сравнению с трансхиатальной, при этом повышается прецизионность и надёжность вмешательства.

**Литература**

1. Черноусов А.Ф. и др. Хирургия пищевода.– М., Медицина, 2000.  
 2. Черноусов А.Ф., Домрачев С.А. Экстирпация пищевода с одномоментной пластикой изоперистальтической желудочной трубкой.– М., 1992.

УДК 616-089; 616.33-002.44

РЕЗУЛЬТАТЫ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ  
 ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРФОРАТИВНЫХ  
 ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ С ПОМОЩЬЮ УНИВЕРСАЛЬНОГО  
 РАМОЧНОГО РАНОРАСШИРИТЕЛЯ

В.И. МИДЛЕНКО, А.Л. ЧАРЫШКИН\*

Перфорация язвы является одним из самых опасных осложнений язвенной болезни, которое встречается у 5–30% больных. Перфоративные гастродуоденальные язвы в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости устойчиво занимают одно из ведущих мест [3]. Несмотря на все достижения медицинской науки, это заболевание продолжает составлять для общества социальную проблему. Особенно это касается больных в пожилом и старческом возрасте, летальность

у которых при прободении язвы достигает 25–36%, что в 3–7 раз выше числа смертельных случаев в более, молодых возрастных группах [2, 4]. Минимальным объемом оперативного вмешательства при перфорации язвы является ее ушивание с санацией и дренированием брюшной полости. В то же время широкое применение находят и более радикальные оперативные вмешательства, направленные на снижение кислотнопептической активности желудочного сока и излечение от язвенной болезни, такие как резекция желудка и ваготомия. В связи с наличием высокоэффективных противоязвенных препаратов простое ушивание перфоративной язвы с дальнейшей консервативной терапией часто можно считать операцией выбора у таких больных [2].

С появлением эндовидеохирургической техники в арсенале хирургов появился метод, позволяющий выполнить ушивание и санацию брюшной полости без травматичной для больного лапаротомии. С начала 90-х годов появляется все больше работ, посвященных возможности лапароскопического ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Так как надежность такого шва пока что вызывает сомнения у некоторых хирургов, они предлагают после диагностической лапароскопии ушивать язву традиционно через микролапаротомное отверстие и далее вновь лапароскопически санировать и дренировать брюшную полость [1]. Но большинство авторов говорят о хороших результатах применения эндошва, для которого используется рассасывающийся атравматичный шовный материал (викрил), а само ушивание производится одно- или двухрядным серозно-мышечным швом. Оментопексия применяется не всегда. Иногда линию швов укрепляют тахокомбом – коллагеновой пленкой, покрытой компонентами фибринового клея [1]. Сведения о несостоятельности эндошва крайне немногочисленны [1]. Накопленный практический опыт свидетельствует не только о возможности, но и о высокой эффективности лапароскопического ушивания перфоративных язв гастродуоденальной зоны. В то же время, для лапароскопического ушивания перфоративных язв необходимо наличие дорогостоящего оборудования, что препятствует более широкому распространению этого малоинвазивного метода. В связи с этим целью настоящей работы является создание способа минилапаротомии при перфоративных гастродуоденальных язвах, обеспечивающего меньшую травматизацию передней брюшной стенки, снижение возникновения послеоперационных грыж, раннюю активизацию больных, снижение тромбозоболоческих осложнений, обеспечение дешевизны способа из-за отсутствия дорогостоящего оборудования.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения малоинвазивных оперативных вмешательств на органах брюшной полости нами разработан универсальный рамочный ранорасширитель, патент на полезную модель № 35704 «Универсальный рамочный ранорасширитель». Универсальный рамочный ранорасширитель (рис. 1), содержит зубчатую рейку с червячным механизмом и ретракторы, отличается тем, что в него введены две планки, концы которых закреплены в корпусе для обеспечения прямого угла между ними с возможностью их перемещения и дополнительная зубчатая рейка с червячным механизмом, соединенные между собой так, что они образуют рамку в форме квадрата, при этом зубчатые рейки жестко соединены между собой, на планках и зубчатых рейках имеются прямоугольные пазы, в которых выполнены отверстия, а в них установлены фиксаторы.

Нами на кафедре госпитальной хирургии Ульяновского государственного университета разработана модель перфоративной язвы на трупном материале и оптимальные варианты минилапаротомий для закрытия перфоративных гастродуоденальных язв и санации брюшной полости (патент № 2257163). Поочередно выполняют три разреза на передней брюшной стенке длиной 3–4 см. Первый разрез – в месте локализации язвы. Второй разрез – параректально в левом подреберье, ниже реберной дуги на 2 см. Третий разрез – ниже пупочного кольца на 2–3 см по средней линии. При пилородуоденальной язве первый разрез выполняют трансректально в правом подреберье, ниже реберной дуги на 2 см. При желудочной язве первый разрез выполняют ниже мечевидного отростка на 2–3 см. В рану устанавливают ранорасширитель. Мы использовали ранорасширитель с червячным механизмом (патент на полезную модель № 35704 «Универсальный рамочный ранорасширитель»). Раны расширяются с помощью универсального рамочного ранорасширителя с червячным меха-

\* Кафедра госпитальной хирургии Ульяновского госуниверситета

низмом, санируется брюшная полость с помощью электроотсоса и тупферов с марлевыми салфетками. Сначала ранорасширитель устанавливается в первом доступе, производится оперативное вмешательство при перфоративных гастродуоденальных язвах и санация в данной области. Затем поочередно устанавливаются в другие доступы и ведется санация брюшной полости. При желудочной язве дополнительно выполняется 4-й разрез параректальный в правом подреберье, ниже реберной дуги на 2 см. У астиеников при перфорациях пилородуоденальных язв, закрытие перфорации и санацию брюшной полости возможно выполнить из двух мини-доступов, без использования видеолапароскопии (рис. 2).



Рис. 1. Универсальный рамочный ранорасширитель



Рис. 2. Схема оперативного вмешательства у астиеников

В 2005–2006 гг. оперировано по этой методике 6 пациентов.

**Результаты.** В 30 случаях при ушивании перфорации применяли традиционный доступ – верхнесрединную лапаротомию, 6(50,8%) больным ушивание было выполнено из мини-доступа с использованием набора инструментов универсального рамочного ранорасширителя. 7 лицам вмешательство проводили с использованием видеолапароскопии. Минилапаротомии выполнялись по предложенной методике без использования видеолапароскопии, что позволило ушить перфорацию, при необходимости с мобилизацией верхней стенки луковицы 12-перстной кишки. Перфоративное отверстие ушивали отдельными узловыми швами через все слои стенки 12-перстной кишки выкриловой нитью 1/0 на атравматичной игле в 2 ряда. Санацию брюшной полости из мини-лапаротомных разрезов по предложенной методике вели с помощью электроотсоса и марлевых тупферов.

Проводили послеоперационную антибиотикопрофилактику (цефалоспорины 3-го поколения) и курс противоязвенной, антихеликобактерной терапии. В отдаленные сроки (6–24 мес) после операции осуществляли ФГДС с биопсией для диагностики НР-инфекции. При традиционном ушивании перфоративной язвы у 2 больных была несостоятельность швов, при релапаротомии выявлено их прорезывание. Выполнено повторное ушивание перфорации. Из других осложнений отмечались эвентрация (3 случая), серома послеоперационной раны (1 случай). Длительность пребывания в стационаре составила 14,5 койко-дня.

В группе больных с ушиванием перфорации из мини-доступа хирургических осложнений, в том числе раневых, не отмечено. Продолжительность пребывания в стационаре больных этой группы составила в среднем 8,2 койко-дня. У больных при ушивании перфорации с использованием видеолапароскопии хирургических осложнений не отмечено. Средняя продолжительность операции 2,3 часа. Длительность пребывания в стационаре больных этой группы составила в среднем 8,1 койко-дня.

При сравнении ближайших результатов операций, было отмечено, что для больных после минилапаротомии и видеолапароскопии, были характерны менее выраженный болевой синдром

(в 43 % случаев наркотические анальгетики не требовались, в 61% вводились однократно, тогда, как больным после традиционной операции наркотики вводили до 5 раз), ранняя активизация (к концу 1-х суток все больные самостоятельно вставали и передвигались в пределах палаты, активизация больных, после традиционного вмешательства наступала на 2–3-й сутки после операции), менее продолжительный парез кишечника (у 68% больных этой группы парез вообще отсутствовал, у остальных разрешился в 1-е сутки после операции). У больных после верхнесрединной лапаротомии, парез разрешился на 3–4 сутки. Через 6 месяцев после операции обследовано 30 больных: 10 после минилапаротомии и видеолапароскопии, 20 – после традиционной операции с целью изучения отдаленных результатов. Рецидив язвы обнаружен у 19 (63%) больных, лишь у 7 больных это сопровождалось субъективными ощущениями. Среди этих больных 1 был после ушивания перфорации из мини-доступа, 18 – после традиционной операции. У всех больных с рецидивом язвы была обнаружена высокая степень обсемененности НР-инфекции. После курса противоязвенной терапии язвы зарубцевались, гистологически подтверждена эрадикация НР. У трех пациентов после традиционной операции была обнаружена послеоперационная грыжа.

Таким образом, ушивание перфорации путем малоинвазивного вмешательства с последующей противоязвенной терапией является адекватным методом лечения больных с пилородуоденальными перфоративными язвами. Через 6 месяцев после операции у большинства больных достигнуты отличные и хорошие результаты. Минимально инвазивное оперативное пособие обеспечивает высокое качество жизни, а возникающие рецидивы легко корригируются стандартной противоязвенной терапией. У всех больных с рецидивом язвы выявлена высокая степень обсемененности НР, после эрадикации инфекции достигнута стойкая ремиссия. У значительной части больных возможно выполнение оперативного пособия из минилапаротомии с адекватной санацией брюшной полости. Минилапаротомия с использованием набора инструментов универсального рамочного ранорасширителя имеет ряд преимуществ. По сравнению с верхнесрединной лапаротомией для этого метода, характерны меньшая операционная травма с меньшим болевым синдромом, ранняя активизация больных, отсутствие пареза кишечника, раневых осложнений и послеоперационных грыж. По сравнению с видеолапароскопическим ушиванием перфорации минилапаротомия также имеет ряд преимуществ. К ним относятся малая длительность операции, отсутствие осложнений, связанных с пневмоперитонеумом, возможность ушивания более сложных язв, обычные приемы наложения швов. В случаях с неясной клинической картиной оптимально сочетание видеолапароскопии с минилапаротомией. В сочетании с медикаментозной терапией ушивание перфораций путем малоинвазивного вмешательства является адекватной методикой лечения перфоративной пилородуоденальной язвы.

#### Литература

1. Горлунов А.В. и др. // Эндоскоп. хир.– 1998.– № 1.– С. 15.
2. Ефименко Н.А. и др. Перфоративные гастродуоденальные язвы: Патогенез осложнений, их профилактика и лечение.– М. – СПб., 2001.– 192 с.
3. Крылов А.А. и др. Неотложная гастроэнтерология.– Л.: Медицина, 1988.– С. 106–108.
4. Svanes C. // World J. Surg.– 2000.– Vol.24, №3.– P. 277.

УДК 616.89 – 008 – 02: 614.87 – 085.851

РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СИТУАЦИИ

И.В. ГЛУМОВА\*

Одним из последствий изменения политической ситуации, общественно-экономических отношений в России явилось резкое ухудшение криминогенной обстановки, рост наркомании и алко-

\* ГОУ ДПО «НГИУВ» Росздрава, г. Новокузнецк

голизма. Среди психотравмирующих ситуаций современного общества особое место занимают экстремальные ситуации, количество которых с каждым днем увеличивается. Это и военные локальные конфликты, и аварии на производстве, автокатастрофы и т.п. В Российской Федерации сохраняются очаги напряженности, осложняющиеся ведением боевых действий. Одни авторы [2] утверждают, что сегодня в местах лишения свободы находится около 20% бывших участников боевых действий, совершивших правонарушения в период затрудненной адаптации к мирным условиям жизни. Среди лиц, обратившихся за наркологической помощью – 25% комбатантов. Ряд других исследователей [1] указывает, что у участников командировок из подразделений ОМОН имеют место нарушения дисциплины и законности, среди которых на первом месте – утрата табельного оружия, затем – состояние алкогольного опьянения, злоупотребления служебным положением и проч.

В МКБ-10 выделена рубрика F43.2 «Расстройства адаптации» – F43.24 «С преобладанием нарушения поведения» [3]. Критерии данного вида расстройств и клинические наблюдения за состоянием психического здоровья лиц, перенесших экстремальные ситуации, делают актуальным исследование особенностей этих состояний. Представляется очевидным, что многие аспекты этой важной проблемы клинической и социальной психиатрии далеки от своего разрешения.

**Цель работы** – изучение распространенности, клинических проявлений расстройств адаптации с преобладанием нарушения поведения у лиц, перенесших экстремальные ситуации, для разработки эффективных методов профилактики и лечения.

**Материал и методы исследования.** Нами обследовано 170 участников локальных конфликтов (бойцы ОМОН), а также перенесших другие экстремальные ситуации (автокатастрофы, пожары). Возраст пациентов – 20÷40 лет. Количество командировок у участников локальных конфликтов – 1÷12. 46,4% обследованных на момент обследования имели семью, 18,8% – разведены, 33,6% – холостые, 1,2% состояли в гражданском браке.

Отбор больных, составивших основную группу выборки, осуществлен по совокупным данным, полученным на основе психодиагностического и клинического исследования. Использованы следующие основные методы исследования: скрининговый, который базировался на применении специальной краткой шкалы тревоги, депрессии и посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР), шкалы стресса [1], шкалы самооценки социальной адаптации, шкалы дистресса, опросника Бека для депрессии, опросника Шихана для тревоги (пакет шкал и анкеты предоставило отделение аффективных состояний ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН), клинического интервьюирования, клинико-эпидемиологический, статистический.

Результаты исследований. Обследование проводилось сразу же, в течение месяца после экстремальной ситуации. Участие в экстремальных ситуациях явилось критическим, качественно изменяющим жизнь событием у 97,6% обследованных. Данная категория больных в соответствии с МКБ-10 отвечала критериям F43.2 «Расстройства адаптации». При рассмотрении симптоматического разнообразия расстройств адаптации с учетом клинических особенностей и данных использованных шкал выделено 4 типологических варианта расстройств адаптации участников экстремальных ситуаций. Более половины обследованных пациентов отнесены в группу смешанных тревожно-депрессивных реакций – 58,4%; депрессивные реакции обнаруживает 21,1%; с преобладанием нарушения поведения – 13,9%; с травматическими переживаниями, **не достигающими уровня ПТСР** – 6,6%.

Таблица

**Основные виды нарушения дисциплины и законности среди обследованных пациентов в группе расстройств адаптации с преобладанием нарушения поведения**

Нарушения дисциплины и законности	абс.	%
Алкоголь (в том числе и другие формы нарушения поведения)	14	60,9
Совершение дорожно-транспортных происшествий (ДТП)	4	17,4
Исполнительская дисциплина	2	8,7
Алкоголь, агрессия	2	8,7
Убийство	1	4,3
Итого	23	100,0

**Расстройства адаптации с преобладанием нарушения поведения.** Данная группа расстройств в нашем исследовании занимает третье место в типологии расстройств адаптации по количеству обследованных пациентов – 23 бойца (13,9%). Основным расстройством является нарушение поведения, например, агрессивное или диссоциальное поведение, злоупотребление алкоголем, ведущее к нарушениям дисциплины и законности в период несения службы, совершению ДТП (в состоянии алкогольного поведения и в трезвом виде), конфликтам в семье.

По данным табл. можно увидеть, что подавляющую часть нарушения поведения составляет злоупотребление алкогольными напитками – 14 (19 – в т.ч. и при присоединении других форм нарушения поведения) случаев 60,9% (82,7%).

Проблема алкоголизации лиц, перенесших экстремальные ситуации, (в том числе и сотрудников милиции) практически открыто нигде не освещается. По возвращению из последней 6-месячной командировки 60% бойцов указали, что типичным методом своей борьбы со стрессовым состоянием был прием алкоголя в различных дозах или один флакон спиртовой настойки календулы на ночь, который они применяли в командировке. Алкоголь по-прежнему является наиболее распространенным методом борьбы с нервным перенапряжением в условиях служебных командировок. Добровольное признание в чрезмерном употреблении алкоголя встречается в практической деятельности врачей и психологов редко, поскольку сотрудники опасаются не только общественного осуждения, но и медицинских и служебных мер репрессивного характера. Опросы о количестве и частоте потребляемого алкоголя из-за установочного поведения сотрудников не дают объективной картины.

Алкоголь остается основным методом борьбы с психологическими перегрузками и после возвращения с мест локальных конфликтов. Алкоголь формирует два вида зависимости – психическую и физиологическую. Характерные для 97,6% обследованных бойцов аффективная напряженность, внутренний дискомфорт, тревога и депрессивные тенденции (после последних 6-месячных командировок) несут значительную эмоционально отрицательную нагрузку, обуславливая низкую самооценку, проблемы в межличностных контактах, несамостоятельность, зависимость от окружающих, фиксацию на обидах и неприятностях. Постоянное ощущение неуверенности в себе, низкая фрустрационная толерантность, депрессивная реакция на стресс создают длительные трудности адаптации и поддерживают влечение к психотропным эффектам алкоголя.

Управление автотранспортными средствами в состоянии алкогольного опьянения, совершение ДТП и нахождение на службе в состоянии алкогольного опьянения также распространены среди обследованных участников контртеррористических операций на территории Северного Кавказа – 4 (17,4%). Нарушения исполнительской дисциплины среди обследованных бойцов ОМОН, бывших в служебных командировках, занимает третье место – 2 случая (8,7%). Это – отказ от исполнения приказов командиров, прогулы, неуважительное отношение к начальству.

Нами зарегистрировано два случая (8,7%) сочетания многократного употребления алкоголя и агрессивных действий по отношению к сослуживцам и, особенно, членам семьи, вплоть до побоев и нанесения телесных повреждений своей жене.

Пример (4,3%) нарушения законности – убийство незнакомца при исполнении служебных обязанностей милиционером-бойцом. Применение табельного оружия было признано правомерным, но сотрудник был осужден, хотя и условно. Таким образом, можно говорить о том, что фактор участия в контртеррористических операциях накладывает отпечаток на специфику совершения сотрудниками определенных видов дисциплинарных нарушений и нарушений законности, что отрицательно сказывается на выполнении подразделениями свойственных им функций. Пороговые значения дистресса в подавляющем большинстве случаев составили незначительно выраженные (до 11 баллов) – 16 бойцов (14,2% от всей типологии), а умеренно (12–23 балла) и значительно (>24 баллов) распределились соответственно: 4 бойца (9,8%) и 3 сотрудника (25,0%).

Шкала дизадаптации опросника Котенева показывает практически одинаковое распределение числа расстройств адаптации между умеренно выраженными (27–53 балла) и значительно выраженными (>54 баллов) уровнями дизадаптации соответственно: 12 бойцов (12,6%) и 11 пациентов (15,5%). По шкале Бека

в данной группе обнаруживаются и депрессивные симптомы: у большинства бойцов – это незначительно выраженные 14–15 баллов (15 чел., что составило 12,2% от всей типологии). По шкале депрессии Котенева – это умеренно выраженные значения депрессии (27–53 балла) – 18 бойцов (13,7%). Также нами обнаружены незначительно выраженные симптомы тревоги (<29 баллов) – у 21 бойца, что составило 12,9%. Но 2 сотрудника были отнесены к группе с умеренно выраженным (30–59 баллов) уровнем тревожных проявлений, что составило 66,7%.

Всё вышесказанное иллюстрирует **клинический случай**. Милиционер-боец ОМОН Ч., 31 год. Сержант милиции, на своем счету имеет 2 служебные командировки в регион Северного Кавказа, которые шли подряд друг за другом продолжительностью 180 суток. На очередное психодиагностическое обследование после служебной командировки, которое по приказу проходят все бойцы ОМОН, пациент явился с опозданием на десять дней. Объяснил этот факт тем, что у него при смерти находится дед, и он за ним осуществлял уход. Эти сведения не подтвердились. Предъявил жалобы следующего характера: «апатия»; снижение настроения в течение большей части суток; говорит, что ему «всё-всё равно»; отсутствие интереса ко всему; потеря удовольствия от всего, что раньше его приносило. Есть девушка, общение с которой всегда было приятно, а теперь она совершенно безразлична, «что есть она, что нет». Указывает на отсутствие аппетита и вкуса от принятой пищи («еда как бумага»). Курит сигареты теперь только потому, что «требуется организм», а раньше всегда (с 12 лет) курил с удовольствием. Отмечает проблемы со сном: трудно заснуть, в течение ночи иногда может проснуться, а иногда засыпает, «когда не нужно». Указывает на болезненные ощущения во всем теле во время движений. Говорит, что артериальное давление поднимается до цифр 140/90 мм рт.ст. Всё вокруг «кажется как будто нереальным, не со мной происходит». Когда же он выпивает примерно поллитра водки, то начинает хорошо соображать, появляется чувство реальности, хочется общаться с людьми. Может выпить за один раз 1–1,5 литра водки, употребляет спиртные напитки примерно 1 раз в неделю. Говорит о желании перевестись в другое подразделение, где легче, так как «нет здоровья». В то же время высказывает мысль, что остался бы в служебной командировке на год. В командировке привычным способом снятия психоэмоционального напряжения у него выступают занятия спортивными упражнениями.

Из анамнеза известно, что обследуемый первый раз в жизни употребил алкоголь в 2,5 года. Тогда родители его лечили от «простуды кагором, прогревали малыми дозами с медом». А он случайно нашел стакан с кагором и тут же выпил его весь. Осознанно стал употреблять алкоголь примерно с 20 лет. Тогда работал на другой работе и мог выпивать в течение 2 недель в зависимости от обстоятельств, а потом месяцев восемь вообще не пить. При общении с его мамой, она уклоняется от разговора на тему употребления её сыном алкогольных напитков. Когда сын не выходил по графику на службу, мама звонила на базу и говорила при этом, что сын заболел и т.п. После выхода на службу не предоставил ни одного подтверждающего документа. Во всем виден его интерес к употреблению алкоголя. Говорит, что ему важен сам процесс употребления алкоголя, когда при этом деле общаешься с товарищами, сами разговоры.

Данные психологического исследования: краткая шкала Котенева – 5 баллов, шкала дистресса и дезадаптации – 78 баллов, депрессия Котенева – 86 баллов, Шкала Бека – 28 баллов, шкала Шихана – 45 баллов, шкала дистресса – 14 баллов. По шкале социальной адаптации отмечает, что свободное время проводит удовлетворительно, работа интересна умеренно, в целом оценивает свои отношения с другими людьми как удовлетворительные, совсем не вовлечен в общественную жизнь, иногда чувствует себя отвергнутым или исключенным из своего круга. Лечебные мероприятия для этого пациента включали следующие методы: мышечная релаксация, сеансы на аппарате «Мираж» совместно с методами психотерапии и назначение сертралина (золофта) в терапевтических дозах. Боец активно искал помощи, но лечение на начальном этапе прекратил. В итоге руководством ОМОН бойцу было предложено перевестись на прежнее место работы – в отдельный батальон патрульно-постовой службы, который также систематически выезжает в служебные командировки на территорию Северного Кавказа.

Анализируя это клиническое наблюдение, можно отметить, что развитие данного типологического варианта расстройства

адаптации с преобладанием нарушения поведения и его клиническая структура у нашего пациента определяется фактом участия в контртеррористических операциях на территории Чеченской Республики. Нарушение адаптации у бойца выражено как на службе (в виде прогулов на фоне употребления алкогольных напитков), так и в повседневной жизни в семье: разведен, вероятные разногласия с родственниками. Боец не предоставил ни одной справки, оправдывающей его прогулы. Факт употребления алкогольных напитков не отрицает, хотя дозу выпиваемого занижает. Указывает боец и на жалобы соматического и психического плана. Однако анализ клинической картины заболевания не позволяет отнести такое состояние к другим типологическим вариантам нарушения адаптации. Своё состояние пациент не связывает с употреблением алкогольных напитков, напротив, говорит о том, что ему становится намного легче (все симптомы просто исчезают) после принятия некоторых доз алкоголя.

**Заключение.** У лиц, перенесших экстремальные ситуации, определяется различный уровень дизадаптации в условиях мирного времени, проявляющийся аффективными реакциями дизадаптации, с преобладанием нарушения поведения у 13,9% обследованных. Расстройство адаптации с нарушением поведения (с алкоголизацией) является наиболее сложным в плане курации.

#### Литература

1. Котенев И.О., Метелев А.В. // Психологическое обеспечение деятельности сотрудников органов внутренних дел, принимающих участие в контртеррористической операции: Сб. мат. регион. сем. психологов / ГУК МВД России, СибЮИ МВД России / Под ред. М.И. Марьина.– Красноярск, 2002.– С. 20–44.
2. Кузнецова Т.С. // Травматический и поствоенный стресс. Проблемы реабилитации и социальной адаптации участников чрезвычайных ситуаций: Мат. VI Всерос. открытой научн.-практ. конф.– 2001.– Пермь, 2001.– С. 19–23.
3. МКБ, 10-й пересмотр: Классификация психических и поведенческих расстройств.– СПб.: Адис, 1994.– 304 с.

УДК 612.1:615.273:612.014.4

#### КОМПЛЕКСНЫЙ МОНИТОРИНГ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД ЭКЗАМЕНАЦИОННОЙ СЕССИИ С СИСТЕМНЫХ ПОЗИЦИЙ

Ю.Л.ВЕНЕВЦЕВА, Т.Ф.ДЫМНИЧ, А.Х.МЕЛЬНИКОВ,  
Г.О.САМСОНОВА\*

**Введение.** Анализ особенностей адаптации студентов различных специальностей посвящено достаточно большое количество исследований, в которых основное внимание уделяется изучению физиологических, психологических и медицинских параметров [1, 2]. Существует необходимость комплексной физиологической оценки функциональных систем, ответственных за процессы адаптации к высоким психо-эмоциональным нагрузкам в период экзаменационной сессии.

Участие вегетативной нервной системы (ВНС) в обеспечении физиологических реакций, широкая распространенность и большой диапазон вегетативных нарушений в популяции, а также вовлечение отделов ВНС в развитие патологических процессов обуславливает актуальность изучения состояния ВНС, а также причин возникновения и клинических проявлений вегетативных расстройств. Одной из особенностей вегетативных нарушений является их вторичное возникновение на фоне многих психических, неврологических и соматических заболеваний, а также в условиях психо-эмоционального стресса [3]. Исследование variabilityности сердечного ритма (ВСР), как метода изучения состояния ВНС, проводилось в конце 70-х годов XX столетия школой Р.М. Баевского, изучавшего на примере ВСР напряжение адаптационных систем в космической медицине, прошла серия исследований ВСР в области физиологии и медицины. Второй пик популярности пришелся на конец 90-х годов и был связан с внедрением компьютерной техники, что сделало доступными результаты ритмографического исследования. Тогда же были опубликованы Рекомендации

\*Туда, Клинико-диагностический центр, ТулГУ

Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [4].

Тем не менее, ограничение оценки состояния ВНС анализом ритма сердца, вероятно, приемлемо для исследований ВНС при тяжелой кардиальной патологии и оценки прогноза. Однако у лиц молодого возраста без выраженной кардиальной патологии он не может быть принят для диагностики вегетативных дисфункций. Все экстерорецептивные зоны человеческого тела являются целью и слаженной системой сигнальных и адаптационно-трофических контактов организма с раздражителями внешней среды. В этой связи клиническая оценка и последующая коррекция наблюдаемых изменений в данных зонах уже используются и могут быть использованы в дальнейшей медицинской практике для диагностики и терапии различных заболеваний [5, 6]. Электропунктурное тестирование с регистрацией нарушений электропроводности в точках акупунктуры с помощью электрофизиологических методик (Накатани, Фолль, Брату) имеют большое значение в диагностике заболеваний и оценке функционального состояния организма. Разработки ведутся в направлении выявления наиболее информативных методик исследования, использующих минимальные значения тестирующего тока. Значительный шаг в этом направлении в своё время был сделан Р. Фоллем [6].

27 нетренированных лиц) и 24 нетренированных девушек-студенток в период экзаменационной сессии. У 13 студентов-спортсменов высокой квалификации, находящихся в состоянии психоэмоционального стресса (после сдачи экзаменов) определены параметры КИГ и проведен корреляционный анализ показателей кардиоинтервалографии (КИГ) и данных ЭПД по Р. Фоллю

ЭПД проводилась с помощью АПК «Пересвет-Фолль М-900» с регистрацией показателей (в условных единицах) в контрольно-измерительных пунктах на 10-ти стандартных ручных меридианах, описанных Фоллем, а также в репрезентативных измерительных точках «надпочечник и половые железы», «щитовидная железа, паращитовидная железа, тимус» и «гипофиз, эпифиз».

Статобработка результатов: определялись средние величины вариационного ряда (среднее арифметическое М и средняя ошибка m). При оценке достоверности данных применялся разностный метод с вычислением t-критерия Стьюдента (Excel 7.0). Различия между двумя средними величинами считались достоверными при значении  $P \leq 0,05$ . Корреляционный анализ проведен с помощью пакета статистических программ «Statgraphics 2.6».

**Результаты.** До экзамена среднegrупповый уровень САД у нетренированных юношей был выше, чем у девушек ( $135,00 \pm 4,37$  и  $121,00 \pm 3,12$ ,  $P \leq 0,05$ ). После завершения экзамена различий выявлено не было ( $135,00 \pm 4,37$  и  $126,70 \pm 5,23$ ).

Психо-эмоциональный стресс, связанный с проведением экзамена, вызвал у девушек снижение ЭКП в контрольном измерительном пункте (КИП) L центральная и периферическая нервная система и L тонкий кишечник (табл. 1). У юношей уменьшалась степень дисбаланса ЭКП КИП аллергии (табл. 2), что является показателем стабилизации состояния меридиана [5]. Для меридиана эпителиально-паренхиматозной дегенерации (ПЭД) противоположная динамика – рост показателя билатеральной асимметрии. При анализе взаимосвязей уровня АД, ЧСС и показателей ЭПД по Фоллю у девушек-студенток до проведения экзамена выявлено: у студенток с высокими цифрами САД отмечались высокие значения ЭКП КИП R лимфатического меридиана ( $r=0,71$ ), R MC ( $r=0,68$ ), L MC ( $r=0,58$ ), L TR ( $r=0,59$ ), репрезентативной измерительной точке (РИТ) R гипофиз, эпифиз ( $r=0,60$ ). По концепциям ТКМ, ручной шаоянский меридиан TR координирует и регулирует различные процессы и функции внутренних органов, относящихся к системе Ян; меридиан перикарда (MC) является представителем функционального круга с преобладающим влиянием на систему Инь и имеет широкий диапазон влияния на кровообращение [7].

Для нетренированных студентов с высоким уровнем САД была характерна наибольшая степень билатеральной асимметрии ( $\Delta R/L$ ) в КИП лимфатического меридиана ( $r=-0,63$ ) и меридиана TR ( $r=-0,60$ ). Достоверных корреляций ДАД с показателями ЭПД выявлено не было. ЧСС напрямую коррелировала ЭКП КИП R TR ( $r=0,59$ ), R щитовидная железа ( $r=0,59$ ),  $\Delta R/L IG$  ( $r=0,69$ ).

После проведения экзамена у студенток обнаружены высокостатистически достоверные связи ЭКП КИП R меридиана легких с уровнем САД ( $r=0,83$ ), ДАД ( $r=0,71$ ) и ЧСС ( $r=0,80$ ), отрицательные корреляции показателя  $\Delta R/L GI$  с ДАД ( $r=-0,71$ ) и ЧСС ( $r=-0,6$ ).

Использование точек меридианов легкого и толстого кишечника при лечении артериальной гипертензии, предлагаемое традиционной китайской медициной, на первый взгляд, выглядит абсурдным, данные корреляции, выявленные на фоне стресса, подтверждают целесообразность акупунктурных рецептов древних иглотерапевтов. У студенток с высокими показателями ЭКП в РИТ L ПЭД ( $r=0,75$ ) ЧСС была максимальной.

Таблица 1

Сопоставление данных ЭПД по Фоллю у девушек-студенток до (n=14) и после (n=10) экзамена (M±m)

Показатель	R лимфатич. меридиана	L лимфатич. меридиана	$\Delta R/L$ лимфатич. меридиана	R легкое	L легкое
До экзамена	45,43±2,35	47,43±2,78	7,14±1,48	45,57±1,56	44,36±1,73
После экзамена	45,1±1,85	47,8±2,29	5,3±1,17	43,1±2,47	40,4±1,67
Показатель	$\Delta R/L$ Легкие	R толстый кишечник	L толстый кишечник	$\Delta R/L$ толстый к-к	R кровообращение
До	7,07±1,48	50,00±1,38*	53,07±2,26**	9,21±1,39	49,36±1,45
После	6,5±1,95	45,9±1,88	49,6±3,22*	7,9±3,24	44,6±2,54
Показатель	L кровообращ.	$\Delta R/L$ кровообращ.	R эндокрин. система	L эндокр. система	$\Delta R/L$ эндокр. система
До	50,57±2,48	6,79±1,55	51,00±1,82	49,64±2,42	5,36±1,39
После	47,5±2,32	5,9±1,93	52,2±2,66*	46,8±3,21	8,4±2,24
Показатель	R сердце	L сердце	$\Delta R/L$ Сердце	R 12-перстная кишка	L тонкая кишка
До	42,50±2,00	41,93±1,90	7,71±1,35	51,43±1,63**	52,00±1,87
После	43,5±2,99	41,4±2,78	8,3±2,36	54,7±4,49*	45,6±2,27#
Показатель	$\Delta R/L$ тонкий кишечник	R центр. и периф. НС	L центр. и периф. НС	$\Delta R/L$ центр. и периф. НС	R аллергия
До	6,71±1,49	48,43±1,84	48,14±1,97	8,00±1,25	46,71±1,25
После	14,1±3,36	47,7±2,05	42,7±1,71#	6,8±2,46	43,7±4,20
Показатель	L аллергия	$\Delta R/L$ Аллергия	R ПЭД	L ПЭД	$\Delta R/L$ ПЭД
До	44,00±1,87	8,00±1,26	45,14±2,04	43,93±2,93	7,36±1,85
После	45,3±2,28	11,2±2,42	45,1±2,72	40,4±2,66	8,7±1,66
Показатель	R половые ж-зы и надпочечник	L половые ж-зы и надпочечник	$\Delta R/L$ половые ж-зы и надпочечник	R щитовид. железа	L щитовид. железа
До	53,29±1,58	54,57±2,95	7,43±1,78	48,14±1,79	49,64±1,39
После	54,6±3,45	50,2±2,62	6,2±2,14	49,7±2,17	46,9±2,27
Показатель	$\Delta R/L$ щитов. железа	R гипофиз, эпифиз	L гипофиз, эпифиз	$\Delta R/L$ гипофиз, эпифиз	
До	5,64±1,23	46,50±1,47	48,71±2,36	5,93±1,76	
После	3,8±1,24	46,3±2,36	46,3±1,73	3,6±1,15	

Примечание: \*, \*\* – достоверность различий значения показателя по принципу Инь-Ян,  $P \leq 0,05$ ,  $P \leq 0,01$ .

# – достоверность различий показателя до и после экзамена,  $P \leq 0,05$

**Цель работы** – на основании анализа показателей электропунктурной диагностики (ЭПД) по Фоллю и параметров кардиоинтервалографии (КИГ), определяемых у студентов ТулГУ, выявление функциональных систем, испытывающих наибольшее напряжение в момент психофизиологической нагрузки. Сопоставление показателей вегетативной реактивности и интегральной характеристики профиля электрокожной проводимости (ЭКП), полученных при разных состояниях человека позволит приблизиться к пониманию существа анализируемых процессов.

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленных задач нами проведена ЭПД по Фоллю 40 практически здоровых юношей-студентов 17–22 лет ТулГУ (13 спортсменов и

До экзамена у юношей-студентов уровень САД имел прямые корреляции только с уровнем ДАД ( $r=0,77$ ). Значения ДАД коррелировали с КИП Р справа ( $r=0,66$ ), R половые железы, надпочечник ( $r=0,59$ ), L щитовидная железа ( $r=0,59$ ). У студентов с высокой степенью билатеральной асимметрии КИП меридиана

с ЭКП КИП L эндокринной системы ( $r=-0,66$ ). Состояние ЭКП точек гипофиза, половых желез и надпочечника сопоставимо со степенью напряжения в момент стресса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У лиц эмоционально нестабильных рост ЧСС и САД на фоне стресса сопровождается

дестабилизацией высших регуляторных центров гипофиза, меридианов кровообращения, эндокринного, ПЭД и аллергии. Контрольный измерительный пункт меридиана ПЭД отражает интегральную оценку функционального состояния эпителия полых органов и клеток паренхиматозных органов и психо-эмоциональный статус, что подтверждается появлением корреляций показателя R ПЭД с уровнем ЧСС на фоне стресса [6].

Проведение корреляционного анализа данных КИГ и ЭПД по Фолло выявило наличие следующих взаимосвязей: показатель RRNN, отражающий состояние пейсмекерной активности синусового узла, имел отрицательные корреляции с уровнем САД ( $r=-0,61$ ), R и L нервной дегенерации ( $r=0,62$  и  $0,66$ ), L кровообращения ( $r=0,81$ ), L аллергии ( $r=0,71$ ), R эпителиально-паренхиматозной дегенерации ( $r=0,68$ ), Показатель SDNN коррелировал с  $\Delta$  R/L щитовидной железы ( $r=0,64$ ). SDNN отражает все циклические компоненты variability ритма и является интегральным показателем, характеризующим ВСР в целом. SDNN зависит от воздействия пара- и симпатического отделов ВНС. Показатель имел взаимосвязи: с КИП L кровообращения ( $r=0,60$ ),  $\Delta$  R/L КИП тонкого кишечника ( $r=0,65$ ). Выявлены взаимосвязи показателя RMSSD с ДАД ( $r=-0,74$ ). Показатель rNN50% (процент NN50 от общего числа последовательных пар интервалов NN, которые различаются более, чем на 50 мс, выраженное в % к общему числу интервалов NN) коррелировал с ДАД ( $r=-0,70$ ), ЭКП КИП R эпителиально-паренхиматозной дегенерации ( $r=0,61$ ).

При изучении взаимосвязей частотных характеристик выявлены связи HF – (high frequency – быстрые дыхательные волны, частота 0.15-0.40 Гц) с уровнем ДАД ( $r=-0,68$ ), ЭКП L TR ( $r=0,77$ ); LF – (low frequency – медленные волны, частота 0.04-0.15 Гц) с уровнем ДАД ( $r=-0,67$ ), L TR ( $r=0,69$ ); VLF – (very low frequency – очень медленные волны, частота 0.003-0.15 Гц) с КИП L меридиана P ( $r=0,60$ ),  $\Delta$  R/L MC ( $r=0,78$ ), L TR ( $r=0,81$ ). Состояние КИП эндокринного меридиана слева было взаимосвязано с HF, LF и VLF, то есть со всеми составляющими волновой структуры сердечного ритма. Общая мощность спектра, характеризующая суммарное воздействие пара- и симпатического отделов ВНС (Total Power – TP), равна сумме мощностей спектров во всех диапазонах. Этот показатель коррелировал с уровнем ДАД ( $r=-0,63$ ), ЭКП L TR ( $r=0,81$ ). Для RP характерны связи с уровнем ДАД ( $r=-0,69$ ), L TR ( $r=0,79$ ). Для индекса вагосимпатического взаимодействия (ИВСВ=LF/HF) – связи с R MC ( $r=-0,63$ ), L ПЭД ( $r=-0,64$ ).

Компьютерная обработка данных КИГ позволяет получить заключение о состоянии регуляторных механизмов ССС с вычислением ПАРС. Наиболее высокие баллы при оценке тахи-, нормо-, брадикардии отмечались у студентов с повышенным САД ( $r=0,61$ ) и высокими значениями ЭКП в точке L половых желез и надпочечника ( $r=0,59$ ), а также у студентов с наиболее высокой степенью билатеральной асимметрии меридиана тонкого кишечника ( $r=0,65$ ). Степень асимметрии правой и левой ветвей меридиана ( $\Delta$ R/L) является значимым диагностическим признаком состояния меридиана в целом. Признаки право- и левосторонней асимметрии диагностировались у больных ИБС в два раза чаще (61,2%), чем в контрольной группе (30,0%) [5]. По мнению ряда авторов, этот показатель весьма перспективен для оценки влияния различных факторов и динамики функционального состояния

Сопоставление данных ЭПД по Фолло у юношей-студентов до (n=15) и после (n=12) экзамена

Показатель	R лимфоглот. кольца	L лимфоглот. кольца	$\Delta$ R/L лимфоглот. кольца	R легкое	L легкое
До экзамена	54,07±2,46*	51,93±1,80	8,00±1,21	42,87±2,45	45,87±1,56
После экзамена	55,33±2,56**	54,67±2,68	5,00±1,94	42,50±2,91	48,67±2,77*
Показатель	$\Delta$ R/L Легкие	R толстый кишечник	L толстый кишечник	$\Delta$ R/L толстый кишечник	R кровообращение
До	7,40±1,36	53,33±1,96	55,13±2,39	7,13±1,52	52,87±2,21
После	10,17±2,09	53,58±2,98*	52,33±2,79	8,42±3,04	50,42±2,84
Показатель	L кровообращение	$\Delta$ R/L кровообращ.	R эндокрин. система	L эндокрин. система	$\Delta$ R/L эндокрин. с-ма
До	51,27±2,41	6,67±1,05	52,13±2,29	50,47±2,28	5,93±1,68
После	52,58±2,94	6,33±1,89	52,00±2,57	48,58±2,74	3,58±2,40
Показатель	R сердце	L сердце	$\Delta$ R/L Сердце	R 12-перстная кишка	L тонкая кишка
До	43,73±1,37	46,80±2,26	7,60±0,94	52,07±2,36	51,20±1,95
После	39,25±2,80	42,83±1,79	10,08±1,61	52,08±2,41	51,83±3,04
Показатель	$\Delta$ R/L Тонкий кишечник	R центр. и периф. НС	L центр. и периф. НС	$\Delta$ R/L центр. и периф. НС	R аллергия
До	6,60±0,97	53,87±2,18	49,60±2,16	6,53±1,22	50,13±2,78
После	6,58±1,94	51,25±2,03	47,00±3,41	8,08±1,94	49,58±2,86
Показатель	L аллергия	$\Delta$ R/L Аллергия	R ПЭД	L ПЭД	$\Delta$ R/L ПЭД
До	48,53±2,07	8,13±1,47	49,00±2,10	48,93±2,03	3,40±0,70*
После	46,08±3,01	3,00±1,80*#	53,58±2,94*	51,75±3,15*	7,50±1,29#
Показатель	R половые ж-зы надпочечники	L половые ж-зы надпочечники	R/L половые ж-зы надпочечник	R щитовидная железа	L щитовидная железа
До	61,20±2,42*	62,60±2,70*	7,00±1,35	50,73±2,45	51,00±2,29
После	59,08±3,43	60,67±2,56**	7,92±1,61	49,17±3,04	50,33±2,02
Показатель	$\Delta$ R/L щитов. железа	R гипофиз, эпифиз	L гипофиз, эпифиз	$\Delta$ R/L гипофиз, эпифиз	
До	8,00±1,56	44,47±1,86	47,13±1,98	6,40±1,13	
После	6,67±1,49	43,92±3,20	43,00±1,38	7,58±1,75	

Примечание: # – достоверность различий значения до и после экзамена  $P \leq 0,05$   
\*, \*\* – достоверность различий показателя у юношей и девушек  $P \leq 0,05$ ,  $P \leq 0,01$

легких отмечались наименьшие цифры ЧСС ( $r=-0,61$ ) и наоборот.

После экзамена у юношей выявлены достоверные корреляции состояния КИП R GI с САД ( $r=0,65$ ) и отрицательные корреляции показателя  $\Delta$  R/L КИП меридиана аллергии с ДАД ( $r=-0,66$ ) и ЧСС ( $r=-0,67$ ). Характерно появление связей ЭКП L половые железы и надпочечники с САД ( $r=0,67$ ) и ЧСС ( $r=0,66$ ). У студентов-спортсменов (n=13) среднegrupповые показатели САД после завершения экзамена составляли 128,15±3,37 и ДАД – 75,08±3,28 мм. рт. ст., что соответствует физиологической норме для данной возрастной группы. Статистически достоверных отличий показателей ЭПД по Фолло, АД и ЧСС, определяемых после экзамена, у нетренированных юношей (n=12) и студентов-спортсменов (n=13) не выявлено. При меридиальной диагностике отмечены низкие значения ЭКП КИП меридианов легких и сердца справа. Анализ данных КИГ, определяемых у студентов-спортсменов после сдачи экзамена, показал, что в момент психо-эмоциональной нагрузки показатели коэффициент вариации CV, SDNN (standard deviation NN – квадратный корень из разброса интервалов RR), RMSSD превысили норму. Показатель rNN50% (отражающий в процентах число последовательных пар интервалов NN, которые различаются на >50 мс) также превышал верхнюю границу нормы. Показатель SI был значительно ниже нормы.

При проведении корреляционного анализа обнаружено, что у лиц с наиболее высокой ЧСС отмечался наиболее высокий уровень САД ( $r=0,63$ ). При сопоставлении показателей КИГ и ЭПД по Р. Фолло выявлены следующие взаимосвязи: прямые корреляции ЧСС и степени ассиметрии по правым и левым ветвям меридианов гипофиза ( $r=0,59$ ), отрицательные корреляции ЧСС со значениями ЭКП в контрольных измерительных пунктах (КИП) L кровообращения ( $r=-0,8$ ), L аллергии ( $r=-0,69$ ), R эпителиально-паренхиматозной дегенерации (ПЭД) ( $r=-0,64$ ), L половые железы, надпочечник (0,62). Уровень ДАД коррелировал

организма обследуемых [8]. Взаимосвязь тахикардии с высоким уровнем дисбаланса по двум ветвям КИП меридиана IG, вероятно, объясняется тем, что с позиций классической китайской медицины меридиан тонкого кишечника является янским антагонистом меридиана сердца, т.к. меридиан сердца состоит в поверхностно-внутренней связи бяо-ли с каналом тонкого кишечника. Согласно концепциям китайской медицины «Сердце в организме выполняет функцию правителя» [9]. «Если сердце в полноте, то всегда находят симптомы повреждения тонкого кишечника и наоборот» [10]. Снижение энергетики в КИП L тонкий кишечник у девушек после экзамена и выявление у юношей-спортсменов корреляции тахикардии с показателем билатеральной асимметрии по меридиану тонкого кишечника объясняется адаптивными реакциями, направленными на поддержание энергетики в меридиане сердца на оптимальном уровне.

Таблица 3

Данные кардиоинтервалографии у студентов-спортсменов в момент психо-эмоционального стресса (n=13)

Показатель	M±m	норма	Показатель	M±m	норма
ЧСС, уд./мин	73,23±3,83	55-80	RMSSD,мс	67,17±8,46	20-50
RRNN, мс	852,00±41,85	1090-750	NN50	97,92±16,15	-
SDNN, мс	167,17±94,76	30-100	pNN50,%	29,49±5,16	0-10
CV, %	15,43±6,66	3-10	SI	25,92±9,30	50-150

Таблица 4

Результаты спектрального анализа КИГ у студентов-спортсменов в момент психо-эмоционального стресса (n=13)

	мГц	M±m		норма	
		мс <sup>2</sup>	%	мс <sup>2</sup>	%
VLF	3-40	1004,31±330,17	36,36±4,98	524-1440	20-55
LF	40-150	969,69±299,44	31,47±2,62	381-1000	14-38
HF	150-400	1051,23±307,58	32,06±3,89	448-1550	17-60
TP	VLF, LF, HF	3024,92±880,48	1,00±0,00	1472-3686	
RP	Σ	6279,92±1255,07	2,49±0,20		
LF/HF		1,17±0,17		0,5-2,0	
IC		2,87±0,74		2-8	

Степень активности механизмов регуляции, выраженная в баллах, коррелировала с показателями КИП L меридиана легких ( $r=0,68$ ),  $\Delta$  R/L кровообращения ( $r=0,65$ ), L эпителиально-паренхиматозной дегенерации ( $r=0,62$ ),  $\Delta$  R/L тонкого кишечника ( $r= -0,64$ ). Симпатические импульсы активируют деятельность мозга, мобилизуют защитные реакции: процессы терморегуляции, механизмы свертывания крови, иммунные реакции. Возбуждение симпатической нервной системы - обязательное условие эмоционального напряжения, оно является также начальным звеном гормональных стрессорных реакций. Высокая активность симпатической системы (по данным КИГ) наблюдалась у лиц с низкими значениями ЭКП в КИП L TR ( $r= -0,64$ ). В то же время выявлена прямая зависимость состояния ЭКП в данной точке с активностью вазомоторного центра ( $r=0,70$ ). Низкая активность вазомоторного центра выявлена у студентов с высокими цифрами САД ( $r= -0,66$ ) и ДАД ( $r= -0,78$ ). Степень активности подкоркового сердечно-сосудистого центра имела положительные корреляции с ЭКП в КИП L толстого кишечника ( $r=0,62$ ) и R эпителиально-паренхиматозной дегенерации ( $r=0,62$ ). Высокие значения интегрального показателя ПАРС отмечены у лиц с низкой ЭКП точек R MC ( $r= -0,63$ ) и R меридиана аллергии ( $r= -0,61$ ).

Вегетативные сдвиги закономерно сопровождают все этапы поведения человека: формирования потребности, а затем и мотивации, организации и осуществления деятельности, эмоциональная оценка удовлетворения или неудовлетворения потребности [3]. Эмоционально-вегетативные связи выявлены у здоровых людей (конкретный их характер определяется эмоционально-личностным разнообразием, характером акцентуации практически здоровых людей) и при различных формах патологии.

Обращает на себя внимание, что наибольшее число статистически достоверных корреляций уровня САД, ДАД и показателей КИГ выявлено для КИП эндокринная система на левой кисти (n=12). Для КИП L кровообращения определено 3, для КИП R кровообращения и  $\Delta$  R/L кровообращения – по 2 достоверных

корреляции, для КИП R и L центральная и периферическая НС по 1 корреляции, а для  $\Delta$  R/L тонкий кишечник – 4 корреляции.

**Выводы.** Общая картина взаимодействия различных уровней физиологической регуляции в момент стресса у обследованных отражается в появлении корреляций АД и ЧСС, параметров КИГ с профилем ЭКП по Фоллю. Состояние ВНС на фоне стресса у данной группы студентов определяет состояние эндокринной системы. Психо-эмоциональные нагрузки приводят к дестабилизации энергетики важнейших функциональных систем организма и, в первую очередь, сердечно-сосудистой.

Одним из факторов патогенеза вегетативных надсегментарных расстройств у больных с невротическими синдромами и психовегетативными расстройствами является сглаживание функциональной межполушарной асимметрии, что подтверждается психологическими (индекс церебрального доминирования) и электрофизиологическими методами (компрессированный спектральный анализ, картированные ЭЭГ) [1]. Выявление большого числа взаимосвязей показателей КИГ со степенью асимметрии правой и левой ветвей меридианов кровообращения и тонкого кишечника служит доказательством целесообразности использования показателя асимметрии как диагностического критерия.

Наличие статистически достоверных корреляционных связей показателей ЭПД по Фоллю с данными кардиоинтервалографии, ЧСС и уровнем АД подтверждает целесообразность использования метода Фолля для исследования существа анализируемых процессов в различных областях физиологии и медицины.

Литература

1. Дерябин Д.Г. и др. // Валеология. – 2005. – №3. – С. 30–35.
2. Казин Э.М. и др. // Физиол. Человека. – 2002, Т. 28, №3. – С. 23–29.
3. Заболевания вегетативной нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991.
4. *Вариабельность* сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. – Изд-во АОЗТ Институт кардиологической техники, 2000.
5. Аникин В.В. и др. // Медико-биологические аспекты рефлексотерапии и оценки функциональных состояний: Сб. научн. трудов. – Калинин. – 1988. – С. 39–42.
6. Самохин А.В., Готовский Ю.В. Практическая электропунктура по методу Р. Фолля. – М.: ИМЕДИС, 1997. – 672 с.
7. Самосюк И.З. и др. // Киев: Здоров'я. – 1994. – С. 240.
8. Розанов А.Л. // Рефлексотерапия. – 2003. – №1. – С. 26–36.
9. Хуанди Нэй Цзин. Трактат желтого императора о внутреннем. // Пер. Б. Виногородского. – М.: ЧИТРА. – 2002. – С. 228.
10. Неун Ван Нги. Традиционная китайская медицина. Патогенез заболеваний. Диагностика. Терапия. // Редактирование. Комментарии С.А. Никитин. – ТЕХАРТ 1997. – С. 584.

MULTIPLE MONITORING PSUCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF STUDENTS DURING THE EXAMINATION SESSION ON THE BASIS OF SYSTEM ANALYSIS

YU.L. VENEVTSEVA, T.F. DYMNIKH, G.O. SAMSONOVA, A.KH. MEL'NIKOV, A.A. KHADARTSEV

Summary

The authors analyze correlation between changes of electroskin conductivity in acupunctur points (the method of R.Foull) and parameters of Heart Rate Variability in healthy volunteers.

**Key words:** psychophysiological state.

УДК 616.895.4-053

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОТИЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИИ

С.А. БОЖКО, И.А. КАРПОВА, К.Б. ПЕТУХОВ, Л.В. СМЕКАЛКИНА, С.А. ШЕВЦОВ\*

В последние годы отмечается устойчивый рост числа депрессивных состояний. Если учесть, что невротическая депрессия практически всегда отмечается при любых невротических состояниях [2–3, 6–7], то частота ее среди населения практически равна и даже превышает распространенность неврозов. Учитывая

\* Лаборатория по разработке и внедрению новых нелекарственных методов при каф. нелекарственных методов лечения и клинической физиологии ФДПОИ ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: (495) 246-96-76

же общую тенденцию роста невротической и аффективной патологии, выявляемость этого вида психопатологических расстройств с годами будет только расти [2–3, 7]. Депрессивные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических заболеваний у детей, подростков и взрослых. По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессией (в разных нозологических формах) страдают более 110 млн. человек в мире, 19–25% женщин и 7–12% мужчин хотя бы раз в жизни перенесли депрессивный эпизод; общая распространенность заболевания составляет 5% населения, среди пациентов общей практики – 33%, риск заболевания в течение жизни >19%. Существует мнение о наличии этого расстройства у каждого седьмого жителя планеты [6–7]. Рост числа депрессивных состояний обусловлен увеличением удельного веса именно неглубоких депрессий, в частности психогенных невротических форм [7].

Применяемые для лечения депрессий невротического уровня высокоэффективные синтетические антидепрессивные средства часто приходится отменять из-за опасных побочных эффектов, которые также требуют лечения. Поэтому комPLEMENTАРНЫЕ не лекарственные методы лечения, вследствие их особенностей [4–5, 8] и применение рефлексо- и психотерапии, имеющей выраженную анксиолитическую и антидепрессивную направленность, как часть комплексного лечения невротической депрессии, привлекает внимание врачей. Методы восстановительного лечения стрессогенных невротических депрессивных расстройств в последние годы изучаются очень активно в нашей стране и во всем мире [2, 4–5]. Сравнительная оценка эффективности комплексного применения психо- и рефлексотерапии и только стандартной рефлексотерапии при депрессивных расстройствах невротического уровня (ДРНУ) в связи с трудностью определения их границ, классификации и диагностики до сих пор остается дискуссионной, особенно в том аспекте, который связан с лечением и реабилитацией больных методами только восстановительной медицины [1, 5, 8].

**Цель исследования** – осуществление скрининга больных для отбора пациентов с расстройствами адаптации депрессивного спектра; проведение 4-недельного курса стандартной рефлексотерапии по установленной при невротической депрессии схеме; проведение 4-недельного курса стандартной рефлексотерапии одновременно с краткосрочной интегративной психотерапией по установленной схеме; оценка эффективности терапии с помощью стандартизованных психопатологических шкал.

**Методы исследования:** клиническое обследование с оценкой психического статуса на момент первичного осмотра и в динамике с использованием стандартизованных оценочных шкал: шкалы общего клинического впечатления (*Clinical global inventory, CGI*), шкалы оценки депрессии Гамильтона (*HAMD-21*), вопросника по депрессии Цунга, вопросника САН («самочувствие, активность, настроение»); обработка результатов с помощью современных методов медицинской статистики. Обработка полученных результатов проведена с использованием программы *Statistica for Windows (StatSoft, Inc., 1984-1999)* и *Microsoft Excel 97*. В ходе статистической обработки материала использован ряд стандартных методов; определение средних показателей, стандартного отклонения и степень достоверности различий между показателями определялась с помощью t-критерия Стьюдента и теста Вилкоксона.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 14 до 59 лет; клиническая выраженность симптомов депрессии, обозначаемых по отечественной классификации психических болезней как невротическая депрессия; соответствие состояния пациента перечисленным ниже диагнозам по МКБ-10: реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации F 43, расстройство адаптации, смешанная тревожная и депрессивная реакция F 43.22 и легкий депрессивный эпизод, без соматических симптомов F 32.00, с соматическими симптомами F 32.01; информированное согласие пациента на участие и соблюдение всех правил проведения исследования – обязательное обследование в установленном порядке в течение всего периода исследования и применение рефлексо- и психотерапии по установленной схеме. Критерии исключения больных из исследования: выраженные органические поражения ЦНС; умственная отсталость; явные соматические нарушения; злоупотребление психоактивными веществами.

Характеристика пациентов: для всех больных обращение к психиатру было первичным. Основными психопатологическими симптомами, которые предъявляли пациенты, были: раздражи-

тельность – 65 пациентов (100%); сниженное настроение – 65 (100%); беспокойство, тревога – 65 (100%); нарушения сна – 55 (84,6%); утомляемость – 54 (83,1%).

Распределение психопатологических диагнозов по международной классификации болезней (МКБ-10) отражено в табл. 1.

Таблица 1.

Диагнозы по МКБ-10

Диагнозы по МКБ-10	Число пациентов	Процент от общего числа
1. Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации F 43; расстройство адаптации, смешанная тревожная и депрессивная реакция F 43.22.	44	67,7
2. Легкий депрессивный эпизод, без соматических симптомов F 32.00, с соматическими симптомами F 32.01	21	32,3

Больные были разделены на 2 группы: основная (ОГ) – 34 пациента. Применение психотерапии одновременно со стандартной рефлексотерапией; контрольная (КГ) – 31 пациент. Использование только стандартной рефлексотерапии. Невротическая депрессия (по отечественной классификации) была представлена в двух психопатологических вариантах [7]: тревожная форма депрессии (66,2%), когда пациенты предъявляли жалобы на раздражительность, сниженный фон настроения, чувство внутреннего беспокойства и астено-тревожную форму (33,8%), когда гипотимия и тревога также обнаруживались, и к ним добавлялась повышенная утомляемость и сниженная работоспособность.

Больные с тенденцией к преобладанию соматических жалоб и симптомов (>3) в рамках депрессивных расстройств составили 27,7% (18 наблюдений), при этом женщин было 55 (83,1%), мужчин – 10 (16,9%), а их средний возраст составил 35±1,8 лет. Минимальная сумма баллов по шкале депрессии Гамильтона составляла 10 баллов, максимальная – 16, в среднем – 13, 2±2, 3. Депрессивные состояния в изученной выборке отличались незначительной продолжительностью – средняя продолжительность текущей невротической депрессии – 3, 3±1, 8 мес. У всех пациентов был также обнаружен различной степени тяжести синдром вегетативной дистонии с использованием стандартизованного опросника и шкалы Вейна А.М. – от субклинических форм и вплоть до диагноза нейроциркуляторной (вегетативно-сосудистой) дистонии сроком от 1 до 5 лет.

**Методика исследования.** Длительность исследования для 65 больных составила 28 дней. Каждого больного обследовали по шкале Гамильтона 3 раза: при включении в исследование, через 14 и 28 дней и по шкале общего клинического впечатления дважды: в начале и конце комплексной терапии. Терапия проводилась в период с апреля 2002 г. по май 2006 г. Рефлексотерапия проводилась по стандартным правилам акупунктуры. Курс лечения состоял из 10 сеансов иглоукалывания в специфические активные корпоральные точки. Акупунктурная рецептура составлялась с использованием стандартного комплекса точек, куда включались точки «общего действия», местно-сегментарные и отдаленные точки, обладающие специфическими показаниями к применению [1, 8]. Психокоррекционные мероприятия во всех наблюдениях были направлены на выявление структуры невротического конфликта и устранение чрезмерной фиксации на психотравмирующей ситуации и на формирование установки на лечение.

Исследование степени эффективности краткосрочной интегративной психотерапии проводилось в виде методов: когнитивно-поведенческой, суггестивной терапии, аутогенной тренировки [2–3, 5–6]. Когнитивно-бихевиоральная терапия применялась по А. Беку и А. Эллису в виде техник: выявления автоматических мыслей, проверки обоснованности автоматических мыслей, реатрибуции, оценки мастерства и удовольствия, формирования рационально-эмотивных образов. Суггестивную терапию использовали в формате техник косвенного внушения, нейролингвистического программирования и эриксоновского гипноза. Аутотренинг применялся в течение 4-х недель 2–4 (в среднем – 3,2±0,7) раза в день по 5–15 минут (в среднем – 12, 7±2, 4 минут). Применялась стандартная аутосуггестия, сенсорная репродукция,

Таблица 4

прогрессивная мышечная релаксация и дыхательная релаксация, а также сочетание этих техник аутотренинга. Эффективность терапии верифицировали статистически значимым различием между снижением общей суммы баллов по шкале депрессии Гамильтона (*HAMD-21*) в КГ и ОГ. Применялись также шкала общего клинического впечатления (*CGI*) и вопросник по депрессии Цунга. Статанализ вели с помощью критерия Стьюдента и программ *Statistica for Windows (StatSoft, Inc., 1984-1999)*.

**Результаты исследования.** Все исследуемые больные завершили полный курс лечения. В нашей работе были получены следующие данные, отраженные в табл. 2–4 и рис. 1 и 2.

Таблица 2

Динамика тревожно-депрессивных симптомов по шкале оценки депрессии Гамильтона в процессе лечения

Группы	В начале лечения (баллы, <i>HAMD-21</i> )	14 день терапии (баллы, <i>HAMD-21</i> )	28 день терапии (баллы, <i>HAMD-21</i> )
Основная	13,5	10,4	4,8
Контрольная	13,5	11,9	7,2*

\* – достоверные различия ( $p < 0,01$ )

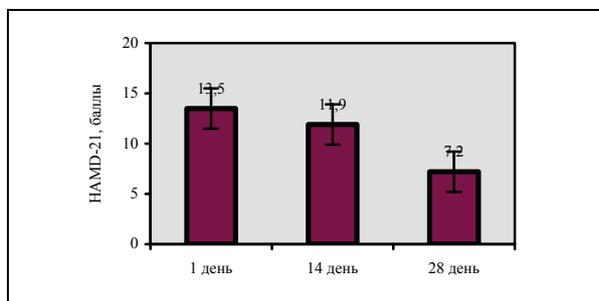


Рис. 1. Динамика среднего суммарного балла шкалы оценки депрессии Гамильтона (*HAMD-21*) с 1-й по 4-ю неделю в КГ (стандартная рефлексотерапия)

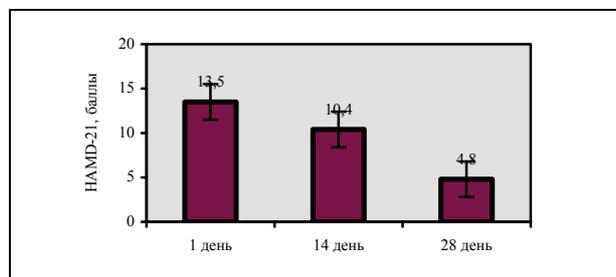


Рис. 2. Динамика среднего суммарного балла шкалы оценки депрессии Гамильтона (*HAMD-21*) с 1-й по 4-ю неделю в ОГ (стандартная рефлексотерапия и психотерапия)

На 28 день лечения выявились достоверные различия между группами по шкале оценки депрессии Гамильтона. Были получены также итоги сравнения двух групп по относительному (процентному) соотношению той или иной степени улучшения, отраженные в табл. 3 и 4. Ко 2-й неделе терапии достоверных различий между ОГ и КГ не было выявлено. Было умеренное и незначительное улучшение депрессивной симптоматики. Из-за легкой степени выраженности тревожной депрессии не наблюдались такие показатели *CGI*, как: «отсутствие улучшения» и побочные эффекты терапии – «умеренное и выраженное влияние на деятельность больного».

Таблица 3

Результаты лечения к 14-му дню, по шкале CGI

	Выраженное улучшение (01, 02 по <i>CGI</i> ) к 14 дню лечения (число пациентов, %)	Умеренное улучшение (05, 06 по <i>CGI</i> )	Незначит. улучшение (09, 10 по <i>CGI</i> )
ОГ	2 (3,1%)	14 (41,2%)	18 (52,9%)
КГ	0 (0%)	11 (35,5%)	20 (64,5%)

Результаты лечения к 28-му днюCGI

Группы	Выраженное улучшение (01, 02 по <i>CGI</i> ) к 28 дню лечения (число пациентов, %)	Умеренное улучшение (05, 06 по <i>CGI</i> )	Незначит. улучшение (09, 10 по <i>CGI</i> )
ОГ	25 (73,5%)*	9 (26,5%)	0 (0%)*
КГ	8 (25,8%)*	12 (38,7%)	11 (35,5%)*

\* – достоверные различия ( $p < 0,001$ )

К 4-й неделе терапии были выявлены достоверные различия в эффективности лечения между ОГ и КГ, кроме показателя «умеренного улучшения» депрессивной симптоматики. «Выраженное улучшение» наблюдалось у 73,5% пациентов в ОГ и только в 25,8% случаев в КГ. Особенно заметны были изменения в пунктах *HAMD-21*, регистрирующих диссомнические (бессонница, невыспанность) и аффективные (собственно гипотимические) симптомы. И, напротив, «незначительное улучшение» (пункты 09, 10 по *CGI*) выявилось у 35,5% пациентов в КГ, тогда как в ОГ больные с такой невыраженной динамикой терапии отсутствовали. Полученные данные коррелировали с результатами оперативной самооценки самочувствия, активности, настроения (САН) было характерно повышение всех показателей шкалы САН, но в большей степени – «самочувствия» и «настроения».

Результаты исследования свидетельствуют о достоверно большей эффективности стандартной рефлексотерапии в сочетании с краткосрочной интегративной психотерапией в ОГ по сравнению с КГ (только рефлексотерапия) при лечении депрессивных расстройств легкой степени (невротического уровня).

Нелекарственные методы лечения обладают хорошей переносимостью, минимумом побочных эффектов, доступностью с практической и финансовой точки зрения и могут быть использованы в практическом здравоохранении как средство повышения адаптивных возможностей человека для восстановления здоровья и достижения генетически детерминированной продолжительности жизни. Хорошая переносимость их позволяет рекомендовать при сопутствующей соматической патологии.

Литература

1. Агасаров Л.Г. // Рефлексотерапия. – 2004. – №1 (8). – С. 3.
2. Антропов Ю.Ф. Невротическая депрессия у детей и подростков. – М.: Медпрактика, 2001.
3. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Лечение детей с психосоматическими расстройствами. – М.: Речь, 2000.
4. Зилов В.Г. // Мат-лы XI Междун. симп. эколого-физиологические проблемы адаптации. – М., 2003. – С. 203–204.
5. Зилов В.Г., Шевцов С.А. // ВНМТ. – 2002. – №3. – С. 76–77.
6. Циркин С.Ю. Справочник по психологии и психиатрии детского и подросткового возраста. – СПб.: Питер, 2004.
7. Смугевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. – М.: МИА, 2001.
8. Шапкин В.И. Рефлексотерапия. – М.: Геотар-Мед, 2001

УДК 616-006; 618.14

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ РАКА МАТКИ С ГРУППАМИ КРОВИ У ЖЕНЩИН ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.С. ГОСТЕЕВА, В.А. ЖЕЛТИКОВ\*

Маркерами предрасположенности развития заболеваний могут выступать различные генетические, иммунные, морфологические и другие признаки, тесно ассоциирующиеся с нозологическими формами или их группами [3]. В ряде исследований [2] показано наличие ассоциаций групп крови систем АВО и резус с различными патологиями. Однако недостаточно изученными

\* Тульский государственный педуниверситет им. Л.Н. Толстого

остаются вопросы взаимосвязи групп крови с новообразованиями в репродуктивной сфере у женщин. Вместе с тем степень экспрессии многих факторов риска заболеваний обусловлена не только генетическими особенностями организма, но и экологическими условиями среды обитания [1]. В связи с этим мы провели анализ ассоциаций рака тела матки (РТМ) с группами крови систем АВО и резусом у женщин Тульской области. Опытным материалом были данные обследования 100 пациенток, страдающих РТМ и наблюдавшихся в Тульском областном онкологическом диспансере с 1999 по 2002 год. В обследуемый контингент включались истории болезни лиц, проживающих в разных районах Тульской области с диагнозом РТМ, подтвержденным результатами гистологического исследования биопсийного материала. Выборку больных разделили на 3 группы. 1-я группа – жители экологически неблагоприятных юго-восточных районов Тульской области (экозона «Юг» – 28 чел.). 2-я группа включала женщин из благополучных северо-западных районов области (экозона «Север» – 32 чел.). 3-я группа состояла из женщин урбанизированного центра – г. Тулы (экозона «Тула» – 40 чел.). Для возрастной градации использована общепринятая классификация возрастных периодов: 1-й период зрелого возраста (21–35 лет); 2-ой период зрелости (36–55 лет); пожилой возраст (55–74 года); старческий возраст (>74 лет). Выявление ассоциаций РТМ с группами крови осуществляли по методике Вульфа [2] и путем определения коэффициентов (К) относительного повышенного риска. Оценку достоверности различий по распределению иммунных фенотипов между категориями «больные» и «здоровые» проводили с помощью критерия Пирсона –  $\chi^2$ .

Изучение показало, что среди женщин, страдающих РТМ преобладали лица пожилого возраста. Сравнительно меньше доля пожилых, больных РТМ, была в экзоне «Юг» (57,14%), а 87,50% – в экзоне «Север». Средний возраст женщин, страдающих РТМ, в экзоне Тула составил 60,6±2,72 лет, в экзоне «Север» 62,4±3,04 лет и в экзоне «Юг» 58,6±2,34 лет. Достоверных различий по этому признаку у больных сравниваемых экзон не установлено. В то же время средний возраст больных с В(III) группой крови в экзоне «Север» (63,5±3,29 лет) оказался достоверно старше чем у больных с О(I) группой (56,5±1,94). А в экзоне «Юг» и в целом по области больные с АВ (IV) группой (средний возраст 53,0±0,0 лет) были достоверно моложе чем у больных с О (I) группой крови (58,8±2,45 лет; и 59,5±1,88 лет соответственно). В целом по области средний возраст больных РТМ с А(II) (58,3±2,44 лет) и В(III) (62,9±2,57 лет) группами крови был достоверно старше чем у больных с АВ(IV) группой (53,0±0,0 лет). РТМ у женщин, имеющих АВ(IV) группу крови, развивается по возрасту существенно раньше (в среднем на 7,2 лет), чем у женщин с другими группами системы АВО.

Было показано, что РТМ у женщин больше (P<0,001) ассоциировал с 0(I) группой по сравнению с А(II) и В(III) группами крови (табл.). При этом такая ассоциация была более выражена с В(III) группой крови по сравнению с А(II) группой (P<0,001). У женщин в экзоне «Тула» не было выявлено взаимосвязи РТМ с

нотью к развитию РТМ достоверно выше оказалась у женщин с 0(I) группой крови и тенденциозно выше у женщин, имеющих резус-положительную принадлежность. В экзоне «Север» достоверно выше ассоциация РТМ наблюдалась у женщин с В(III) группой, чем с 0(I) группой крови (P<0,05).

Тенденциозно больше ассоциация РТМ была у женщин с А(II), чем с 0(I) группой крови. Ассоциация РТМ в экзоне «Север» была тенденциозно выше у женщин с В (III) группой крови по сравнению с А(II) и достоверно выше с В (III) группой по сравнению с АВ (I V) группой (P<0,05). С АВ(I V) группой крови ассоциаций РТМ у женщин в экзоне «Север» не установлено. В этой экзоне достоверно выше была ассоциация РТМ с резус-положительным фенотипом (P<0,05). Из этого следует, что наиболее предрасположенными к развитию РТМ в экзоне «Север» являются женщины с В(III) группой крови, а также лица, имеющие резус-положительную принадлежность.

В экзоне «Юг» у женщин наблюдалась лишь тенденциозно большая ассоциация РТМ с 0(I) группой крови по сравнению с А(II), В(III) и АВ(IV) группами. Не было установлено достоверных различий в ассоциациях РТМ с А(II), В(III) и АВ(IV) группами крови. В экзоне «Юг» выявлена лишь тенденциозно больше ассоциация РТМ с резус-отрицательным фенотипом. В экзоне «Юг» у женщин отсутствует достоверно выраженная ассоциация РТМ с какой либо из групп крови систем АВО и резус-фактором.

В целом среди больных женщин Тульской области, страдающих РТМ, ассоциация этой патологии достоверно преобладала с 0(I) группой по сравнению с В(III), А(II) и АВ(IV) группами крови (P<0,01; P<0,05). Достоверно больше эта патология ассоциировалась у женщин с А(II) группой крови, чем с АВ(IV) группой (P<0,01). Также достоверно выше была такая ассоциация у женщин с В(III) группой крови по сравнению с А(II) и АВ(IV) группами. При этом наблюдалась лишь тенденциозно выше ассоциация названной патологии у женщин с резус-положительным фенотипом.

Формирование предрасположенности развития РТМ в большей степени характерно для женщин Тульской области, имеющих 0(I) или В(III) группы крови и резус-положительный фенотип. Не формируется такой предрасположенности у женщин с АВ(IV) группой крови. Однако для прогнозирования развития неоплазии у женщин необходимым является учет конкретных экологических условий среды обитания. В урбанизированном центре г. Туле преимущественная вероятность формирования предрасположенности к развитию РТМ имеется у женщин с 0(I) группой крови, а в экологически благополучной экзоне «Север» – с В(III) группой. В сравнительно неблагоприятной экзоне «Юг» такая предрасположенность практически равновероятна у женщин с любой группой крови систем АВО и резусом. В то же время в экзоне «Север» предрасположенность достоверно выше к развитию РТМ формируется у женщин, имеющих резус-положительную принадлежность. В экзоне «Тула» лишь тенденциозно выше такая предрасположенность формируется у резус-положительных, а в экзоне «Юг» – у резус-отрицательных фенотипов.

Таблица

Значения коэффициентов ассоциации РТМ с группами крови АВО и резус-фактором у женщин Тульской области

Сравниваемые группы крови	Экозона «Тула»		Экозона «Север»		Экозона «Юг»		Тульская область				
	К	P	К	P	К	P	К	P			
О/А	7.01	<0,001	А/О	1.57	>0,05	О/А	1.53	>0,05	О/А	1.95	<0,01
О/В	2.15	<0,001	В/О	2.49	<0,05	О/В	1.16	>0,05	О/В	1.10	<0,05
О/АВ	1:0	<0,001	О/АВ	1:0	>0,05	О/АВ	1.27	>0,05	О/АВ	5.14	<0,01
В/А	3.26	<0,01	В/А	1.59	>0,05	В/А	1.32	>0,05	В/А	1.96	<0,02
А/АВ	1:0	<0,01	А/АВ	1:0	>0,05	АВ/А	1.36	>0,05	А/АВ	2.64	<0,01
В/АВ	1:0	>0,05	В/АВ	1:0	<0,02	АВ/В	1.03	>0,05	В/АВ	4.64	<0,05
Rh/rh	1.50	>0,05	Rh/rh	1:0	<0,05	rh/Rh	2.01	>0,05	Rh/rh	1.65	>0,05

АВ(IV) группой крови. Изучение взаимосвязи этой патологии и с резусом принадлежности показало, что тенденциозно у женщин г. Тулы просматривается ассоциация РТМ с резус-положительным фенотипом. В экзоне «Тула» предрасположен-

ности к развитию РТМ достоверно выше оказалась у женщин с 0(I) группой крови и тенденциозно выше у женщин, имеющих резус-положительную принадлежность. В экзоне «Север» достоверно выше ассоциация РТМ наблюдалась у женщин с В(III) группой, чем с 0(I) группой крови (P<0,05). Тенденциозно больше ассоциация РТМ была у женщин с А(II), чем с 0(I) группой крови. Ассоциация РТМ в экзоне «Север» была тенденциозно выше у женщин с В (III) группой крови по сравнению с А(II) и достоверно выше с В (III) группой по сравнению с АВ (I V) группой (P<0,05). С АВ(I V) группой крови ассоциаций РТМ у женщин в экзоне «Север» не установлено. В этой экзоне достоверно выше была ассоциация РТМ с резус-положительным фенотипом (P<0,05). Из этого следует, что наиболее предрасположенными к развитию РТМ в экзоне «Север» являются женщины с В(III) группой крови, а также лица, имеющие резус-положительную принадлежность. В экзоне «Юг» у женщин наблюдалась лишь тенденциозно большая ассоциация РТМ с 0(I) группой крови по сравнению с А(II), В(III) и АВ(IV) группами. Не было установлено достоверных различий в ассоциациях РТМ с А(II), В(III) и АВ(IV) группами крови. В экзоне «Юг» выявлена лишь тенденциозно больше ассоциация РТМ с резус-отрицательным фенотипом. В экзоне «Юг» у женщин отсутствует достоверно выраженная ассоциация РТМ с какой либо из групп крови систем АВО и резус-фактором. В целом среди больных женщин Тульской области, страдающих РТМ, ассоциация этой патологии достоверно преобладала с 0(I) группой по сравнению с В(III), А(II) и АВ(IV) группами крови (P<0,01; P<0,05). Достоверно больше эта патология ассоциировалась у женщин с А(II) группой крови, чем с АВ(IV) группой (P<0,01). Также достоверно выше была такая ассоциация у женщин с В(III) группой крови по сравнению с А(II) и АВ(IV) группами. При этом наблюдалась лишь тенденциозно выше ассоциация названной патологии у женщин с резус-положительным фенотипом. Формирование предрасположенности развития РТМ в большей степени характерно для женщин Тульской области, имеющих 0(I) или В(III) группы крови и резус-положительный фенотип. Не формируется такой предрасположенности у женщин с АВ(IV) группой крови. Однако для прогнозирования развития неоплазии у женщин необходимым является учет конкретных экологических условий среды обитания. В урбанизированном центре г. Туле преимущественная вероятность формирования предрасположенности к развитию РТМ имеется у женщин с 0(I) группой крови, а в экологически благополучной экзоне «Север» – с В(III) группой. В сравнительно неблагоприятной экзоне «Юг» такая предрасположенность практически равновероятна у женщин с любой группой крови систем АВО и резусом. В то же время в экзоне «Север» предрасположенность достоверно выше к развитию РТМ формируется у женщин, имеющих резус-положительную принадлежность. В экзоне «Тула» лишь тенденциозно выше такая предрасположенность формируется у резус-положительных, а в экзоне «Юг» – у резус-отрицательных фенотипов. Сравнение данных возрастного развития РТМ и ассоциаций этой патологии с группами крови показало наличие некоторого противоречия, заключающегося в том, что, с одной стороны, была установлена популяционная устойчивость к развитию РТМ у женщин с АВ (IV) группой крови, определенная нами на основе отсутствия взаимосвязи этой патологии с названной группой. С другой – имело место более раннее развитие РТМ у женщин с АВ (IV) группой крови по сравнению с лицами, предрасположенными к этому заболеванию, то есть имеющими 0(I) или В(III) группы крови. Такое противоречие может быть объяснимо силой воздействия провоцирующих канцерогенных факторов, которые при значительной величине могут превосходить относительную устойчивость организма к развитию злокачественных новообразований, обусловленную

генетическими параметрами иммунного статуса, ассоциирующими с группами крови.

Развитие РТМ возможно у женщин Тульской области с различной групповой принадлежностью крови, однако в зависимости от постоянного места жительства и экологических условий среды обитания преимущественное формирование предрасположенности к этой патологии происходит у лиц с 0(I) или В(III) группами крови и резус-положительным фактором.

Полученные сведения имеют существенное значение для практического здравоохранения при разработке адресных мер профилактики злокачественных новообразований репродуктивной сферы у женщин Тульской области.

**Литература**

1. Агаджанян Н. А. и др. Экологические проблемы эпидемиологии. – М.: Просветитель, 2003. – 208 с.
2. Желтиков А.А. Экологическое состояние и заболеваемость населения Тульской области. – М.–Тула: Изд-во ТГПУ им. Л.Н. Толстого, 1999. – 91с.
3. Иткес А.В. и др. //Гистологическая наука в России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы: Тез. докл. Всерос. Конф. 22–24 окт. 2003. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – С. 31–33.

УДК 612.821

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СТРЕССА ПО ДАННЫМ ПСИХОФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДИК**

А.И. ВОРОТНИКОВА, Т.А. ЗАБРОДИНА, А.С. СОРОКИН\*

Несмотря на множество теоретических и экспериментальных работ, многозвеньевые механизмы стресс-реакций и особенности их течения не раскрыты до конца. Стремление описать эти реакции по состоянию эндокринных желез и по уровню гормонов в плазме крови не достигало цели, т.к. этот уровень динамически изменяется не только в соответствии с уровнем продукции гормонов, но и в связи с уровнем их потребления органами-мишенями. А если учесть, что наряду со стресс-реализующей в реакцию включается еще и многокомпонентная, до конца не изученная стресс-лимитирующая система, получение новых данных становится проблематичным. Мы избрали методику психофизического эксперимента, позволяющую по работе сенсорных систем и при учете внесенсорных факторов оценить реакцию с позиций целостного организма.

Нами обследованы 20 больных частного стоматологического кабинета г. Щекино. Отбор больных перед первичным приемом у стоматолога проводился психологом на основе признаков эмоционального стресса, вызванного предстоящим ожиданием и переживанием боли в результате стоматологического вмешательства. Эти же больные были обследованы по тем же методикам через 3 дня после окончания лечения. Тестирование проходило с помощью созданной нами и запатентованной методики [1] в компьютерном варианте. В качестве стимульного материала на экране в течение 5 с предъявляются два горизонтально ориентированных отрезка прямых, которые обследуемый должен различать по длине. В 1/2 случаев отрезки были одинаковой длины (пустые пробы), в половине различались на 10% (сигнальные пробы). Последовательность предъявления равных и неравных пар линий и их расположение на экране компьютера была произвольной. Исследование предшествовала 10-минутная тренировка.

Результаты исследования оценивались по следующим критериям: вероятность обнаружения (Роб), то есть неравенство линий по длине было обнаружено; вероятность ложной тревоги (Рлт), то есть принятия равных линий за неравные; обобщенный показатель чувствительности (d), характеризующий точность различения стимулов, рассчитываемый по таблицам на основе показателей Роб и Рлт; время реакции (Твр), то есть время, прошедшее от появления линии на экране до принятия испытуемым решения о длине линий; динамика критерия принятия решения (К), позволяющая оценить участие внесенсорных факторов в этом процессе. Расчет критерия ведется по формуле

$K = \frac{R_{лт}}{R_{проп}} + R_{лт}$ , учитывающей показатель ложной тревоги и показатель  $R_{проп}$ , то есть вероятность пропущенного сигнала в ситуации, когда ответа испытуемого на сигнал не было. Мы оценивали параметры процесса решения сенсорной задачи в опытной (перед лечением у стоматолога) и контрольной (после окончания лечения) сериях (табл. 1).

Таблица 1

**Психофизические показатели до и после лечения (усредненные данные n=20)**

До лечения					После лечения					ΔК
d	t	Роб	Рлт	К	d	t	Роб	Рлт	К	
1,54	1,68	0,8	0,24	0,59	1	1,19	0,8	0,14	0,41	0,18

Из табл. 1 видно, что среднее время реакции после лечения снизилось на 0,49 с. Эта динамика закономерно отражала эмоциональное состояние пациента до и после лечения у стоматолога. Различия по этому показателю статистически достоверны на 1% уровне значимости. Показатель К, обозначаемый как критерий принятия решения, также снижался. Уровень достоверности тот же. Значения показателя чувствительности d после лечения зубов возрастали. Эти различия тоже достоверны. На значения этого показателя оказывал влияние, в первую очередь, более высокий показатель вероятности ложной тревоги в состоянии эмоционального напряжения, в то время как вероятность обнаружения осталась практически на одном уровне до и после лечения зубов.

При более детальном анализе динамики обобщенного показателя чувствительности d можно выделить три группы испытуемых. В наибольшей группе – 12 испытуемых – под влиянием стресса увеличивается вероятность ложной тревоги, вероятность обнаружения не меняется и соответственно обобщенный показатель чувствительности d снижается (табл. 2). Во второй группе 4 испытуемых – под влиянием стресса обобщенный показатель чувствительности не только не снижается, а возрастает за счет значительного увеличения вероятности обнаружения, даже несмотря на некоторый подъем вероятности ложной тревоги.

Третья группа – 4 испытуемых – обнаружили в условиях

Таблица 2

**Внутригрупповая динамика психофизических показателей до и после лечения**

	До лечения					После лечения					ΔК
	d	t	Роб	Рлт	К	d	t	Роб	Рлт	К	
Гр.1 n=12	1,72	1,68	0,82	0,21	0,55	2,22	1,19	0,81	0,09	0,32	0,23
Гр.2 n=4	2,02	1,64	0,89	0,20	0,62	1,84	1,21	0,79	0,15	0,41	0,21
Гр.3 n=4	0,69	1,71	0,63	0,36	0,50	1,68	1,13	0,85	0,26	0,63	0,13

стресса снижение вероятности обнаружения и рост вероятности ложной тревоги, что привело к резкому снижению обобщенного показателя чувствительности d. Таким образом, подавляющее большинство испытуемых (60%) в данной произвольной выборке характеризовалось средней стрессоустойчивостью. Оставшиеся две равные группы (по 20% испытуемых в каждой) характеризовались высокой и низкой стрессоустойчивостью.

Эти особенности стрессорной реакции надо учитывать при профессиональном отборе на те работы, осуществление которых связано с эмоциональным напряжением. В медицинском аспекте стресс-реакция отражает конституциональные особенности человека, является индикатором типов реагирования и позволяет прогнозировать круг болезней, развитие которых наиболее вероятно при данном типе реакции. Этот вопрос освещался нами в работах [2–4]. В рамках этого исследования следует отметить, что группа 1 соответствует псорическому типу реагирования с его повышенной ложной тревогой и недостаточной силой реакции. Группа 2, характеризующаяся мобилизацией ресурсов, – это сикотический тип реагирования, избыточный в своей основе при развитии любой патологии. Группа 3 характеризуется разрушительными тенденциями лютического типа реагирования с резким падением чувствительности в ответ на действие раздражителя. На подобное же распределение типов реагирования в условиях патологии обратил внимание Ф.С. Ганеман [[5], который отметил преобладание псорического типа реагирования среди обращающихся больных. Эмоциональный стресс увеличивает

\* ТГПУ

время решения задачи различения, существенно изменяет характеристики чувствительности и критерии принятия решений.

Психофизический подход позволяет объективно измерять и точно оценивать степень воздействия на человека стресс-фактора, дает возможность определять конституциональный тип и предрасположенность к определенному кругу болезней.

**Литература**

1. Патент на изобретение № 2185776 / Способ определения лекарственных средств для лечения пациента.– 2002 / Сорокин А.С., Забродина Т.А.
2. Забродина Т.А., Сорокин А.С. Применение методик психофизики и функциональной психологии для диагностики конституционального типа в гомеопатии / В кн.: Сб. науч. трудов препод. и аспирантов ТГПУ.– 2004.– С.52–54.
3. Ульзибат В.Б., Сорокин А.С. // Экология человека.– 1996.– №1.– С.39–41.
4. Сорокин А.С., Забродина Т.А. // Человек в социальном мире.– 2000, вып.2.– С.63–64.
5. Ганеман Ф.С. Органон врачебного искусства.– М.:Атлас, 1992.– 230 с.

УДК: 611-018.1:618.19-006.6

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИБРОНХИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ**

Ф.М. БАСИЕВА, Т.Т. БЕРЕЗОВ, М.Э. ДЗОДЗИКОВА, Г.З. ЛЕГКОЕВ, К.Д. САЛБИЕВ, Л.А. СУАНОВА, И.П. ТОМАЕВ, А.В. ТУРИЕВ\*

По данным ВОЗ, ежегодно на планете раком легкого (РЛ) болеет более 1 млн. человек, из них в России более 60 тысяч. Болезнь чаще поражает мужчин, чем женщин (летальность 34% и 22% соответственно) [16–17], но в связи с резким ростом числа курильщиков в последние годы быстро растет заболеваемость РЛ и среди женщин. Известно около 20 различных видов опухолей легких, но чаще всего регистрируются: аденокарцинома, плоскоклеточный и мелкоклеточный РЛ [1–3].

Несмотря на значительный прогресс уточняющей диагностики, онкологи в настоящее время не располагают достаточно эффективными средствами своевременного выявления РЛ на ранней стадии развития процесса [4–5]. Уровень диагностики злокачественных новообразований легких недостаточно высок: в сроки до 3 месяцев опухоль выявляется только в 10% случаев, в 70% – в сроки свыше года. Практически у 2/3 первично выявленных больных – в 60% диагностируется РЛ III и IV стадий. В течение первого года умирают 70–80% больных, лишь 10% больных РЛ имеют шанс прожить более 5 лет [8].

В РСО-Алании на протяжении многих лет ежегодно впервые выявляется 150–180 случаев больных РЛ. Несмотря на то, что в последние десятилетия в клиническую практику широко внедрялись новые методы исследования, проблема своевременной диагностики остается не менее острой, чем 50 лет назад. Неуклонный рост заболеваемости и смертности от РЛ [13, 17] диктует необходимость поиска новых методов диагностики этого тяжелого заболевания. Особенную актуальность в этой связи приобретает топическая и морфологическая диагностика РЛ.

**Цель** исследования – изучить возможности оптимизации диагностики перибронхиальных опухолей легких.

**Материалы и методы исследования.** С 2001 по 2005 гг. в республиканском онкологическом диспансере (РОД) с диагностической целью было выполнено 1892 фибробронхоскопии (ФБС). Биопсия производилась из опухоли, стенок и области стеноза бронха на аппарате FB-18P Pentax.

Для цитологического исследования содержимого мелких бронхов и альвеол производили бронхоальвеолярные смывы (БАС), используя 40–100 мл физиологического раствора. Мазки лаважной жидкости, окрашенные по Романовскому – Гимзе и Циль – Нильсону, исследовали на атипические клетки (АК) и на микобактерии туберкулеза (МБТ).

Таблица 1

**Информативность цитоморфологических исследований при фибробронхоскопиях**

Года	ФБС	Кол-во биопсий		Кол-во мазков		БАС			
		Абс.	%	Абс.	%	АК		МБТ	
						Абс.	%	Абс.	%
2001	321	159	49,5	246	76,7	-	-	-	-
2002	370	151	40,8	280	76,7	40	10,8	106	28,6
2003	311	132	42,4	156	50,2	159	51,1	170	54,7
2004	414	172	41,5	197	47,6	259	62,6	247	59,7
2005	476	196	41,1	230	48,3	306	64,2	290	60,9
Всего	1892	810	42,8	879	46,4	764	40,3	813	42,9

Для гистологического изучения биоптаты помещали в холодный 10% нейтральный раствор формалина, обезжировали в спиртах, хлороформе и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином.

**Результаты.** Информативный биопсийный материал был получен в 43%, а мазки-отпечатки – в 62%, БАС на АК – в 42% и на МБТ – в 48% случаев. Исследование лаважной жидкости на МБТ (до 60% всех ФБС) позволило морфологически диагностировать туберкулезное поражение легких у 6% обследованных.

При ФБС нами выявлено 410 случаев РЛ. Из них центральный РЛ выявили в 72% (295 больных), периферический РЛ с централизацией – в 28% случаев (115 больных), в 92% случаев РЛ верифицирован цитоморфологически (табл.1–2).

Таблица 2

**Морфологическая верификация рака легкого при ФБС у больных обоего пола**

Годы	Выявлен. РЛ	Морфологическая верификация		Мужчины		Женщины	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2001	79	72	91,2	67	84,8	12	15,1
2002	79	75	94,9	74	93,6	5	6,3
2003	73	67	91,8	67	91,7	6	8,2
2004	94	85	90,4	83	88,2	11	11,7
2005	85	78	91,7	76	89,4	9	10,5
Всего	410	377	91,9	367	89,5	43	10,5

Среди больных с диагнозом центральный РЛ: мужчин – 367 чел. (89,5%), женщин – 43 (10,5%). При этом женщины болеют РЛ в более раннем возрасте, чем мужчины. По возрастному составу – 319 больных (77,8%) приходится на возраст 40–70 лет, 7 больных (1,7%) были моложе 30 лет и 69 больных (16,8%) старше 70 лет, 69% женщин были в возрасте до 60 лет, а 7 больных были моложе 30 лет (табл.3).

Таблица 3

**Возрастные категории больных раком легкого**

Возраст (лет)	Количество	%
до 30	7	1,7
31–40	15	3,6
41–50	99	24,1
51–60	118	28,7
61–70	102	24,8
старше 70	69	16,8
Всего	410	100

389 (95%) обследованных были работниками промышленных предприятий. У 192 (46,8%) мужчин и 24 (5,8%) женщин диагностирован РЛ с перибронхиальным ростом. Правое легкое поражено в 62% случаев у мужчин и 65% у женщин. В 8% случаев опухоль локализовалась в главном бронхе, в 9% – в промежуточном, в 41% – в верхнедолевом бронхе (в/д), в 11% – среднедолевом (с/д), в 31% – в нижнедолевом бронхе (н/д). В левом легком опухоль имела в 10% случаев в главном бронхе, в 52% – в верхнедолевом, в 38% – в нижнедолевом бронхе (табл.4).

По гистологическому типу опухолей – в 64% случаев выявлен плоскоклеточный рак, в 14% – аденокарцинома, в 9% – мелкоклеточный рак, в 6% – крупноклеточный рак, в 2% – карциноид, в 5% случаев – другие формы РЛ (рис.1).

\* 362049, РСО-А, г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40, Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Таблица 4

Локализации опухолей в легких

Легкое	Главный	Промежуточный	в/д	с/д	н/д	всего всего	
						Абс.	%
Правое	8%	9%	41%	11%	31%	254	62
Левое	10%	—	52%	—	38%	156	38

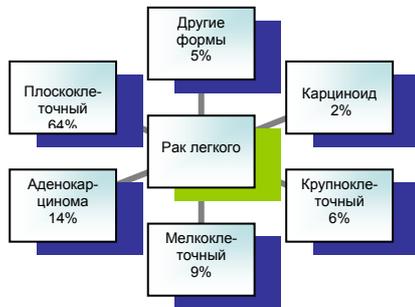


Рис. 1. Гистологические типы рака легкого в РСО-Алании

Впервые злокачественные поражения бронхов эндоскопически диагностировали 100 лет назад Schrotter, (1907), Karrenstein (1908). С тех пор эндоскопическая семиотика РЛ детально изучена и описана [6–7]. Более чем в 40% случаев взятие биопсии при ФБС не представляло труда. Это случаи, когда был выражен эндобронхиальный компонент при поражении бронхов 2–5-го порядка. При этом у 66% мужчин и 70% женщин были выявлены опухоли со смешанным либо перибронхиальным ростом. Эндобронхиальный рост РЛ выявлен в 33% случаев, перибронхиальный – в 24%, смешанный – в 43% случаев (рис.2).

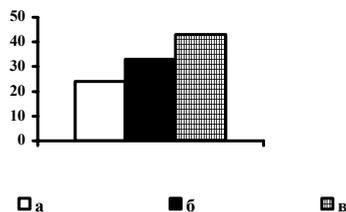


Рис. 2. Виды роста опухолей. По оси абсцисс: частота случаев (%); по оси ординат: тип роста опухоли а – перибронхиальный, б – эндобронхиальный, в – смешанный

Основные трудности ФБС-диагностики были в ситуациях, обусловленных рентгегенегативным РЛ, перибронхиальным поражением бронхов 3–5-го порядка, плевритом [2–3]. При рентгегенегативном РЛ основным показанием к ФБС являлся кашель или осиплость голоса [5, 9, 11]. Приводим случай из наших собственных наблюдений: больной Базров И.Г., 1950 года рождения, житель города Владикавказ, обратился к оториноларингологу с жалобами на осиплость голоса. Пациент был направлен на фиброларингоскопию в РОД, произведена ФБС при которой установлен паралич правой половины гортани (рис.3.а). Выявлены изменения в правом бронхиальном дереве – выраженное асимметричное расширение бифуркации (рис.3б), расширение всех междольчатых и сегментарных шпор, сужение просвета главного, промежуточного, всех долевых и сегментарных бронхов справа за счет перибронхиального компонента. Эндоскопическое заключение: перибронхиальный рак правого бронхиального дерева, метастазы в бифуркационные и бронхопульмональные лимфоузлы справа.

Визуальная диагностика была основана на оценке косвенных признаков первичной опухоли и метастазов: высокой кровоточивости при инструментальной пальпации и биопсии (87%), утолщении слизистой оболочки, её разрыхленности, фрагментированности при взятии биопсии (69%), деформации и стеноза просвета бронха (46%), ограничении дыхательной подвижности бронха (37%), гиперемии слизистой (24%). При повторном исследовании ФБС удалось гистологически и цитологически под-

твердить наличие низкодифференцированной аденокарциномы. По рентгеновским снимкам легких и компьютерной томографии данный диагноз не был установлен. ФБС явилась единственным методом, с помощью которого установлен диагноз и получено его морфологическое подтверждение.

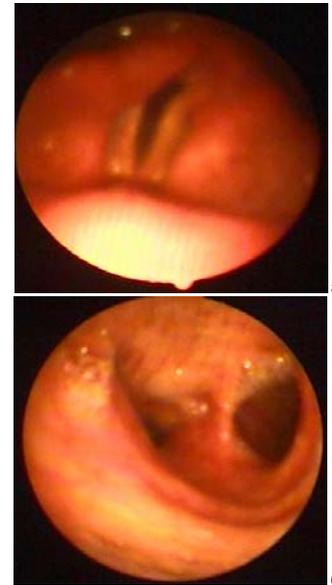


Рис. 3. а – паралич правой половины гортани; б – метастазы в бифуркационные лимфоузлы

При опухолях, локализованных в бронхах 3–5-го порядка, по одним визуальным критериям установить диагноз РЛ сложно [15, 19]. В 38% случаев (123 больных) для взятия биопсии при визуализации перибронхиального сужения бронха без наличия дополнительной ткани использовали модифицированную нами методику бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), которая позволяет оценить эластичные свойства бронха в патологически измененном участке и произвести взятие материала на цитоморфологические исследования дистальной области стеноза (рис.4).

Более чем в 70% случаев исследований, при подозрении на перибронхиальный РЛ, нами был применен БАЛ с цитологическим исследованием лаважной жидкости. В 17% случаев цитогаммы свидетельствовали о злокачественном процессе. При ирригации физиологического раствора в стенозированный бронх пораженного сегмента в 67% случаев высокоспецифичным было удерживание жидкости в просвете бронха, что нас ориентировало на более детальное обследование данного участка.

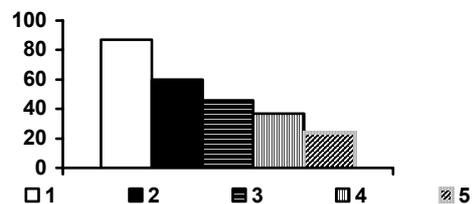


Рис. 4. Эндоскопические признаки рака легкого

По оси абсцисс: частота встречаемости (%); по оси ординат: признаки изменений в бронхах: 1 – повышенная контактная кровоточивость, 2 – утолщение и фрагментируемость слизистой, 3 – деформация бронха, 4 – ограничение подвижности, 5 – гиперемия

В процессе дифференциальной диагностики у 15 больных (5,6%) с помощью ФБС и БАЛ удалось исключить диагноз РЛ, который был установлен рентгенологически, эндоскопически в лечебных учреждениях общей лечебной сети, где obturating body of bronchus incorrectly was taken for a tumor. В этих случаях с помощью программированного лечебного лаважа и системной противовоспалительной терапии удавалось ликвидировать гнойный процесс и в последующем извлечь инородное тело [6, 7]. Эффективность применяемых модифицированных принципов эндоскопической, цитоморфологической диагностики

трудновизуализируемых и рентгеннегативных опухолей легких хорошо иллюстрирует ежегодная сводная статистика о состоянии онкологической помощи населению России и РСО-Алании (рис.5) в периоды до и после организации службы бронхоскопической и цитоморфологической диагностики на базе эндоскопического отделения РОД, централизованной цитологической лаборатории и республиканского патологоанатомического бюро.

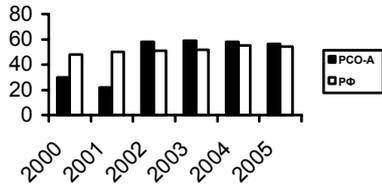


Рис. 5. Морфологическое подтверждения диагноза. По оси абсцисс: частота верификации (%), по оси ординат: анализируемые годы

Ситуация в РСО-Алании такова, что в последние годы процент активно выявленных больных РЛ крайне низок, он в 6 раз ниже, чем в целом по РФ (3% против 18–20% соответственно) [8,12, 18], что отражает низкую эффективность работы врачей. Этот факт может быть связан с недостаточным оснащением диагностических кабинетов и рядом причин экономического характера [17]. В то же время, процент морфологически верифицированных диагнозов РЛ в республике возрос более чем в 2 раза: в 1999 г. – 23,2%, в 2005 г. – 56,5%, что превосходит этот показатель по РФ (52%) [19]. Этот факт не мог не отразиться на улучшении показателя летальности на 1-м году с момента установления диагноза (рис.6). В 2000 году в РСО-Алании этот показатель 46% (по РФ 58%) и имеет стойкую тенденцию к снижению, в 2005 году по РСО-А – 35,1%, по РФ – 54,7%..

Внедрение современных принципов организации онкологической помощи больным РЛ и оптимизация технических приемов диагностики опухолей легких с перибронхиальным ростом в РОД позволило увеличить процент морфологической верификации диагноза до 56,5% (2005 г.) случаев и снизить одногодичную летальность до 35,1%(2005 г.). Рак легкого и, в частности, его немелкоклеточный вариант, является основной причиной смерти от злокачественных новообразований [4, 10, 14]. У подавляющего большинства пациентов болезнь диагностируется на поздних стадиях, когда выполнение радикальной операции уже невозможно, а современные лучевая терапия и химиотерапия имеют лишь паллиативное значение [12, 18].

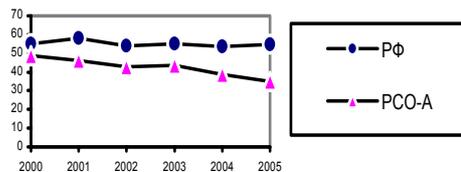


Рис. 6. Летальность на 1-ом году с момента установления диагноза РЛ. По оси абсцисс: летальность (%). По оси ординат: анализируемые годы

Программы ранней диагностики РЛ, включающие выполнение ежегодной рентгенографии грудной клетки и цитологического исследования мокроты, позволили увеличить долю больных с ранними стадиями заболевания, а широкое применение фибробронхоскопии повысило морфологическую верификацию диагноза, что привело к более раннему назначению специального лечения и улучшило отдаленные результаты лечения.

**Выводы:** Фибробронхоскопия является одним из основных методов диагностики РЛ с цитоморфологическим подтверждением диагноза. Выработанные стандарты подхода к диагностике РЛ в РОД позволили увеличить процент морфологической верификации диагноза до 56,5 %, что превосходит среднероссийский показатель 52%(2005 г.) и снизить одногодичную летальность до 31,5%, что ниже среднефедеративного показателя 54,7% (2005 г.). Использование программ ранней диагностики РЛ обязательно должны включать в себя проведение фибробронхоскопии и БАЛ при наличии у больного жалоб на бронхолегочную систему. В 70% случаев трудности эндоскопической диагностики центрального РЛ обусловлены перибронхиальным ростом опухоли. При РЛ с перибронхиальным поражением бронхов 3–5-го порядка основное диагностическое значение имеют эндоскопические

косвенные признаки опухоли, такие как повышенная кровоточивость слизистой (87%); утолщение, разрыхленность, фрагментированность слизистой при биопсии (69%), ограничение дыхательной подвижности бронха и ригидность стенки бронха (37%), гиперемия слизистой с патологическим сосудистым рисунком (24%). Применение модифицированной методики БАЛ повысило эффективность цитоморфологической диагностики центрального РЛ с преобладанием перибронхиального компонента до 95 %.

Литература

1. Бакулин М. П., Потапова И. А. // Мед. консультация.– 1995.– №3.– С.37–40.
2. Барчук А. С. и др. // Вопр. онкол.–1997.– № 1.– С.15–21.
3. Брамбилий Е. и др. // Пульмонолог.– 2004.– №6.– С.11–20.
4. Гончаров Ю. Н. // Клини. медицина.– 1994.– № 1.– С.61.
5. Герасин В.А. и др. // Вест. хир.– 1983.– № 6.– С.23–26.
6. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. // Тер. архив.– 1990.– Т.62, № 10.– С.58–63.
7. Лукомский Г.И. и др. Бронхопульмонология.– М.: Медицина.– 1982.– 399с.
8. Мерабишвили В.М, Дятченко О.Т. // Практи. онкол.– 2000.– №3.– С.3–7.
9. Орлов С.В. // Практи. онкол.– 2000.– №3.– С.8–16.
10. Орлов А.А. и др. // Клини. медицина.– 1997.– № 1.– С.50.
11. Старинский В.В. и др. // Рос. онкол. ж.– 2002.– №3.– С.39–44.
12. Садовников А.А. и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хир.– 2002.– №5.– С.53–59.
13. Таллинский А. П. Бахлаев И. Е. Причины поздней диагностики рака легкого: Тез. 4-го нац. конгр. по болезням органов дыхания.– М.– 1994.– С.908.
14. Трахтенберг А.Х. и др. // Российский онкологический журнал.– 2002.– №4.– С.4–10.
15. Федченко Г.Г. и др. // Пульмонолог.– 2004.– № 6.– С.49–54.
16. Харченко В. П., Кузьмин И. В. Рак легкого: Рук-во для врачей.– М.: Медицина.– 1994.– С.480
17. Чисов В.И. и др. // Рос. онкол. ж.– 2002.– №2.– С.43–45.
18. Чисов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2003 г.– М.– 2006.– С.248
19. Чучалин А.Г. и др. Пневмония.– М, 2006.– 462 с.

OPPORTUNITIES OF DIAGNOSTICS PERIBRONXIALNUX TUMOURS EASY.

F.M.BASIEVA, T.T.BERYOZOV, M.A. DZODZIKOVA, G.Z. LEKOEV, K.D. SALBIYEV, L.A.SUANOVA, I.P.TOMAEV, A.V. TURIEV

Summary

It was examined 1892 patients by method of fibrobronchoscopy during 5 years. It is revealed 410 malignant cancer easy. For improvement of verification of the diagnosis of a cancer easy the modified technique for bronchoalveolar lavag (BAL) is used and the complex diagnostic approach is produced in fibrobronchoscopy, that has allowed to increase the interest of morphological the verification of a cancer easy, and it has in turn affected the reduction of parameters one-year death rates in RSO-Alania

**Keywords:** cancer, fibrobronchoscopia, guidelines

УДК 616.1246-007.253

ПОКАЗАТЕЛИ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ РОЖЕЙ

А.В.АХОХОВА, Б.С.НАГОЕВ\*

Малоновый диальдегид (МДА) – вторичный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ), накапливающийся в крови при синдроме интоксикации и сопровождающий многие заболевания, в том числе и рожу. Но при достаточно высоком содержании антиоксидантов в организме образуется лишь небольшое количество продуктов свободно-радикального окисления (СРО), участвующих в регуляции многих физиологических процессов, в т.ч. клеточного деления, ионного транспорта, обновления мембран клеток, в биосинтезе гормонов, простагландинов, в осуществлении окислительного фосфорилирования [3]. Уменьшение же содержания антиоксидантов в тканях (уменьшение антиоксидантной защиты организма – АОЗ) ведет к тому, что продукты ПОЛ начинают производить вместо физиологического патологиче-

\* Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик

Таблица 3

Показатели содержания МДА в плазме крови в зависимости от клинической формы

Группа обследованных	Период	n	Xmin-Xmax	X±m	P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Здоровые	-	30	0,4-1,9	1,2±0,07	-	-	-
Эритематозная форма	I	34	2,2-3,0	1,7±0,15	<0,001	-	<0,05
	II	21	1,9-2,0	1,3±0,25	>0,05	>0,05	<0,05
Эритематозно-буллезная форма	I	13	3,2-3,7	2,8±0,07	<0,001	<0,001	
	II	5	2,5-2,8	2,4±0,06	<0,001	<0,001	
	III	7	2,0-2,2	1,3±0,09	>0,05		
Эритематозно-геморрагическая форма	I	23	3,2-3,7	3,7±0,05	<0,001	-	<0,05
	II	12	2,8-3,0	2,9±0,08	<0,001	<0,001	<0,05
	III	8	1,9-2,2	2,0±0,04	<0,001	<0,001	<0,05

Примечание: P<sub>2</sub> – достоверность различия к эритематозной форме

ческий эффект. Роль активации процессов СРО липидов у больных рецидивирующей розой не вызывает сомнения. Именно состояние системы АОЗ организма определяет течение и прогноз заболевания. Определение в плазме крови содержание продуктов ПОЛ, показателей АОЗ организма принято для диагностики липоперекисной патологии и оценки эффективности лечения. Однако нет информации о ПОЛ и АОЗ крови у больных розой.

**Цель работы** – изучение показателей СРО и АОЗ у больных рецидивирующей розой в зависимости от периода, степени тяжести и характера течения патологического процесса.

**Материалы и методы.** МДА определяли по [5] в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), и потому он является основным компонентом группы ТБК-активных веществ. Рост уровня последних, в т.ч. и МДА, в сыворотке крови являясь отражением процессов ПОЛ, служит неспецифическим маркером широкого ряда патологических состояний.

Под наблюдением находилось 107 больных рецидивирующей розой различной локализации. У большинства заболевание протекало в эритематозной форме (82), у 15 – эритематозно-геморрагической, у 10 – эритематозно-буллезной. Причем у большинства больных воспалительный процесс локализовался на нижних конечностях (83), у 22 – на коже лица и головы, у 2 – на верхней конечности. У всех наблюдавшихся была рецидивирующая форма розги. Из них у 16 человек заболевание протекало в легкой форме, у 85 – в средне-тяжелой, у 6 – в тяжелой. Кровь больных обследовали в периоде разгара заболевания, угасания клинических симптомов, ранней и поздней реконвалесценции.

Таблица 1

Показатели содержания МДА в плазме крови в зависимости периода заболевания

Обследуемые	n	X±m	Xmin-Xmax	P	P <sub>1</sub>
Здоровые	30	1,2±0,07	0,4-1,9	-	-
Разгар	98	3,7±0,13	0,5-3,7	<0,001	-
Угасание	100	2,3±0,09	1,9-3,6	<0,001	<0,001
Ранняя реконвалесценция	85	1,5±0,09	1,9-2,4	>0,05	<0,001
Поздняя реконвалесценция	32	1,3±0,07	0,6-2,3	<0,01	<0,001

Примечание: здесь и в табл. 2: 3 – здоровые; P – достоверность различий по отношению к здоровым; P<sub>1</sub> – достоверность различия по отношению к предыдущему периоду

Таблица 2

Показатели содержания МДА в плазме крови в зависимости от степени тяжести

		n	Xmin-Xmax	X±m	P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Здоровые	-	30	0,4-1,9	1,2±0,07	-	-	-
Легкая форма	I	7	1,9-2,5	1,9±0,16	<0,001	-	<0,001
	II	5	2,2-2,5	1,4±0,23	>0,05	>0,05	<0,001
	III	-	2,0-2,3	-	-	-	>0,05
Средняя тяжесть	I	30	2,8-3,6	3,1±0,08	<0,001	-	-
	II	25	2,5-3,0	2,3±0,05	<0,001	<0,001	-
	III	21	2,0-2,2	1,5±0,09	>0,05	<0,001	-
	IV	6	1,9-2,0	-	-	-	-
Тяжелая форма	I	5	2,9-3,7	4,1±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
	II	5	3,2-3,6	3,14±0,13	<0,001	<0,001	<0,001
	III	5	2,0-2,4	2,3±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
	IV	3	1,1-2,3	-	-	-	-

Примечание: P<sub>2</sub> – достоверное различие по отношению к среднетяжелой форме

**Результаты.** Установлен закономерный рост содержания МДА в плазме крови с максимальным значением в период разгара заболевания, более выраженное – при тяжелом течении заболевания и сопутствующей патологии. В период угасания клинических симптомов при положительной динамике заболевания идет достоверное снижение уровня МДА. Уровень изучаемого показателя возвращался к норме в период ранней реконвалесценции при легкой степени и оставался достоверно выше нормы при средне- и тяжелой степени, что говорит о незавершенности патологического процесса. При поздней реконвалесценции уровень МДА возвращался к норме, за исключением случаев с тяжелой сопутствующей патологией и осложнениями (табл. 1).

Литература

1. Брик Н.И. // Инфекции и антимикробная терапия.– 2001.– №2.– С.42–45.
2. Белов Б.С. Современные аспекты а-стрептококковых инфекций // Ж. докзат. медицины для практ. врачей. Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т.3. – №4.
3. Маржехова М.Ю., Иванова М.Р. О значении изучения малонового диальдегида в оценке перекисного окисления липидов: Уч. пособ.– Нальчик: КБГУ, 2002. – 30 с.
4. Покровский В.К., Малеев В.В.// Эпид. и инф.болезни.– 1999.– №2.– С.17–20.
5. Ushiana.M., Michara.M.// J. Immunol.–1983.– Vol. 130.– P.17–74.

УДК 616.718./6-616Ю74-001.5-089.84

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННОЙ РЕАКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЕДИНИЦ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

М.С. САЙФУТДИНОВ\*

Исследования [1] позволили сформулировать представление о неспецифической адаптивной реакции сенсомоторной системы человека на воздействие длительного дозированного растяжения тканей удлиняемой конечности [2], составляющими элементами которой являются изменения в соматосенсорном анализаторе [1–5] и центральное охранительное торможение мотонейронных пулов, управляющих мышцами нижних конечностей [6–7], что проявляется в снижении электромиограммы (ЭМГ) при попытке их максимального произвольного напряжения. Динамика амплитудно-частотных характеристик (АЧХ) ЭМГ в разные сроки [8] показала неоднородность ЭМГ-паттернов, отводимых от мышц удлиняемого сегмента конечности.

**Цель работы** – разработка классификации ЭМГ-паттернов мышц нижних конечностей в условиях дистракционного остеосинте-

\* РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» им. ак. Г.А. Илизарова

за и оценка на её основе электрофизиологических коррелятов адаптационной реакции двигательных единиц на воздействие длительного дозированного растяжения тканей удлиняемой конечности.

Таблица 1

Распределение паттернов ЭМГ при максимальном произвольном напряжении в зависимости от их конфигурации и АЧХ

Амплитудные диапазоны ЭМГ	Атипичная ЭМГ	Редукционная ЭМГ	Интерференционная ЭМГ			
			частотные диапазоны			
			f < 100 к/с	100 к/с < f < 300 к/с	f > 300 к/с	
			А	В	С	
A > 100 мкВ	1	ПД-1	Ред-1	Инт-1а	Инт-1б	Инт-1с
20 мкВ < A < 100 мкВ	2	ПД-2	Ред-2	Инт-2а	Инт-2б	Инт-2с
A=20 мкВ				И-min		
A < 20 мкВ				Min-3		

**Методы исследования.** Обследовано 183 ортопедических больных 4–27 лет (85 мужского и 98 женского пола). Из них у 85 человек были укорочения и деформации нижних конечностей врожденного генеза, у 31 человека – последствия гематогенного остеомиелита, у 61 пациента – ахондроплазия и у 6 человек – ортопедическая патология нижних конечностей другой этиологии. Им проводилось удлинение бедра и голени методом distractionного остеосинтеза [9, 10]. Все пациенты находились на лечении в первом ортопедических отделениях Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова. Обследования проводились до лечения (90 наблюдений), в процессе distractionного остеосинтеза (170 наблюдений) и в сроки до одного года после снятия аппарата Илизарова (51 наблюдение).

Биоэлектрическую активность четырёх мышц оперированной нижней конечности: m. tibialis anterior, m. gastrocnemius lateralis, m. rectus femoris, m. biceps femoris получали при их максимальном произвольном напряжении [11–12] с использованием цифровой ЭМГ-системы DISA-1500 (фирма Dantec, Дания). Отведение ЭМГ осуществляли с помощью биполярного поверхностного электрода с площадью отводящих поверхностей 8 мм и межэлектродным расстоянием 10 мм. Больные находились в положении лёжа. Тестовое движение выполнялось после предварительной инструкции плавно и с максимальным усилием. Длительность максимального напряжения мышцы не превышала 3 с [12]. Во время лечения аппаратом не регистрировали ЭМГ m. biceps femoris, поскольку пациенты не могли полноценно выполнить тестовое движение.

На основании АЧХ ЭМГ все записи биоэлектрической активности были распределены по таксономическим единицам в соответствии с рабочей классификацией, описание которой будет изложено ниже. Оценивали частоту встречаемости (v%) того или иного типа ЭМГ на разных стадиях лечебно-реабилитационного процесса, рассчитанную по формуле:  $v = (n \times 100\%) / N$ ; где n – число наблюдений данного паттерна ЭМГ, N – общее число наблюдений на соответствующем этапе исследования.

**Результаты исследования. Классификация произвольной ЭМГ.** Все многообразие вариантов ЭМГ при максимальном произвольном напряжении, отводимых накожными электродами, мы условно подразделили на 3 большие типа (табл. 1): интерференционную ЭМГ, редуцированную ЭМГ и атипичную ЭМГ. К 1-му типу относятся все записи биоэлектрической активности, на которых трейс заполнен множественными суммарными колебаниями потенциалов действия (ПД) ДЕ, образующими сложную интерференционную кривую. Ко 2-му типу принадлежат электрограммы, на которых участки интерференционной ЭМГ чередуются с периодами молчания. Третий тип включает записи ЭМГ, состоящие из серии отдельных ПД.

Шкалу значений амплитуды (А) ЭМГ мы условно делим на три диапазона:

$$A < 20 \text{ мкВ} < A \leq 100 \text{ мкВ} < A.$$

Для интерференционной ЭМГ выделены три диапазона частоты её колебаний:

$$f \leq 50 \text{ к/с} < f \leq 100 \text{ к/с} < f \leq 300 \text{ к/с} < f.$$

Границы диапазонов выбраны эмпирически на основании данных литературы [11–13], ранее полученных результатов и их интерпретации [6–8]. Они разбивают весь пул возможных ЭМГ-паттернов на классы. Особо следует отметить некоторое критическое для условий distractionного остеосинтеза значение амплитуды ЭМГ, равное 20 мкВ, поскольку было показано [6], что снижение в ходе удлинения амплитуды произвольной ЭМГ < 20 мкВ повышает вероятность возникновения необратимых изменений структуры и функции удлинённой мышцы. В связи с этим мы выделяем интерференционную ЭМГ с амплитудой 20 мкВ в отдельную таксономическую единицу – тип «И-min». Важно отметить, что интерференционная ЭМГ столь низкой амплитуды при накожном отведении наряду с ПД ДЕ интегрирует значительную долю тканевого шума, не поддающуюся количественной оценке на сегодняшнем уровне развития технологии отведения и анализа биоэлектрической активности. Поэтому мы посчитали нецелесообразным, в случае когда  $A \leq 20$  мкВ, фиксировать значение частоты её колебаний. Варианты биоэлектрической активности ниже критического уровня амплитуды (20 мкВ), т.е. «ПД-3», «Ред-3», «Инт-3а», «Инт-3б» и «Инт-3с», а также полное биоэлектрическое молчание (ABS), объединены в единую таксономическую единицу – «Min-3».

Прежде чем переходить к описанию полученных результатов, следует отметить, что предлагаемая классификация ограничена ситуацией distractionного остеосинтеза, т.к. разрабатывалась с учётом его особенностей и применима только к записям ЭМГ, полученным при соблюдении условий отведения и регистрации, перечисленных в разделе «Материалы и методы» настоящей работы.

Таблица 2

Частота встречаемости (%) паттернов ЭМГ при максимальном произвольном напряжении мышц нижних конечностей на разных стадиях лечения

Типы ЭМГ	Этапы наблюдения											
	До лечения		В аппарате		После лечения		До лечения		В аппарате		После лечения	
	n	v	N	v	N	v	n	v	n	v	n	v
	m. tibialis anterior						m. gastrocnemius lateralis					
Инт-1а	0	0,0	6	3,4	1	1,4	2	0,9	15	8,9	0	0,0
Инт-1б	181	83,8	40	22,9	53	75,7	163	75,8	9	5,4	45	67,2
Инт-1с	26	12,0	0	0,0	0	0,0	30	14,0	0	0,0	1	1,5
Инт-2а	2	0,9	8	4,6	1	1,4	1	0,5	1	0,6	1	1,5
Инт-2б	1	0,5	29	16,6	3	4,3	5	2,3	20	11,9	3	4,5
Инт-2с	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,2	0	0,0
Ред-1	3	1,4	28	16,0	6	8,6	10	4,7	22	13,1	9	13,4
Ред-2	2	0,9	28	16,0	4	5,7	3	1,4	41	24,4	5	7,5
ПД-1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0
ПД-2	0	0,0	11	6,3	0	0,0	1	0,5	19	11,3	1	1,5
И-min	0	0,0	17	9,7	0	0,0	0	0,0	26	15,5	1	1,5
Min-3	1	0,5	8	4,6	2	2,9	0	0,0	12	7,1	1	1,5
	m. rectus femoris						m. biceps femoris					
Инт-1а	4	2,1	3	3,2	2	3,4	0	0,0	–	–	1	2,1
Инт-1б	180	92,3	7	7,5	40	67,8	184	96,8	–	–	36	76,6
Инт-1с	2	1,0	1	1,1	0	0,0	3	1,6	–	–	0	0,0
Инт-2а	0	0,0	5	5,4	2	3,4	1	0,5	–	–	1	2,1
Инт-2б	2	1,0	7	7,5	3	5,1	0	0,0	–	–	0	0,0
Инт-2с	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	–	–	0	0,0
Ред-1	4	2,1	6	6,5	5	8,5	1	0,5	–	–	3	6,4
Ред-2	3	1,5	15	16,1	4	6,8	1	0,5	–	–	4	8,5
ПД-1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	–	–	0	0,0
ПД-2	0	0,0	13	14,0	0	0,0	0	0,0	–	–	0	0,0
И-min	0	0,0	28	30,1	3	5,1	0	0,0	–	–	1	2,1
Min-3	0	0,0	8	8,6	0	0,0	0	0,0	–	–	1	2,1

Примечание: n – количество наблюдений; v – частота встречаемости ЭМГ-паттерна

**Распределение частот встречаемости** выделенных нами ЭМГ-паттернов представлено в табл. 2. В предоперационном периоде во всех тестируемых мышцах доминирует интерференционная насыщенная ЭМГ с высокой амплитудой, принадлежащая к типам

«Инт-1b» и «Инт-1с» в зависимости от анатомического строения и внутренней структуры мышц и, в частности, представленности в них разных видов ДЕ. Есть основания полагать, что перечисленные условия связаны с этиологией ортопедического заболевания. На протяжении всего периода пребывания сегмента конечности в аппарате регистрируется низкоамплитудная ЭМГ при большом разнообразии наблюдаемых паттернов биоэлектрической активности. В это время значительно повышается частота встречаемости низкоамплитудной («Инт-2b»), низкоамплитудной уреженной («Инт-2a») и редуцированной («Ред-1» и «Ред-2») ЭМГ. Отмечены единичные случаи достижения критического уровня биоэлектрической активности. В период distraction такие наблюдения, наряду со случаями редуцированной ЭМГ, встречаются чаще, чем во время фиксации, когда начинает превалировать низкоамплитудная уреженная ЭМГ.

После снятия аппарата высокоамплитудная ЭМГ типа «Инт-1b» вновь становится доминирующей в большинстве случаев. Для мышц голени восстановление интерференционного паттерна ЭМГ происходит в течение месяца после снятия аппарата, а для мышц бедра – в течение первых 2–3 месяцев. Кроме основного типа отмечено наличие высокоамплитудной уреженной ЭМГ («Инт-1a»). У больных ахондроплазией ЭМГ-паттерн «Инт-1b» по частоте встречаемости в мышцах голени превышает дооперационный уровень за счет уменьшения доли типа «Инт-1с». Регистрация паттернов низкоамплитудной ЭМГ при гораздо меньшем их разнообразии, чем в период лечения, отражает пролонгированный характер структурно-функциональной перестройки нервно-мышечного аппарата в новых анатомо-биомеханических условиях функционирования удлинённой конечности.

Принадлежность ЭМГ к выделенным нами типам определяется сочетанием центральных факторов, регулирующих активность мотонейронного пула, периферических условий генерации ПД ДЕ и характера их суммации при отведении биоэлектрической активности. К первым относятся функциональное состояние: двигательного анализатора, неспецифических систем регуляции ЦНС и многоуровневой системы двигательных центров. Ко вторым – морфо-функциональное состояние: аксонов, нервно-мышечных синапсов, мышечных волокон, их тип, средняя территория, занимаемая ДЕ, свойства её внутренней микросреды и объёмного проводника на пути распространения биопотенциалов от цитомембраны к полюсам отводящих электродов. Всё это определяет параметры ПД ДЕ и характер их суммации. Итогом взаимодействия центральных факторов является частота разрядов отдельных мотонейронов и степень их синхронизации и доля мотонейронного пула, отвечающая активацией на командный залп пирамидных нейронов коры головного мозга, соответствующий выполнению инструкции развить максимальное произвольное усилие тестируемой мышцы. Они сфокусированы на выходе спинального двигательного центра в виде пакета волн возбуждения моторных аксонов. Этот залп возбуждения является материальным носителем команды «максимальное произвольное напряжение», но окончательный эффект действия этой команды модулируется упомянутыми выше периферическими условиями. В норме (при отсутствии отклонений в состоянии и функционировании нервно-мышечного аппарата) итогом реализации такой команды становится интерференционная ЭМГ типа «Инт-1b». У ортопедических больных в дооперационных обследованиях доминирует именно этот тип.

Второй по частоте регистрации в этот период является высокочастотная ЭМГ. Мы проанализировали факторы, определяющие спектральные характеристики биоэлектрической активности мышц в условиях distractionного остеосинтеза [14]. К ним, прежде всего, относятся: режим импульсации мотонейронов, параметры ДЕ и входящих в них мышечных волокон, а также характер суммации отдельных ПД на отводящих электродах. При этом сложная анатомическая конфигурация мышцы при наличии в ней нескольких двигательных точек и уменьшение территории, занимаемой ДЕ, способствует возникновению высокочастотной ЭМГ. При нормальной плотности мышечных волокон в ДЕ она имеет амплитуду, превышающую 100 мкВ. Это наблюдаемый в предоперационном периоде тип «Инт-1с». Появление такой ЭМГ в предоперационном периоде связано с недостаточными размерами ДЕ вследствие локальной гипокинезии мышц на больной конечности и гипотрофии (при врождённой аномалии развития). Уменьшение амплитуды и длительности ПД ДЕ, при уменьшении плотности расположения входящих в неё мышечных волокон, сокращении занимаемой ими территории –

ведёт к образованию низкоамплитудной высокочастотной ЭМГ («Инт-2с»), появление которой отражает реакцию периферической части ДЕ. Отсюда в работах ряда авторов «Инт-2с» тип ЭМГ называется миопатическим [13]. Появление такой ЭМГ в 5,9% наблюдений у больных ахондроплазией в процессе удлинения конечностей отражает рекрутирование большего, чем в норме, числа ДЕ с малой территорией и низкой плотностью мышечных волокон при развитии максимального произвольного напряжения и носит, по нашему мнению, характер вторичного адаптивного признака (приспособление к снижению уровня функционального состояния ДЕ). Появление редуцированной («Ред-12» и «Ред-2»), атипичной («ПД-1» и «ПД-2») и сверхнизкой («И-мп» и «Min-3») ЭМГ связано с периодом пребывания сегмента конечности в distractionном аппарате. Ведущими факторами при возникновении подобных ЭМГ-паттернов в данных условиях являются: высокий уровень центрального торможения и снижения проводниковой функции двигательных волокон соответствующих отрезков нервных стволов, вплоть до частичного (или полного) блока распространения возбуждения [6–7]. В случае абсолютного доминирования первого фактора регистрируется редуцированная ЭМГ, а при значительном нарастании роли второго – атипичная и сверхнизкая ЭМГ.

Центральное торможение в большинстве случаев носит охранительный характер [6–7]. Оно развивается из-за усиления интенсивности интерорецептивной (в т.ч. и ноцицептивной) импульсации из области оперативного вмешательства и последующего растяжения тканей и проявляется в снижении амплитуды ЭМГ при максимальном произвольном напряжении. Его уровень определяется балансом активирующих и тормозных влияний на мотонейронный пул. При повышении интенсивности ноцицептивной составляющей фоновой соматосенсорной афферентации тормозные влияния усиливаются, что сопровождается доминированием низкоамплитудной редуцированной ЭМГ («Ред-2») в т.н. критические моменты distraction [15].

Снижение проводниковой функции моторных аксонов связано с наблюдаемыми в них реактивными изменениями, затрудняющими генерацию и распространение ПД [16] в нервном волокне. К такого рода реактивным изменениям относятся образование на них натёков нейроплазмы [17], очагов демиелинизации [17, 18], а также участков ветвления при арборизации [19]. Мы полагаем, что нарушение проводниковой функции моторных аксонов нельзя воспринимать исключительно как патологическое проявление. Возможно, в условиях distractionного остеосинтеза оно способствует уменьшению трофической нагрузки на соответствующий мотонейрон.

В случае превышения оптимальной скорости distraction, больших величинах удлинения, а также давлении спицы аппарата на нервный ствол в его проводниковой части формируется глубокий блок проведения нервных импульсов по значительной части толстых миелинизированных проводников, ответственных за проприо- и тактильную чувствительность и моторную иннервацию скелетных мышц. Это сочетается со всплеском ноцицептивной активности, т.е. тонкие мякотные и безмякотные волокна менее подвержены деструктивным изменениям [17–18]. В этом случае регистрируется сверхнизкая ЭМГ («Min-3») с амплитудой ниже критического уровня 20 мкВ. Эти структурно-функциональные сдвиги в периферической части ДЕ становятся дизадаптивными (т.е. переходят границы, приемлемые для регуляторных и репаративных систем) и нуждаются во внешнем корректирующем воздействии, направленном на изменение режима distraction [9–10] и оптимизацию функционального состояния нервно-мышечного аппарата удлиняемой конечности [20–21]. В противном случае, деструктивные изменения в ДЕ будут накапливаться по нарастающей и примут необратимый характер.

Точная реализация правил технологии удлинения, разработанных в РНЦ «ВТО» [9–10], уменьшает вероятность возникновения вышеописанной ситуации. Активация антиноцицептивных систем и начало реиннервационных процессов в мышцах удлиняемого сегмента способствуют регистрации низкоамплитудной интерференционной ЭМГ с большой длительностью основных колебаний («Инт-2a»), что отражает увеличение территории ДЕ [12–13]. Феномен выражен на стадии фиксации [7–8].

После окончания удлинения и снятия distractionного аппарата амплитуда ЭМГ мышц, подвергнутых действию длительного дозированного растяжения, начинает постепенно увеличиваться при сохранении сниженной частоты колебаний. В результате постепенно тип «Инт-2a» сменяется типом «Инт-1a». Рост амплитуды биоэлектрической активности идет за счёт восстановления нормальной возбудимости клеточных мембран нервных и

мышечных волокон, снижения центрального торможения мотонейронных пулов после окончания лечения.

Урежение частоты колебаний ЭМГ отражает интеграцию центральных (синхронизация) и периферических (рост длительности ПД и территории ДЕ) факторов. Преобладание 1-го фактора (при нормальной или высокой плотности мышечных волокон внутри ДЕ) даёт высокоамплитудную («Инт-1а»), а 2-го (при уменьшении плотности мышечных волокон) – низкоамплитудную («Инт-2а») ЭМГ. Высокоамплитудная уреженная ЭМГ наблюдалась в предоперационном периоде и на поздних сроках после снятия аппарата, а низкоамплитудная – при distraction-операционном остеосинтезе (больше во время фиксации) в мышцах оперированных сегментов. Предлагаемая нами система распределения записей ЭМГ по типам и классам расширяет возможности описания функционального состояния мышц в условиях distraction-операционного остеосинтеза. Большинство из наблюдаемых при этом электрофизиологических феноменов (за исключением типа «Min-3») являются коррелятами процессов адаптации нервно-мышечного аппарата к экстремальному воздействию комплекса факторов, порождаемого условиями distraction-операционного остеосинтеза.

#### Литература

1. Шейн А.П. и др. // Физиол. человека.– 1999. № 6.–С.61.
2. Сайфутдинов М.С. и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.– 2002.– № 6.– С.195–200.
3. Сайфутдинов М.С. и др. // ВНМТ.– 2004.– № 3.– С.8.
4. Сайфутдинов М.С. и др. // ВНМТ.– 2004.– № 3.– С.39–40.
5. Шейн А.П. и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН – 1999. № 1.– С.33–37.
6. Криворучко Г.А., Шейн А.П. // Лечение ортопедо-травматологических больных в стационаре и поликлинике методом чрескостного остеосинтеза, разработанным в КНИИЭКОТ: Сб. науч. работ.– Курган, 1982.– С.79–82.
7. Шейн А.П., Криворучко Г.А. / В кн. Ахондроплазия / Под ред. А.В. Попкова, В.И. Шевцова.– М: Медицина, 2001.– С.271.
8. Шевцов В.И. и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.– 2002.– № 6.– С.231–236.
9. Попков А.В., Шевцов В.И. / В кн. Ахондроплазия / Под ред. А.В. Попкова, В.И. Шевцова.– М: Медицина, 2001.– С.73–113.
10. Шевцов В.И., Попков А.В. Оперативное удлинение нижних конечностей.– М: Медицина, 1998.– 192 с.
11. Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электронной миографии.– СПб: Лань, 2001.– 350 с.
12. Персон Р.С. Электромиография в исследованиях человека.– М: Наука, 1969.– 199 с.
13. Гехт Б.А., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни.– М: Медицина, 1982.– 352 с.
14. Шейн А.П. и др. // Физиол. чел.– 2005.– №1.– С. 66–76.
15. Шейн А.П. и др. // Гений ортопедии.– 2002.– № 4.– С.97–102.
16. Ходоров Б.И. Общая физиология возбудимых мембран.– М: Наука, 1975.– 406 с.
17. Кузнецова А.Б., Берко В.Г. // Чрескостный компрессионный и distraction-операционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: Сб. науч. работ.– Л., 1977.– С.15–18.
18. Илизаров Г.А., Шудло М.М. // Лечение ортопедо-травматологических больных в стационаре и поликлинике методом чрескостного остеосинтеза, разработанным в КНИИЭКОТ: Сб. науч. работ.– Курган, 1982.– С.198–201.
19. Илизаров Г.А., Карымов Н.Р. / В сб. Медико-биологические и медико-инженерные проблемы чрескостного остеосинтеза по Илизарову: Сб. науч. работ.– Курган, 1989.– С.5.
20. Шейн А.П., Ерохин А.Н. / В кн. Ахондроплазия / Под ред. А.В. Попкова, В.И. Шевцова.– М: Медицина, 2001.– С.281–290.
21. Шейн А.П., Сайфутдинов М.С. / В кн. Ахондроплазия / Под ред. А.В.Попкова, В.И.Шевцова.– М:Медицина, 2001.– С.290.

#### ELECTROPHYSIOLOGICAL EVALUATION OF ADAPTIVE RESPONSE OF THE MOTOR UNITS OF THE LOWER LIMB MUSCLES IN ORTHOPAEDIC PATIENTS IN THE CONDITIONS OF DISTRACTION OSTEOGENESIS

M.S. SAIFUTDINOV

#### Summary

A variety of EMG patterns and their relationship with the reorganization of motor units in the lengthened muscles and status of corresponding spinal motor centers have been analyzed according to the results of electromyographic examination (test for maximal arbitrary strain) of 183 orthopaedic patients from 4 to 27 years old (85 males and 98 females) with lower limb shortening or deformities due to various origin before, during and at different periods after treatment with the method of distraction osteogenesis.

**Key words:** electromyography, distraction osteogenesis



**Сайфутдинов Марат Саматович**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова. В 1981 году окончил биологический факультет Казанского государственного университета. Является автором 156 научных работ.

УДК 618.4

#### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Л.В. СЕНАТОРОВА\*

От эпидемии СПИДа страдает все большее число женщин и девушек [1, 5]. Во всем мире почти половина людей, живущих с ВИЧ/СПИДом – женщины [2–3]. В большинстве регионов России доля женщин и девочек среди людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, продолжает расти [1, 4]. Исследования особенностей течения и тактики ведения беременности и родов, неонатальных исходов при ВИЧ-инфекции в России продолжаются [1, 5].

**Цель работы** – сравнительный анализ течения и исхода беременности у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных женщин.

За период с января 2002 г. по декабрь 2005 г. проведено клинико-физиологическое обследование 144 беременных.

I группу (n=94) составили женщины с ВИЧ-инфекцией. Диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден обнаружением в сыворотке крови специфических антител к ВИЧ методами ИФА и иммунного блотинга. В соответствии с клинической классификацией В.И. Покровского, у всех женщин данной группы диагностирована ВИЧ-инфекция в стадии первичных проявлений (IБ). Диагноз СПИДа не был поставлен ни в одном случае. Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ осуществлялась согласно протоколу РАСТГ 076, с применением тимазиды и ретровири. В зависимости от времени выявления заболевания женщины I группы были разделены на 3 подгруппы. В IA подгруппу (n=40) включили беременных, у которых это заболевание было установлено до (n=30) или в I триместре (n=10). До беременности антиретровирусная терапия не проводилась ни одной из них. Все беременные IA подгруппы состояли на диспансерном учете в женской консультации с I триместра, и в период наблюдения им проводилась химиопрофилактика перинатальной передачи ВИЧ с 14 недель. В IB подгруппу (n=29) включили ВИЧ-позитивных беременных, у которых вирус был выявлен при плановом обследовании во II триместре. Химиопрофилактика перинатальной передачи ВИЧ от матери к плоду у женщин данной группы проводилась с момента установления диагноза.

В IB подгруппу (n=25) были включены ВИЧ-позитивные беременные, у которых вирус был выявлен в III триместре настоящей беременности (n=8) или после родов (n=17). Среди них у 8 вирус выявлен в сроке 29–40 недель, химиопрофилактика в данном случае проводилась не в полном объеме. В родах все 8 женщины получали специфическую терапию. При данной беременности не состояли на диспансерном учете в женской консуль-

\* Россия, г.Тула, Кафедра акушерства и гинекологии ТулГУ

тации 17 (18,1%) женщин, они поступили в лечебное учреждение с начавшейся родовой деятельностью. Вирус у них был выявлен при плановом обследовании после родов, т.е. они не получали химиопротективного лечения во время беременности.

II группу (n=50) составили ВИЧ-негативные беременные с неотягощённым инфекционным анамнезом.

Статобработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных «Microsoft Excel-2000» на персональном компьютере. Достоверность различий между группами оценивали по критерию Стьюдента. Различия сравниваемых величин признавали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Достоверность различий выборочных параметров показала, что основной вывод выборочного исследования о различии параметров сравниваемых групп может быть обобщён и перенесён на соответствующие генеральные совокупности.

На момент исследования женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту. Большинство пациенток I и II группы были в возрасте до 25 лет, соответственно (87,7% и 84,0%). Средний возраст по группам не имел достоверных различий. Настоящая беременность в I триместре протекала без осложнений у 19 (47,5%) женщин IA группы и у 28 (50%) беременных II группы. Нет достоверных различий по осложнениям I триместра (табл. 1).

Таблица 1

Течение I триместра беременности

Осложнения первого триместра беременности	IA группа (n=40)		II группа (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Без осложнений	19	47,5	25	50,0
Ранний токсикоз	6	15,0	10	20,0
Угрожающий выкидыш	9	22,5	11	22,0
Острое респираторное заболевание	1	2,5	1	2,0
Гестационный пиелонефрит	2	5,0	1	2,0
Анемия	3	7,5	2	4,0

Во II триместре выявлена существенная разница в возникновении анемии беременных. Среди обследуемых установлено, что анемия чаще встречалась у женщин IA группы – в 10 (25%) наблюдениях, чем у беременных II группы – в 5 (10%). При оценке течения II триместра в IB и II группах выявлено увеличение частоты встречаемости анемии беременных в IB группе по сравнению со II группой примерно в 2 раза – 5 (17,2%) и 5 (10%) соответственно (табл. 2). По нашему мнению, имел место миелосупрессивный эффект при применении тимазиды, что не противоречит литературным данным [4–5].

Таблица 2

Течение II триместра беременности

Осложнения второго триместра беременности	IA группа (n=40)		IB группа (n=29)		II группа (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без осложнений	13	32,5	11	37,9	25	50,0
Угрожающий выкидыш	6	15,0	5	17,2	7	14,0
Анемия	10	25,0	5	17,2	5	10,0
Водянка	6	15,0	5	17,2	7	14,0
Внутриутробная гипоксия плода	1	2,5	1	3,4	1	2,0
Гестационный пиелонефрит	2	5,0	2	6,9	3	6,0
Сочетанная патология	2	5,0	1	3,4	2	4,0

В III триместре значимых различий в частоте встречаемости осложнений по группам не выявлено, за исключением анемии беременных (табл. 3).

В ходе анализа течения III триместра беременности среди женщин IB, IB и II групп установлено, что наиболее часто в данных группах встречалась водянка беременных – 11 (29,7%) и 13 (26%), угрожающие преждевременные роды занимали второе место, при этом в IB и IB группах это осложнение превышало соответствующий показатель во II группе практически вдвое – 9 (24,3%) и 6 (12%). По данным литературы [3], вирусы преимущественно поражают клетки эпителиального происхождения. В то же время в инфицированном эндометрии наблюдается недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена и других веществ, необходимых для нормального развития плодного яйца [4]. Все эти изменения создают неблагоприятные

условия для адекватного развития трофобласта и питания зародыша, что обуславливает угрозу прерывания беременности и развитие плацентарной недостаточности. Общая длительность родов в I и II группах не различалась и составила  $456,32 \pm 130,41$  мин и  $467,61 \pm 246,86$  мин соответственно ( $p < 0,05$ ). Срочные роды имели место у 91 (96,8%) женщины I и у 50 (100%) беременных II группы, преждевременные роды – в 2 (2,1%) наблюдениях, перенашивание – в 1 (1,1%) наблюдении в I группе.

Таблица 3

Течение III триместра беременности

Осложнения третьего триместра беременности	IA группа (n=40)		IB и IB группа (n=37)		II группа (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без осложнений	8	20,0	4	10,0	10	20,0
Водянка	10	25,0	11	29,7	13	26,0
Анемия	11	27,5	8	21,6	10	20,0
Угрожающие преждевременные роды	5	12,5	9	24,3	6	12,0
Гестационный пиелонефрит	2	5,0	4	10,0	4	8,0
ФПН. Гипоксия плода.	3	7,5	4	10,0	4	8,0
Сочетанная патология	1	2,5	2	5,4	3	6,0

При сравнении длительности безводного промежутка отмечалась меньшая его продолжительность во II группе ( $231,70 \pm 132,64$ ), в то время как в I группе он составил  $302,65 \pm 164,72$  мин ( $p < 0,05$ ). Средняя кровопотеря различалась в обеих группах. Её наименьшее значение отмечалось во II группе –  $200,57 \pm 90,37$  мл, в I группе она составила –  $276,92 \pm 189,24$  мл. Роды через естественные родовые пути в I группе произошли в 87,2% наблюдений, в 12,8% – родоразрешение путём операции кесарева сечения. Во II группе самостоятельные роды отмечались в 94% наблюдений, в 6% – родоразрешение путём операции кесарева сечения. Оперативные пособия в родах одинаково часто представлялись в обеих группах.

При анализе осложнений в родах на первом месте стоят дородовое и раннее излитие околоплодных вод. В I группе эти осложнения встречались несколько чаще, чем во II. Дородовое излитие околоплодных вод в I и II группах соответственно – 18,1% и 12%, раннее излитие околоплодных вод – 17% и 10%. По [1, 3], наиболее часто встречающимся осложнением родов при инфекции является несвоевременное излитие околоплодных вод, трансмуральный некроз плодных оболочек и воспалительные изменения в последних способствуют разрыву плодного пузыря и преждевременному излитию околоплодных вод.

Из аномалий родовой деятельности патологический прелиминарный период одинаково часто встречался в I и II группах – по одному наблюдению – 1,1% и 2% соответственно. Слабость родовой деятельности обнаруживалась несколько чаще в I группе по сравнению со II. Первичная слабость родовой деятельности в 3,2% (3 наблюдения) и 2% (одно наблюдение) соответственно, вторичная слабость родовой деятельности – в 3,2% и 2% соответственно. Дискоординация родовой деятельности и быстрые роды не встречались во II группе, в I группе эти аномалии родовой деятельности имелись в 1,1% и 3,2% наблюдений.

Изучение частоты различных осложнений в родах в I и II группах значительных отклонений при родовой деятельности не выявило. Но следует отметить, что частота оперативного родоразрешения путём кесарева сечения в I группе несколько выше, чем во II группе. Обращает на себя внимание и рост частоты встречаемости в I группе осложнений в течение беременности и родов (дородовое и раннее излитие околоплодных вод).

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что дети, рождённые от матерей с ВИЧ-инфекцией имели в целом более низкую оценку, что не противоречит результатам других исследований [4]. В I группе средняя оценка новорожденных на первой минуте составила  $7,61 \pm 0,92$  баллов и достоверно отличалась от данного показателя во II группе –  $8,02 \pm 0,63$ . При оценке состояния новорожденных на пятой минуте в I группе средний показатель составил  $8,04 \pm 0,69$  баллов, что так же было ниже, чем во II группе –  $8,40 \pm 0,53$ . При сравнитель-

ной оценке массы тела новорожденных различий выявлено не было. В двух наблюдениях в I группе родились новорожденные с массой тела <2000 грамм, что обусловлено преждевременными родами в 37 недель, во II группе такие наблюдения отсутствовали. Средняя масса тела при рождении у детей I группы составила  $3300 \pm 150$  г, во II группе –  $3430 \pm 140$  г.

Течение послеродового периода в I группе в 6,4% наблюдений осложнилось субинволюцией матки и у 4,3% женщин – обострением гестационного пиелонефрита, по поводу чего пациентки получали антибактериальную терапию и были выписаны на 6-е сутки с нормальными показателями анализов крови и мочи. Во II группе в 2% наблюдений отмечалось обострение гестационного пиелонефрита, по поводу чего пациентки получали антибактериальную терапию. Выписка женщин из стационара после самопроизвольных родов в I группе произошла на  $6,09 \pm 0,85$  день, во II группе – на  $5,64 \pm 0,41$  день.

На основании представленных результатов можно заключить, что анализ течения беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией показал сравнительно высокую частоту выявления анемии, что может быть связано с применением антиретровирусной терапии [4], увеличением случаев выявления угрозы прерывания у ВИЧ-инфицированных женщин с несвоевременно начатым курсом химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ, в остальном существенных отклонений в зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ не выявлено, ни у одной из ВИЧ-позитивных женщин не было отмечено прогрессирования ВИЧ-инфекции с развитием симптомокомплекса СПИД. В родах в I и II группах значительных отклонений в течение родовой деятельности выявлено не было. Но следует отметить, что частота оперативного родоразрешения путём кесарева сечения в I группе несколько выше, чем во II группе. Женщины с ВИЧ-инфекцией в большей степени подвержены развитию осложнений в послеродовом периоде из-за развития инфекционных заболеваний мочеполовой сферы [1–3]. Значительная часть ВИЧ-инфицированных женщин не наблюдается во время беременности (18,1%) у врача акушера-гинеколога, это затрудняет проведение своевременной химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

#### Литература

1. Баранов И.И. и др. // Мат-лы Рос. форума «Мать и дитя» 11-14 октября 2005 г. – С. 95.
2. Гордичева Ж.А., Савельева И.С. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 61–63.
3. Кулаков В.И., Баранов И.И. ВИЧ: профилактика передачи от матери ребёнку: Учеб. Пособие для системы послевузовского проф. образования врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, организаторов службы охраны материнства и детства. – М.: ВЕДИ, 2003. – С. 158.
4. Покровский В.В. и др. Рекомендации по профилактике вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребёнку: Уч. пособ. – Москва, 2003. – С. 487.
5. Попова И.А. и др. // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 26–58.

УДК 616.33-002.44-06-089

#### ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСЛОВНО-РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

А.Е. АНТОНОВ, В.А. ЛАЗАРЕНКО, Ю.П. НОВОМЛИНЕЦ\*

Проблема лечения осложненной язвенной болезни (ЯБ) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных задач современной хирургии. Эта ситуация определяется высокой заболеваемостью (в наиболее развитых странах мира ЯБ страдает от 6 до 16% взрослого населения [2, 8]). На территории РФ заболеваемость составляет от 2,1 до 14,2 на 1000 населения, причем повсеместно отмечается ее рост [2, 5]. Консервативное лечение ЯБ, распространенное во всем мире, привело к снижению частоты плановых оперативных вмешательств в два раза [1]. При этом частота экстренных хирургических вмешательств по поводу

осложненных форм ЯБ возросло вдвое [13, 1]. Это указывает на то, что фармакотерапия не всегда эффективна и, будучи индивидуализированной, не избавляет пациента от риска развития опасных осложнений, прежде всего кровотечений и перфораций.

Желудочно-кишечные кровотечения у больных ЯБ встречаются в 15–21% случаев и представляют собой одну из главных причин высокой летальности [3], составляющую около 6% [4, 10, 12]. А в тяжелых случаях частота летальных исходов достигает 29% [14]. Другим опасным осложнением ЯБ является перфорация. [11]. При ней летальность достигает 2–6%. Профилактика развития этих осложнений и снижение летальности – наиболее важные задачи современной хирургической гастроэнтерологии.

Вопрос о выборе подхода к патогенетическим и функционально обоснованному хирургическому лечению остается открытым. Можно достичь высокого качества жизни в раннем и отдаленном послеоперационном периоде [9]. Еще одной тенденцией, определяющей настоящее и будущее хирургии ЯБ, является разграничение вариантов вмешательств, которые можно реализовать в экстренной хирургической клинике у ослабленных пожилых пациентов, в условиях перитонита, при наличии тяжелой сопутствующей патологии и у тщательно обследованных больных после полноценной компенсации функций их органов и систем. Разработка подходов, направленных на снижение инвазивности (видеолапароскопические вмешательства и операции, выполняемые из минилапаротомного доступа) и их внедрение в практику здравоохранения приоритетны. Распространенность приобрели органосохраняющие вмешательства [9, 15, 8].

**Цель исследования** – разработка новых хирургических функциональных способов лечения осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), нормализующих в них пищевой график, а также создание устройств для их осуществления.

Наша работа включила следующие задачи: оценка ранних и отдаленных результатов инвагинационной пилоропластики в сравнении с традиционными методиками; оценка ранних и отдаленных результатов разработанных способов условно-радикального лечения язв желудка и ДПК; разработка инструментов для упрощения и ускорения практической реализации новых способов условно-радикального лечения ЯБ; клиническая апробация способов в условиях хирургического стационара и оценка их преимущества перед известными методами.

**Требования к методикам.** 1. Пилоропластика: а) радикальность в отношении к язвенному субстрату или рубцово-язвенной деформации при их локализации в области передней полукружности пилорического сфинктера; б) эффективность замыкательной функции восстановленного пилорического сфинктера; в) профилактика дуодено-гастрального рефлюкса.

2. Способ иссечения язв задней стенки желудка: а) профилактика инфицирования ретрогастрального пространства за счет закрытой техники иссечения; б) значительное сокращение показаний к выполнению даже экономной мобилизации желудка для наложения серозно-мышечного шва; в) достижение максимально возможной физической и биологической герметичности; г) сокращение времени и упрощение выполнения вмешательства.

3. Способ иссечения язв передней стенки желудка: а) создание упрощенной и ускоренной методики иссечения таких язв; б) обеспечение меньшего травмирования органов брюшной полости, в соответствии с современными требованиями минимально инвазивной хирургии; в) снижение числа гнойно-воспалительных осложнений операций данного класса; г) уменьшение расхода дорогостоящего шовного материала; д) повышение физического и биологического герметичности шва; е) иссечение язв передней стенки желудка истинно закрытым методом.

4. Иссечение язв передней стенки ДПК: а) упрощение, ускорение вмешательства; б) снижение травматичности операции; в) снижение числа гнойно-воспалительных осложнений; г) повышение экономичности операций иссечения язв передней стенки ДПК; д) расширение показаний для ее применения.

**Материал и методы.** Разработанные способы были исследованы в экспериментах на 60 половозрелых собаках обоего пола, содержащихся в виварии КГМУ в одинаковых условиях. У животных проводилось выполнение вмешательств традиционными и разработанными нами способами. Животные подвергались рентгенологическому исследованию органов ЖКТ. Собаки выводились из эксперимента непосредственно после завершения вмешательства (выполнялось исследование прочности анастомоза методом гидропрессии), через 10, 21 и 42 суток. После вскры-

\* Курск, ул. К. Маркса, д. 3. ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, 305041, тел.: (47122) 25612

тия морфологически оценивалось состояние заинтересованных отделов ЖКТ. По завершении экспериментальной части работы проведена клиническая апробация разработанных методик с последующей оценкой ранних и отдаленных результатов. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы Microsoft® Office Excell 2003.

**Результаты.** В соответствии с современными тенденциями в хирургической гастроэнтерологии мы предлагаем разделять оперативные вмешательства по поводу ЯБ на 3 группы: радикальные операции, направленные на устранение или значительное снижение продукции пептического фактора (резекции желудка, ваготомии, гастрэктомии), паллиативные, устраняющие острое осложнение ЯБ: ушивание, прошивание язв, их тампонирование по Поликарпову и условно-радикальные, включающие обязательное полное устранение язвенного субстрата, как основной точки приложения пептического фактора при сохранении его продукции. Условно-радикальные операции (иссечение язв в сочетании с пластикой заинтересованного отдела ЖКТ или без нее) обладают преимуществами в сравнении с радикальными: техническая простота, скорость выполнения, низкая травматичность, возможность осуществления у пожилых, ослабленных лиц и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, а также в условиях перитонита. Положительным моментом является то, что они соответствуют принципам минимальной инвазивности, могут реализовываться с применением минилапаротомных и видеолапароскопических методик. По ходу операции возможно принятие индивидуализированного решения о дополнении операции радикальным вмешательством либо проведения его вторым этапом в отдаленном послеоперационном периоде в плановом порядке после купирования нарушений гомеостаза, вызванных острым осложнением ЯБ. Преимуществом условно-радикальных вмешательств в сравнении с паллиативными является более низкая частота рецидивов и их функциональная обоснованность.

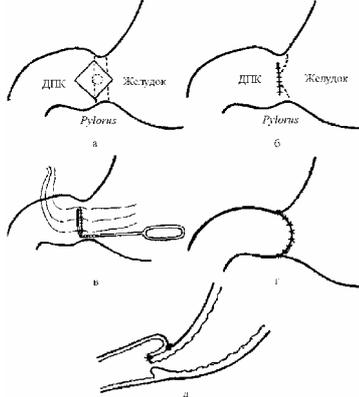


Рис. 1. Этапы выполнения инвагинационной пилоропластики: а – передняя полукружность пилорического жома ромбовидно иссечена; б – наложен первый ряд простых узловых швов; в – с помощью инструментально-инвагинатора производится погружение линии швов между лигатурами-держалками; г – лигатуры-держалки завязаны, наложен ряд серозно-мышечных швов; д – вид пилорического канала в разрезе.

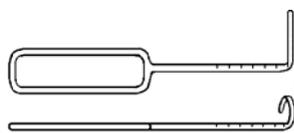


Рис. 2. Инструмент-инвагинатор

В рамках проведенной работы нами разработан и апробирован в эксперименте и в клинических условиях с позитивным эффектом новый способ хирургического лечения ЯБ с рубцово-язвенными изменениями или язвой на передней полукружности пилорического сфинктера (патент РФ на изобретение № 2215487), позволяющий восстановить физиологическую эвакуаторную функцию привратника и обладающий арефлюксными свойствами. Предложен инструмент-инвагинатор, ускоряющий и оптимизирующий выполнение инвагинационной пилоропластики, характеристики полезной модели изложены в патенте РФ на изобретение № 2212849. Предлагаемый способ осуществляется так (рис. 1): выполняется ромбовидное иссечение язвы или рубца передней полукружности привратника, после чего накладывается поперечный ряд швов, соединяющий стенки желудка и ДПК и

затем между лигатурами-держалками с помощью инструментально-инвагинатора (рис. 2) производится погружение линии швов в дистальном направлении в просвет ДПК на расстояние, соответствующее 1/2–3/4 диаметра ДПК, что контролируется мерной шкалой на штоке инструмента. Дубликатура стенки удерживается в инвагинированном состоянии вторым рядом серозно-мышечных швов. В результате впереди восстановленной передней губы пилорического сфинктера формируется карман, имеющий клапанные свойства.

Разработанный способ инвагинационной пилоропластики является радикальным в отношении язвенного субстрата, обеспечивает сохранение или восстановление нормальной замыкательной функции привратника, предупреждает развитие дуоденогастрального рефлюкса, не препятствует нормальной эвакуации пищевых масс из желудка в ДПК, что было подтверждено рентгенологическим, морфологическим методами и гидропрессией в эксперименте в сравнении с альтернативными методиками [6, 7] (табл.), рентгенологическими и эндоскопическими исследованиями в клинических условиях. Органических поражений пилородуоденального комплекса после выполнения вмешательства мы не наблюдали, а функциональные изменения имели преходящий характер и встречались в реже, чем при традиционных методиках. Шов после выполнения пилоропластики обладал большей механической прочностью в сравнении с таковым без инвагинации. Применение инструментально-инвагинатора позволяет ускорить и технически упростить формирование клапана, контролировать глубину погружения линии первого ряда швов.

Таблица

Количество осложнений после пилоропластики в хроническом эксперименте

Способы пилоропластики	Инвагинационный, n=10		Земляного А.Г. и др. n=3		Козлова И.З. и др. n=3	
	3 нед.	6 нед.	3	6	3	6
Дуоденогастральный	2	-	3	2	3	2
Рефлюкс-гастрит	2	-	3	1	3	2

Нами разработан и апробирован в эксперименте и клинике желудочный зажим (патент РФ на полезную модель №37921), имеющий два ряда губок для одновременной жесткой и эластической фиксации стенки (рис. 3). С его помощью делают иссечение и ушивание осложненных язв стенок желудка и осуществление инвагинационной пилоропластики закрытым способом.



Рис. 3. Желудочный зажим

Задача иссечения задней стенки желудка достигается тем (патент РФ на изобретение № 2269948), что для организации доступа к ней выполняется передняя продольная гастротомия на уровне локализации язвы (рис. 4), язва прошивается лигатурой-держалкой. Задняя стенка желудка с язвой и перифокальным инфильтратом выпячивается в его просвет. На выпяченную стенку в пределах здоровых тканей, в продольном направлении накладывается желудочный зажим. Ниже скобы эластической фиксации зажима интрагастрально накладывается непрерывный прошивной трапециевидный шов рассасывающимся синтетическим атравматическим шовным материалом. На начало нити, для её фиксации, накладывается кровоостанавливающий зажим. После окончания прошивания стенки желудка нить натягивается и в конце этой части шва завязывается узел. Скальпелем рассекается дубликатура стенки желудка между губками зажима. Язва с инфильтратом удаляется. Той же нитью обвивным прошивным швом на глубину до 4 мм в обратном направлении повторно прошивается рана задней стенки желудка. По окончании этого этапа конец лигатуры связывается с её началом, фиксированным в кровоостанавливающем зажиме.

Предлагаемый способ иссечения задней стенки желудка исключает необходимость в типичных случаях производить мобилизацию большой кривизны желудка для наложения второго ряда

швов, обеспечивает изоляцию, физический и биологический герметизм ретрогастрального пространства на протяжении всей операции, ускоряет ход вмешательства в сравнении с традиционным методом. При оценке прочности шва методом гидрпрессии установлено, что у всех 6 животных в остром эксперименте наступила несостоятельность гастротомического шва, ушитого традиционным способом при сохранении герметичности шва задней стенки. Несостоятельность наступила при  $51,6 \pm 3,8$  кПа. У 9 собак в хроническом эксперименте, раны задней стенки и гастротомия зажали *per primum*. Несостоятельности швов не было, однако после ушивания задней стенки по предлагаемой методике линия шва оказалась менее инфильтрированной, более эластичной в сравнении с рубцом передней стенки.

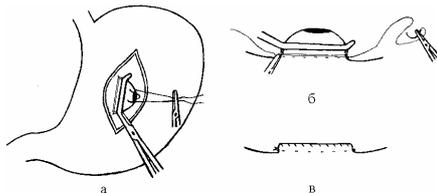


Рис. 4. Этапы выполнения операции иссечения язвы задней стенки желудка: а – выполнена продольная гастротомия, через язву задней стенки проведена лигатура-держалка, задняя стенка желудка вместе с язвой взята на зажим; б – под губками эластической фиксации наложен непрерывный трапециевидный шов атравматическим материалом; в – вид задней стенки после иссечения язвы и выполнения обвивного шва

Для осуществления условно-радикального лечения осложненных язв передней стенки желудка (патент РФ на изобретение № 2261666) (рис. 5) мы предлагаем прошить переднюю стенку желудка в области язвы и, совершая тракцию за эту лигатуру-держалку, рассечь серозный и на половину – мышечный слой, сдвинуть тупым путем серозно-мышечный слой от иссекаемого участка желудка на 5 мм. Наложить на десерозированную зону желудочный зажим нашей конструкции в поперечном или продольном направлении, в зависимости от отдела желудка, отступив от края язвы до 10 мм. Под губками эластической фиксации зажима стенку желудка прошить непрерывным П-образным швом, рассасывающимся атравматическим синтетическим шовным материалом, и после пересечения стенки желудка между фиксирующими губками инструмента и удаления фрагмента стенки с язвой ушить желудок непрерывным обвивным прошивным швом в обратном направлении, после чего начало и конец лигатуры связать. Затем перитонизировать прошивной ряд шва непрерывным серозно-мышечным швом.

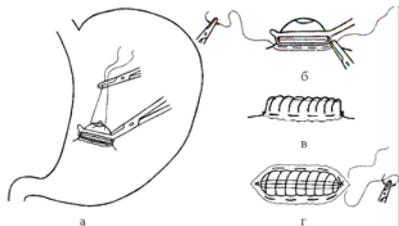


Рис. 5. Этапы выполнения операции иссечения язвы передней стенки желудка: а – через язву передней стенки проведена лигатура-держалка, стенка желудка вместе с язвой взята на зажим; б – под губками эластической фиксации наложен непрерывный трапециевидный шов атравматическим материалом; в – вид передней стенки после иссечения язвы и выполнения обвивного шва; г – осуществляется наложение второго, серозно-мышечного, ряда швов (перитонизация)

Такой способ условно-радикального лечения язв передней стенки желудка ускоряет и упрощает их иссечение, уменьшает травматичность вмешательства, снижает расход дорогостоящего шовного материала и риск развития гнойно-септических осложнений. Метод является истинно закрытым, т.к. просвет ЖКТ на протяжении всей операции ограничен от брюшной полости. Предлагаемый способ обеспечивает физический и биологический герметизм шва, что показано в эксперименте на 6 собаках.

Для решения задачи иссечения язв передней стенки ДПК (патент РФ на изобретение № 2270617) нами разработан комбинированный кишечный зажим (патент РФ на полезную модель № 49702) (рис. 6), накладываемый в поперечном направлении на выпяченную с помощью лигатуры-держалки стенку ДПК (рис.7). Дальнейшие этапы операции осуществлялись аналогично, как и при иссечении язв желудка.

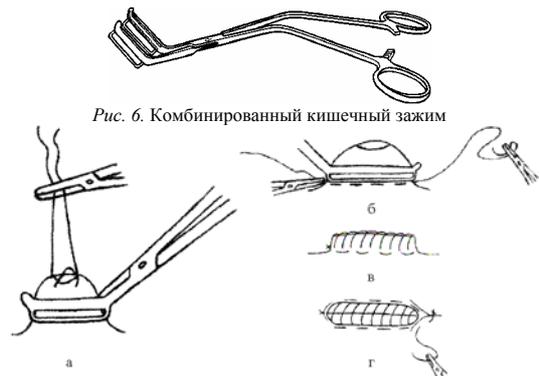


Рис. 6. Комбинированный кишечный зажим

Рис. 7. Этапы выполнения операции иссечения язвы передней стенки ДПК: а – через язву передней стенки проведена лигатура-держалка, стенка желудка вместе с язвой взята на комбинированный кишечный зажим; б – под губками эластической фиксации наложен непрерывный трапециевидный шов атравматическим материалом; в – вид передней стенки ДПК после иссечения язвы и выполнения обвивного шва; г – осуществляется наложение второго, серозно-мышечного, ряда швов

Способ иссечения язв передней стенки ДПК существенно снизил травматичность вмешательства, ускорил его основной этап, позволил обеспечить изоляцию просвета ДПК на протяжении всей операции. В процессе реализации способа происходит более экономное расходование дорогостоящего шовного материала. Морфологические исследования, проведенные через 21 день после операции, показали отсутствие явлений перитонита в брюшной полости и заживление стенки иссеченной ДПК эластичным рубцом. У двух из трех животных, которым выполнялась операция иссечения передней стенки ДПК открытым методом, на 21 сутки были выявлены признаки местного серозно-фибринозного перитонита, гиперемии и инфильтрации краев ушитой раны ДПК. Желудочный и комбинированный кишечный зажимы упрощают и ускоряют операции иссечения в сравнении с одновременным применением двух зажимов (жесткого и эластического), их форма оптимальна для осуществления разработанных способов. Применение зажимов сокращает продолжительность операции и тем самым уменьшает ее риск.

**Выводы:** Применение функционально обоснованных условно-радикальных вмешательств имеет преимущества перед традиционными методиками. Разработанный способ инвагинационной пилоропластики обладает арефлюксными свойствами, позволяет снизить частоту развития послеоперационных органических и функциональных поражений гастродуоденального комплекса. Способы иссечения язв передней и задней стенок желудка и передней стенки ДПК позволяют уменьшить продолжительность вмешательства, частоту развития гнойно-септических осложнений обладают свойствами минимальной инвазивности. Инструменты, разработанные для осуществления условно-радикальных вмешательств технически упрощают и ускоряют основной этап операции.

#### Литература

1. Асадов С.А. // Хирургия.– 2002.– № 11.– С. 64–69.
2. Бабалич А.К. // Хирургия.– 1999.– № 7.– С. 19–22.
3. Григорьев С., Корытцев В. // Хир.– 1999.– № 6.– С. 20.
4. Затолин В.Д., Гостищев В.К. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением.– Воронеж: Изд-во ВГУ, 1990.– 200 с.
5. Здравоохранение в России. 2005: Стат. сб. / Росстат.– М., 2006.–390 с.
6. Земляной А.Г. и др. // Вест. хир.– 1990.– № 9.– С. 135.
7. Козлов И.З. и др. // Хирургия.– 2001.– № 4.– С. 27–30.
8. Коротков Н.И. и др. // Хир.– 2002.– № 11.– С. 27–31.
9. Кузин Н.М., Крылов Н.Н. // Хир.– 1999.– № 1.– С. 17–20.
10. Панцырев Ю.М. и др. // Хир.– 2000.– № 3.– С. 21–25.
11. Сацукевич В.Н. // Хир.– 2001.– № 5.– С. 24–27.
12. Секачева М.И. // Consil. medicum.– 2004.– № 6.– С. 386.
13. Соцков С.А. и др. // Хирургия.– 2001.– № 12.– С. 63–64.
14. Станулис А.И. и др. // Хирургия.– 2001.– № 3.– С. 4–7.
15. Шиленок В.Н. и др. // Хирургия.– 1999.– № 2.– С. 11.

Раздел III

**РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**

УДК 617.7; 616-073

ПРИМЕНЕНИЕ НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ БИОРИТМОВ БИНОКУЛЯРНОГО ЗРЕНИЯ

Н.Л. КОРЖУК, Е.С. МУХИНА, М.В. ЩЕГЛОВА\*

**Проблема диагностики биоритмов бинокулярного зрения.** Явление, называемое бинокулярным соперничеством и заключающееся в том, что информация в мозг поступает попеременно от правого и левого глаз, затем обрабатывается в головном мозге и формируется в зрительный образ [1]. В повседневной жизни этот феномен незаметен, и для его выявления в медицине используются специальные системы для разделения полей зрения, называемые гаплоскопическими [2]. Принцип действия таких систем основан на том, что правому и левому глазу предъявляются объекты с разными свойствами (например, разной формы и цвета). После кратковременной адаптации у пациента с бинокулярным зрением сначала произойдет слияние объектов, а затем начнется попеременное наблюдение объектов, предъявляемых раздельно правому и левому глазам. Моменты времени, в которые происходит переход от восприятия объекта одним глазом к восприятию другим глазом, называют моментами переключения полей зрения, а время наблюдения пациентом объектов от правого и левого глаз – биоритмами зрительных восприятий бинокулярного зрения. Их значения лежат в диапазоне от 0,5 до 6 с индивидуально для каждого пациента; с медицинской точки зрения важно, чтобы значения биоритмов для правого и левого глаз были близки друг к другу. Часто нарушения функций зрительного анализатора связаны именно с нарушением процесса бинокулярного зрительного восприятия, когда, например, соотношение биоритмов левого и правого глаз >1,5 либо чередования полей зрения не удастся зарегистрировать. Поэтому актуальным является построение системы, способной достоверно диагностировать и эффективно корректировать эти нарушения.

Существующие приборы позволяют качественно определить характер зрения пациента (бинокулярное, монокулярное, одновременное), а количественная оценка биоритмов зрительных восприятий ведется со слов пациента [3]. Недостатком этого является наличие субъективного фактора: моменты переключения полей зрения в данном случае определяются самим пациентом, и могут присутствовать ложные моменты переключения полей зрения и их пропуски. Однако для экспериментальных исследований бинокулярного зрения такая методика является единственной, точность в этом случае достигается за счет четкого инструктирования испытуемого, а также большого числа повторений опыта. Избежать влияния субъективного фактора позволит автоматическое определение моментов переключения полей зрения, в основу которого положена взаимосвязь бинокулярных зрительных восприятий и электрофизиологической активности головного мозга. Выявление отражения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) процессов зрительного восприятия при бинокулярном зрении является актуальным, это позволит повысить достоверность диагностирования и эффективность лечения нарушений бинокулярного зрения. Для выявления взаимосвязи бинокулярных зрительных восприятий и электрофизиологической активности головного мозга необходимо проведение серии экспериментов. С этой целью была разработана система для диагностики бинокулярного зрения с биологической обратной связью [4] на базе персонального компьютера (ПК), включающая очки-фотостимуляторы, блок усиления и преобразования ЭЭГ и устройство сопряжения с ПК (рис. 1).

рис. 1).

Разработана методика исследований, которая заключается в одновременном наблюдении пациентом явления бинокулярного соперничества и регистрации ЭЭГ. Предварительно пациенты проходили качественную оценку вида зрения, и для участия в опытах были отобраны 15 чел. (возраст 20±30 лет) с наличием бинокулярного зрения. Эксперименты вели в Тульском клинко-диагностическом центре, регистрация ЭЭГ производилась на оборудовании фирмы МБН. Пациент одевает очки-фотостимуляторы, в которых загораются светодиоды красным цветом в правом канале и зеленым – в левом, и видит картинку, представленную на рис. 2, а. Пациент должен направить взор между парами точек в бесконечность, так чтобы изображения слились, образуя крест (рис. 2, б). Через некоторое время пациент начинает видеть чередующуюся смену вертикальных и горизонтальных светящихся точек – феномен бинокулярного соперничества. Одновременно ведется запись ЭЭГ по 19 отведениям.

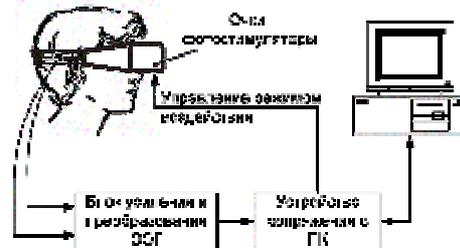


Рис. 1. Система для диагностики бинокулярного зрения с биологической обратной связью

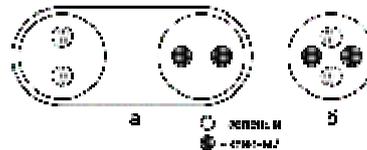


Рис. 2. Изображения, предъявляемые в режиме диагностики

В моменты появления зеленых вертикальных и красных горизонтальных точек пациент нажимает соответствующие кнопки на клавиатуре ПК, отмечая таким образом на ЭЭГ моменты переключения полей зрения (рис. 3). Была создана база данных результатов экспериментов. Следующим этапом была обработка сигналов ЭЭГ, регистрируемых в затылочных отведениях О1 и О2 для выявления взаимосвязи бинокулярных зрительных восприятий и ЭЭГ и автоматизации определения их биоритмов.

**Методы обработки сигнала ЭЭГ.** Можно выделить ряд подходов к анализу ЭЭГ как нестационарного сигнала: оценка степени нестационарности или нерегулярности каким-либо индексом, для чего применяются методы, основанные на сравнении четных и нечетных эпох ЭЭГ [5]; анализ характеристик динамики компонентов ЭЭГ на основе оценке их вторичных спектральных характеристик; отслеживание динамики компонентов ЭЭГ с помощью оценок, рассчитываемых для последовательных моментов времени [6]. Динамику альфа-ритма и др. ритмических компонентов ЭЭГ исследуют методом комплексной демодуляции (преобразования Гильберта). Наглядное представление динамики спектра ЭЭГ можно получить с помощью метода главных компонент; адаптивная сегментация ЭЭГ с использованием построения моделей ЭЭГ-сигнала в движущихся «окнах» [7].

Адаптивная сегментация в последние два десятилетия является наиболее распространенным подходом для извлечения из

\* Тульский государственный университет, 300600, г. Тула, пр. Ленина, 95, кафедра «Приборы и биотехнические системы», тел. (4872)35-05-52, e-mail: mavian@mail.ru

ЭЭГ информации, связанной с ее гетерогенностью во времени. Результатом применения этого метода является деление ЭЭГ на последовательность сегментов различной длины, каждый из которых является более или менее гомогенным, но существенно отличается от соседних сегментов [8]. Свойства сегментов ЭЭГ очень чувствительны к тонким сдвигам функционального состояния мозга, но они также зависят от выбора методики сегментации и ее параметров, в связи с чем выделенные сегменты не всегда объективно характеризуют структуру ЭЭГ и отражают микросостояние мозга. Альтернативный подход может заключаться в изучении не самих стационарных сегментов, а моментов перехода от одного сегмента к другому, т.е. моментов резких изменений характеристик ЭЭГ, отражающих реакции ЭЭГ на «переключения» систем мозга из одного микросостояния в другое [9].

Положим, такие моменты резких изменений характеристик ЭЭГ соответствуют переключению полей зрения при явлении бинокулярного соперничества. В связи с малоизученностью механизмов генерации ЭЭГ и отсутствием моделей ЭЭГ-сигнала для поиска моментов переключения полей зрения желательно применение статистических методов, минимизирующих потребность в априорной информации о свойствах анализируемого сигнала. Этому требованию удовлетворяет непараметрический метод детекции моментов изменений сигнала [10], его применение для диагностики бинокулярного зрения требует его развития.

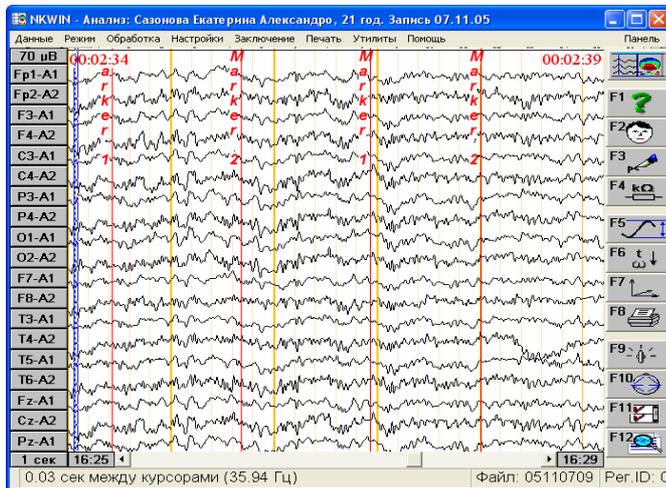


Рис. 3. Запись ЭЭГ при исследовании бинокулярного зрения; маркер 1 – момент переключения поля зрения с левого глаза на правый, маркер 2 – момент переключения поля зрения с правого глаза на левый

**Непараметрическая сегментация ЭЭГ-сигнала в задаче автоматизации диагностики биоритмов бинокулярного зрения.** Непараметрические методы в математической статистике – это методы непосредственной оценки теоретического распределения вероятностей и тех или иных его общих свойств (симметрии и т.п.) по результатам наблюдений [11]. Название непараметрические методы подчёркивает их отличие от параметрических методов, предполагающих, что неизвестное теоретическое распределение принадлежит какому-либо семейству, зависящему от конечного числа параметров, и позволяющих по результатам наблюдений оценивать неизвестные значения этих параметров и проверять те или иные гипотезы относительно их значений [12].

В данной задаче применяется найденный А. Н. Колмогоровым способ проверки согласованности теоретических и эмпирических распределений (т.н. критерий Колмогорова). Пусть результаты  $n$  независимых наблюдений некоторой величины имеют функцию распределения  $F(x)$ , а  $F_n(x)$  обозначает эмпирическую функцию распределения, построенную по этим  $n$  наблюдениям, а  $D_n$  – наибольшее по абсолютной величине значение разности  $(F_n(x) - F(x))$ . Случайная величина  $\sqrt{n}D_n$  имеет в случае непрерывности  $F(x)$  функцию распределения  $K_n(\lambda)$ , не зависящую от  $F(x)$  и стремящуюся при безграничном возрастании  $n$  к пределу

$$K(\lambda) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} (-1)^j e^{-2^j \lambda^2} \quad (1)$$

Применительно к задаче диагностики биоритмов бинокулярного зрения непараметрический подход включает следующие

этапы детекции моментов изменений сигнала: формирование из исходного сигнала т.н. диагностической последовательности, расчёт статистики Колмогорова – Смирнова  $Y(n, l)$ , проверка гипотезы об однородности, в случае если гипотеза отвергается – определение предварительного момента времени, в который произошло изменение сигнала, проверка расстояния между двумя соседними моментами резких изменений, уточнение моментов переключений полей зрения с использованием статистики  $Y(n, 0)$ . При реализации этого метода был использован принцип движущегося «окна» длительностью 2 с (400 отсчетов), т.к. за этот отрезок времени есть вероятность возникновения переключения поля зрения с левого глаза на правый или наоборот.

Для формирования диагностической последовательности исходный сигнал ЭЭГ, зарегистрированный в отведении О1 (рис. 4а), подвергнулся фильтрации в полосе альфа-ритма (8–12 Гц) с использованием цифрового эллиптического фильтра 4-го порядка с затуханием в полосе пропускания 0,1 дБ, вне полосы пропускания – 40дБ (рис. 4б). Диагностические последовательности – это временные ряды, полученные путем возведения значений амплитуды отфильтрованного сигнала в квадрат и срезаания пиков на величину 0,5 от максимального значения (рис. 4, в-д). Они более четко, чем исходная запись, отражают особенности ЭЭГ-сигнала.

Затем идет поиск изменений ср. значения диагностической последовательности. Для каждой ее точки вычисляли модифицированную статистику Колмогорова – Смирнова  $Y_N(n, \delta)$ :

$$Y_N(n, \delta) = \left[ \left(1 - \frac{n}{N}\right) \cdot \frac{n}{N} \right]^{\delta} \left[ \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_k - \frac{1}{N-n} \sum_{k=n+1}^N x_k \right], \quad (2)$$

где  $x_k$  – значения диагностической последовательности;  $n$  – положение точки, для которой рассчитывается статистика;  $\delta$  – величина, равная 1 на этапах предварительной оценки и лежащая в диапазоне от 0 до 1 на этапах уточнения моментов изменений. Максимум абсолютных значений статистики  $Y(n, l)$  дает предварительную оценку момента времени, в который произошло изменение среднего значения диагностической последовательности (рис. 4, в, вертикальная линия). Далее идет деление диагностической последовательности точкой, в которой обнаруживается изменение, на два субинтервала (рис. 4, в, субинт. 1 и субинт. 2); определяется длина каждого из них. Т.к. задачей является поиск моментов переключений полей зрения, то вводится ограничение длины субинтервала и расстояния между двумя соседними моментами резких изменений (моментами переключений полей зрения)  $\leq 0,5$  с (100 отсчетов), физиологически значения биоритмов бинокулярного зрения лежат в диапазоне 0,5–6 с.

Далее в субинтервалах подходящей длительности снова вычисляется статистика Колмогорова – Смирнова и ведут поиск изменения, причем, если оно имеет место, субинтервал делится на два новых субинтервала (рис. 4, г, субинт. 1-1, 1-2, 2-1, 2-2). Здесь на субинтервалах 1-1 и 1-2 снова производится вычисление статистики и ее максимума, а на коротких субинтервалах 2-1 и 2-2 – не производится (рис. 4, д). В результате в «окне» длительностью 2 с получается до семи предварительно найденных моментов резких изменений сигнала (в примере – пять), часть которых на более поздних этапах отбраковывается, а оставшиеся моменты уточняются. Далее идет переход к следующему «окну» и описанные действия повторяются, причем, началом следующего «окна» является последний из найденных моментов. По этому алгоритму обрабатывается вся запись сигнала ЭЭГ и формируется массив предварительно найденных моментов резких изменений.

На следующем этапе происходит сортировка и моменты резких изменений, полученные предварительно, рассматриваются повторно. Сначала для каждого из них проверяется гипотеза об однородности, т.е. об отсутствии моментов резких изменений сигнала ЭЭГ. Если величина максимума статистики меньше некоторого порога (определен экспериментальным путем, принят равным 0,6), то гипотеза об однородности принимается и проверяемый момент отбраковывается, в противном случае осуществляется переход к следующему моменту. По данному критерию в приведенном примере были отбракованы моменты 1 и 3 (рис. 4, е). Затем идет проверка расстояний между соседними моментами, если оно  $< 0,5$  с (100 отсчетов), то из пары моментов отбраковывается тот, значение статистики в который меньше, т.е. меньше его значимость (момент 5 в примере на рис. 4, е).

На последнем этапе уточняются моменты переключений полей зрения с использованием статистик  $Y(n, 0)$ . Для уточнения первого момента статистика вычисляется на интервале от начала измерений до 2-го момента; для уточнения 2-го момента вычисления производятся на интервале от 1-го найденного момента до 3-го, и т. д. (рис. 4, е). Полученные абсолютные максимумы статистики  $Y(n, 0)$  становятся окончательно вычисленными моментами резких изменений или моментами переключений полей зрения. По окончании этапа сортировки формируется массив моментов переключений полей зрения. Произведен сравнительный анализ моментов переключений полей зрения и моментов, отмеченных пациентом во время опыта. Совпадением этих моментов считают их взаимное расположение на интервале 0,25 с (50 отсчетов). Из рис. 4 видно, что момент 2 – ложный, а 4 – истинный момент переключения поля зрения с левого глаза на правый.

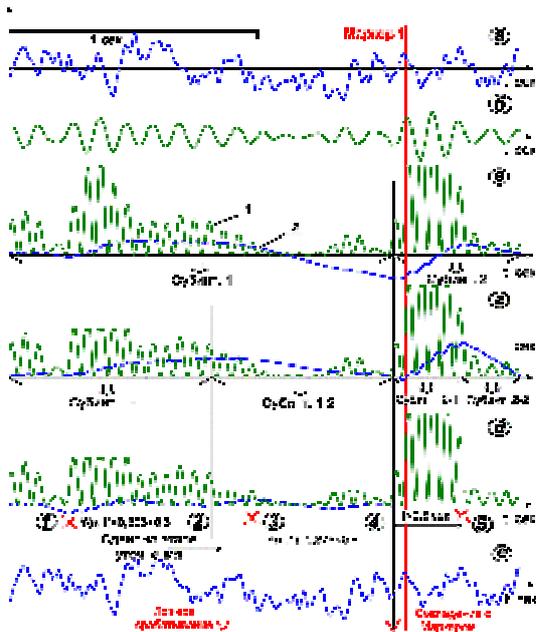


Рис. 4. Непараметрическая сегментация ЭЭГ-сигнала при диагностике бикулярного зрения; а – исходная ЭЭГ; б – результат фильтрации в альфа-диапазоне (8-12 Гц); в – диагностическая последовательность (1) и статистика Колмогорова – Смирнова (2) на всем интервале; г – результат первого деления интервала на субинтервалы; д – результат второго деления на субинтервалы и сортировки моментов резких изменений; е – результат непараметрической сегментации ЭЭГ-сигнала.

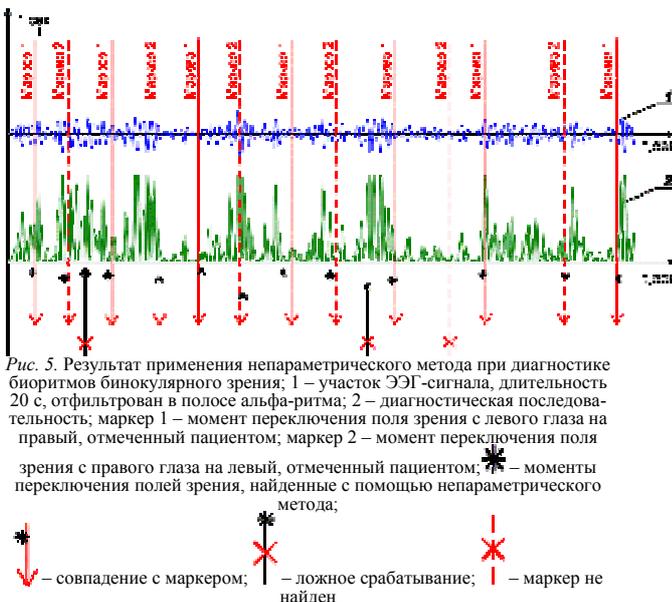


Рис. 5. Результат применения непараметрического метода при диагностике биоритмов бикулярного зрения; 1 – участок ЭЭГ-сигнала, длительность 20 с, отфильтрован в полосу альфа-ритма; 2 – диагностическая последовательность; маркер 1 – момент переключения поля зрения с левого глаза на правый, отмеченный пациентом; маркер 2 – момент переключения поля зрения с правого глаза на левый, отмеченный пациентом; \* – моменты переключения полей зрения, найденные с помощью непараметрического метода;

**Результаты и выводы.** Результаты разбиения сигнала ЭЭГ по моментам переключения полей зрения путем непараметри-

ского статистического метода (рис. 5) показали, что это позволяет достоверно определить от 80 до 100% истинных моментов переключений. Однако ~20% найденных моментов являются ложными и требуют отбраковки, которую можно осуществлять, используя дополнительные критерии и методы обработки ЭЭГ.

Полученные результаты показали целесообразность применения данного метода для определения моментов переключений полей зрения, что позволит повысить точность диагностики биоритмов зрительных восприятий и эффективность лечения нарушений бикулярного зрения в медицинской практике.

**Литература**

1. Рожкова Г.И. // Физиология зрения.– М.: Наука, 1992.– С.586–664.
2. Урмахер Л.С., Айзенштат Л.И. Офтальмологические приборы: Учебник.– М.: Медицина, 1988.– 280 с.
3. Щеглова М.В. // Мат-лы докл. IV Междунар. научно-техн. конф. «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – 2004».– Владимир, 2004.– С. 108–111.
4. Щеглова М.В., Родионова Е.С. // Тез. докл. Всерос. научно-техн. конф. студентов, молодых ученых и специалистов «Биомедицины-2005».– Рязань, 2005.– С.43–44.
5. Oken B.S., Chiappa K.H. // Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.– 1988.– Vol. 69, № 3.– P. 191–198.
6. Barlow J.S. // J. clin. Neurophysiol.– 1985a.– №.3.– P. 267.
7. Боденштайн Г., Преториус Х.М. // Тр. Ин-та инженеров по электротехн. и радиоэлектрон.– 1977.– Т. 65, №5.– С. 59–71.
8. Amir N., Gath I. // Biol. Cybern.– 1989.– № 6.– P. 447–455.
9. Шишкин С.Л. Исследование синхронности резких изменений альфа-активности ЭЭГ человека: Автореф. дис... канд. биол. наук.– М., 1997.– 10 с.
10. Brodsky B.E., Darkhovsky B.S. Nonparametric Methods in Change-Point Problems.– Dordrecht (the Netherlands): Kluwer Acad. Publ., 1993.– 209 p.
11. Ван дер Варден Б.Л. Математическая статистика.– М.: ИЛ, 1960.– 434 с.
12. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики.– М.: Едиториал УРСС, 2004.– 328 с.

AN APPLICATION OF NONPARAMETRIC STATISTIC METHOD IN BINOCULAR VISION BIORITHM DIAGNOSTICS

N.L. KORJHUK, E.S. MUKHINA, M.V. SHCHEGLOVA

**Summary**

The article deals with the problem of binocular vision biorhythm diagnostics. Authors say that it is necessary to take into account the binocular vision correlation with the brain's electrical activity for the automation of such diagnostics. Binocular vision diagnostics system and research technique are worked out.

**Key words:** nonparametric statistic, binocular vision, EEG

УДК 577.44

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТЕЙ В УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПУЧКАХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРАСИТЕЛЕЙ: 3-МЕРНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ИНТЕНСИВНОСТЕЙ В СЕЧЕНИЯХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПУЧКОВ И 3D-РЕКОНСТРУКЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОЛЕЙ В ВОДНЫХ СРЕДАХ

Т.Н. ПАШОВКИН, М.С. ПАШОВКИНА, Д.Г. САДИКОВА, Г.В. ШИЛЬНИКОВ

Вопросы безопасного применения ультразвука (УЗ) в медицине для терапии (включая физиотерапию, фонофорез, гипертермию) и диагностики связаны с постоянным метрологическим контролем распределений интенсивностей в УЗ-пучках. Анализ имеющегося в литературе обширного экспериментального материала по биологическим эффектам УЗ затруднен тем, что многие авторы мало внимания уделяли метрологическим вопросам.

Часто трудно судить о параметрах УЗ-полей, вызывавших те или иные эффекты. Рассмотрение механизмов и порогов биологического действия УЗ требует количественных данных о структуре УЗ-поля, корректной калибровки излучателей. Одной из важнейших характеристик воздействующего УЗ является интен-

\* Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино, Московской обл., 142290

сивность, которая определяет природу первичных физических процессов (механических, тепловых, кавитационных) в биообъектах, находящихся в УЗ-пучке. Преобладание какого-либо из этих процессов определит физический механизм биодействия УЗ.

Вследствие пространственной неоднородности УЗ-полей локальные интенсивности для плоских излучателей могут превышать средние в несколько раз. Для терапии это является существенным фактом. Поэтому при выборе параметров УЗ-воздействия на конкретный объект необходимо учитывать отношение пиковых интенсивностей к средним интенсивностям, пространственное распределение интенсивностей в различных сечениях УЗ-пучка. Большинство исследователей не имеют простых и быстрых методов постоянного контроля УЗ-полей, тем более, для широко применяемых в медицине УЗ-аппаратов. Задача экспресс-визуализации тонкой структуры распределений интенсивностей в УЗ-пучках до настоящего дня не решена ни в одной акустической лаборатории мира. Имеющиеся методы и аппаратура сложны, трудоемки и дают приближенные, мало наглядные результаты. Поэтому разработка простых и быстрых методов визуализации УЗ-полей является необходимым условием постоянного контроля состояния УЗ-аппаратуры и оперативного устранения неисправностей, разработки новых типов УЗ-излучателей для терапии, для выбора наиболее оптимальных режимов УЗ-воздействия, связанных с пространственным распределением интенсивностей.

Существующие методы измерения параметров УЗ-полей обладают рядом серьезных недостатков. Они являются либо интегральными (дают информацию о средних интенсивностях, но не учитывают пространственное распределение локальных интенсивностей УЗ) либо позволяют проводить только локальные измерения, ограниченные размерами датчика (термопары, термисторы, гидрофоны), либо требуют дорогостоящей аппаратуры, доступной ограниченному кругу исследователей [1–3, 8–9].

Хорошо известно физическое явление – возникновение в УЗ-полях постоянной силы – радиационного давления, действующего на препятствия. Радиационное давление может быть измерено с большой точностью с использованием весовых методов. Оно однозначно связано с параметрами акустического поля, что применяется для измерений параметров, например, интенсивности, УЗ-полей. Недостатком весовых методов измерения интенсивности УЗ является зависимость показаний от формы фронта волн, падающих на отражающий рефлектор. При уменьшении поперечных размеров источника УЗ наблюдаются сильные искривления фронтов волн. Поэтому растет ошибка измерения. Одним из наиболее широко применяемых методов при калибровке терапевтических аппаратов является метод измерения интенсивности УЗ по радиационному давлению с помощью измерителей мощности УЗ типа ИМУ-3 [4–7].

Этих недостатков лишены калориметрические методы. Однако точность измерения мощностей терапевтического диапазона существенно затруднена по другим причинам. От термометрических устройств, при измерении даже средних (до 1 Вт) уровней мощности УЗ, требуется точность измерений в сотые и тысячные доли градуса. Эти недостатки были преодолены с помощью измерений теплосодержания жидкости, заключенной в замкнутую теплоизолированную оболочку. Тем не менее, калориметрические методы остались интегральными, не дающими картину распределений интенсивности в УЗ-пучках. Измерения с помощью гидрофонов также имеют ряд недостатков, обусловленных конечностью их размеров. При этом они интегрируют акустическое давление по своей апертуре, а не измеряют его в точке [8].

Измерения параметров УЗ-пучка с помощью термопар применяется в калориметрических методах измерения. Кроме того, применение дифференциальных термопар (один из спаев покрывается поглощающим УЗ веществом) может при одновременном помещении двух точечных спаев в поле дать картину локального изменения интенсивностей за счет разницы разогревов спаев. В терапевтическом диапазоне интенсивностей (до 3 Вт/см<sup>2</sup>) сохраняется линейная зависимость разности температур спаев от интенсивности. Однако для полной картины структуры УЗ-полей требуется время для сканирования в различных сечениях УЗ-пучков, и этим методом нельзя выявить тонкую структуру полей из-за конечного размера термопар и поглощающего слоя.

Качественно распределение энергии в УЗ-пучке можно оценить, используя ряд методов, например, оптические, термографические, жидкокристаллические, химические. Однако практически все эти методы являются либо крайне дорогостоящими

либо имеют большое время определения и регистрации этих распределений. Все они дают приближенные и не наглядные результаты. Тонких измерений пространственных распределений интенсивностей в УЗ-пучках на сегодняшний день не существует ни в одной акустической лаборатории мира. В связи с этим был разработан и применен для контроля УЗ-полей, используемых в исследованиях, простой метод контроля распределений интенсивностей в УЗ-пучках, генерируемых пьезопреобразователями различного типа, работающих на различных частотах [10]. В качестве индикатора используют красители (метиленовый синий, малахитовый зеленый и ряд других). В качестве индикаторных пластинок можно взять любой тип бумаги. Распределение энергии в заданных сечениях УЗ-пучков получали через 5–60 с после включения генератора в зависимости от интенсивности УЗ.

**Метод визуализации УЗ-полей.** Визуализация УЗ-полей велась методом, разработанным авторами данной работы и заключающегося в том, что в растворе красителей (метиленового синего, малахитового зеленого и др.) помещали индикаторную пластинку, в качестве которой использовалась бумага. В растворе возбуждался УЗ, и через несколько секунд, в зависимости от интенсивности УЗ, на индикаторной пластине появлялось изображение распределения интенсивности, например, в ближней, начале дальней зоны излучателей (плоских, фокусирующих, одного или нескольких излучателей) [10–13]. Этот метод позволяет получить объемную картину распределения кавитирующих пузырьков в поле низкочастотных магнитострикционных излучателей.

Для проведения визуализации УЗ-поля готовили растворы красителей с концентрацией 50 мг/л. Размещали в растворе индикаторные пластины из пористого материала (бумаги) и возбуждали в растворе УЗ-колебания. Из-за увеличения скорости диффузии молекул красителя в материал индикаторной пластины, различной в разных точках поля и коррелирующей с локальной энергией в различных точках поля, получали изображение. По изображению наблюдали распределение интенсивности в разных сечениях УЗ-пучка. Исследования, проведенные в кювете с пьезопреобразователями от терапевтического генератора «Ультразвук Т-5», УЗТ-1.01Ф, работающих на частоте 0.88 МГц, и УЗТ-3.04 Д, работающего на частоте 2.64 МГц, при расположении индикаторной пластины размером 5×6 см параллельно поверхности пьезопреобразователя на расстоянии 2 см в растворе метиленового синего с концентрацией 50 мг/л показали, что временное разрешение способа составляет при средней по пространству и времени интенсивности ( $I_{SATA}$ ) 0.05 Вт/см<sup>2</sup> – 30 с, а при интенсивности 1.0 Вт/см<sup>2</sup> – 5 с. В 1 л красителя можно качественно зафиксировать до 500 изображений.

**Визуализация распределений интенсивностей в УЗ-пучках.** Схема получения изображений и примеры регистрации распределений интенсивности в ультразвуковых полях различных пьезопреобразователей см. на рис. 1–3. Видно изменение структуры поля на различных расстояниях от излучателя, различие в структуре поля для излучателей с различными площадями.

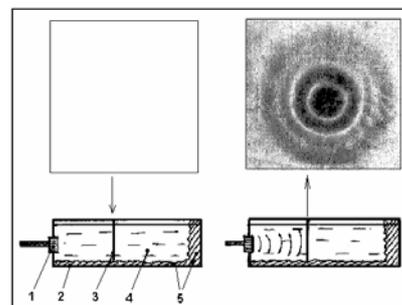


Рис. 1. Схема получения изображений, отражающих распределение интенсивностей в сечении УЗ-пучка.

1 – излучатель, 2 – кювета, 3 – индикаторная пластина, 4 – раствор красителя, 5 – поглотитель УЗ

**Количественная оценка локальных и средних интенсивностей в сечениях УЗ-пучков.** Для определения соответствия изменений интенсивности в сечениях УЗ-пучков с картинами распределений интенсивности, полученными с помощью красителей, было проведено сканирование сечений УЗ-пучков на расстоянии, соответствующем расположению индикаторной пла-

стинки, с помощью дифференциальной термопары, калиброванной по интенсивности. Метод основан на помещении термопары, один спай которой покрыт слоем поглощающего УЗ вещества, в облучаемый раствор. За счет дифференциального измерения не требуется фиксировать температуру одного из спаев. В диапазоне средних по пространству и времени интенсивностей УЗ 0–2 Вт/см<sup>2</sup> сохраняется линейная зависимость измеряемой с помощью термопары ЭДС от интенсивности УЗ (рис. 3). Измерение средних по пространству и времени интенсивностей УЗ велось весовым методом. Распределение интенсивностей в сечениях УЗ-пучков с помощью термопары см. на рис.4.

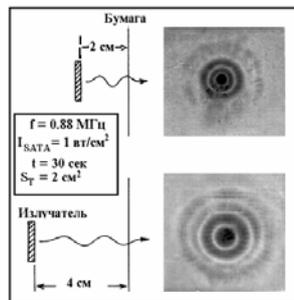


Рис. 2. Распределение интенсивности УЗ в сечении поля плоского излучателя, площадью 2 см<sup>2</sup> на расстоянии 2 см и 4 см от поверхности излучателя (ближняя зона излучателя) при интенсивности 1.0 Вт/см<sup>2</sup>. Частота 0.88 МГц.

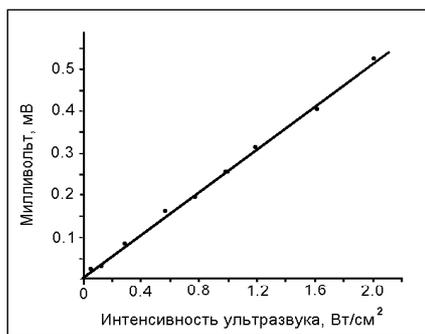


Рис. 3. Зависимость термоЭДС от средней по пространству и времени интенсивности УЗ при калибровке дифференциальной термопары

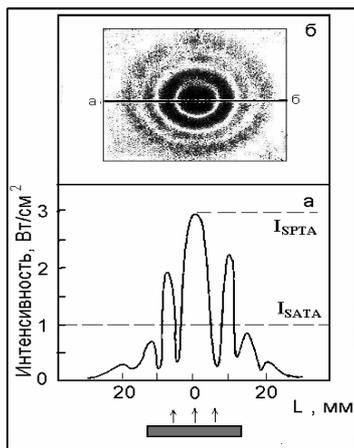


Рис. 4. Распределение интенсивности по диаметру сечения УЗ-пучка (а), полученное с помощью дифференциальной термопары. (б) – распределение интенсивностей в сечении УЗ-пучка на расстоянии 4 см от излучателя.  $I_{SATA} = 1 \text{ Вт/см}^2$ ,  $f = 0.88 \text{ МГц}$ ;  $I_{SATA}$  – средняя по пространству и времени,  $I_{SPTA}$  – пиковая по пространству средняя по времени интенсивности УЗ

Из рис. 4 видно, что изменению плотности окраски соответствует изменение интенсивности УЗ (чем выше интенсивность, тем выше плотность прокрашивания). Результаты исследований физических процессов, обуславливающих визуализации УЗ-полей методом краска/бумага, отражены в работе [14]. В основе процессов визуализации лежит микрокавитация.

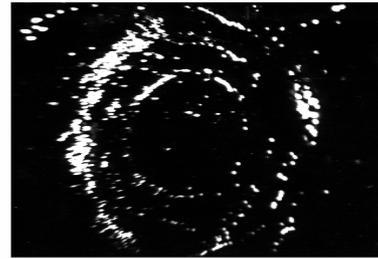


Рис. 5. Картина распределения микропузырьков при интенсивности УЗ (средней по пространству и времени –  $I_{SATA}$ ) 0.6 Вт/см<sup>2</sup>

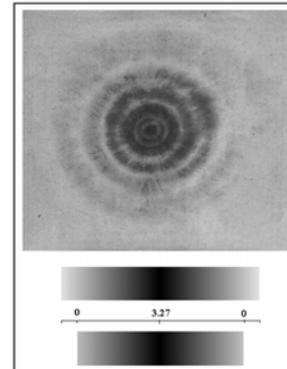


Рис. 6. Приведенные к серой шкале значения оптических плотностей в зависимости от интенсивности ультразвука (пиковой) (от 0 до 3.27 Вт/см<sup>2</sup>) и распределение оптических плотностей в сечении ультразвукового пучка, при средней интенсивности ультразвука 1 Вт/см<sup>2</sup>. Пиковое значение в центре распределения соответствует 2.5 Вт/см<sup>2</sup>

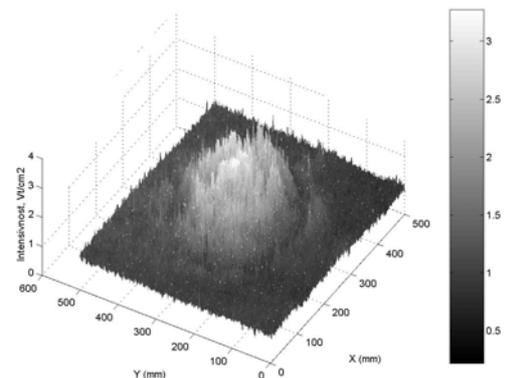
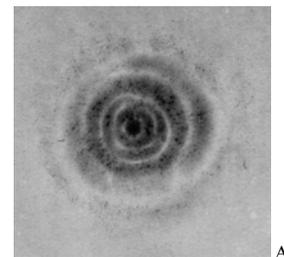


Рис. 7. Трехмерное представление (Б) распределений локальных интенсивностей в сечении УЗ-пучка (А). Интенсивность – 1 Вт/см<sup>2</sup>, частота – 0.88 МГц. Время визуализации – 30 сек. Размеры изображения – 35×35 мм, расстояние индикаторной пластинки от излучателя – 5 мм

Рис. 5 отражает распределение кавитационных микропузырьков в сечении УЗ-пучка, при котором наблюдаются кольцевые зоны, аналогичные полученным с использованием красителя, с той разницей, что кавитационные пузырьки располагаются в узлах давления, что соответствует на картинах с красителями участкам с минимальным прокрашиванием, так как большие микропузырьки являются отражателями УЗ-волн.

Для получения полной картины распределений интенсивностей УЗ в объеме, мы сделали на основе метода визуализации 3-мерную реконструкцию УЗ-учка. Для этого была сделана серия изображений в виде сечений длиной 7 см с шагом 5 мм (рис. 9 на

4 стр. обложки), а также 3D-реконструкция распределения интенсивностей в УЗ-пучке плоского излучателя (рис. 10 на 4 стр. обложки). Дальнейшая разработка метода привела к возможности определения локальных интенсивностей УЗ непосредственно из картин распределений интенсивностей в сечении УЗ-пучка. Это было сделано путем привязки оптических плотностей к серой шкале с использованием сканеров и ЭВМ (рис. 6).

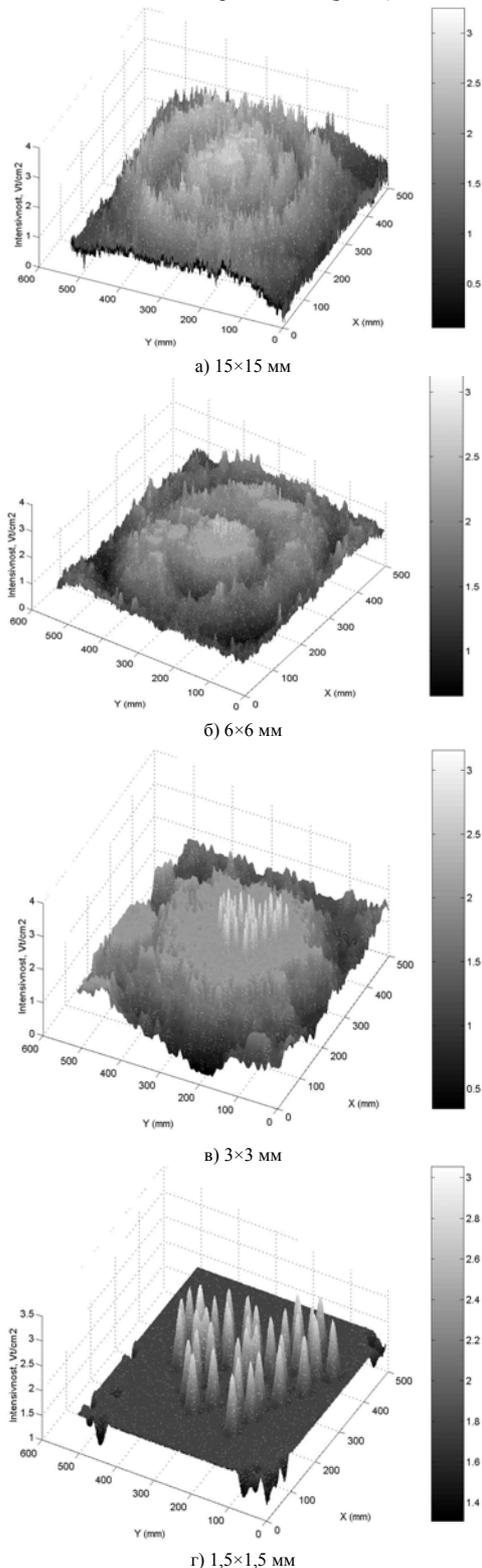


Рис. 8. Трехмерное представление распределений локальных интенсивностей в сечении ультразвукового пучка (А). Интенсивность – 1 Вт/см<sup>2</sup>, частота – 0,88 МГц. Время визуализации – 1 мин. (а-г) – размеры анализируемого сечения ультразвукового пучка, расстояние индикаторной пластинки от излучателя – 5 мм

В общем случае интенсивность прокрашивания зависит от ряда параметров: времени воздействия ( $t$ ), температуры ( $T$ ), типа красителя ( $K$ ), типа индикаторной пластинки ( $P$ ), концентрации красителя ( $C$ ), интенсивности УЗ ( $I_{УЗ}$ ), расстояния от излучателя до индикаторной пластины ( $d$ ). Т.е.  $I_{окр} = f(t, T, C, K, P, I_{УЗ}, d)$ . Учет всех этих переменных крайне затруднителен. Однако, зафиксировав часть этих переменных (время воздействия – 15 с, температуру – 20 °С, тип красителя – метиленовый синий, тип индикаторной пластинки – бумага типа Astralux или фиксирующая аналогичные картины распределений в той же шкале оптических плотностей мелованная бумага, концентрация красителя – 50 мг/мл) можно соотнести (в терапевтическом диапазоне) интенсивность прокрашивания к интенсивности УЗ.

Изменение расстояния приводит лишь к изменению картины распределения интенсивностей, не влияя на интенсивность прокрашивания, зависящей от интенсивности УЗ. На основе предложенных авторами алгоритмов были разработаны программы для ЭВМ, позволяющие: а) зная средние интенсивности УЗ, определять распределение интенсивностей в профиле сечения УЗ-пучка (определять величину пиковых интенсивностей и место их локализации); б) определяя локальную интенсивность (например, дифференциальной термопарой или соотнося с серой шкалой оптических плотностей) вычислять по картине распределений интенсивностей в сечении УЗ-пучка среднее значение интенсивности УЗ с учетом фоновых значений оптических плотностей, получаемых вследствие прокрашивания индикаторных пластин без УЗ-воздействия за одно и то же время.

Наиболее точные расчеты средних интенсивностей можно получить, используя трехмерное построение картины распределения интенсивностей в УЗ-пучке (рис.7Б)

Распределение интенсивностей в сечениях УЗ-пучков были представлены в виде трехмерного распределения с двумя пространственными координатами и одной координатой интенсивности УЗ. Серая шкала представляет собой численные значения локальных интенсивностей. Метод состоит в том, что каждый пиксель изображения переводится в интенсивность УЗ-пучка и строится трехмерный график. Для этого мы написали программу в пакете МАТЛАБ, которая позволяет нам не только строить трехмерные графики распределений интенсивностей УЗ в различных сечениях УЗ-пучка, но и получить значение интенсивности в любой выбранной точке сечения. Достоинство такого анализа интенсивностей, в том, что он позволяет получать не только средние значения интенсивности по объему УЗ-пучка, но и проводить анализ в каждой точке поверхности на различных расстояниях от источника излучения. Этот метод позволяет оценить также тонкую структуру УЗ-полей. Последовательное увеличение размеров (уменьшение поверхности) анализируемого изображения (рис. 8) показало возможность обнаружения и локализации отдельных кавитационных пузырьков (рис.8г).

**Выводы.** Используя метод визуализации распределений интенсивностей в сечениях УЗ-пучков (краска/бумага) показано, что непосредственно из картин распределений интенсивностей, используя серую шкалу оптических плотностей, можно определять локальную интенсивность УЗ в любой точке пространственного распределения интенсивностей в сечении УЗ-пучка. Из картины распределений интенсивностей в сечении УЗ-пучка можно рассчитать среднее значение интенсивности УЗ. Трехмерное представление распределений интенсивностей в сечениях УЗ-пучков позволяет наглядно визуализировать эти распределения и определять зоны локальных интенсивностей, превышающих безопасные пределы при применении УЗ в физиотерапии. Проведена 3D-реконструкция распределений интенсивностей в УЗ-пучках при излучении УЗ в воду и водные растворы. Полученные данные полностью могут быть использованы для контроля интенсивностей и их распределения в УЗ-пучках, генерируемых аппаратурой для УЗ-терапии, фонофореза, гипертермии и диагностики, а также – для оценки распределений кавитационных зон низкочастотных излучателей, применяемых для препаративных работ, в УЗ-мойках, ультразвуковых хирургических аппаратах.

#### Литература

1. Бергман Л. Ультразвук и его применение в науке и технике. – М.: Иностранная литература. – 1954. – С. 131–212.
2. Розенберг // Акустич. ж. – 1955. – Т.1, вып. 2. – С. 99–109.
3. Хейрон М.Е. // ТИИЭР. – 1979. – Т. 67, № 4. – С. 10–24.

4. Леонтьев А.П. Измеритель мощности излучения ультразвука / В кн. Новости мед. техники.– М., 1970.– Т. 3.– С. 80–87.
5. Домаркас В.И. // Акустич. ж.– 1979.– Т. 25, № 3.– С. 470.
6. Lunt M.J., Ashley B. // J. Med. Eng. and Technol. – 1979.– №4.– С. 194–197.
7. Shotton K.S. // Ultrasound in Med. & Biol.– 1980.– Vol. 6, №2.– P. 131–133.
8. Применение ультразвука в медицине / Под ред. К. Хилла.– М.: Мир, 1989.– С. 13–15, 93–121.
9. Pashovkin M. et al. // Ultrasonics.– 2000.– Vol. 37, №8.– P. 565–575.
10. А.с. № 1206693.– 23.01.86 // Бюл.изобр.– №3 / Пашовкин Т.Н. и др. Способ визуализации ультразвукового поля.
11. Pashovkin T.N. et al. // Vortrage, Jahrestagung, Berlin.– 1985.– P. 89–91.
12. Pashovkin T.N. et al. // In Ultrasonics International 85, Conf. proceedings, London, UK.– 2–4 July 1985.– P. 324–328.
13. Паюовкин Т.Н. и др. // Тез. Всес. совещ. «Новые ультразвуковые методы и приборы для применения в биологии и медицине».– Великий Устюг.– 1986.– С. 60.
14. Watmough D.J et al. // Ultrasonics.– 1993.– Vol.30, №5.– P. 325–331.

Работа выполнена при поддержке гранта 04-04-97276-р2004наукоград\_а

INTENSITIES DISTRIBUTION IN ULTRASONIC BEAMS OF THERAPEUTIC TRANSDUCERS USING DYE: THREE-DIMENSIONAL REPRESENTATION OF INTENSITIES DISTRIBUTIONS IN CROSS-SECTIONS OF ULTRASONIC BEAMS AND 3D-RECONSTRUCTION OF ULTRASONIC FIELDS IN WATER MEDIUM

D.G. SADIKOVA, M.S. PASHOVKINA, G.V. SHILNIKOV, T.N. PASHOVKIN

Summary

The visualization of local intensities distributions in the ultrasonic beams generated by plane ultrasonic transducers of devices for ultrasonic therapy is considered. The examples of visualization of ultrasonic fields and their three-dimensional graphic representation are resulted. It is shown, that from pictures of distributions intensities in ultrasonic beams it is possible to determine quantitative sizes of average and local intensities in zones of images.

**Key words:** ultrasonic transducers, devices

УДК 547.96.004.13

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ ПО ЭЛЕКТРОННЫМ СПЕКТРАМ ПОГЛОЩЕНИЯ

М.М. АСАБИНА\*, С.В. ДЕЗОРЦЕВ\*, М.Ю. ДОЛОМАТОВ\*\*, Н.В. КАЛАШЧЕНКО\*\*\*, Г.У. КУЧУКОВА#, С.Н. ОЖГИХИН#

**Введение.** Способы оценки состояния здоровья человека основаны на лабораторных исследованиях крови, в которых электронная абсорбционная спектроскопия используется для определения отдельных химических соединений [1, 2]. В работах [3, 4] представлены методы электронной феноменологической спектроскопии (ЭФС) для определения электронных характеристик молекулярных веществ и сложных по составу смесей. В работах [5–7] эти методы применены для определения состояния биожидкостей по интегральным спектральным характеристикам, в частности, крови человека, в норме и патологии.

Феноменологический подход к организму человека предполагает [5–7]: описание состояния биожидкостей без определения отдельных ингредиентов независимо от характера заболевания, при этом кровь и ее составляющие рассматриваются как носитель информации о состоянии организма как единого целого; исследование средних интегральных физических характеристик организма как единой системы в норме и патологии по электронным спектрам в заданном интервале длин волн. Разница этих показателей между средними значениями для доноров и больными есть

\* Уфимская государственная академия экономики и сервиса, Россия, 450077, Уфа, ул. Чернышевского, 145; e-mail: jazz-n-blues@rambler.ru

\*\* Башкирский институт социальных технологий, г. Уфа, Россия

\*\*\* Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

# Республиканская клиническая больница им Г.Г. Куватова, г. Уфа, Россия

мера отклонения системы от здорового равновесного состояния. Электронные характеристики биожидкостей отличаются от таковых для индивидуальных веществ и идеальных систем, т.к. в реальном объекте нельзя выделить отдельные элементы без разрушения имеющихся между ними связей и отношений [4, 8]. Сложность состава и непрерывность электронных спектров поглощения заставляет рассматривать кровь, плазму и сыворотку человека [5] как единую, неделимую, многокомпонентную, взаимодействующую с излучением систему, включающую все биоактивные вещества, которые поглощают в УФ- и видимом диапазоне длин волн. Сущность экспериментов заключается в определении общих для всего биобъекта интегральных свойств, таких как вероятность светопоглощения  $p$ , фактор интенсивности поглощения  $Q$ , параметр тонкой структуры  $TS$ , интегральная сила осцилляторов (ИСО), которые несут информацию о свойствах многокомпонентной системы [4]. По видимым спектрам определяются такие известные интегральные характеристики, как координаты цвета по методу МКО [9, 10]. Применительно к биожидкостям эти характеристики несут информацию о состоянии биохимических процессов в системе организма [5–7, 11]. ИСО рассчитывается как площадь под кривой спектра и является мерой межмолекулярных взаимодействий всех поглощающих электромагнитное излучение компонентов биожидкости между собой и характеристикой реакционной способности системы в целом [3–5]. Рассчитываемые на основе ИСО (табл. 2) интегральные характеристики граничных орбиталей определены нами как эффективный потенциал ионизации (ЭПИ) и эффективное сродство к электрону (ЭСЭ) биосистемы.

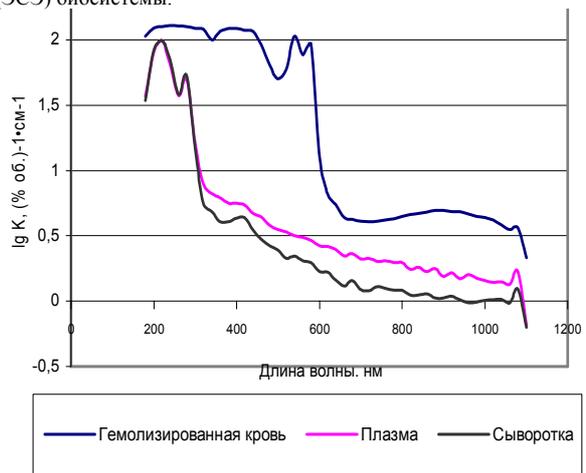


Рис. 1. Средние спектры растворов крови, плазмы и сыворотки доноров в УФ, видимой и ближней ИК-области

**Цель работы** – анализ возможности применения методов ЭФС и цветовых характеристик по стандартному методу МКО для анализа биожидкостей человека в норме и патологии в зависимости от состояния организма на основе обобщения данных [5–7, 11]. Исследованы различия между рассчитанными по электронным спектрам поглощения средними интегральными физическими параметрами гемолизированной крови, плазмы и сыворотки доноров и больных. Работы вели в республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова (г. Уфа).

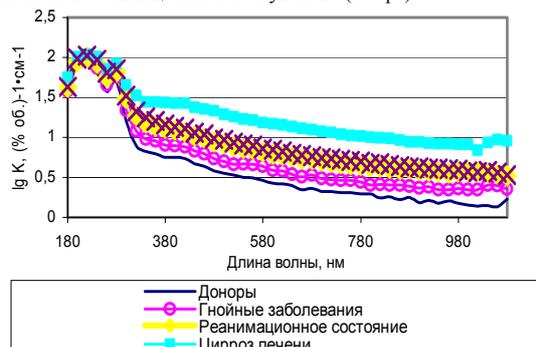


Рис. 2. Средние спектры плазмы доноров и четырех групп больных

**Объекты и методы.** По авторской методике [5–7, 11] исследовали электронные спектры поглощения гемолизированной крови, плазмы и сыворотки 100 доноров мужского и женского пола разных групп крови и возраста и 150 больных, которых разбили на 4 условных группы: 41 больной с гнойными заболеваниями (остеомиелиты, гнойные свищи, гониты), терапевтические реанимационные больные (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность) – 51 человек, 51 больной с почечной недостаточностью и больные с циррозами печени – 15 человек.

Усредненные параметры оценки состояния человека по плазме крови

Группа		Усредненные интегральные параметры состояния				
		$Q \cdot 10^3$ , (%об. <sup>-1</sup> )·см <sup>-1</sup>	$TC$ , (%об. <sup>-1</sup> )·см <sup>-1</sup>	ИСО, 10 <sup>-7</sup> ·%об <sup>-1</sup>	ЭПИ, эВ	ЭСЭ, эВ
Доноры		64,63±5,35	37,46±2,1	409,2±21,2	8,53±0,05	-0,29±0,02
Больные	с гнойно-воспалит. заболеваниями	92,13±6,88	30,43±1,87	518,8±28,5	8,26±0,067	-0,40±0,03
	в реанимационном состоянии	101,61±11,63	27,36±2,59	552,9±39,2	8,18±0,093	-0,43±0,04
	с почечной недостаточностью	112,24±6,77	1593,09±387,82	588,8±104,8	8,12±0,08	-0,67±0,03
	с циррозом печени	128,8±14,5	16,12±2,98	746,6±61,0	7,72±0,15	-0,62±0,06

Определяемая интегральная характеристика поглощения в случае биообъектов отличается от коэффициента поглощения молекулярных растворов, т.к. наряду с поглощением излучения имеют место эффекты рассеяния и флуоресценции. Поэтому определяемый интегральный показатель можно считать эффективным коэффициентом поглощения биосистемы [12].

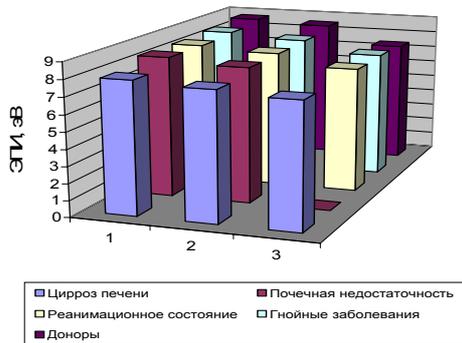


Рис. 3. Усредненные эффективные потенциалы ионизации (1 – сыворотка, 2 – плазма, 3 – гемолизированная кровь)

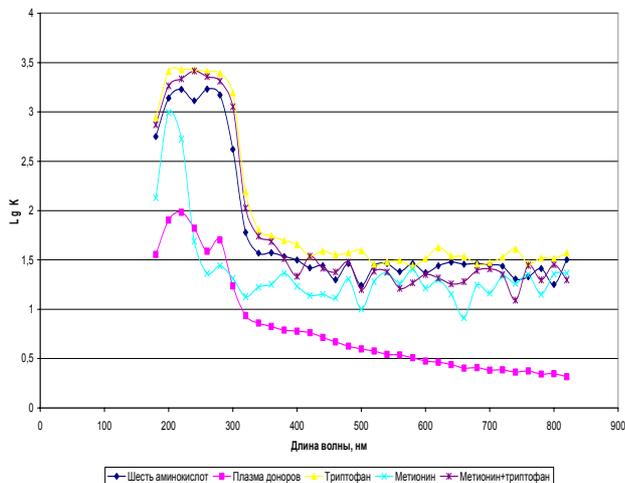


Рис. 4. Сравнение спектров растворов аминокислот с суммарной концентрацией 0,2 г/л со средним спектром раствора плазмы доноров

Гемолизированная кровь имеет форму спектра, резко отличную от спектров плазмы и сыворотки (рис. 1) [5], что объясняется наличием в ней большого количества высокоорганизованных и окрашенных молекул гемоглобина и продуктов гемолиза.

Различия в спектре плазмы и сыворотки обусловлены отсуствием в последней факторов свертывания крови (рис. 1).

Из параметров табл. 1, фактор интенсивности поглощения  $Q$ , ИСО и ЭПИ для средних значений доноров и групп больных изменяются в соответствии с расположением соответствующего спектра на графике (рис. 2). Для фактора тонкой структуры  $TC$  и ЭСЭ аналогичный порядок нарушается в случае больных с почечной недостаточностью. Для сыворотки наблюдается больший разброс значений определяемых параметров и большие, чем для плазмы, коэффициенты вариации по каждому параметру [5–7]. В результате проведенного авторами модельного эксперимента с аминокислотами было показано, что с ростом числа компонентов раствора форма его спектра приближается к среднему спектру плазмы доноров. На рис. 3 приведены спектры растворов триптофана, метионина, двухкомпонентной смеси метионин+триптофан и шестикомпонентного раствора аминокислот в сравнении со средним спектром плазмы доноров. Пик в области 200 нм относится к растворителю.

Таблица 1

Рассчитаны эмпирические коэффициенты для ЭПИ и ЭСЭ с применением параметра ИСО (табл. 2). Проверочный расчет для аминокислот вели методом РМЗ.

Таблица 2

Коэффициенты корреляционных зависимостей для определения параметров электронной структуры аминокислот

Форма существования в растворе	Харак-ка граничных молекулярных орбиталей	Коэф-ты уравнения $E = \alpha + \beta \cdot \theta$ [9]		Коэф-ты корреляции
		$\alpha$ , эВ	$\beta$ , эВ·моль <sup>-1</sup> ·10 <sup>-10</sup>	
Молекулярная	ЭПИ	14,107	-6,5	0,68
	ЭСЭ	0,211	0,6	0,12
Цвиттер-ионы	ЭПИ	15,728	-9,2	0,89
	ЭСЭ	7,0329	-9,8	0,98

Координата цвета определяется как интеграл под кривой поглощения или пропускания в видимой области спектра. Зависимости средних координат цвета плазмы и сыворотки доноров и обследованных по методу МКО [10] для всех стандартных источников излучения имеют одинаковый характер (табл. 3) и свидетельствуют о связях между цветовыми характеристиками крови и состоянием человека в норме и патологии [11].

Таблица 3

Усредненные координаты цвета для источника С

Группа	Координаты цвета						
	Плазма			Сыворотка			
	X	Y	Z	X	Y	Z	
Доноры	30,9	31,6	26,0	47,7	47,8	36,3	
Больные	с гнойно-воспалительными заболеваниями	21,3	21,8	18,3	31,1	31,1	23,6
	в реанимационном состоянии	13,6	13,9	11,7	20,5	21,0	16,6
	с почечной недостаточностью	12,1	12,3	10,5	24,7	25,3	20,9
	с циррозом печени	5,76	5,89	5,04	8,60	8,93	6,23

На основе исследований [5–7, 11] создана специализированная база данных по электронным спектрам гемолизированной крови, плазмы и сыворотки человека в СУБД Microsoft Access, которая позволяет определять состояние организма в норме и патологии в сравнении со средними значениями для доноров, принятыми за стандарт [5, 7]. Возможна оценка состояния отдельных больных на протяжении ряда лет наблюдения.

**Выводы.** Показана возможность применения ЭФС для анализа состояния биожидкостей человека в норме и патологии по интегральной силе осцилляторов, параметрам идентификации и цветовым характеристикам по стандартному методу МКО с использованием специализированной базы данных.

**Литература**

1. *Атанасов Н. и др.* // Лаб. дело.– 1988.– № 11.– С. 70–73.
2. *Камышиников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справ.-к.– 2003.– Т.1–2.– Минск: Интерпрессервис.
3. *Доломатов М.Ю.* Применение электронной спектроскопии в физико-химии многокомпонентных стохастических и сложных молекулярных систем.– Уфа: ЦНТИ, 1989.
4. *Доломатов М.Ю.* Фрагменты теории реального вещества.– М.: Химия, 2005.
5. *Калащенко Н.В. и др.* // Башкирский хим. ж.– 2004.– Т.11, №2.– С. 47–50.
6. *Доломатов М.Ю. и др.* // Башкирский хим. ж.– 2004.– Т. 11, №4.– С. 35–37.
7. *Дезорцев С.В.и др.* // Вестник АН РБ.– 2005.– Т. 10, №4.– С. 20–24.
8. *Николаев Л.А.* Основы физической химии биологических процессов.– М.: Высшая школа, 1976.
9. *Доломатов М.Ю.* Химическая физика многокомпонентных органических систем. Часть 1.– Уфа, 2000.
10. *Методы исследования в текстильной химии:* Уч. пособие – спр-ник / Под ред. Г.Е. Кричевского.– М.: Легпромбытиздат, 1993.
11. *Калащенко Н.В. и др.* // Ж. прикладной спектроскопии.– 2006.– №2, в печати.
12. *Сидоренко В.М.* Молекулярная спектроскопия биологических сред.– М.: Высшая Школа, 2004.
13. *Доломатов М.Ю., Мукаева Г.Р.* // Ж. прикладной спектроскопии.– 1992.– Т. 56, №4.– С. 570–574.

УДК 616-007; 725.512

**ВОЗМОЖНОСТИ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП РИСКА И МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА НАСЕЛЕНИЕМ, ПОДВЕРГШИМСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ**

А.В.АКЛЕЕВ, Г.П. ДИМОВ, Ю.Ю. РОМАНСКАЯ \*

**Введение.** Проблема ранней диагностики отдаленных соматико-стохастических последствий (в т.ч. канцерогенных) радиационного воздействия на население в промышленно развитых регионах Российской Федерации является наиболее актуальной для Южного Урала, где на его жителей влияет комплекс неблагоприятных факторов окружающей среды физической (радиация) и химической природы (пестициды, гербициды, соли тяжелых металлов и др.). Многолетнее медицинское наблюдение за облученным населением, проживающим в населенных пунктах вдоль р. Теча, свидетельствует о необходимости комплексной оценки состояния здоровья лиц, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующей радиации, и, прежде всего, критических и регуляторных систем организма: кровяной, иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем [1]. Предшествующие аварийные обстоятельства и современные условия жизни южноуральцев (экологическое неблагополучие, социальные трансформации, экономическая нестабильность) могут являться своеобразным триггерным механизмом, запускающим срыв адаптационных процессов и ведущим к развитию общесоматической и онкологической патологии. Малые дозы радиации (особенно в условиях воздействия на облученных людей хронического ситуационно обусловленного стресса) способны модифицировать функционирование основных саногенетических процессов [2]. В ранние сроки наблюдения у части жителей прибрежных сел р. Теча отмечались изменения сердечно-сосудистой (ССС), центральной (ЦНС) и вегетативной нервной (ВНС) систем. Обнаруженная тенденция к дизадаптации характеризуется устойчивостью и прослеживается в течение ряда десятилетий [1, 3].

Использование автоматизированных методов исследования функционального состояния ВНС, ССС, дыхательной систем, гомеостаза организма обусловлено необходимостью регулярного медицинского обследования десятков тысяч облученных людей и их потомков. Эта задача может быть решена только с использованием современных медицинских технологий.

Применение общепринятых методов диспансерного наблюдения за сельскими жителями, подвергшимися радиационному воздействию и проживающих на значительных по площади территориях с неплотным заселением, удаленных от областного центра и социально не обустроенных, мало выполнимо организационно и неэффективно экономически. Принятые подходы к диагностике радиационно-индуцированных патологических процессов не предусматривают учет индивидуальных особенностей организма, а сами методики малоинформативны на т.н. донозологическом уровне (стадия предболезни). Это обстоятельство заметно снижает эффективность медицинских профилактики и раннюю диагностики радиогенных заболеваний у лиц, проживающих на радиоактивно-загрязненной территории.

Особый интерес в организации крупномасштабного мониторинга за состоянием здоровья облученного населения представляет разработка и адаптация автоматизированной диагностической системы инструментального скрининга населения для раннего выявления заболеваний, связанных между собой однотипными патогенетическими механизмами, что позволит выделять лиц в, так называемые, группы повышенного риска (ГПР). Формирование ГПР (с учетом исходного состояния организма, генетической предрасположенности к раку, опухолегенной радиочувствительности и др.) является важным подходом в решении актуальной задачи, как ранняя диагностика опухолей. Выделение среди облученного населения ГПР позволяет также проводить первичную профилактику канцерогенных эффектов [4–6].

Компьютеризированный автоматизированный диагностический комплекс (АДК) инструментального мониторинга состояния здоровья должен обеспечивать [7]: неинвазивность экспресс-методик тестирований в стационарных и выездных условиях; проведение многопараметрических автоматизированных исследований для получения максимальной информации о состоянии здоровья и высокой пропускной способности обследования; предельную объективность информации в наиболее удобном для архивирования виде и статистической обработки; оптимально низкую себестоимость в пересчете на одно обследование; малогабаритность и мобильность средств измерений.

Выбор методов исследования обусловлен характером патологии, наблюдающейся у облученных по результатам многолетнего наблюдения, и необходимостью обследования большой численности облученного населения (>50 тыс. человек) [1, 5]. При организации медобследования состояния здоровья облученного населения самым целесообразным является скрининговый метод.

**Материал и методы.** *Краткая характеристика АДК.* АДК с пакетом пользовательского программного обеспечения, разработанный и изготовленный в отделе молекулярной и радиационной биофизики Санкт-Петербургского института ядерной физики, состоит из: лазерного корреляционного спектрометра (ЛКС), артериокардиографа (АРКГ), спирографа (анализатора легочного дыхания) (АЛД), компьютеров (типа ноутбук) с установленной операционной системой WINDOWS-98/XP. Для обеспечения воспроизводимости результатов проводимых исследований унифицировали мероприятия по подготовке пациентов к медобследованию. Подготовка образцов крови, проведение исследований и анализ фракционного состава спектра плазмы крови велись по методике, рекомендованной разработчиком [7]. АДК позволяет проанализировать стабильные изменения в организме человека, идущие в непрерывно меняющихся условиях среды при его адаптации. Результатом работы АДК является многопараметрическая оценка функциональных возможностей организма. АДК можно использовать для организации мониторинга за состоянием здоровья облученных; для инструментального скрининга населения с целью раннего выявления заболеваний и выделения лиц в ГПР развития онкологической и соматической патологии [4–6].

Метод ЛКС плазмы крови позволяет выявлять гомеостатические изменения внутренней среды и дать прогноз в отношении развития (в частности, канцерогенных) эффектов радиационного воздействия. ЛК-спектры больных онкозаболеваниями достоверно дифференцируются от ЛК-спектров лиц с соматической патологией [12]. Основной характеристикой ЛК-спектра плазмы и сы-

\* Уральский НПЦ радиационной медицины (УНПЦ РМ), г. Челябинск

воротки крови онкобольшого является рост числа частиц малого гидродинамического радиуса (0–30 нм) >55%. Главной особенностью ЛК-спектра плазмы крови при соматической патологии является преобладание частиц среднего (31–70 нм), крупного (71–150 нм) радиуса над частицами малого радиуса (0–30 нм) [4–6]. АРКГ – это функционально-диагностический метод регистрации синусового сердечного ритма с математическим анализом его структуры. Кардиоинтервалограмма (система регистрации параметров АРКГ) представляет собой непрерывную запись  $\geq 100$  последовательных кардиоциклов (интервалов R–R) в одном из стандартных электрокардиографических отведений [7–9].

АДК ведет автоматическую обработку параметров АРКГ, и на дисплей выдается заключение о нарушениях в регуляции ВНС и экспресс-оценка ЭКГ. Перечень вариантов заключений: регуляция в пределах возрастных норм; пониженная и повышенная вегетативная активность; пониженная пара- и симпатическая активность; повышенная пара- и симпатическая активность; вегетативный дисбаланс; отклонения центральной регуляции

На основании показателей АРКГ компьютером автоматически ведется градация пациентов на 4 группы риска соматической патологии: «норма»; «практически норма» – низкий риск; «имеются отклонения» – средний риск; «возможна патология» – высокий риск. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД – анализ легочного дыхания) проводится методом тестирования с одновременной компьютерной обработкой, оценкой, архивированием и распечаткой результатов измерений. Оценка функционального статуса системы органов дыхания ведется на основании сравнения параметров функционального состояния дыхательной системы обследуемых с нормативными показателями, разработанными с учетом возраста, пола, роста и др. физиологических признаков. Заключение по итогам исследования ФВД делалось на базе компьютерного анализа измеряемых показателей [7, 10].

Показатели спирограммы используются для оценки вентилиционной функции легких у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. На основании изменений этих показателей выделяют 3 типа нарушений вентилиции: рестриктивный, обструктивный, смешанный (обструктивно-рестриктивный).

**Принципы формирования ГПР.** Алгоритм применения АДК для раннего выявления онкопатологии, формирования группы повышенного онкориска и риска развития соматической патологии может быть разделен на 3 этапа. Первый этап включает в себя активное выявление патологии на основе показателей АДК при работе в экспедиционных условиях, стационаре и поликлинике УНПЦ РМ, и разделение обследованных на 3 потока. Первый поток – здоровые (люди, которые не предъявляют жалоб с нормальными показателями плазменного гомеостаза, АРКГ и АЛД). Они подвергаются ежегодно диспансерному медицинскому обследованию. Второй поток – лица с облигатными формами предраковых заболеваний (группа повышенного онкориска), а также лица, не предъявляющие жалоб, но имеющие отклонения показателей АРКГ и АЛД (группа повышенного риска развития соматической патологии), требующие консультации специалистов с привлечением дополнительных методов обследования. Третий поток – это пациенты с подозрением на опухоленосительство, требующие консультации онколога и в случае подтверждения и уточнения диагноза нуждающиеся в лечении в условиях специализированного стационара, а также пациенты, предъявляющие жалобы и имеющие отклонения показателей АРКГ и АЛД, требующие консультации специалистов, и, в случае уточнения диагноза, нуждающиеся в назначении или коррекции лечения амбулаторно или в условиях стационара. Второй этап включает себя уточнение диагноза и локализации патологического процесса посредством проведения общепринятых клинико-инструментальных методов обследования больных (общий анализ крови, мочи, биохимические исследования, фиброгастро-дуоденоскопия с биопсией, УЗИ внутренних органов, рентгенологические, скintiграфические и др.). После медицинского обследования врачом определяется необходимость консервативного/оперативного лечения и его очередность. На третьем этапе должно проводиться мониторинг показателей АДК (изменений в субфракционном составе плазмы крови изменений показателей ЭКГ, АД, ЧСС, вегетативной регуляции, внешнего дыхания). ЛКС у лиц из групп риска и у радикально пролеченных онкобольных позволяет сделать прогноз в отношении рецидива заболевания и осуществить вторичную профилактику.

Периодичность обследования с помощью АДК определяет лечащим врачом по нозологической форме заболевания, стадии процесса, наличия и отсутствия осложнений и сопутствующих заболеваний, эффективности проводимого лечения и т.д. Данный подход был использован при апробации АДК во время скринингового обследования жителей Челябинской области, переселенных с радиоактивно загрязненных территорий (р. Теча, Восточно-Уральский радиоактивный след) в экспедиционных условиях и верификации выявленных с помощью АДК изменений при стационарном обследовании лиц из ГПР, выявленных в результате проведенного скрининга

**Характеристика обследованного контингента.** Во время экспедиционного обследования обследовано 610 человек, среди которых 76,6 % составили женщины и 23,4 % – мужчины. Средний возраст составил 52,3 года. По результатам анализа показателей АДК из числа обследованных была сформирована ГПР, лица из которой подлежали углубленному обследованию.

Из числа приглашенных на обследование в нем приняли участие 103 человека, из них мужчин – 48 (46,6%), а женщин – 55 (53,4%) человек. Средний возраст – 57,7 лет. Пациенты из ГПР проходили обследование в клиническом отделении УНПЦ РМ, которое включало в себя осмотр терапевта, невролога, гинеколога, окулиста и других специалистов по показаниям, лабораторные (клинические, биохимические, цитологические) и инструментальные (ЭКГ, ФВД, УЗИ, ФГС, рентгенологические методы) исследования. Всем пациентам проводилось обследование с помощью АДК до и после лечения. При анализе показателей АРКГ и АЛД в качестве контрольной группы (КГ) обследовались пациенты, прошедшие стационарное лечение в клинике УНПЦ РМ в тот же период, показатели вегетативной регуляции и ЭКГ которых не выходили за границы нормальных значений, средний возраст – 52,5 года. Группы сравнения сопоставимы по полу. Достоверность различий проверяли с помощью F-критерия Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты обследования.** При анализе распространенности семиотических сдвигов по данным ЛКС было выявлено, что «нормологический» спектр регистрируется у 10,3% обследованных, спектр «аллергизация» зарегистрирован у 25,5%, «интоксикация» – у 12,3%, «катаболизм» – у 0,9%, «аутоиммунитет» – у 3,9%, «дистрофия» – у 1,1%, «аллергизация + интоксикация» – у 41,3%, «аутоиммунитет + интоксикация» – у 3,9%, «аллергизация + дистрофия» – у 0,7%. Проанализирован характер распределения частиц по пяти спектральным поддиапазонам при патофизиологических сдвигах в системе плазменного гомеостаза у облученных. При «катаболическом» и «аллерго-дистрофическом» характере патофизиологических сдвигов в системе плазменного гомеостаза выявлено преобладание частиц малого радиуса (>55%), а при «аллерго-интоксикационном» характере зарегистрированы пограничные значения данного показателя (число частиц малого радиуса равно 49%). Различные нарушения, выявленные при АРКГ, чаще встречаются в группах лиц >41 года, причем сочетанная патология вегетативной регуляции с наибольшей частотой выявлена в группе обследованных >70 лет (рис. 1).

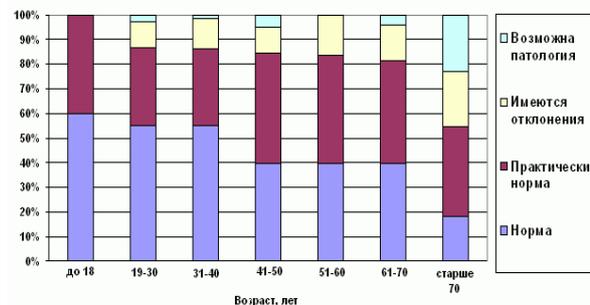


Рис. 1. Градация обследованных по группам риска внутри возрастных подгрупп

Показатели вегетативной регуляции лежат в основе градации обследованных на четыре группы по принципу роста вероятности развития или наличия какой-либо соматической патологии. Пациенты, распределенные в группы «норма» и «практически норма» не имеют отклонений в функционировании ВНС по данным АРКГ или эти изменения незначительны. Эти пациенты практически не предъявляют жалоб и могут быть отнесены к

практически здоровым людям. Обследованные, относящиеся к группе «имеются отклонения», чаще всего также не предъявляют жалоб, но имеют явные изменения в показателях вегетативной регуляции, характеризующиеся, как нарушение адаптационных механизмов, которые клинически еще не проявляются. Они составляют контингент повышенного риска развития соматической патологии (стадия преболезни). Лица, отнесенные в группу «возможна патология» имеют отклонения в показателях вегетативной регуляции. Вероятность наличия соматической патологии у лиц, входящих в эту группу – наибольшая (в основной своей массе они активно предъявляют жалобы и имеют изменения в состоянии здоровья, выявляемые общепринятыми методами). При анализе характера нарушения легочной вентиляции у обследованных наибольшая распространенность патологических изменений выявлена в возрастной группе >70 лет. В более молодых возрастных группах также зарегистрированы нарушения легочной вентиляции. Такие изменения могут быть проявлением значительного числа заболеваний и не только органов дыхания. Лица с выявленными нарушениями требуют обследования для установления причины изменений и их адекватной коррекции.

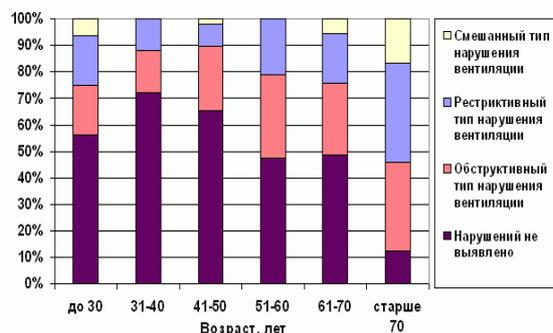


Рис. 2. Градация обследованных по группам в зависимости от типа выявленных нарушений внутри возрастных подгрупп (%) по данным АЛД

В соответствии с показателями АДК все обследованные были разделены на 3 группы: здоровые лица (люди, которые не предъявляют жалоб и имеют нормальные показатели ЛКС («норма»), АРКГ (группы – «норма»), «практически норма») и АЛД (группа «нарушений не выявлено»). Они подлежат дальнейшему ежегодному диспансерному наблюдению; лица, не предъявляющие жалоб, но имеющие отклонения показателей ЛКС («аллергизация», «аутоиммунитет»), «аллергизация + интоксикация», «интоксикация + аутоиммунитет», «дистрофия»), АРКГ (группа «имеются отклонения») требуют дальнейшего обследования; лица, имеющие отклонения показателей ЛКС («катаболизм», «аллергизация+дистрофия»), «аллергизация + интоксикация») и АЛД (группы – «рестриктивный тип нарушения вентиляции», «обструктивный тип нарушения вентиляции» и «смешанный тип нарушения вентиляции»). По результатам экспедиционного обследования в соответствии с принципами формирования ГПР (2-я и 3-я группы) был сформирован контингент лиц, подлежащих более углубленному обследованию в условиях стационара для уточнения характера изменений, выявленных при скрининговом обследовании с помощью АДК.

**Результаты обследования облученного населения.** При анализе распространенности семиотических сдвигов по данным ЛКС (табл. 1) было выявлено преобладание аллергизации (19,5%), интоксикации+аллергизация (20,4%) и катаболизм (13,6%).

При «катаболическом» и «аллерго-дистрофическом» характере патофизиологических сдвигов в системе плазменного гомеостаза найдено преобладание частиц малого радиуса (>55%). Лица с «катаболическим» и «аллерго-дистрофическим» характером патофизиологических сдвигов относятся к группе риска по развитию онкопатологии. При обследовании этой группы у 3 человек (11,1%) выявлен злокачественный процесс (рак желудка, рак молочной железы, рак почки), у 3,7% – аденома предстательной железы, у 25,9% – атрофический гастрит, у 3,7% – миома тела матки, у 3,7% – полипоз кишечника, у 7,4% – узловой зоб. В плазменном гомеостазе у 38 лиц выявлены интоксикационные сдвиги.

При обследовании 33 человек (86,8%) были диагностированы хронические воспалительные процессы разной степени активности (у 2,6% пациентов – ревматоидный артрит, у 2,6% – первично-деформирующий артроз с явлениями синовита, у 23,7% –

обострение хронического обструктивного бронхита, у 31,6% хронический холецистит, у 26,0% – хронический пиелонефрит). Проведено сопоставление показателей ЛКС и общего анализа крови. У 34,2% лиц выявлено повышение скорости оседания эритроцитов, у 44,7% выявлен палочкоядерный сдвиг влево.

Таблица 1

Распространенность семиотических сдвигов у пациентов

Гомеостатические семиотические сдвиги	N	%
Норма	6	5,8
Аллергизация	20	19,5
Интоксикация	10	9,7
Катаболизм	14	13,6
Аутоиммунитет	8	7,7
Дистрофия	4	3,9
Интоксикация +аллергизация	21	20,4
Интоксикация +аутоиммунитет	7	6,8
Дистрофия +аллергизация	13	12,6
ВСЕГО	103	100%

Таблица 2

Структура (%) типов вегетативной регуляции, выявленных с помощью АРКГ

Типы вегетативной регуляции, выявленные с помощью АРКГ	Группа высокого риска	Группа среднего риска	Группа низкого риска	КГ
Регуляция в пределах возрастных норм	0 (p=0,001)	29,6	0 (p=0,013)	50,0
Пониженная вегетативная активность	20,0	18,5	25,0	11,8
Повышенная вегетативная активность	6,7	7,4	0	0
Пониженная парасимпатическая активность	0	0	16,7	5,9
Повышенная симпатическая активность	20,0 (p=0,007)	0	8,3	0
Повышенная парасимпатическая активность	6,7	7,4	8,3	2,9
Повышенная симпатическая активность	16,7	14,8	25,0	17,6
Вегетативный дисбаланс	6,7	3,7	0	0
Отклонения центральной регуляции	0	7,4	0	8,8
Смешанные	23,3 (p=0,027)	11,1	16,7	2,9

Таблица 3

Структура нарушений, выявленных при экспресс-ЭКГ-обследовании %

ЭКГ-патология, выявленная с помощью АРКГ	Группа высокого риска	Группа среднего риска	Группа низкого риска	КГ
Норма	3,4 (p=0,001)	0 (p=0,001)	50,0	44,1
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	0 (p=0,037)	7,4	8,3	14,7
Нарушение реполяризации желудочков	43,3 (p=0,011)	48,1 (p=0,005)	16,7	14,7
АВ-блокада	0	0	0	8,8
Нарушение деполаризации предсердий	10,0	7,4	16,7	5,9
Сочетанная ЭКГ-патология	43,3 (p=0,004)	37,1 (p=0,021)	8,3	11,8

По итогам обследования с помощью АРКГ у больных выявлены отклонения показателей вегетативной регуляции (табл. 2). Достоверные отличия характеризовались отсутствием нормальных показателей в группе высокого и низкого риска, ростом частоты встречаемости пониженной симпатической активности и сочетания разных типов нарушений вегетативной регуляции в сравнении с КГ. При анализе ЭКГ-патологии, выявленной экспресс-методом регистрации ЭКГ во втором стандартном отведении, отмечено достоверно меньшее число лиц с изменениями ЭКГ – такими, как нарушение внутрижелудочковой проводимости и преобладание нарушений реполяризации желудочков (сме-

шение сегмента ST относительно изолинии) и достоверно большее число сочетанной ЭКГ-патологии в сравнении с КГ (табл. 3).

Таблица 4

**Заболеваемость (%) в обследованных группах по классам МКБ-10**

Классы МКБ-10	Группа высокого риска	Группа среднего риска	Группа низкого риска	КГ
Болезни органов кровообращения I00-I99	86,7 (p=0,023)	81,5	50,0	61,8
Бол-ни органов дыхания J00-J99	23,3	37	33,3	20,6
Бол-ни органов пищеварения K00-K93	80,0	81,5	83,3	73,5
Бол-ни мочеполовой системы N00-N99	43,3	33,3	41,6	32,4
Бол-ни эндокринной системы E00-E90	23,3	29,6	25,0	14,7
Бол-ни нервной системы G00-G99	60,0 (p=0,022)	63,0 (p=0,028)	50,0	35,3
Бол-зни крови D50-D89	10,0	11,1	16,6	20,6
Бол-ни костно-мышечной системы M00-M99	93,3	92,6	75,0	79,4

Анализировали состояние органов и систем у облученных в группах риска, выделенных после обследования с помощью АДК. При анализе показателей заболеваемости по классам МКБ-10 в наблюдаемых группах выявлено достоверный рост доли болезней органов кровообращения и нервной системы у пациентов из группы высокого и среднего риска (табл. 4).

Таблица 5

**Распространенность гипертонической болезни, %**

Стадия гипертонической болезни	Группа высокого риска	Группа среднего риска	Группа низкого риска	КГ
Нет ГБ	16,7 (p=0,017)	29,6	49,9	44,1
I	0	3,8	16,7	5,8
II	33,3	22,2	16,7	17,7
III	50	44,4	16,7	32,4
Гипертрофия миокарда по данным ЭКГ	40,0 (p=0,02)	66,7 (p=0,001)	25,0	14,7

При сопоставлении показателей, характеризующих состояние ССС были выбраны наиболее часто встречающиеся заболевания: гипертоническая болезнь, атеросклероз, включающий в себя коронарный атеросклероз и его проявления в виде ИБС сердца и атеросклероз других локализаций, в качестве маркера которого было выбрано поражение сосудов глазного дна. В группе высокого риска достоверно больше распространенность гипертонической болезни в сравнении с КГ. Достоверно больше выявлено лиц с гипертрофией левого желудочка по данным ЭКГ-обследования в группах высокого и среднего риска, что характеризует поражение органов-мишеней (табл. 5).

Таблица 6

**Распространенность различных проявлений атеросклероза, %**

Проявления атеросклероза	Группа высокого риска	Группа среднего риска	Группа низкого риска	КГ
Безболевая ишемия миокарда	10,0	11,1	8,3	8,8
ИБС-I	0	7,4	0	2,9
ИБС-II	33,3	33,3	0	23,5
ИБС-III	6,7	3,7	0	0
Гипоксия и ишемия миокарда	46,7 (p=0,025)	51,9 (p=0,011)	25,0	20,6
Перенесенный инфаркт миокарда	13,3	0	0	8,8
Атеросклеротическое поражение сосудов сетчатки	73,3 (p=0,011)	77,8 (p=0,004)	66,7 (p=0,041)	32,4
Холестерин > 5,2 ммоль/л	63,3	48,2	58,3	55,9

При анализе данных обследования, характеризующих поражение атеросклерозом было выявлено достоверное увеличение возникновения изменений миокарда гипоксического и ишемического характера в группах высокого и среднего риска по данным ЭКГ. Выраженность атеросклеротического поражения сосудов

оценивали по распространенности атеросклероза сосудов сетчатки (табл. 6). Выявлены достоверные отличия в группах низкого, среднего и высокого риска в сравнении с КГ.

Функциональная характеристика системы кровообращения оценивалась при ранжировании пациентов по классификации степени сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [11]. Выявлено достоверно большее количество лиц с проявлениями недостаточности кровообращения в группах высокого и среднего риска. Отмечено достоверное преобладание более тяжелых функциональных нарушений со стороны ССС у пациентов из групп высокого и среднего риска, которые проявились более высоким вторым классом тяжести, по сравнению с КГ (табл. 7).

Таблица 7

**Распространенность лиц с недостаточностью кровообращения в соответствии с классификацией NYHA, %**

Недостаточность кровообращения (по NYHA)	Группа высокого риска	Группа среднего риска	Группа низкого риска	Контроль
I	10,0	11,1	8,3	14,7
II	50,0 (p=0,025)	48,2 (p=0,041)	25,0	23,5
III	16,7	14,8	0	8,3
IV	3,3	0	0	0
Без недостаточности	20,0 (p=0,006)	25,9 (p=0,041)	66,7	53,5

При анализе патологии нервной системы было выявлено, что изменения в большинстве своем являются осложнениями заболеваний ССС: гипертонической болезни и атеросклероза и характеризуются различными степенями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). В группе высокого риска выявлено достоверное преобладание лиц с поражением головного мозга – 63,3%, в КГ – 38,2% (p=0,039) и дисциркуляторной энцефалопатией II степени: 23,3% – в группе высокого риска, 5,9% – в КГ (p=0,0492). В группах обследованных была выявлена эндокринная патология: сахарный диабет (СД), заболевания щитовидной железы. Имеется отчетливая тенденция к росту распространенности СД 2 типа с увеличением степени риска, а в группе пациентов высокого риска выявлено достоверное увеличение распространенности этой патологии 23,3 % по сравнению с КГ – 5,9% (p=0,049).

Для анализа патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в группах обследованных произведено объединение всех заболеваний в группы по принципу сходного патогенетического механизма: заболевания желчевыводящих путей (хронический калькулезный и некалькулезный холецистит), нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (дискинезия желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника, рефлюксная болезнь), кислотозависимые заболевания ЖКТ (гастриты, язвенная болезнь). Отмечено достоверное преобладание заболеваний желчевыводящих путей в группе пациентов высокого риска – 50,0%, при уровне данной патологии в КГ=26,5% (p=0,046). Также выявлено достоверно меньшая распространенность заболеваний с нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (представленные в основном дискинезией желчевыводящих путей) в группе пациентов с высоким риском, в сравнении с КГ – 10,0% и 32,4% соответственно (p=0,03). Этот факт связан с тем, что заболевания, входящие в эту группу, в изолированном виде несут функциональный характер, являясь предшественниками органической патологии, которая является результатом их прогрессирования. В группе среднего риска эта патология встречается в 4,4 раза чаще (p=0,003), чем в группе с высоким риском (10,0%).

При анализе данных обследования мочевыделительной системы достоверных отличий в группах выявлено не было.

Исследование ФВД с помощью АДД проводилось у 101 пациента (ср. возраст – 57,6 лет): мужчин – 47 человек (45,6%), женщин – 54 человека. Сформированы 4 группы по типу нарушения легочной вентиляции. В качестве КГ рассматривались лица с нормальными показателями ФВД. Группы сравнения сопоставимы по полу. В результате клинического обследования пациентов из данных групп отмечено достоверно больше лиц с признаками дыхательной недостаточности I и II степеней в группе пациентов с рестриктивным и смешанным типами вентиляции легких. В группе с рестриктивным типом вентиляции выявлено достоверное преобладание пациентов с признаками дыхательной недостаточности I ст.(18,2%, p=0,022), а в группе со смешанным типом

нарушений ФВД – лиц с дыхательной недостаточностью II ст. (100%,  $p=0,016$ ) по сравнению с КГ (0%). Отсутствие клинических проявлений дыхательной недостаточности в группе с obstructивными нарушениями, выявленными с помощью АЛД, связано с тем, что пациенты принимали плановое лечение по поводу основного заболевания, или патологический процесс был в стадии ремиссии, а обследовали вне приступа бронхообструкции.

При динамическом обследовании пациентов из групп наблюдения с помощью ЛКС до и после лечения выявлена некоторая динамика семиотических сдвигов (табл. 8).

Таблица 8

**Распространенность семиотических сдвигов до и после лечения**

Гомеостатические семиотические сдвиги	До лечения		После лечения	
	N	%	N	%
Норма	6	5,8	9	8,7
Аллергизация	20	19,5	29	28,2
Интоксикация	10	9,7	4	3,9
Катаболизм	14	13,6	14	13,6
Аутоиммунитет	8	7,7	10	8,7
Дистрофия	4	3,9	3	2,9
Интоксикация+аллергизация	21	20,4	19	18,4
Интоксикация+аутоиммунитет	7	6,8	6	5,8
Дистрофия+аллергизация	13	12,6	6	5,8
Всего	103	100%	103	100%

В динамике после лечения увеличилось количество нормологических (с 5,8% до 8,7%), аллергологических (с 19,5% до 28,2%) гомеостатических семиотических показателей. Уменьшилось количество интоксикационно-подобных (с 9,7% до 3,9%) гомеостатических сдвигов и семиотических сдвигов «дистрофия+аллергизация» (с 12,6% до 5,8%). При рассмотрении степени выраженности семиотических сдвигов (табл. 9) выявлено, что после лечения уменьшилось с 43,7% до 30,1% число лиц с умеренной и минимальной степенью выраженности гомеостатических семиотических сдвигов, что может говорить об эффективности терапии.

Таблица 9

**Степень выраженности семиотических сдвигов до и после лечения**

Выраженность семиотических сдвигов	До лечения		После лечения	
	N	%	N	%
Минимальная	2	1,9	12	11,6
Умеренная	56	54,4	60	58,3
Выраженная	45	43,7	31	30,1
Всего	103	100	103	100

Таблица 10

**Оценка эффективности проведенного лечения по данным АРКГ, %**

Оценка эффективности проведенного лечения	Группа высокого риска	Группа среднего риска	Группа низкого риска	Контроль
Улучшение показателей вегетативной регуляции и ЭКГ	65,4	14,3	50,0	0
Показатели без изменения	34,6	66,7	37,5	71,4
Ухудшение показателей вегетативной регуляции и ЭКГ	0	19,0	12,5	28,6

Проведенное лечение положительно повлияло на показатели АРКГ. При улучшении регистрируемых АРКГ показателей пациент переводится в группу с более низким риском или в группу без отклонений от нормы, и лечение считается эффективным. При ухудшении – пациент остается в той же группе или переводится в группу высокого риска, что характеризует лечение как неэффективное (табл. 10). Данные АЛД показывают, что после лечения ухудшения показателей ФВД не было (табл. 11).

В результате проведенного исследования получены результаты, свидетельствующие о том, что использование АДК при скрининговом методе обследования населения позволяет заподозрить пред- и опухолевые процессы, объективизировать градацию пациентов на группы риска для выявления соматической патологии и позволяет проводить оценку эффективности лечения.

Таблица 11

**Оценка эффективности терапии по данным АЛД, %**

Оценка эффективности проведенного лечения	Смешанный	Рестриктивный	Обструктивный	Контроль
Улучшение показателей	0	22,2	28,0	0
Ухудшение показателей	0	0	0	0
Показатели без изменений	100,0	77,8	72,0	100,0

**Заключение.** Проблема мониторинга состояния здоровья лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию на Южном Урале, звучит все актуальнее, поскольку такие показатели социальной благополучия, как общесоматическая и онкологическая заболеваемость облученного населения, смертность вызывают тревогу. Устойчивые тенденции роста смертности, особенно перинатальной, материнской, мужчин в трудоспособном возрасте, снижения рождаемости, активации миграционных процессов ведут к необходимости оперативного отслеживания медико-демографических сдвигов для позитивного влияния на них.

Эта задача ставится в разработках мониторинговых систем, связанных с охраной здоровья, таких, как социально-гигиенический мониторинг (осуществляемый службами Роспотребнадзора по Постановлению Правительства РФ «Об утверждении положения о социально-гигиеническом мониторинге» от 06.10.1994. № 1146), мониторинг здоровья населения РФ (проводимый в рамках «Концепции создания Государственной системы мониторинга здоровья населения России», утвержденной в 1996 г. МЗ России и Комитетом при Президенте РФ по политике информатизации головной организацией НПО Медсоцэкономинформ и др. заинтересованными организациями и ведомствами).

В УНПЦ РМ проведена апробация АДК, в состав которого входит лазерный корреляционный спектрометр, артериоритмокардиограф, анализатор легочного дыхания. Апробация комплекса подтвердила его высокую чувствительность в отношении патологии в отдаленные сроки после облучения (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, заболевания органов дыхания и др.). Комплекс разработан с учетом патологии, наблюдавшейся у облученных, и необходимости регулярного скринингового обследования этого контингента. Формирование групп повышенного онкологического риска и риска развития соматических заболеваний будет способствовать росту эффективности ранней диагностики онкологической и соматической патологии и профилактики среди лиц, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующей радиации, и их потомков.

**Литература**

1. *Медико-биологические* и экологические последствия загрязнения реки Теча / Под ред. А.В.Аклеева, М.Ф.Киселева.– М., 2001.– 532 с.
2. *Лютых В.П., Долгих А.П.* // Мед. Радиол. и радиацион. безопасность.– 1998.– Т. 43, №2.– С. 28–34.
3. *Марей А.Н. и др.* Изучение санитарно-гигиенической обстановки и здоровья населения в районе рек Т., И., Т., подвергающихся загрязнению радиоактивными отходами комбината 817: Отчет о НИР/ ИБФ МЗ СССР.– М., 1956.
4. *Аклеев А.В. и др.* // Тез. докл. 1-го Межд. Симп. «Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов».– Челябинск, 1995.– С. 150–151.
5. *Аклеев А.В. и др.* // Тез. докл. Межд. симп. «Хроническое радиационное воздействие: возможности биологической индикации».– Челябинск, 2000.– С. 151–152.
6. *Akleyev A.V. et al.* // In Laser Use in Oncology Proceeding of SPIE.– 2000.– Vol. 4059.– P. 11.
7. *Комаров Г.Д. и др.* Полисистемный саногенетический мониторинг.– М., 2001.– 344 с.
8. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца: Опыт практического применения.– Иваново, 2000.– 182 с.
9. *Баевский Р.М. и др.* // Математические методы анализа сердечного ритма.– М.: Наука, 1968.– С. 51–61.
10. *Management of chronic obstructive pulmonary disease* // European Respiratory Monograph.– 1998.– №7.
11. *Избранные классификации внутренних болезней* // Мед. вестник.–1997.– Т.52, №9.– С. 63.

## КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

УДК 378.096

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ОТБОРА СТУДЕНТОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К БИОМЕДИЦИНСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

В.Ф.ВОЛКОВ\*, Ю.А.ФАДЕЕВ\*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова – первая в стране высшая медицинская школа, которая стала инициатором создания факультета будущих ученых и педагогов. В соответствии с Постановлением Президиума АМН СССР и Ученого совета 1 ММИ им. И.М.Сеченова от 07.11.88 г. и приказом МЗ СССР от 18.08.89 г. в 1 ММИ им. И.М.Сеченова был организован факультет подготовки научных и педагогических кадров (ФПНПК). Цель факультета – в подготовке врачей, получивших, помимо базисного медицинского, углубленное специальное образование в одной из избранных областей науки и расширенные гуманитарные знания. Выпускники ФПНПК продолжают дальнейшее обучение в аспирантуре и ординатуре, а также направляются для работы в качестве научных сотрудников в НИИ РАМН и Минздравсоцразвития РФ и вузов.

При создании факультета подготовки научно-педагогических кадров в 1989 году основная задача, которая встала перед руководством факультета, заключалась в создании системы отбора студентов. Самый главный вопрос, на который необходимо было получить ответ, стоял так: как среди всей массы студентов, желающих заниматься научно-исследовательской работой, выбрать тех, в которых заложены мотивация поиска нового, стремление к научному исследованию в области медицинских наук и гордость первооткрывателя. Было принято решение о наборе студентов на факультет после третьего курса, так как к этому этапу обучения студенты уже достаточно сориентированы в различных областях медицины и имеют базовые знания по основным медицинским дисциплинам. Хотя педагогическая наука имеет значительные достижения в методах выявления одаренной молодежи и предсказания развития способностей у человека, вместе с тем, отсутствовали надежные объективные критерии, позволяющие выбрать среди студентов талантливые личности в их стремлении заниматься научными исследованиями в области медицины.

Для создания системы и конкретных критериев отбора студентов на ФПНПК была сформирована специальная экспертная группа из высококвалифицированных сотрудников базовых теоретических кафедр, кафедры педагогики и медицинской психологии и кафедры иностранных языков. Перед группой была поставлена задача отбора на факультет подготовки научно-педагогических кадров талантливых, целеустремленных и нестандартно мыслящих студентов. Конечно, достаточно объективным критерием может служить общая оценка успеваемости студента за годы обучения до момента участия в конкурсе для поступления на факультет (средний балл по итогам всех сессий). В первые годы организации факультета к участию в конкурсных испытаниях допускались студенты после окончания 3-го курса лечебного, педиатрического и санитарно-гигиенического факультетов всех медицинских вузов страны, имеющие по всем изученным дисциплинам средний балл успеваемости от 4,0 до 5,0. Сравнительный анализ успеваемости студентов, зачисленных (средний балл 4,7) и не зачисленных (средний балл 4,4) на факультет, заставил нас сузить рамки допуска студентов к участию в конкурсе в пределах от 4,7 до 5,0 среднего балла успеваемости. Средний балл успеваемости студента по своей абсолютной величине включался в рейтинг при подведении итогов конкурса.

Однако самым объективным показателем уровня знаний студентов является тестовый контроль по базовым теоретическим дисциплинам. Для студентов, поступающих на научный факультет после 3-го курса был составлен комплексный тест по дисциплинам: нормальная физиология, биохимия, микробиология, фармакология, патологическая анатомия, и патологическая физиология (всего 180 тестовых пунктов). В течение ряда лет проводился набор студентов на ФПНПК и после 2-го курса обучения. Для них был составлен комплексный тест по дисциплинам: биология (разделы генетика и эволюция), анатомия, гистология, нормальная физиология, биохимия, микробиология (всего 225 тестовых пунктов). Эти дисциплины были выбраны с учётом их значимости в базовой медико-биологической подготовке студентов и с учётом преобладания в дисциплине логики построения знаний с использованием причинно-следственных связей в понимании студентами жизненных процессов. Тест включал тестовые пункты четырех типов, соответствующих общепринятым стандартам оценок знаний в большинстве учебных заведений мира.

**Тип I: ИНСТРУКЦИЯ:** Для каждого вопроса или незаконченного утверждения дается несколько ответов обозначенных буквами; **выберите наиболее правильный ответ.**

Нейроны, аксоны которых образуют синаптические контакты с гладкомышечными клетками, расположены в:

- A Передних столбах спинного мозга
- B Задних столбах спинного мозга
- C Боковых столбах спинного мозга
- D Вегетативных ганглиях
- E Спинальных узлах (Правильный ответ – D)

**Тип II: ИНСТРУКЦИЯ:** К перечню вопросов (фраз) прилагается список ответов, обозначенных буквами; для каждого вопроса надо **подобрать только один правильный ответ.**

	A	B	C	D	E
Наибольшая линейная скорость кровотока	A	В аорте			A
Наибольшее сосудистое сопротивление	B	В артериолах			B
Наибольший перепад давления крови	C	В капиллярах			C
Наименьшая линейная скорость кровотока	D	В венах			D
Наименьшее давление крови	E	В венах			E

**Тип III: ИНСТРУКЦИЯ:** для каждого вопроса или незаконченного утверждения дается 4 пронумерованных ответа, из которых могут быть правильными **один, два, три или все четыре**; при ответе используйте приведенный ниже код:

	A	B	C	D	E
если верно					
1,2,3	только 1,3	только 2,4	только 4	все	

К эпителиальной области промежуточного мозга относятся: 1 – сосцевидные тела, 2 – треугольник поводка, 3 – серый бугор, 4 – шишковидное тело. (Правильный ответ – C).

**Тип IV: ИНСТРУКЦИЯ:** вопросы состоят из двух утверждений, связанных союзом «ПОТОМУ ЧТО». **Определите, верно или неверно каждое из этих двух утверждений по отдельности, а затем, если оба верны, определите, верна или нет причинная зависимость между ними;** при ответах используйте приведенный ниже код:

Утверждение 1		Утверждение 2
A	верно	верно
B	верно	верно
C	верно	неверно
D	неверно	верно
E	неверно	неверно

Транспозоны препятствуют распространению генов среди популяции бактерий, ПОТОМУ ЧТО транспозоны могут перемещаться с хромосомы на трансмиссивную плазмиду (E).

Средние величины экспертных оценок

Личные качества	Студенты медико-биологического отделения		Студенты клинического отделения	
	П	Н	П	Н
Нестандартность мышления и творческое воображение	4,08	2,92	4,18	3,40
Уровень культуры, коммуникабельность и личное обаяние	4,38	3,28	4,42	3,63
Способность прислушиваться к мнению собеседника	4,24	3,31	4,31	3,76
Количество студентов	21	26	37	98

Максимальный балл, который студент может получить за все правильные ответы – 45. Реально полученный студентом при тестировании балл включается в общую сумму баллов (рейтинг) при подведении итогов конкурса. Высокая объективность подобного тестового контроля делает его наиболее значимым среди остальных этапов конкурсного отбора студентов на факультет.

Естественно, будущий учёный не может обходиться без знания иностранного языка. Участвующие в конкурсе студенты проходят собеседование на иностранном языке (по выбору студента – английский, немецкий, французский). Кафедра иностранных языков разработала достаточно эффективную и объективную систему оценки уровня владения студентом иностранным языком, позволяющую ему получить максимально 5 баллов (реально полученные студентом баллы также включаются в рейтинг). Собеседование проходит в два этапа: 1 этап – тестирование знаний студентов в объёме программы обязательного двухгодичного курса иностранного языка (5–7 тестовых пунктов на понимание текста, знание базовых грамматических явлений, знание служебных слов, на многозначность медицинской терминологии и т.п.), 2 этап – краткое устное собеседование для выявления потенциала в овладении навыками устной речи (тематика: учеба, профессиональные, научные и общегуманитарные интересы).

Заключительным этапом конкурсного отбора студентов на факультет является индивидуальное собеседование, которое направлено на оценку соответствия способностей и стремлений студента выбранной им специальности. При всей объективности оценки знаний студента существуют его субъективные личностные качества, которые, по существу, и определяют в дальнейшем индивидуальный облик учёного. С целью уменьшения субъективности и разработки единого подхода в изучении личности поступающего на факультет нами была создана «Карта оценки личностных качеств студента» [1]. Разработке «Карты» предшествовало анкетирование ведущих учёных и опытных профессоров ММА им. И.М.Сеченова и НИИ РАМН, которым были предложены два вопроса. Первый вопрос: «Если бы Вы выбирали себе ученика, то назовите, пожалуйста, его личностные качества, значимые для Вас?» (Далее перечислены 14 качеств). Всего было роздано 46 анкет, получено 26. По специальной процедуре была определена значимость каждого качества. Результаты распределились в порядке убывания значимости следующим образом: творческое воображение, нестандартность мышления, настойчивость и упорство в достижении цели, порядочность, уровень культуры, любознательность, способность к научному предвидению, способность прислушиваться к мнению собеседника, личное обаяние и коммуникабельность, склонность к организаторской деятельности, честолюбие, стремление сделать научную карьеру, стремление к лидерству, желание получить вознаграждение, соответствующее труду. Второй вопрос: «Как Вы думаете, при личном собеседовании Вы смогли бы определить, есть ли у студента эти качества или нет?». На второй вопрос ответили 14 респондентов. Наибольшее количество положительных ответов было дано в отношении следующих личностных качеств: нестандартность мышления (14), уровень культуры (13), личное обаяние и коммуникабельность (11), способность прислушиваться к мнению собеседника (9), творческое воображение (8), любознательность (7). На основании полученных при анкетировании данных в разработанной «Карте» экспертам предлагалось оценить следующие личностные качества: А. Нестандартность мышления; Б. Уровень культуры, коммуникабельность и личное обаяние; В. Любознательность и общий кругозор.

В качестве экспертов выступали заведующие и профессора соответствующих теоретических и клинических кафедр, имеющих большой научный и педагогический опыт, а также ведущие учёные НИИ РАМН. Беседа со студентом в рамках его общего образования и специальных знаний эксперты, основываясь на своём большом опыте, достаточно быстро и объективно оценивали его личностные качества по 5-балльной шкале. Личностные качества каждого студента представлялись усредненным баллом экспертов по каждому качеству, который также включался в итоговую сумму баллов по всем 4 этапам конкурсного набора.

Сравнительный анализ экспертных оценок по группам поступивших и не поступивших студентов на факультет показывает высокую значимость подобного подхода [2]. Средние величины экспертных оценок по группам поступивших (П) и не поступивших (Н) студентов по медико-биологическому и клиническому отделениям представлены в табл. (пример 1991 года).

Полученные результаты показывают, что студенты, зачисленные на факультет, имеют достоверно более высокий рейтинг по личностным качествам по сравнению с не поступившими. Особенно это проявилось на медико-биологическом отделении, где поступившие студенты имеют большую склонность к нестандартному мышлению и творческому воображению, т.е. обладают качествами, необходимыми для научного поиска. Вместе с тем поступившие на клиническое отделение студенты имеют более высокий рейтинг по всем личностным качествам при сравнении со студентами медико-биологического отделения. Итоги конкурсного набора студентов на факультет определяются суммарным количеством баллов (рейтингом), полученных студентом. Все студенты, допущенные к конкурсу и прошедшие его, ранжируются по общей сумме баллов, полученных на всех этапах отбора. Возможное максимальное количество баллов составляет 60. Разрыв в рейтинговых показателях является достаточно объективным критерием для установления проходного балла и корректировки числа мест, определяемого в текущем году.

Как показал 15-летний опыт использования этой рейтинговой системы набора, на факультет попадают действительно одаренные и трудолюбивые студенты. Об этом говорят их дипломные работы, выполненные на высоком научном уровне, случаи защиты диссертации после окончания факультета и издание монографий. Разработанная методика отбора студентов может быть отнесена к инновационному направлению в системе подготовки научно-педагогических кадров, а инновационной деятельности отдается всё больший приоритет в развитии биомедицинской науки [3]. Научные достижения выпускников факультета показывают, что мы действительно отбираем личности, таланты, лидеров в науке. И не случайно столь длинное название факультета подготовки научно-педагогических кадров сокращают до краткого, но ёмкого названия – «гениальный факультет».

Литература

1. *Фадеев Ю.А. и др.* Современные проблемы педагогики высшей медицинской школы: Мат-лы тез. конф. ММА им. И.М.Сеченова, М. 1991.– С.169–171.
2. *Фадеев Ю.А. и др.* Реформы в здравоохранении и задачи медицинского образования: Мат-лы тез. конф. ММА им. И.М.Сеченова, М. 1992.– С.110–112.
3. *Куракова Н.Г.* Инновации в биологии и медицине: планирование и управление / Под ред В.И.Стародубова.– М.: Менеджер здравоохранения, 2005.– 134 с.

УДК 616-082

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И АДАПТАЦИИ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

О.И. ГУБИНА\*, В.И. ЕВДОКИМОВ\*\*, А.Н. ФЕДОТОВ\*\*\*

В последнее время отмечается увеличение интереса к проблеме качества жизни (КЖ), которая находит отражение в социологии, экономике, медицине, психологии, в программных выступлениях руководителей страны. Под КЖ понимается система ценностей, характеризующих созидательную дея-

\* Воронежская госмедакадемия им. Н.Н. Бурденко  
 \*\* Гос. науч.-исслед. испытательный ин-т военной медицины  
 \*\*\* Департамент здравоохранения Тульской обл.

тельность, удовлетворение потребностей и развитие человека (групп населения, общества), удовлетворенность людей жизнью, социальными отношениями и окружающей средой [1, 7]. КЖ является и целью, и результатом деятельности человечества.

**Материал и методы исследования.** Объектом настоящего исследования явились составляющие КЖ у 1033 студентов Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (ВГМА), предметом исследования – влияние составляющих КЖ на процесс адаптации студентов. Для теоретического обоснования КЖ использована медико-экологическая теория. КЖ – это понятие, которое учитывает N-мерную комбинацию различных факторов. Объектом оценки КЖ выступают удовлетворенность жизнью в целом и показатели разных ее сфер (материальное обеспечение, питание, жилищные и бытовые условия, учебно-профессиональные и семейные отношения, учеба, досуг и т. д.). Основными показателями, формирующими КЖ человека, являются [2–3]: удовлетворение основных потребностей (потребительских, семейно-родовых, профессиональных, духовных); основные сферы жизнедеятельности (труд, учеба, быт, отдых); условия жизни (характеристики природной и социальной среды).

При проведении исследований предположили, что показатели КЖ, характеризующие удовлетворенность жизнью, могут определять адаптационный ресурс студента. Оценка составляющих КЖ проводилась при помощи специально разработанного опросника, имеющего 30 вопросов, которые включали объективные показатели и субъективное отношение студентов к показателям уровня жизни, учебно-профессиональных отношений, характера семейных отношений, здорового образа жизни и здоровьесберегающего поведения, духовности. Ответы на вопросы оценивались в 7-балльной системе: 1 – наименьшая, 4 – средняя, 7 – наибольшая оценка. По разработанному алгоритму высчитывалась общая оценка КЖ. Под адаптацией понимается состояние и процесс, затрагивающий социальный (социально-средовой), психологический (индивидуально-личностный, мотивационный) и биологический (вегетативно-висцеральный, психофизиологический) уровни. Учебно-профессиональная адаптация – это приспособление человека к требованиям профессии, усвоение им учебно-производственных и социальных норм поведения, необходимых для выполнения учебных и трудовых функций.

В качестве основных внешних критериев учебно-профессиональной адаптации у студентов использовались экспертные оценки в 5-балльной системе оценок. Средние экспертные оценки успеваемости у студентов были (3,79±0,02), состояния здоровья – (3,57±0,02), дисциплинированности – (4,02±0,02) балла. Оценку адаптивности у 337 студентов проводили при помощи «Методики оценки психического здоровья» (МОПЗ) [6], стимульным материалом которой служит «Я-структурный тест Аммона», содержащий 220 вопросов [5]. Результаты исследования проверены на нормальность распределения. Матобработка данных велась при помощи пакета программ «Statistica 6,0» (StatSoft), Microsoft Excel XP. При 1033 испытуемых значимые коэффициенты корреляции малы (например, для  $P < 0,001$ ;  $r = 0,06$ ), поэтому все взаимосвязи в статье имеют значимость –  $P < 0,001$ .

**Результаты исследования.** Анализ опросника КЖ показал достаточно высокую удовлетворенность у студентов уровнем жизни (уровнем удовлетворенности материальными и духовными потребностями) и учебно-профессиональными отношениями. Например, усредненные показатели уровня жизни у студентов были выше заданных по тесту средних величин (4 балла): общая оценка уровня жизни была 5,26±0,04, жилищных условий – 5,35±0,05, характера питания – 5,25±0,05 балла.

Удовлетворенность материальным положением у студентов общей группы было оценено в 4,86±0,04 балла, а совокупный денежный доход, приходящийся на каждого члена семьи в месяц, составлял 1890±20 руб., что соответствовало только прожиточному минимуму. Такое расхождение объективных и субъективных показателей может говорить об оптимистическом восприятии действительности лицами молодого возраста и существенного значения для качества жизни психологической составляющей. Достаточно высоко студенты оценили уровень учебно-профессиональных отношений. Выше средних величин студенты оценивали характер учебно-профессиональных отношений в вузе: профессиональной направленности (6,37±0,03), профессиональных перспектив (5,58±0,04), организации учебного процесса (5,00±0,05) балла. Положительно студенты характеризовали

межличностные отношения с однокурсниками (5,70±0,04) и преподавателями (5,20±0,04) балла.

Корреляционный анализ установил, что профессиональная направленность студентов определялась показателями учебно-профессиональных отношений в вузе, уровнем работоспособности и физической подготовленности, самочувствием, социальной защищенностью, характером отношений в семье, духовностью, экспертными оценками дисциплинированности (табл.). Статистически значимых связей учебно-профессиональных отношений с экспертными оценками успеваемости не выявлено.

Таблица

Взаимосвязи профессиональной направленности (1) и перспектив (2) с показателями опросника КЖ

Показатель КЖ	r	
	1	2
Материальное положение	0,15	0,23
Жилищные условия	0,17	0,20
Межличностные отношения группе	0,18	0,15
Отношения с преподавателями вуза	0,29	0,29
Организация учебного процесса	0,27	0,30
Работоспособность	0,33	0,09
Физподготовленность	0,16	0,19
Самочувствие	0,17	0,23
Организация леч.-проф. обеспечения	0,21	0,23
Характер отношений в семье	0,24	0,19
Медицинское обеспечение семьи	0,17	0,24
Отношение к религии (духовность)	0,23	0,17
Дисциплинированность	0,22	0,11
Состояние здоровья	0,07	0,15

Эти показатели определяли и профессиональные перспективы (табл.). Но в отличие от мотивации структуру профессиональных перспектив студенты связывали с высоким уровнем жизни и социальной защищенности семей. Профессиональная направленность определялась внутренними мотивами, характером воспитания, ценностными ориентациями, а профессиональные перспективы – внешними условиями, что вполне естественно и указывает на валидность исследований: корреляционные связи профнаправленности и перспектив значимые ( $r = 0,45$ ).

Корреляционный анализ экспертных оценок успеваемости и других показателей КЖ высоких статистически значимых связей не выявил. Экспертные оценки состояния здоровья у студентов зависели от средней оценки КЖ ( $r = 0,37$ ), показателей уровня жизни ( $r = 0,18–0,25$ ), учебно-профессиональных отношений ( $r = 0,11–0,17$ ), оценок физподготовленности ( $r = 0,34$ ) и самочувствия ( $r = 0,54$ ), организации медицинского обеспечения студентов ( $r = 0,14$ ) и членов их семей ( $r = 0,17$ ), здорового образа жизни семьи ( $r = 0,18$ ) и удовлетворенностью студентов досугом ( $r = 0,20$ ). Экспертные оценки дисциплинированности определялись средней оценкой КЖ ( $r = 0,22$ ), учебно-профессиональными отношениями ( $r = 0,11–0,22$ ), работоспособностью ( $r = 0,32$ ), характером семейных отношений ( $r = 0,14$ ), удовлетворенностью от алкоголя у студентов ( $r = 0,27$ ) и членов их семей ( $r = 0,20$ ), здоровым образом жизни ( $r = 0,13$ ), отношением студентов к религии ( $r = 0,14$ ) и экспертными оценками успеваемости ( $r = 0,16$ ).

Можно полагать, что показатели КЖ, представленные в сконструированном опроснике, с высокой долей вероятности определяют уровень жизни, характер учебно-профессиональных отношений и дают прогноз состояния здоровья и дисциплинированности у студентов медвуза. В проведенном ранее исследовании показано, что данные МОПЗ отражают процесс психической адаптации студентов. Экспертные оценки состояния здоровья и дисциплинированности у студентов со шкалами конструктивности, адаптивности и психической активности МОПЗ обнаруживали положительные статистически значимые связи, а со шкалами деструктивности и дефицитарности – отрицательные [4].

У студентов ВГМА обнаружился высокий адаптационный ресурс по МОПЗ. Например, результаты МОПЗ выявили высокие показатели шкалы «конструктивность» (51,90±0,46) баллов, незначительную психопатологическую стигматизацию по шкале «деструктивность» (26,18±0,50) и низкий уровень дефицитарности (24,02±0,58) баллов. Как следствие вышеуказанного, у сту-

дентов были хорошо выражены шкалы адаптивности (25,72±0,75) и психической активности (27,88±0,83) баллов, а их нормированные данные не выходили за пределы нормы [4]. Мы использовали данные МОПЗ в качестве критерия адаптации студентов. При корреляционном анализе средней оценки КЖ и данных МОПЗ обнаружилось той же направленности статистически значимые корреляционные связи: положительные со шкалами конструктивности, адаптивности и психической активности, отрицательные – со шкалами деструктивности и дефицитарности (рис.).

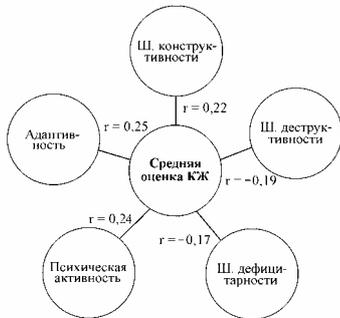


Рис. Корреляционные связи средней оценки КЖ и шкал методики оценки психического здоровья

**Заключение.** Исследования показали высокий уровень удовлетворенности показателями КЖ у студентов ВГМА. Для их изучения может быть применен опросник и алгоритм вычисления средней оценки КЖ. Оценка КЖ с высокой долей вероятности отражает адаптационный потенциал и может быть использована для экспресс-прогноза адаптации студентов.

**Литература**

1. Евдокимов В.И. Качество жизни специалистов экстремальных профессий : библиогр. реф. указатель / В.И. Евдокимов, И.Б. Ушаков.– Воронеж : Истоки, 2004.– 207 с.
2. Денисов В. и др. Качество жизни: сущность, оценка, стратегия формирования.– М.: ВНИИ техн. эстетики, 2000.– 124 с.
3. Маркович Дж. Социальная психология и качество жизни.– М.: Изд-во МНЭПУ, 1998.– 68 с.
4. Евдокимов В.И. и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.– 2005.– Т. 4, № 4.– С. 457–460
5. Очерки динамической психиатрии. Транскультуральное исследование / Под ред. М.М. Кабанова, Н.Г. Незнанова.– СПб., 2003.– 438 с.
6. Патент 2162657 RU, МПК7 А 61 В 5/16. Метод оценки психического здоровья / Ю.Я. Тупицын, В.В. Бочаров, В.Б. Иовлев, С.П. Жук ; С.-Петербург. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева.– № 99125342/14; заявл. 02.03.99; опубл. 20.03.01, Бюл. № 8 (II ч.).
7. Ушаков И.Б. Качество жизни и здоровье человека.– М.; Воронеж : Истоки, 2005.– 130 с.

УДК 614.23/23

**О ВНЕДРЕНИИ ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

И.К. АКимова, Ю.И. ГРИГОРЬЕВ, М.В. ЖУКОВА, Ю.И. ЦКИПУРИ\*

В последние годы происходит постоянное снижение численности врачебного персонала муниципальных поликлиник. Укомплектованность первичного звена, представленного в основном участковыми врачами, в Тульской области и г. Туле снизилась соответственно с 53,1 и 46,5% в 2003 г. до 51,2 и 43,2% в 2004 г. Возникшую проблему органы государственной власти пытаются решить с помощью развития в амбулаторных условиях общеврачебной практики. При этом плановая первичная амбулаторная медицинская помощь должна осуществляться участковыми врачами и врачами общей практики (семейные врачи) прикре-

пившимся к ним гражданам на основе их выбора. «Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» на 2001–2005 гг. и на период до 2010 года, одобренная правительством РФ, определила направления реформы отрасли, в т.ч. пути амбулаторно-поликлинической помощи. Реформирование амбулаторно-поликлинической помощи является ключевым моментом деятельности всей системы здравоохранения, т.к. она является самым массовым видом медицинской помощи: например, на догоспитальном этапе начинают и заканчивают лечение около 80% пациентов. Концепция реформирования основана на переходе к системе единого лечащего врача, каким должен стать врач общей практики.

Врач общей практики – специалист, предоставляющий для каждого пациента первичную медицинскую помощь, определяющий ее оптимизацию и преемственность по его направлениям к врачам узких специальностей в условиях поликлиники и стационара ЛПУ, то есть для получения плановой специализированной медицинской помощи.

В существующих социально-экономических условиях на современном этапе реформирования здравоохранения необходимым стал врач, способный на амбулаторном уровне взять на себя все первичные лечебно-профилактические контакты с гражданами, своевременно обратиться за советом к более квалифицированным и лучше обеспеченным медицинским оснащением (оборудованием, приборами) специалистам второго уровня и, при необходимости, направить пациента в стационар. Врач общей практики фактически является систематизирующим фактором. На этом уровне определяются возможности реализации сохранившегося потенциала здравоохранения. В связи с этим предполагается, что своевременная оптимизация системы медицинской помощи, в частности введение общеврачебной практики, позволит решать важнейшие проблемы здравоохранения. Среди них следует отметить такие, как: выявление необходимых для осуществления реформы более эффективных внутренних резервов; направление их на укрепление других секторов отрасли; социальная поддержка и сохранение рабочих мест мед персонала на период реструктуризации медицинской помощи; расширение возможности создания конкурентной среды.

Внедрению общеврачебной практики предшествовал эксперимент, проводимый Министерством здравоохранения СССР в 1988–1989 годах в Тульской области. На первом этапе в городе Туле в поликлиниках работали шесть врачей общей практики, прошедших тестовый отбор и последующее специальное обучение. Позитивные результаты позволили приступить ко второму этапу эксперимента. В Тульской области совместно с ММА им. И.М. Сеченова был разработан план мероприятий по внедрению в амбулаторно-поликлиническую структуру ЛПУ врачей общей практики (ВОП) с учетом многовариантности подходов в различных типах лечебных учреждений. За нормативную основу при реформировании первичного звена был взят приказ МЗ РФ от 26.08.92 г. № 237 «О поэтапном переходе к организации медицинской помощи по принципу врача общей практики».

Реформирование проводилось с учетом: исторически сложившейся в городской сети ЛПУ первичной медико-санитарной помощи; психологической неподготовленности медработников, населения, глав муниципальных образований; профессионального уровня медработников, требующего длительной теоретической подготовки и освоения практических навыков по смежным специальностям; отсутствия в области учебной базы для обучения врачей. Решение проблемы улучшения качества первичной медицинской помощи занимает длительное время и требует участия здравоохранения и глав муниципальных образований, руководителей предприятий, организаций и общественности.

Для организационно-правовой поддержки в области приняты две губернаторские целевые программы внедрения ВОП. В 2003 г. в области имелись должности 111 ВОП с обеспечением их численности из расчета 0,67 на 10000 человек населения и 293 участковых терапевтов, работающих как ВОП (1,8/10000). Для сравнения отметим подобные показатели по ВОП в РФ в целом (3092 врача и 0,22/10000) и Центральном федеральном округе (ЦФО) – в среднем 581 и 0,16/10000. При этом показатели ВОП в Тульской области были более высокими по сравнению с другими 17 субъектами ЦФО, включая Москву (соответственно 76 врачей

\* ТулГУ; МУЗ «Городская больница № 1 г. Тулы»

и 0,16/10000). Более высокие показатели в отношении ВОП отмечены в таких субъектах РФ иных ФО, как г. Санкт-Петербург, Республики Мордовия и Чувашская Республика и Самарская область. В последней этот показатель составил соответственно 628 ВОП с обеспеченностью ими из расчета 1,94 на 10000 человек населения. В учреждениях здравоохранения Республики Тыва, Магаданской, Камчатской, Ульяновской, Кировской и Костромской областях в 2003 г. ВОП не числились, а в Псковской, Рязанской и Орловской областях было всего соответственно 1, 2 и 6 ВОП.

В Тульской области изменился поток пациентов, расширился перечень заболеваний, по поводу которых больные получают необходимый объем медицинской помощи у ВОП, увеличилась доля больных нетерапевтического профиля. Среди врачей различных специальностей она составляет от 15% в г. Новомосковске до 29% в г. Алексине и 30% в г. Туле. При этом снизилось число лабораторно-инструментальных исследований и необоснованных консультаций, уменьшилось число вызовов скорой медицинской помощи. Анализ результатов анкетирования населения области свидетельствует о том, что увеличилась степень его удовлетворенности амбулаторно-поликлинической помощью.

Организация ВОП представлена в следующих ее вариантах: отделение общеврачебной практики на базе поликлиники (МУЗ «ГБ № 1 г. Тула»); блоки общеврачебных практик, отдаленных от поликлиники (ГБ № 4 – г. Тула, № 54 – г. Алексин и № 2 г. Новомосковск); кабинеты ВОП при поликлиниках в г. Туле и г. Алексине. Работа медицинских блоков, особенно на отдаленных участках и в районах, приблизила медпомощь к населению, позволила оказывать ее своевременно и качественно. С 1994 года существует соглашение о совместной деятельности между ММА им. И.М. Сеченова и органом управления здравоохранением Тульской области об организации Учебного Центра послевузовского профессионального образования врачей, в структуру которого введен курс семейной медицины (ВОП). В 1995–1999 гг. прошли 4-месячные курсы повышения квалификации 50 врачей.

В 1999 г. кафедрой семейной медицины ММА им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – академик РАМН, профессор И.Н. Денисов) для областных специалистов был проведен цикл тематического усовершенствования «Организация и методика проведения учебного процесса на циклах обучения для ВОП по «Унифицированной программе», освоение которой дает право преподавания на сертифицированном цикле совместно с профессорско-преподавательским составом кафедры. На базе Новомосковского ЦРБ создана кафедра общеврачебной практики факультета последипломного образования врачей Рязанской ГМА. Получили сертификаты ВОП, выданные ММА и РГМА, соответственно 62 и 36 врачей. Укомплектованность штата службы ВОП в г. Туле составляет 79%. Имеют квалификационную категорию ВОП: высшую – 5, первую – 26 и вторую – 12 врачей.

ВОП работают с медсестрами, прошедшими курсы повышения квалификации по тематике «Медицинская сестра общей практики» на базе Тульского областного медучилища повышения квалификации, вошедшего в объединенную структуру Тульского областного медицинского колледжа. В связи с этим расширилась и кардинально изменилась работа медсестер, структура их деятельности выглядит следующим образом: подготовка и участие в амбулаторном приеме с выполнением достаточного объема лечебно-диагностических манипуляций, оформление дополнительной медицинской документации, введение данных в компьютерный банк; расширился объем работы на дому, в т.ч. по принципу «Стационар на дому с выполнением назначений врача»; патронаж больных с длительно текущими хроническими заболеваниями, преимущественно пожилого и старческого возраста.

Ежегодное увеличение объема работ, структура и новые функциональные обязанности ВОП ставят вопрос о целесообразности утверждения нормы соотношения врачебных и медсестринских должностей на участке общеврачебной практики как 1:3 (минимум как 1:2). Анализ материалов проведенного исследования позволил установить, что количество посещений на амбулаторном приеме составляет 76–80% от всех посещений. Результаты деятельности ВОП представлены в табл. 1.

По направлению ВОП в г. Туле госпитализировано 1485 человек, или 22 человека на 1000 населения (2000 г. – 21,5), что составило 1,1% госпитализированных в отношении от количества принятых ими больных. При госпитализации пациенты были

разделены по профилю заболевания. Структура госпитализированных ВОП пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 1

**Показатели деятельности ВОП в г. Туле (число посещений на одну занятую должность)**

Показатели	2003 г.	2004 г.
Функция врачебной должности (чел.)	4745	4841
Средняя нагрузка в день на приеме (чел.)	14	16
Структура посещаемости на дому (чел. в день)	4,3	3,8

Таблица 2

**Структура госпитализации ВОП пациентов по профилю их заболевания в 2000–2001 гг.**

Профиль	2000 г.	2001 г.
Терапевтический	58,9	56,9
Хирургический	8,6	14,0
Неврологический	16,5	16,0
Прочие	16,0	13,1

Как видим, деятельность ВОП позволяет разгрузить узких специалистов и сократить перемещение пациентов от одного специалиста к другому, повышая шансы последних на получение квалифицированной помощи у одного врача, если диагноз не требует дополнительного вмешательства (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели обслуживания ВОП больных нетерапевтического профиля в 2001 г. (в%)**

Город	Неврол. профиль	Хирург. профиль	ЛО Р	Офтальмол. профиль	Прочие	Всего
Тула	16,0	4,0	6,0	2,0	2,0	30,0
Алексин	11,4	9,9	4,0	2,2	1,5	29,0
Новомосковск	8,6	1,0	2,8	0,8	1,7	15,0

В условиях недостаточного финансирования здравоохранения концепция его развития предусматривает широкое внедрение стационаро-заменяющих технологий (стационар на дому, дневной стационар), позволяющих повысить доступность стационарной помощи, сократить сроки лечения, уменьшить затраты, расширить возможность активного оздоровления и оптимизации лечения диспансерных групп больных. В Тульской области ВОП используют стационаро-заменяющие технологии.

Согласно Концепции охраны здоровья здоровых в Российской Федерации, утвержденной Приказом МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 113, в основу медико-социальной помощи должны лечь принципы, признающие здоровье материальной ценностью, профилактику – основополагающей, а саму медицину – ресурсосберегающей производительной силой, укрепляющей здоровье, оптимизирующей образ жизни. Наступила пора уделить должное внимание здоровью здоровых лиц, поэтому соблюдение принципов профилактической медицины становится неотъемлемой частью работы ВОП. Профилактическая работа у ВОП области составляет 19–21% (учитывая, что по ОМС профилактические посещения не оплачиваются, врачи в талоне амбулаторного пациента отмечают причину данного посещения, как по поводу заболевания). В профилактическую работу включились врачи МСЧ № 9: в 2001 г. провели скрининг АГ на своих участках, лицам с впервые выявленной АГ назначена адекватная, индивидуально подобранная, гипотензивная терапия за счет средств предприятия-учредителя; для ранней диагностики рака предстательной железы мужчины старше 50 лет прошли тест ПСА (определение простатоспецифического антигена в крови); с 2002 г. идет программа по профилактике снятия зрительного переутомления у лиц, чья работа связана с напряжением глаз.

Проведение реформы в условиях недостаточного финансирования, наряду с улучшением качества оказания медицинской помощи населению и профессиональной подготовкой персонала, поставило дополнительные задачи по наиболее рациональному использованию финансовых ресурсов и созданию экономической мотивации в деятельности ВОП и медсестер.

С 2000 г. в МУЗ «Городская больница № 1 г. Тулы» и поликлинике № 5 г. Новомосковска приступили к реализации проекта «Подготовка и проведение эксперимента по отработке новой модели организации оплаты деятельности общих врачебных практик в условиях ОМС». ОВП, являясь частичным фондодержателем, получила подушевое финансирование на весь объем амбулаторно-поликлинической помощи. Произошло принципиальное изменение финансово-организационной структуры. Финансирование деятельности ВОП в рамках программы ОМС осуществляется ТТФОМС через страховую компанию «ВИР-МЕД» на основании договоров на предоставление лечебно-профилактической помощи по линии ОМС. Проведение анализа финансово-экономической деятельности, статистической медицинской информации, показателей деятельности поликлиник по принципу «законченного случая» с созданием базы данных застрахованного населения и т.д. стало возможным с созданием локальной компьютерной сети информационно-аналитической системы на базе Компьютерного центра областного департамента здравоохранения. Ежеквартально вместе с ТТФОМС и МСК «ВИРМЕД» подводятся итоги работы, определяется фонд экономики, распределяющийся с учетом личного вклада в зависимости от баллов, полученных при оценке критериев качества.

Экономическая заинтересованность позволила ВОП проводить более тщательный отбор пациентов на плановую госпитализацию, шире использовать «стационар на дому», что способствует с наименьшими затратами одновременно оказывать квалифицированную помощь в амбулаторных условиях. Кроме того, врачи стали: полнее и рациональнее использовать собственную лечебно-профилактическую базу; строго подходить к обоснованию показаний для проведения диагностических методик (уровень диагностики патологии у врача общей практики – 94%, а у участковых терапевтов – 85%); использовать лечение узкими специалистами за счет снижения у них необоснованных посещений до 30%; изучать качество диспансерного наблюдения и увеличить объем профилактических посещений с 14% до 21%; внедрять новые медицинские технологии.

Анализ практической деятельности ВОП позволяет говорить о преимуществе данной системы оказания плановой первичной амбулаторной медицинской помощи. Однако следует указать, что в настоящее время работа по реорганизации амбулаторно-поликлинического звена должна проходить в тесном контакте с юристами, экономистами, клиническими базами.

Развитие общеврачебной практики затрудняют следующие моменты: отсутствие должного финансирования не позволяет решить; вопросы обеспечения современным медицинским оборудованием для диагностики и лечения (особенно оказание помощи узко-профильным больным); формирование штатного расписания врачебных практик с отношением ВОП и медсестер как 1: 2 или 1: 3; компьютеризация системы учета и отчетности; реализация принципа материальной заинтересованности, через установление зависимости уровня оплаты труда от количественных и качественных показателей; отсутствие нормативной базы, регламентирующей многие аспекты деятельности ВОП (в т.ч. норматива посещений), жесткая регламентация приказами федерального органа в сфере здравоохранения РФ и др. ведомственными стандартами обследования (МСЭК, комиссия по обследованию водителей, комиссии РВК, диспансеризация ветеранов войны и т.д.); низкая укомплектованность участковой службы.

Для дальнейшего продвижения ВОП необходимо решение ряда проблем: разработка четких критериев и стандартов их деятельности; перестройка медико-статистической службы с учетом специфики работы врача общей практики; включение в службу первичной медицинской помощи социальных работников для организации ухода и других видов помощи хроническим больным, одиноким престарелым, инвалидам и т.д.; управленческое и организационно-методическое обеспечение проведения на базах ЛПУ тематических циклов повышения квалификации по узким специальностям. Преимущество данной системы были доказаны практикой деятельности ВОП в г. Туле и Тульской области, что является передовым опытом в освоении этой формы оказания медицинской помощи населению. Для дальнейшего развития службы ВОП необходим новый подход к определению хозяйственной самостоятельности данного субъекта, поскольку финансирование, ограниченное лишь системой ОМС, не позволяет реализовать изначально заложенные принципы. Основополагающим из них является высокий уровень мотивации, так как для

того, чтобы специалист взял на себя дополнительные обязательства, связанные с расширением сферы его деятельности, активно участвовал в программах повышения квалификации и увеличил уровень интенсивности своего труда, необходимы значительные материальные вложения. Однако их реализация может быть на практике более эффективно осуществлена лишь при соответствующей социально-экономической политике государства и реформирования системы взаимоотношений в здравоохранении.

УДК 341.232.1

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВОЕННОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

В.И. ДАИЛЬНЕВ, Ю.И. ГРИГОРЬЕВ\*

Военный госпиталь сформирован 26 июня 1941 г., с 1944 г. дислоцируется в г. Тула, в 1992 г. передан в оперативное подчинение ВДВ и с 1993 г. переформирован в 1029 Центральный военный госпиталь Воздушно-десантных войск (ЦВГ ВДВ). ЦВГ ВДВ в 2001 г. прошел лицензирование при Департаменте здравоохранения администрации Тульской области.

Финансирование госпиталя ведется по статьям сводной сметы Минобороны России. Стоимость одного койко-дня: военнослужащие федеральных органов исполнительной власти, в которых законом предусмотрена военная служба – 60 руб.; получающих помощь по договорам добровольного медицинского страхования (сотрудники таможенных органов) – 590 руб.

Организационно в госпитале развернуты: командование; медицинская часть (с медицинской библиотекой); административное отделение; отдел материально-технического обеспечения; финансовое отделение; лечебно-диагностические отделения и кабинеты; аптека; хозяйственное отделение и ряд иных вспомогательных подразделений. Медперсонал госпиталя представлен 259 сотрудниками. По основным специальностям имеется 60 врачей и 133 средних медработника. Укомплектованность составляет: по офицерскому составу 85,7%; по врачам (гражданский персонал ВС РФ) – 85,7%; по среднему медперсоналу – 92,4%. Среди врачей и медсестер соответственно по 24 специалиста имеют высшую, 20 и 47 – первую квалификационную категорию.

ЦВГ оказывает медицинскую помощь генералам, офицерам, прапорщикам (и членам их семей) командования воздушно-десантными войсками и военнослужащим соединений и частей ВДВ. При этом данное лечебное учреждение является базовым госпиталем для Тульского, Белёвского, Мценского и Плавского гарнизонов. В регионе обслуживания госпиталя, кроме войсковых частей ВДВ, находится Тульский артиллерийский инженерный институт, войсковые части, дислоцирующиеся в Туле, а также в районах Тульской, Орловской и Московской областей с плечом эвакуации от 30 до 100 км, и более 80 военных учреждений и представительств. Госпиталь работает в системе добровольного медицинского страхования. В рамках договора с Московской акционерной страховой компанией медицинские услуги предоставляются сотрудникам таможенных органов.

На основании Закона Российской Федерации «О статусе военнослужащих», постановления Правительства Российской Федерации от 26 сентября 1994 года № 1093 «О порядке возмещения расходов, связанных с оказанием медицинской помощи, санаторно-курортным лечением и отдыхом военнослужащих, граждан, уволенных с военной службы и членов их семей» и в соответствии с заключенными договорами медицинская помощь в госпитале также оказывается военнослужащим соединениям и войсковым частям ВВ МВД, МЧС и ФСО. В госпитале развернуто 232 койки (по штатному расписанию должно быть 300 коек), которые функционируют в 12 отделениях: хирургическом, травматологическом, отоларингологическом, офтальмологическом, кардиологическом, пульмонологическом, гастроэнтерологическом, неврологическом, кожно-венерологическом, инфекционном, анестезиологии и реанимации, ЧЛХ и стоматологии. Использование коечной мощности по развернутым койкам составила в 2004 г. – 76,3% (2002 г. – 77,4%); ЦВГ видов ВС 2002 г. –

\* ЦВГ ВДВ, г. Тула; ТулГУ

73,1%; СВ 2001 г. – 67,3%; ВС – 65,9%). Показатели ее использования зарегистрированы на уровне 2003 г., в то же время они оказались по койкам выше, чем в ЦВГ, СВ, ВС в 2002 г.

Изучение загрузки отделений хирургического профиля позволило установить их высокие показатели в хирургическом – 87,6% (2003 г. – 93,2%), офтальмологическом – 84,9% (2003 г. – 71,1%) и травматологическом – 80,6% (2003 г. – 96,8%) отделениях. Ниже оказались показатели в ЧЛХ и стоматологии – 78,0% (2003 г. – 64,0%) и ЛОР отделении – 67,3% (2003 г. – 57,2%).

Анализ загрузки отделений терапевтического профиля показал ее высокие показатели в кардиологическом – 93,2% (2003 г. – 93,7%), пульмонологическом – 90,1% (2003 г. – 77,8%), кожно-венерологическом – 83,9% (2003 г. – 79,0%), неврологическом – 83,1% (84,3%) и гастроэнтерологическом – 73,0% (2003 г. – 89,9%) отделениях. Низкий показатель, однако с увеличением по сравнению с 2003 г. (24,1%), отмечен в инфекционном отделении – 35,7%. В 2004 г. оборот койки (15,5) увеличился в сравнении с предыдущим годом на 0,2 (2003 г. – 15,3; 2002 г. – 14,7), а также оказался выше показателей 2002 г. – по ЦВГ видов ВС (14,6) и по ВС (14,15). Ср. число дней занятости койки в этом году (279) было практически на прежнем уровне (2003 г. – 283) и выше, чем в 2002 г. по ЦВГ видов ВС (266,9) и по ВС (245,7). Госпитализация в 2004 г. составила среди военнослужащих Минобороны России – 58,32% (2003 г. – 57,6%), военнослужащих федеральных органов исполнительной власти, в которых законом предусмотрена военная служба – 20,9% (2003 г. – 20,8%), военнослужащих иных ведомств – от 4,41 до 10,77%.

Анализ деятельности основных функциональных подразделений госпиталя с распределением по установленным когортам пациентов, выбывших с определенным исходом заболевания, показал следующее. Находились на лечении: военнослужащие ВС РФ по призыву – 36,35% (2003 г. – 37,7%); военнослужащие ВС РФ по контракту – 21,97% (2003 г. – 20,2%); военнослужащие федеральных органов исполнительной власти, в которых законом предусмотрена военная служба – 20,9% (2003 г. – 20,6%); пенсионеры МО РФ – 17,63% (2003 г. – 18,4%); члены семей военнослужащих ВС РФ – 2,78% (2003 г. – 2,9%); гражданский персонал ВС РФ – 0,21% (2003 г. – 0,2%); прочие – 0,14% (2003 г. – 0,1%). В 2004 г. доля военнослужащих ВС РФ по призыву незначительно уменьшилась – на 1,35%. Доля военнослужащих федеральных органов исполнительной власти, в которых законом предусмотрена военная служба; пенсионеров МО РФ, членов семей военнослужащих ВС РФ – была практически на прежнем уровне.

Удельный вес лечившихся по классам заболеваний (военнослужащие по призыву): Класс X – Болезни органов дыхания – 24,13% (2003 г. – 22,6%); Класс I – Инфекционные болезни – 14,11% (2003 г. – 12,5%); Класс XII – Болезни кожи – 12,72% (2003 г. – 15,6%). Удельный вес контрактников: Класс XIX – Травмы – 18,79% (2003 г. – 21,8%); Класс XI – Болезни органов пищеварения – 14,88% (2003 г. – 15,4%); Класс XIII – Болезни костно-мышечной системы – 10,47% (2003 г. – 8,6%).

В 2004 г. удельный вес заболеваний среди военнослужащих ВС РФ по призыву претерпел изменения: на первом месте хотя и остался класс X, но его доля выросла на 1,53% по сравнению с предыдущим годом. Увеличился удельный вес класса I на 1,62%, что вывело его на второе место (в 2003 г. находился на 3-м месте). В то же время снизился удельный вес класса XII на 2,88%.

Удельный вес заболеваний среди военнослужащих ВС РФ по контракту в 2004 г. также изменился. Снизились доли класса XIX (на 3,01%) и класса XI (на 0,52%); на 3-е место переместился класс XIII, в 2003 г. на третьем месте находился класс IX.

Выявлены следующие исходы лечения больных среди военнослужащих ВС РФ по призыву: возвращено в часть – 95,8% (2003 г. – 93,9%); ЦВГ видов ВС в 2002 г. – 80,2%); признано негодными – 3,1% (2003 г. – 4,4%); ЦВГ видов ВС в 2002 г. – 12,5%); летальность – 0,08% (2003 г. – 0,15%); ЦВГ видов ВС в 2002 г. – 0,20%). Военнослужащие ВС РФ по контракту: возвращено в часть – 92,1% (2003 г. – 91,5%); ЦВГ видов ВС в 2002 г. – 78,6%); признано негодными – 4,5% (2003 г. – 5,4%); ЦВГ видов ВС в 2002 г. – 8,7%); летальность – 0,25% (2003 г. – 0,14%); ЦВГ видов ВС в 2002 г. – 0,33%). По сравнению с 2003 г. увеличился показатель возвращения в часть военнослужащих ВС РФ по призыву – на 1,9%, а по контракту – на 0,6%, и был выше, чем в ЦВГ видов ВС. Летальность военнослужащих ВС РФ по призыву снизилась, а по контракту несколько увеличилась, но не превысила показатели по ЦВГ видов ВС в 2002 г.

При этом средние сроки лечения составили: военнослужащие ВС РФ по призыву – 18,9 (2003 г. – 19,5; в 2002 г. ЦВГ видов ВС – 21,0; СВ – 19,0; ВС – 17,2); военнослужащие ВС РФ по контракту – 17,3 (2003 г. – 16,7; в 2002 г. ЦВГ видов ВС – 17,7; СВ – 17,0; ВС – 17,7). По сравнению с 2003 г. средний койко-день военнослужащих ВС РФ по призыву снизился на 0,6, в то же время по контракту увеличился на 0,5. Ср. койко-день за плату составил 18,3. По сравнению с 2003 г. он снизился на 0,4 (18,7).

Основной причиной повторной госпитализации являлся рецидивирующий и циклический характер заболевания, что составило 90,9% от всего их числа. Второй причиной по встречаемости стало недостаточно полное обследование – 4,2%; далее – отсутствие преемственности после выписки из стационара (3,6%). В единичных случаях отмечено недостаточно эффективное лечение. Всего в целом повторная госпитализация составила 4,63% (2003 г. – 3,9%) от числа лечившихся больных.

Нами проведен анализ сроков госпитализации и установления окончательного диагноза среди пациентов ряда отделений госпиталя от момента их поступления на лечение и реабилитацию. Сроки госпитализации больных с острыми хирургическими заболеваниями составили: до 3-х часов – 27,1%; до 1 суток – 80,6%; от 1 до 3 суток – 14,8%; более 3 суток – 4,5%. Окончательный диагноз в 95,5% устанавливался при поступлении. Оперативное вмешательство проводилось у 43,9% до 2-х часов; позднее 24 часов – в 37,4% случаев. Госпитализировано больных с острыми заболеваниями внутренних органов в 1-е сутки – 66,8%; на 2-е сутки – 20,0%; на 3-и сутки – 10,2%; на 5-е сутки – 3,0%; более позднего их поступления не было. Окончательный диагноз у 73,7% больных установлен при поступлении; в 1-е сутки – 13,7%. Госпитализировано больных с инфекционными заболеваниями от начала заболевания на 1-3 день – 90,6%; на 4-7 день – 6,7%; позднее 7 дня – 2,7%. Изолированы на 1-3 день – 90,6%. Окончательный диагноз у 71,4% больных установлен при поступлении; на 1-3 день – 20,5%; на 4-7 день – 6,3%.

При сопоставлении диагнозов направления с установленными в лечебном учреждении всем лечившимся больным и военнослужащим выяснено, что в 2004 г. был просмотрен диагноз у 21 больного, что составило 2,4%; то есть ниже чем в предыдущем году – 2,7%. В связи с этим представлялось целесообразным проанализировать причины возникновения дефектов в организации медицинской помощи из числа всех контингентов на догоспитальном и госпитальном этапах.

В 2004 году зарегистрировано 245 дефектов (2003 г. – 208) догоспитального и госпитального периодов, что составило 6,8% к числу лечившихся больных. Из 108 дефектов догоспитального периода 57,4% занимает поздняя госпитализация. Причиной данного дефекта в 40,3% случаев явилось позднее обращение к врачу, в 19,4% случаев – невнимательное отношение к больному, в 19,4% случаев – недостаточная квалификация медработника. Отметим, что в 13,05% случаев дефекты диагностики, дефекты лечения составили 9,3%. Основной причиной дефектов диагностики явилось неполноценное обследование – 71,4%, а дефектов лечения – недостаточная квалификация (60,0%). Из 137 дефектов госпитального периода 27,0% приходится на дефекты медицинской документации, 24,8% на дефекты диагностики и 31,4% на дефекты лечения. В 29,4% случаев дефекты диагностики произошли по причине неполноценного обследования и в 20,6% случаев их причиной послужили объективные трудности.

С целью установления единства и преемственности лечебно-профилактических мероприятий в ЦВГ ВДВ и частях соединений на врачебных конференциях осуществляется разбор дефектов в оказании медицинской помощи. Регулярно проводится анализ заболеваемости военнослужащих с постоянной нацеленностью на вынесение рекомендаций повышения качества лечебно-профилактической работы. Изданы и разосланы в части указания главным специалистам ВДВ было сделано 75 выездов в воинские части, все запланированные выезды выполнены полностью. За время выездов было осмотрено 1827 военнослужащих, выявлено дефектов в лечении – 58, дефектов ведения медицинской документации – 89. По каждому выявленному дефекту проведен разбор с медицинским составом части, даны необходимые рекомендации.

Экспертиза временной нетрудоспособности в госпитале организована и проводится в соответствии с приказом Начальника ГВМУ № 33 от 10.05.95 г и приказа Минздрава РФ № от 13.01.95 г лечащими врачами и клинико-экспертной комиссией.

В 2004 году число случаев временной нетрудоспособности составило 639, из них: пенсионеры МО – 438; члены семей офицеров ВС РФ – 160; гражданский персонал ВС РФ – 41. Среди причин временной нетрудоспособности оказались на первом месте болезни органов дыхания – 188 случаев, на втором – болезни органов кровообращения (165 случаев), на третьем – болезни нервной системы (97 случаев). На долю этих заболеваний приходится 70% всех причин временной нетрудоспособности.

Среди болезней органов дыхания преобладают острые респираторные заболевания и бронхиты, составляющие 43% от всех заболеваний органов дыхания. Среди мужчин наибольшее число заболеваний приходится на возраст 45-55, у женщин 40-50 лет.

Среди болезней органов кровообращения основную массу составляют: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни. По числу дней временной нетрудоспособности эти болезни находятся на первом месте. На их долю приходится 26% от всех дней нетрудоспособности. Среднее число дней временной нетрудоспособности по болезням органов кровообращения составило 18 дней. Пик этих заболеваний у мужчин приходится на возраст от 50 до 60 лет, у женщин – 60 лет и более. Среди болезней нервной системы преобладают болезни периферической нервной системы. Среднее число дней нетрудоспособности по болезням периферической нервной системы составило 19 дней у мужчин и 15 дней у женщин. Половина случаев нетрудоспособности у мужчин приходится на возраст 45-50 лет, у женщин – 35-45 лет. Болезни органов пищеварения составили 9% от всех случаев временной нетрудоспособности, среднее число дней временной нетрудоспособности у мужчин 16, у женщин – 24 дня. 55% случаев временной нетрудоспособности приходится на мужчин в возрасте 50-60 лет и старше. Среди заболеваний органов пищеварения 26% составили заболевания печени и желчного пузыря, поджелудочной железы, в основном у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет. Число случаев временной нетрудоспособности по болезням костно-мышечной системы и травмам составляют соответственно 5 и 6% от общего числа случаев. Среди травм преобладают травмы костей верхних и нижних конечностей. Типичными ошибками при оформлении документов, удостоверяющих временную нетрудоспособность, являются превышение ее сроков и несвоевременное представление с задержкой на 1-2 дня на клинико-экспертную комиссию для продления сроков лечения.

Проведенный анализ организационно-управляющего обеспечения деятельности 1029 ЦВГ ВДВ свидетельствует об осуществлении его персоналом оказания современной лечебно-реабилитационной помощи различным контингентам военнослужащих, проходящих службу в регионе, а также членам их семей и пенсионерам Министерства обороны РФ.

УДК 641.1

ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В СТАЦИОНАРЕ ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ

В.И. ДАИЛЬНЕВ, Р.В. СОШНИКОВ\*

**Цель работы** – изучение работы кардиологического отделения Центрального военного госпиталя Воздушно-десантных войск (ЦВГ ВДВ), расположенного на территории города Тулы. При анализе работы отделения использованы основные показатели, отраженные в статистической отчетности за 2002-2004 гг. В первую очередь было рассмотрено распределение выбывших больных с определенным исходом (табл. 1). Число законченных случаев в абсолютных показателях за 2004 г. составило 360, уменьшившись в 1,08 раза по сравнению с 2003 г. (389).

Анализируя структуру больных, отметим рост доли членов семей военнослужащих до 9,17% (в 2003 г. 4,88%). Произошло некоторое увеличение (в 1,15 раза) доли пенсионеров МО до 38,89% (в 2003 г. – 33,93%), хотя они и остаются основным контингентом лечившихся в отделении больных. С 22,11% в 2003 г. до 25,55% в 2004 г. увеличилась доля военнослужащих МО по

контракту, а по призыву уменьшилась – с 18,77 до 17,22%. Удельный вес лечившихся в отделении военнослужащих МО других министерств (МВД, МЧС, ФСО) по договорам, заключенным с МО, составила 6,67%. В структуре нозологических форм преобладают заболевания, сопровождающиеся ростом артериального давления, и ишемическая болезнь сердца (табл. 2).

Таблица 1

Показатели численности различных контингентов больных, выбывших с определенным исходом за 2002 – 2004 гг. (в абс. числах и%)

Обслуживаемый контингент	2004		2003		2002	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Военнослужащие РА по призыву	62	17,22	73	18,77	47	13,90
Военнослужащие РА по контракту	92	25,55	86	22,11	82	24,26
Военнослужащие других ведомств	24	6,67	79	20,31	30	8,87
Пенсионеры МО	140	38,89	132	33,93	151	44,67
Члены семей в/служащих	33	9,17	19	4,88	28	8,28

Таблица 2

Динамика основных заболеваний органов кровообращения в 2002 – 2004 гг. (в%)

Название болезней органов кровообращения	2002	2003	2004
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	19,1	15,5	28,3
Ишемическая болезнь сердца	44,1	41,3	44,2

В ходе работы нами изучены исходы и средняя длительность лечения больных. У военнослужащих по призыву довольно часто обнаруживались: нейроциркуляторная астенция – 26 случаев (41,9%), средний койко-день составил 19,1 (в 2003 г. – 26 (38,6%), средний койко-день – 16,9); первичный пролапс митрального клапана – 26 случаев (41,9%), ср. койко-день – 17,8 (в 2003 г. – 33 (70,2%), ср. койко-день 20,2); миокардит – 1 случай (1,6%), ср. койко-день – 73,0 (в 2003 г. – 2 (2,6%), ср. койко-день – 25,0). Военнослужащие по контракту более всего страдали гипертонической болезнью – 54 случаев (58,3%), ср. койко-день – 14,8 (в 2003 г. – 48 случаев (60,3%), ср. койко-день – 15,1), ишемической болезнью сердца – 17 случаев (18,5%), ср. койко-день – 18,8 (в 2003 г. – 16 случаев (19,8%), ср. койко-день – 14,5), миокардитами – 3 случая (3,3%), ср. койко-день – 33,3 (в 2003 г. – 1 случай (1,2%), средний койко-день – 27,0).

Пенсионеры Министерства обороны поступали в госпиталь с диагнозами: ишемическая болезнь сердца – 97 случаев. (66,9%), средний койко-день – 14,4 (в 2003 г. – 105 случаев. (72,9%), средний койко-день – 9,4); инфаркты миокарда – 10 случаев (6,9%), средний койко-день – 24,1 (в 2003 г. – 12 случаев (12,7%), средний койко-день – 12,4); гипертоническая болезнь – 28 случаев (19,3%), средний койко-день – 14,2 (в 2003 г. – 26 случаев (18,1%), средний койко-день – 18,3). Члены семей военнослужащих поступали на лечение с диагнозами: ишемическая болезнь сердца – 19 случаев. (57,6%), средний койко-день – 15,8 (в 2003 г. – 19 случаев. (76,3%), средний койко-день – 15,9); гипертоническая болезнь – 12 случаев (36,4%), средний койко-день – 16,2 (в 2003 г. – 5 случаев (26,3%), средний койко-день – 12,3).

Среди военнослужащих федеральных органов иных ведомств, в которых предусмотрена военная служба, регистрировались следующие заболевания: нейроциркуляторная астенция – 7 случаев (25,9%), средний койко-день – 16,4 (в 2003 г. – 18 случаев (26,9%), средний койко-день – 17,5); первичный пролапс митрального клапана – 11 случаев (40,7%), средний койко-день – 12,6 (в 2003 году – 26 случаев (38,8%), средний койко-день – 16,8); гипертоническая болезнь – 6 случаев (26,0%), средний койко-день – 11,2 (в 2003 году – 6 случаев (9,0%), средний койко-день – 15,5). Показатели сроков госпитализации пациентов в зависимости от нозологической формы заболевания см. в табл. 3.

Средние сроки лечения по номенклатуре класса «Болезни системы кровообращения» во всех категориях больных не превышают ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10), рекомендованные фондом социального страхования РФ (письмо от 01.09.2000 г № 02-18/10-6766), и в целом по ВС РФ. Что касается сроков госпитализации и установления окончательного кардиологического диагноза у больных военнослужащих, то в 78% случаев они по поводу инфаркта

\* ЦВГ ВДВ, г. Тула

миокарда поступали в стационар в первые сутки, в 22% случаев – на 2-е сутки. По комплексу клинико-лабораторных признаков в эти же сроки устанавливался диагноз инфаркта миокарда.

Сопоставим диагнозы направления и диагнозы, установленные в ЛПУ. Анализ этих показателей позволяет говорить о том, что в 20% случаев допускаются ошибки в диагностике гипертонической болезни за счет маскировки болевого синдрома при росте артериального давления. Подобного вида диагностические ошибки отмечены и при ишемической болезни.

Таблица 3

Сравнительные показатели средних сроков лечения пациентов кардиологического отделения по отдельным нозологиям за 2002–2004 гг. (в днях)

Нозологические формы	2002	2003	2004	ВС РФ 2002 г.		ЦВГ видов ВС РФ и родов войск 2002 г.	
				по призыву	по контракту	по призыву	по контракту
Ревматизм активный	15	-	40	38,8	22,8	43,0	30,3
Гипертоническая болезнь	15,4	15,4	14,2	17,2	17,9	22,7	17,9
Инфаркт миокарда	19,7	22,4	24,6	-	28,6	-	36,1
Другие формы ИБС	14,8	10,5	14,5	17,5	18,4	33,0	18,7
ИИД	15,1	10	10,4	-	-	-	-
Другие болезни ССС (миокардиты, пролапс, миокардиодистрофии, кардиомиопатии).	19,8	18,7	22,1	-	-	-	-
Артриты, б-нь Бехтерева	19	21,7	16,8	-	-	-	-
В среднем по отделению	16,5	16,9	16,3	19,0	17,6	21,0	17,7

Достоверно диагноз устанавливался после электрокардиографического и биохимического обследования пациента, проведения нагрузочных тестов, что невозможно осуществить в воинских частях на догоспитальном этапе. Основным дефектом догоспитального периода является поздняя госпитализация (67,6% случаев) вследствие неполноценного обследования и объективных трудностей диагностики на данном этапе. Пациенты кардиологического отделения проходили в обязательном порядке медицинскую реабилитацию. Реабилитационное лечение больных, перенесших инфаркт миокарда, шло на базе реабилитационных центров больницы № 2 и МСЧ № 4 города Тулы, в ряде случаев – на базе санатория «Слободка». Лицам, находящимся на лечении по поводу обострения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, реабилитация велась на фоне базовой терапии с привлечением специалистов отделения с использованием лечебной физкультуры и физиотерапевтических методик.

В кардиологическом отделении ЦВГ ВДВ на современном уровне эффективно и качественно выполняются: оказание квалифицированной и специализированной кардиологической помощи персоналу Тульского гарнизона; стационарное лечение военнослужащих, состоящих на действительной военной службе; военнослужащих, находящихся в запасе или в отставке, а также членов их семей; оказание амбулаторной помощи обеспечиваемому контингенту; медицинское освидетельствование лиц, находящихся на лечении в отделении; оказание методической и практической помощи медицинской службе частей ВДВ и гарнизона в организации и проведении диспансерной, профилактической и лечебно-диагностической работы; проведение мероприятий по повышению профессиональной подготовки войсковых врачей и среднего медицинского персонала на базе отделения.

В отделении внедрены и используются современные методы исследования и лечения, в том числе: холтеровское мониторирование артериального давления; мониторное наблюдение за больными в тяжелом состоянии; эхокардиографическое исследование сердечно-сосудистой системы в динамике; диагностическая ЧПЭКС; радиоизотопные методы исследования при заболеваниях почек, щитовидной железы, печени на базе Тульской областной больницы; в/в дозированное введение нитропрепаратов; применение новых групп лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, холестеринснижающие средства) и др.; применение в лечении больных с забо-

леваниями системы кровообращения и системными заболеваниями соединительной ткани лазеротерапии, акупунктуры, фитотерапии, гомеопатии; отбор больных для проведения оперативного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: постановка искусственного водителя ритма, аорто-коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца и др. в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого

В то же время для перспективного развития кардиологического отделения госпиталя необходимо: более расширенно использовать лабораторную диагностику инфарктов миокарда; приобрести систему суточного холтеровского мониторирования.

УДК 614.8

ДИНАМИКА ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ТРАВМАТИЗМА В ЗОНЕ КУРСКОЙ МАГНИТНОЙ АНОМАЛИИ И ДЕЙСТВИЕ КОСМОФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

А.В. ХРАМОВ, В.Ю. СЕРПОВ, О.И. ШУМИЛОВ, А.С. СТЕПАНОВА\*

Территория Курской магнитной аномалии (КМА) является прекрасным естественным полигоном для проверки версии о степени влияния разного уровня напряженности магнитного поля на человека [2]. К настоящему времени имеется только одно убедительное сообщение о неблагоприятном влиянии магнитного поля в зоне КМА на здоровье людей [1].

**Цель работы** – изучение влияния гелиогеофизических факторов на динамику производственного травматизма в зоне КМА.

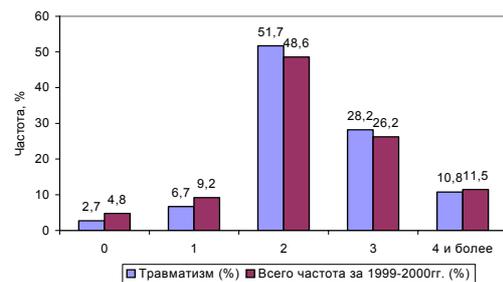


Рис. 1. Частота суточных значений К-индекса при производственных травмах в зоне КМ

Динамика производственного травматизма была исследована в 1995–2000 гг. в Белгородской области, на территории которой находится большинство зон с аномально высоким геомагнитным полем. Статистические данные по производственному травматизму были любезно предоставлены Белгородской областной инспекцией труда. Контроль составили 835 случаев производственного травматизма по Калининградской области. Исследование корреляционной зависимости динамики производственного травматизма от планетарного К-индекса показало отсутствие значимой статистической взаимосвязи ( $r=0,113$ ,  $P=0,26$ ). Данные о производственном травматизме в 1999 и 2000 годы (513 случаев) были сопоставлены также с суточными и 3- часовыми значениями К-индекса геомагнитной активности. За каждый исследуемый год (1999 и 2000) были получены положительные результаты с суточными значениями К-индекса ( $r=0,327$ ,  $P=0,002$  и  $r=0,256$ ,  $P=0,015$ ). Уровень выявленной взаимосвязи не высок, но достоверен, а если учесть ограниченное число наблюдений, то результаты представляются вполне удовлетворительными.

Коэффициент корреляции между травматизмом в Калининградской области и К-индексом был менее 0,1.

На рис. 1 отражена частота средних суточных значений К-индекса в дни производственных травм по Белгородской области. Низкие значения К-индекса при травмах (0÷1) были обнаружены реже, чем в контроле (частота значений К-индекса за 1999–2000 гг.). Если при травмах эта величина в сумме составляла 9,4%, то в контроле – 14% ( $P<0,05$ ). Однако частота высоких показателей К-индекса ( $\geq 4$ ) в обоих случаях не различалась (10,8 и 11,5%).

\* Балтийский государственный технический университет «Военмех»

Частота же средних значений геомагнитной активности при травмах была в сумме несколько выше (79,9%), а в контроле К-индексы 2 и 3 обнаруживались в 74,8% ( $P < 0,05$ ). То есть корреляционная взаимосвязь производственного травматизма и К-индекса в зоне КМА никак не связана с геомагнитными бурями, а объясняется более редкими травмами при К-индексах  $0 \div 1$  и более частыми – при средних значениях К-индекса.

В Калининградской области в 1999–2003 гг. высокие значения суточного К-индекса ( $\geq 4$ ) обнаруживались при производственных травмах в 10,5% случаев, а в дни их отсутствия – в 12,6% случаев ( $P > 0,05$ ). Суточные К-индексы  $0 \div 1$  в дни отсутствия случаев травматизма выявлялись реже (соответственно 16,8% и 20,6% случаев,  $P < 0,05$ ). То есть в дни с низкими суточными значениями К-индекса уровень травматизма в Калининградской области рос, а в Белгородской области снижался. Такая разнонаправленная тенденция может быть связана с влиянием на население Белгородской области факторов КМА. При этом речь идет не только о повышенной напряженности геомагнитного поля, но и о его резком изменении в процессе перемещения населения. Например, житель спального массива г. Белгорода «Харьковская гора» при поездке в центр города испытывает изменение напряженности геомагнитного поля около 10 мкТл, а при геомагнитных бурях изменения напряженности поля  $\leq 0,3$  мкТл.

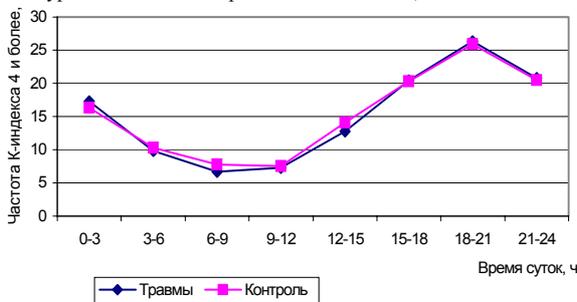


Рис. 2. Суточный ход 3-часовых значений К-индекса  $\geq 4$  в дни отсутствия производственных травм в зоне КМА

Большой интерес представляет связь производственного травматизма в Белгородской области с распределением 3-часовых значений геомагнитной активности. Производственные травмы распределялись на протяжении суток неравномерно. Отмечались два пика производственных травм: 11.00–12.00 и 16.00, когда число несчастных случаев возрастало многократно. Суточное распределение высоких и низких 3-х часовых К-индексов в дни отсутствия производственных травм приведены на рис. 2 и 3.

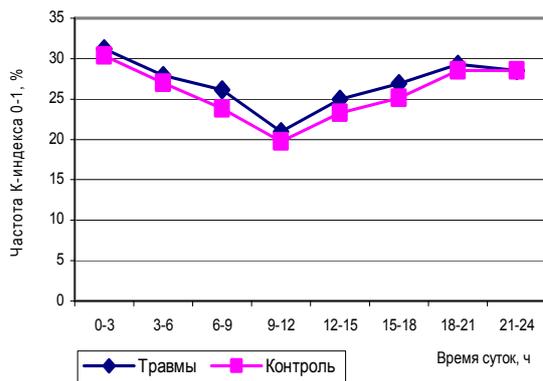


Рис. 3. Суточный ход 3-часовых значений К-индекса  $0 \div 1$  в дни отсутствия производственных травм в зоне КМА

Как видно на рис. 2 и 3, никаких значимых различий в распределении 3-часовых К-индексов мы не обнаружили. Это касается как высоких, так и низких значений этого показателя. Такие результаты могут свидетельствовать о том, что влияние геомагнитной активности в зоне Курской магнитной аномалии не связано с короткопериодными вариациями геомагнитного поля.

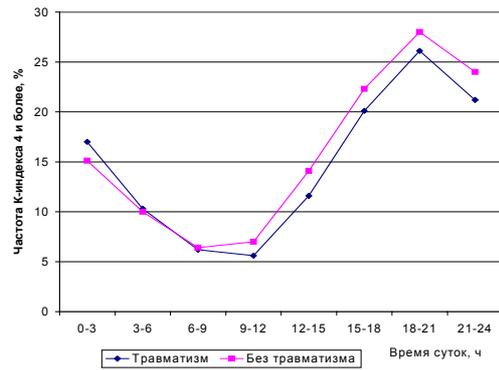


Рис. 4. Суточный ход 3-часовых значений К-индекса  $\geq 4$  в дни наличия и отсутствия производственных травм в Калининградской области

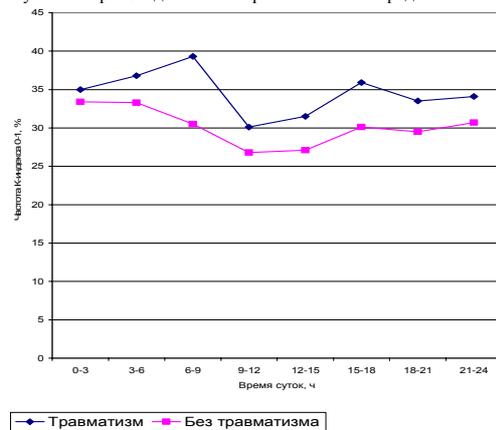


Рис. 5. Суточный ход 3-часовых значений К-индекса  $0 \div 1$  в дни наличия и отсутствия производственных травм в Калининградской области

Иная картина обнаружена при оценке распределения 3-часовых К-индексов по Калининградской области (рис 4 и 5). В дни отсутствия случаев травматизма низкие значения К-индекса ( $0 \div 1$ ) обнаруживались достоверно реже, чем при наличии травм ( $P < 0,05$ ). Отчетливо это проявилось в утренние часы – 30,5 и 39,3% ( $P < 0,01$ ). Те же результаты получены и в других регионах [2]. Таким образом, в Калининградской области 3-часовые снижения напряженности геомагнитного поля провоцировали производственный травматизм, а в зоне КМА население резистентно к сравнительно слабым изменениям геомагнитной активности. Слабая, но статистически достоверная зависимость динамики травматизма от К-индекса за 1999–2000 гг. обусловлена уже другими механизмами, более характерными для зоны КМА.

Кроме геомагнитной активности динамика производственного травматизма в зоне КМА была сопоставлена с уровнем радиоизлучения Солнца 2,8 ГГц. Динамика коэффициента корреляции за 7 лет по годам приведена на рис. 6.

В 1999 г. уровень корреляции солнечного излучения 2,8 ГГц с производственным травматизмом был значимым и статистически достоверным ( $P < 0,01$ ). В другие же годы он был незначителен ( $r < 0,1$ ,  $P > 0,1$ ). Нельзя говорить о зависимости двух изучаемых показателей, такая зависимость не постоянна и заставляет думать о резонансных воздействиях при каком-то определенном сочетании значений факторов космической погоды. При этом 2001, а не 1999 г., не является годом солнечного максимума. При анализе влияния радиоизлучения Солнца на динамику травматизма в Калининградской области оказалось, что на годовых отрезках нет статистической зависимости между показателями. Но на 20% квартальных отрезков прослеживается отрицательная корреляция  $r = -0,764$  ( $P < 0,001$ ). Положительной корреляционной зависимости нет, в отличие от Белгородской области, что подтверждает резонансный характер корреляционной связи травматизма и излучения 2,8 ГГц в зоне КМА в 2000 г. Такой механизм реализуется на фоне более высокого уровня напряженности магнитного поля, чем в Калининградской области.

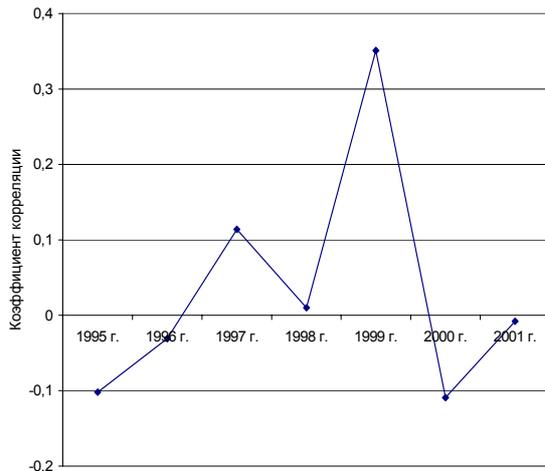


Рис. 6. Корреляционная зависимость уровня радиоизлучения Солнца 2,8 ГГц и числа производственных травм в зоне КМА

Мы не выявили значимых корреляционных зависимостей между показателем MgII и динамикой производственного травматизма в зоне КМА и в Калининградской области ( $P > 0,05$ ).

Интересны результаты помесечного исследования влияния одних космофизических факторов на коэффициент корреляции других факторов с травматизмом в Белгородской области. В 1999 г. отмечен единственный в своем роде случай положительной корреляционной зависимости ( $r=0,273$ ) между излучением 2,8 ГГц и коэффициентом корреляции травмы / К-индекс. Во всех остальных случаях излучение 2,8 ГГц находится в противофазе с медико-биологическими эффектами К-индекса (чем выше излучение 2,8 ГГц, тем ниже коэффициент корреляции К-индекс/событие). Показатель MgII коррелирует ( $r=0,333$ ,  $P=0,06$ ) с коэффициентом 2,8 ГГц/травмы и наоборот. В Калининградской области такие закономерности не обнаруживались.

Сложные нелинейные взаимосвязи факторов космической погоды с земными событиями требуют углубленного изучения.

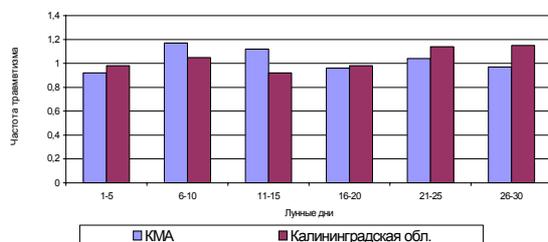


Рис. 7. Частота производственного травматизма в зоне КМА и в Калининградской области в различные фазы лунного цикла

Анализ частоты распределения производственных травм в зоне КМА в различные фазы лунного цикла (рис. 7) выявил явную зависимость от гравитационных возмущений Луны и Солнца (средний уровень травматизма за каждый период принят за 1). Наибольшее число травм отмечается в периоды минимальных гравитационных возмущений (светимость Луны около 50%), а в периоды максимума гравитационных возмущений (новолуние и полнолуние, когда Луна находится на одной оси с Землей и Солнцем) число травм снижалось. В Калининградской области наиболее высокий уровень травматизма обнаруживался в последней декаде лунного цикла ( $P < 0,01$ ). Это может говорить о том, что закономерности влияния приливных сил на травматизм имеют не общий, а локальный характер. Была выявлена слабая, но достоверная зависимость динамики травматизма в зоне КМА от геомагнитной активности, но короткопериодные колебания последней (3-часовые К-индексы) не оказывали влияния на число травм, хотя в Калининградской области травматизм заметно возрастал ( $P < 0,01$ ) на фоне низких значений 3-часовых К-индексов ( $0 \div 1$ ). Влияние же Солнца (2,8 ГГц) на динамику этого показателя в регионах также различалось, хотя в обоих случаях

не было постоянным. В Белгородской области в 1999 г. была выявлена достоверная положительная корреляционная связь излучения Солнца с уровнем травматизма. В Калининградской области отмечался только отрицательный характер корреляционной зависимости ( $r$ -до - 0,764) на 20% квартальных отрезках, а в остальных случаях взаимосвязь отсутствовала: связь между уровнем травматизма и радиоизлучением Солнца 2,8 ГГц имеет нелинейный характер. Следовательно, чувствительность работающего населения Белгородской и Калининградской областей к космофизическим факторам весьма различается, что, видимо, обусловлено влиянием факторов КМА.

Литература

1. Евдокимов В.И. // Здравоохранение РФ.– №3.– С.28–30.  
 2. Серпов В.Ю. Безопасность жизнедеятельности человека в зонах геофизических аномалий Европейской России.– СПб: Мед.пресса, 2005.– 128 с.

THE DYNAMIC OF AN INDUSTRIAL TRAUMATISM IN A ZONE OF KURSK MAGNETIC ANOMALY AND COSMOPHYSICAL FACTORS' INFLUENCE.

A.KHRAMOV, V. SERPOV, A. STEPANOVA, O. SHUMILOV

Summary

The dynamic of industrial traumatism in the Belgorod and Kaliningrad areas has been compared to parameters of geomagnetic and solar activity, and also to gravitational disturbance of the Moon and the Sun. Thus a lot of appropriateness which is possible to explain by the influence of a magnetic field of Kursk anomaly has been revealed in regions.

**Key words:** magnetic field, solar activity

УДК 615.859; 167/168; 339.977

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

А.В. БРЕУСОВ\*, Д.И. КИЧА\*, М.И. ЛИКСТАНОВ\*\*

В условиях реформирования системы здравоохранения актуален поиск оптимальной и информативной методики экономического анализа деятельности лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), в особенности работы стационара, как наиболее затратного сектора в системе медицинской помощи, на долю которого выделяется около 65% финансовых средств, идущих на здравоохранение. Такой анализ должен носить многофакторный характер и не ограничиваться оценкой показателей использования коечного фонда. Важным элементом комплексного анализа является изучение экономических потерь при незагруженности коек стационара с оценкой экономической эффективности лечебно-диагностического процесса. Необходимым условием для анализа является использование планирования показателей функционирования коечного фонда по каждому стационарному подразделению, что позволяет выявить отклонения от плана и переводить их в категорию экономических показателей.

Анализ экономической эффективности работы стационарных подразделений ЛПУ связан с поиском путей наиболее экономичного использования имеющихся ресурсов и позволяет принять правильное управленческое решение, что особенно важно в процессе структурных преобразований в здравоохранении. Показатели экономической эффективности должны отвечать следующим требованиям: они должны иметь количественное выражение; быть простыми в расчете; иметь доступную и надежную информационную базу; за определенным интервалом их значения должен стоять определенный четкий и понятный алгоритм комплекса управленческих решений. Посредством анализа деятельности структурно-функциональных подразделений оцениваются результаты действия всех функций управления стационара.

\*г. Москва, Российский университет дружбы народов  
 \*\*г. Кемерово, Городская клиническая больница №3 им. Подгорбунского

наром: организации планирования, координации, учета, контроля и стимулирования, благодаря чему предоставляется возможность выработать решения – плановые, организационные и другие управленческие акты, способствующие переводу деятельности учреждения на более высокий уровень развития. Экономический анализ представляет собой систему знаний о сущности и содержании работы учреждений, задачах и формах организации, а также о процедурах рассмотрения конкретных производственных ситуаций с целью оценки результатов деятельности, выявления и характеристики факторов их изменения, изыскания резервов дальнейшего повышения эффективности проводимых мероприятий. Исходя из содержания экономического анализа деятельности ЛПУ стационарного профиля, можно выделить основные его задачи: выявление потребности общества в услугах данного стационара. Решение данной задачи состоит в сборе данных о работе ЛПУ, аналитической обработке и обобщении результатов анализа. В ходе анализа формируются предложения об устранении недостатков и улучшении работы учреждения. Успех в деятельности стационара в наибольшей степени зависит от правильности решения именно этой задачи анализа.

Статистический анализ работы коек

Отделения	Число дней занятости койки (дни)		Койко-дни		Средняя длительность пребывания		Число лечившихся больных	
	План	Факт	План	Факт	План	Факт	План	Факт
Неотложной хирургии	310,0	318,7	5000	5693	15,0	12,6	400	451
Полостной хирургии	250,0	245,6	7000	7832	16,0	15,4	500	508
Нейрохир.	270,0	276,3	9500	9961	20,0	20,2	480	493
Офтальмол.	290,0	283,1	5800	5958	13,5	13,6	420	438
Гинекол.	210,0	218,7	2000	2193	9,0	8,9	240	246
Кардиол.	305,0	307,1	12200	11946	16,5	16,2	750	737
Пульмонолог.	285,0	292,4	7800	8146	15,0	15,2	500	536
Эндокринолог.	330,0	337,7	7500	7877	18,0	18,8	420	446
Нефрол.	280,0	278,0	6000	6285	24,0	26,9	250	233
Всего за больницу	275,0	282,4	222000	224878	18,5	18,3	12000	12301

В проведении экономического анализа работы учреждения стационарного профиля можно выделить основные этапы: составление планов и программ проведения анализа; сбор информации; аналитическая обработка информации; оценка результатов деятельности учреждения. В ГКБ №3 им. Подгорбунского применяются различные методы экономического анализа с использованием многофункциональной автоматизированной системы «АРМ главного врача». В ежемесячном режиме экономической службой больницы осуществляются расчеты доходов и расходов по каждому подразделению с фиксацией их в лицевом счете отделения. Выявленные отклонения доходов и расходов отделений от плановых параметров дают основания для более углубленного изучения соблюдения требований медико-экономических стандартов. В этой работе принимают участие заместители главного врача по медицинской части, по экономическим вопросам, ведущие и главные специалисты по профилю, обязанные осуществлять контроль качества медицинской помощи. Экономический анализ имеет теоретический и прикладной характер, значимый при использовании в качестве базовой организационной технологии управления учреждением.

Экономический анализ, проводимый по каждому подразделению, дает фактический материал для целевого контроля соблюдения медико-экономических стандартов. При выявлении причин отклонений принимается соответствующее управленческое решение с учетом того, что причины отклонений в расходовании ресурсов могут быть как объективными, так и необъективными. При необоснованном назначении больному лабораторных исследований сверх стандарта, что является необъективной причиной, отделение будет иметь перерасход ресурсов, а следовательно, должно понести потери в оплате труда персонала. Перерасход средств по объективным причинам может быть

связан с изменением контингента больных или с дефектами формирования самого стандарта (протокола), что предопределяет его корректировку. Примером экономии средств, вызванных объективными причинами, может служить выход из строя диагностического оборудования, что не дает возможности подразделению соблюдать стандарт диагностики. Штрафные санкции целесообразно применять только в одном варианте – при несоблюдении стандартов (снижение объемов диагностики или невыполнение всего объема лечения) без объективных причин. Данная методика экономического анализа деятельности многопрофильного стационара целесообразна при условии, если медицинский персонал подразделений получает дополнительную оплату своего труда за выполненный объем работы (за пролеченного больного по линии ОМС и за платных больных).

Другим блоком задач экономического анализа является оценка экономической эффективности функционирования коечного фонда стационара в целом и каждого подразделения в отдельности. Анализ с использованием персональных ЭВМ проводится в два этапа. На первом этапе формируются статистические показатели за анализируемый период и исчисляются отклонения от планируемых в начале года. На втором этапе осуществляется перевод отклонений от статистического плана в экономические показатели и оценка их с позиции эффективности. В качестве примера приведем результаты статистического анализа работы коек некоторых отделений ГКБ №3 им. Подгорбунского за 2003 год (табл.):

Таблица

Из данных табл. следует, что число дней занятости койки выше планируемого на 2,5%, причем план по данному показателю не выполнен по ряду отделений (3 из 14). План по койко-дням также не выполнен в 4 отделениях. При этом сокращены средние сроки пребывания в стационаре почти во всех отделениях (в 12 из 14). В стационаре пролечено на 301 больного больше, чем было запланировано, но в 5 отделениях число пролеченных больных меньше запланированного. Если проводить анализ, базировавшись только на статистических показателях использования койки, то трудно дать объективную оценку и принять оптимальное управленческое решение. В связи с этим нами предложена методика экономического анализа, целью которого является расчет интегрального показателя в денежном выражении, отражающего эффективность использования койки по подразделениям. Кроме того, задачей анализа является определение возможности компенсации финансовых потерь из-за простоя койки при одновременном сокращении средней длительности пребывания больного в стационаре. Для расчетов экономических показателей использованы затраты на 1 койко-день пребывания в стационаре, включающие в себя расходы на зарплату, медикаменты и питание. По больнице ср. затраты на 1 койко-день по этим статьям расходов в 2003 г. составили 68,5 рублей.

Экономическая эффективность (Эф) работы отделений рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{Эф.} = (\text{Cr K1}) + (\text{Cr K2}) + (\text{Cr K3}),$$

где Cr – затраты на 1 койко-день, K1 – койко-дни = отклонение от плана койко-дней, K2 – койко-дни = произведение числа плановых больных на разницу плановой и фактической ср. длительности пребывания больного на койке, K3 – койко-дни = произведение числа больных, пролеченных сверх плана на фактическую среднюю длительность пребывания больного на койке.

В результате расчетов получены 4 группы показателей, отражающих: суммы потерь, возникших в результате простоя коечного фонда, экономии средств за счет сокращения средней длительности пребывания больного, отражающая степень интенсификации лечебно-диагностического процесса, суммы дополнительно заработанных средств отделениями за счет сверхплановых больных или потери при невыполнении плана по пролеченным больным, суммы экономической выгоды и потерь, что позволяет в интегрированном виде оценить эффективность работы (или неэффективность) отделения, а также провести анализ в сравнении с другими отделениями, а в динамике – за аналогичные периоды. При простое части коечного фонда деятельность стационара является экономически эффективной, кроме того, имеются дополнительные резервы для госпитализации.

Раздел V

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. ЛЕКЦИИ

УДК 616

ПРИНЦИПЫ ГАРМОНИИ И СИММЕТРИИ В КОРРЕКЦИИ ЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННОГО ГОМЕОСТАЗА С ПОМОЩЬЮ ЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Г.О.САМСОНОВА\*

В основу концепции интегративной медицины положена модель системы здравоохранения, связанная с сохранением здоровья здорового человека [6]. Методы комплементарной медицины [3] направлены на гармонизацию состояния организма и рост качества жизни, при этом гармоническое состояние человека включает в себя целостное проявление симметрии [4, 8, 9]. Нарушения энергоинформационного гомеостаза в биологических динамических системах (БДС) могут проявляться в асимметрии соотношения электропроводности (ЭП) биологически активных точек (БАТ) меридианов систем инь и ян, правых и левых ветвей меридианов, а также краниальных и каудальных меридианов. Процессы гармонизации в БДС являются объектом управляющего воздействия методами рефлексотерапии. Современная музыкальная терапия, определяемая как совокупность методов и технологий восстановительной медицины, акустики, нейрофизиологии, основ музыкаведения, классического пения и традиционной китайской медицины [11], является частью рефлексотерапии. Гармонизация энергоинформационного статуса БДС при помощи звукового воздействия соответствует принципам гармонии и симметрии, заложенным в основе соотношения звуков музыкальной гаммы, поскольку система пропорций равномерно-темперированного музыкального строя, так же, как и шкала архитектурных пропорций, подчиняется закону Вебера – Фехнера [2, 12–13]. Гармонизирующее воздействие определяется консонантностью (благозвучием) музыкальных интервалов, математически выраженных целочисленными соотношениями, и связано с гармоническими коэффициентами, соответствующими соотношению резонансных частот семи основных интервалов по шкале И.Кеплера и семи цветов спектра по шкале И.Ньютона.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 720 студентов Тульского государственного университета (359 юношей, 361 девушка). Применялись различные виды звукорезонансной коррекции: воздействие через слуховой анализатор с помощью индивидуально подобранной музыки в течение комфортного времени с помощью компьютерной программы Allonic.ART [1]; аппликативное звуковое воздействие с использованием программно-аппаратного комплекса «Диатоника» [1]; вокализация с помощью компьютерной программы Allonic.ART в течение 3 мин и дыхательная гимнастика в течение 1 мин.; воздействие с помощью тонизирующей или успокаивающей музыки (5 авторских музыкально-терапевтических программ) с измерением показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) до и после воздействия; анкетирование по музыкальным предпочтениям с помощью компьютерной программы Allonic.NET.4.3 [1]. Эффективность воздействия определялась методом электропунктурной диагностики по Накатани (АРМ врача-рефлексотерапевта, Москва, 2001). Измерения ЭП БАТ проводились в фоне, на 5 минуте воздействия и через 3 мин в последствии. Статобработка результатов велась с оценкой достоверности различий по методу Стьюдента (Excel 11.0) и методом корреляционного анализа с оценкой достоверности коэффициентов корреляции по П.Ф.Рокшскому (1967). Состояние энергетического баланса организма оценивалось по индексам соотношения ЭП БАТ меридианов системы инь и ян, краниальных и каудальных, правых и левых ветвей меридианов.

**Результаты.** Анализ изменений показателей энергоинформационного статуса БДС при звуковом воздействии выявил коэффициенты, соответствующие отношению частот основных интервалов и цветов по шкалам Кеплера и Ньютона.

**Коэффициент 1,1.** Соотношение частот с коэффициентом 1,1 связано с красным цветом, интервалом большой секунды, являющимся основной ладообразующей единицей музыки, и звуками «ре» (9/8) и «ре-бемоль» (256/243). Оценка красного цвета являлась информативной при оценке эффективности музы-

ковоздействия: при визуализации под музыку девушки с высокими исходными показателями ДАД и ЧСС отвергали красный цвет, а юноши оценивали высоко. ЧСС после музыковоздействия нормализовалась более явно у девушек, которым при визуализации приятен красный цвет, и у юношей, которым он неприятен ( $t = 0,20$  и  $-0,76$ ;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). По данным тестирования, юноши выбирают достоверно более подвижные музыкальные темпы, чем девушки (метроном  $\chi = 115,0 \pm 4,9$  и  $103,7 \pm 3,1$  уд/мин;  $p < 0,05$ ) в соотношении 1,1. Этот показатель можно считать информативным, так как роль темпа первична при восприятии музыки, а временная (темпоритмическая) организация является наиболее существенным аспектом, связывающим музыкальное воздействие с моторной системой организма. Достоверные различия показателей САД также соотносятся с коэффициентом 1,1 ( $123,2 \pm 3,1$  у юношей и  $113,1 \pm 2,8$  у девушек,  $p < 0,05$ ).

Коэффициент 1,1 присутствует в отношениях чисел в интервале малой секунды (16/15), являющейся основой хроматического звукоряда. Отношение  $\sqrt{5}:2$ , или функция золотого сечения И.В.Жолтовского, встречается во множестве древних сооружений, в том числе в пропорциях египетских пирамид, Парфенона, Эрехтейона, церкви Покрова на Нерли, древних храмов Киева и Новгорода [2]. В построениях женских и мужских тел соотношения прямоугольников, а также соотношение среднего роста ( $1,072 \approx 1,1$ ) отвечают функции Жолтовского [10]. Резонансные частоты диатонического звукоряда, применявшиеся при аппликативном воздействии, укладываются в ряд с коэффициентом 1,1. Этот коэффициент выявлен в соотношении индексов, отражающих оптимизацию ЭП БАТ меридианов системы инь и ян, краниальных и каудальных меридианов после аппликативной звуковой коррекции. В момент воздействия произошло повышение ЭП как правых, так и левых ветвей краниальных меридианов системы ян, сохранившееся в последствии, одновременно с оптимизацией баланса ЭП БАТ краниальных и каудальных меридианов.

Таблица 1

Изменения энергоинформационного статуса организма в результате аудального воздействия, студенты специальности «Физкультура и спорт», юноши и девушки, n=19, M±m

Индекс	Успокаивающее воздействие, n=11		Тонизирующее воздействие, n=8	
	исходный	после воздействия	исходный	после воздействия
ЭП БАТ меридианов системы инь-ян	1,14±0,04	1,06±0,04	1,19±0,05*	1,07±0,03*
ЭП БАТ краниальных и каудальных меридианов	0,75±0,04*	0,88±0,05*	0,71±0,06	0,8±0,07

Достоверность различий: \* – при  $p < 0,05$

При проведении вокальных упражнений произошла нормализация баланса ЭП БАТ правых и левых ветвей янских меридианов (исходный индекс  $1,19 \pm 0,05$ , после воздействия  $1,0 \pm 0,03$ ;  $p < 0,01$ ) и повысилась ЭП БАТ меридианов системы инь справа (индексы  $0,98 \pm 0,04$  и  $1,08 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ). После дыхательной гимнастики повысилась активность краниальных меридианов справа (индексы  $1,07 \pm 0,06$  и  $1,17 \pm 0,06$ ), после вокальных упражнений отмечена оптимизация баланса правых и левых ветвей меридианов (индексы  $1,07 \pm 0,03$  и  $1,0 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Во время прослушивания тонизирующей музыки произошло приближение к границам физиологического коридора ЭП БАТ правой ветви меридиана мочевого пузыря с коэффициентом 1,1 ( $106,1 \pm 4,6$  и  $93,0 \pm 3,9$ ,  $p < 0,05$ ). При этом у юношей отмечена оптимизация баланса ЭП БАТ левых и правых ветвей меридианов системы инь, у девушек – меридианов инь и ян при исходном преобладании инь, что можно расценивать как тонизирующий эффект. После прослушивания тонизирующих произведений произошла нормализация индекса ЭП БАТ меридианов системы инь и ян, после успокаивающей музыки – улучшение баланса ЭП БАТ краниальных и каудальных меридианов (табл. 1).

**Коэффициент 1,2** по соотношению частот связан с оранжевым цветом и консонирующим интервалом малой терции (6/5).

\* ТулГУ

Оранжевый цвет являлся информативным при оценке эффективности нормализации ЧСС после музыковоздействия: выраженное улучшение произошло у девушек, которые оценивают его как комфортный ( $\tau = 0,20$ ,  $p < 0,05$ ). Во время пения отмечена оптимизация баланса ЭП БАТ правых и левых ветвей янских меридианов (индексы  $1,19 \pm 0,05$  и  $1,0 \pm 0,03$ ;  $p < 0,01$ ), после дыхательной гимнастики – повышение активности каудальных меридианов (индексы  $0,79 \pm 0,04$  и  $0,67 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ). Во время прослушивания тонизирующей музыки шло приближение к границам физиологического коридора показателей ЭП БАТ меридиана селезенки – поджелудочной железы справа ( $93,3 \pm 4,2$  и  $79,8 \pm 4,0$ ;  $p < 0,05$ ), при прослушивании успокаивающей и расслабляющей музыки – оптимизация баланса ЭП БАТ краниальных и каудальных меридианов (индексы  $0,75 \pm 0,04$  и  $0,88 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ).

**Коэффициент 1,3**, или число «золотого вурфа» [5, 7], по соотношению частот связан с желтым цветом, звуками «фа» (4/3) и «ми» (81/64), а также с консонирующими интервалами чистой кварты и большой терции. Желтый цвет, по нашим данным, также является информативным при оценке изменений ЧСС у девушек после музыковоздействия: более выраженная нормализация отмечена у тех, кто оценивает его как комфортный ( $\tau = 0,20$ ,  $p < 0,05$ ). Во время аппликативного воздействия показатели латеральной асимметрии ЭП БАТ краниальных и каудальных меридианов системы инь достоверно снизились с коэффициентом 1,3. При вокализации произошло повышение ЭП БАТ правой ветви меридиана селезенки – поджелудочной железы ( $68,6 \pm 7,6$  и  $89,4 \pm 7,4$ ;  $p < 0,05$ ), при проведении дыхательной гимнастики отмечено снижение показателей латеральной асимметрии ЭП БАТ по меридиану легких ( $13,0 \pm 2,6$  и  $6,1 \pm 1,7$ ;  $p < 0,05$ ). Во время прослушивания тонизирующей музыки коэффициент «золотого вурфа» выявлен при нормализации показателей ЭП БАТ обеих ветвей меридиана селезенки – поджелудочной железы ( $86,5 \pm 9,1$  и  $64,4 \pm 6,1$ ;  $83,4 \pm 8,3$  и  $62,3 \pm 6,4$ ;  $p < 0,05$ ) и левой ветви меридиана почек ( $81,3 \pm 6,4$  и  $63,5 \pm 5,7$ ;  $p < 0,05$ ).

**Коэффициент 1,4**. По концепции «универсальной гармонии» [10], построенной на основании теории симметрии чисел, число 1,37 является центром глобальной геометрической симметрии для 12-ступенных музыкальных гамм. Коэффициент 1,4 использовался А.Палладио, применявшим в архитектуре систему музыкального пропорционирования. При аппликативном воздействии этот коэффициент выявлен в изменениях показателей билатеральной асимметрии краниальных и каудальных меридианов ян (табл. 2).

Таблица 2

Снижение показателей билатеральной асимметрии ЭП БАТ в результате направленного воздействия звуковыми колебаниями, студенты специальности «Лечебное дело»,  $n=38$ ,  $M \pm m$

	Краниальные меридианы системы ян			Каудальные меридианы системы инь		
	Исходный уровень ЭП	ЭП во время воздействия	ЭП в послеедействии	Исходный уровень ЭП	ЭП во время воздействия	ЭП в послеедействии
Асимметрия	$12,3 \pm 1,1^*$	$9,6 \pm 1,3$	$9,0 \pm 1,2^*$	$19,6 \pm 2,5^*$	$13,7 \pm 1,6^*$	$12,3 \pm 1,6^*$

Достоверность различий: \* – при  $p < 0,05$

Во время вокализации произошло повышение ЭП БАТ обеих ветвей меридиана сердца (справа  $60,9 \pm 9,3$  и  $82,6 \pm 6,1$ ; слева  $63,1 \pm 10,1$  и  $87,9 \pm 7,7$ ;  $p < 0,05$ ) и левой ветви меридиана селезенки – поджелудочной железы ( $59,9 \pm 8,5$  и  $83,1 \pm 7,7$ ;  $p < 0,05$ ). При прослушивании тонизирующей музыки этот коэффициент выявлен при повышении ЭП БАТ меридиана желудка слева у девушек ( $53,7 \pm 7,2$  и  $74,5 \pm 6,0$ ;  $p < 0,05$ ).

**Коэффициент 1,5** по соотношению частот связан с зеленым цветом, звуком «соль» и консонирующим интервалом чистой квинты (3/2), который является основным музыкальным элементом. Нормализация показателей билатеральной асимметрии меридианов системы ян при аппликативном звуковом воздействии связана с коэффициентом 1,5. При прослушивании тонизирующей музыки отмечена нормализация исходно завышенных показателей правой ветви меридианов печени и почек ( $86,3 \pm 10,2$

и  $59,3 \pm 9,0$ ;  $92,6 \pm 11,1$  и  $63,5 \pm 9,2$ ;  $p < 0,05$ ), а также повышение ЭП БАТ обеих ветвей меридиана желчного пузыря (справа  $62,7 \pm 7,9$  и  $95,2 \pm 7,3$ ;  $p < 0,01$ ; слева  $63,0 \pm 8,6$  и  $95,3 \pm 8,1$ ;  $p < 0,05$ ).

**Коэффициент 1,6** (число Ф «золотой пропорции») является соотношением чисел в консонирующих интервалах большой сексты (5/3) и малой сексты (8/5). Интервальным коэффициентом малой сексты выражают отношение главных вертикалей Парфенона [2], по соотношению частот он связан с голубым цветом и звуками «ля-бемоль» (128/81) и «ля» (27/16). Голубой цвет является одним из наиболее популярных при визуализации под музыку: его оценивают как комфортный около 78% студентов. С коэффициентом «золотой пропорции» при аппликативном воздействии произошла нормализация показателей билатеральной асимметрии ЭП БАТ каудальных меридианов системы ян ( $19,6 \pm 2,5$  и  $13,7 \pm 1,6$ ;  $p < 0,05$ ), сохранившаяся и в последствии.

Оптимизация ЭП БАТ с коэффициентом Ф после прослушивания тонизирующей музыки произошла в обеих ветвях меридиана желчного пузыря (справа  $79,1 \pm 11,2$  и  $51,0 \pm 8,1$ ; слева  $82,4 \pm 12,1$  и  $50,4 \pm 10,2$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечена нормализация показателей билатеральной асимметрии по меридианам мочевого пузыря ( $16,8 \pm 2,7$  и  $10,8 \pm 1,2$ ) и почек ( $22,5 \pm 3,1$  и  $14,0 \pm 2,7$ ;  $p < 0,05$ ).

**Коэффициент 2** по соотношению частот связан с фиолетовым цветом, совершенным консонансом октавы (2/1) и звуком «до». Оценка фиолетового цвета была информативной при музыковоздействии, т.к. он воспринимался как комфортный девушками с более высокими исходными САД и ДАД, а юношами – с более низкими. Выявленное снижение САД после музыковоздействия произошло у юношей, оценивающих его как комфортный, и у девушек, оценивающих как дискомфортный ( $\tau = 0,43$  и  $0,20$ ;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Коэффициент 2 часто встречается в соотношении показателей латеральной асимметрии ЭП БАТ до и после воздействия, например, после вокализации по меридианам селезенки – поджелудочной железы ( $24,0 \pm 4,0$  и  $10,5 \pm 3,1$ ;  $p < 0,05$ ), толстой кишки ( $13,6 \pm 3,2$  и  $6,6 \pm 1,6$ ); после прослушивания тонизирующей музыки по меридианам перикарда ( $16,9 \pm 3,2$  и  $8,4 \pm 2,6$ ), селезенки – поджелудочной железы ( $16,4 \pm 3,3$  и  $8,6 \pm 2,1$ ), печени ( $20,4 \pm 4,3$  и  $9,9 \pm 2,5$ ) и желудка ( $16,9 \pm 4,8$  и  $7,1 \pm 1,2$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Звуковое воздействие гармонизирует энергоинформационный статус БДС в соответствии с принципами гармонии и симметрии, заложенными в основе соотношения звуков музыкальной гаммы равномерно-темперированного и чистого строя. Гармонизация энергоинформационного гомеостаза связана с гармоническими коэффициентами, соответствующими соотношению резонансных частот семи цветов спектра по шкале Ньютона и основных музыкальных интервалов по шкале Кеплера, что определяет многокомпонентность управляющего воздействия. Гармонизирующее воздействие определяется консонантностью созвучий, математически выраженных простыми целочисленными соотношениями 2/1, 3/2, 4/3, 5/4, 6/5, содержащихся в первых тонах натурального звукоряда, обладающих акустическим единством, заложенным в природе колебания струны.

#### Литература

1. Веницеева Ю.Л. и др. // Сб. мат-лов Рос. науч. Конф. с междунар. участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». – Курск, 2006. – Т. I. – С. 101–105.
2. Волошинов А.В. Математика и искусство. – М.: Просвещение, 1991. – 234 с.
3. Зилов В.Г., Миненко И.А. // Тез. I Междунар. научно-практ. Конф. «Медицинские аспекты физической культуры и спорта высших достижений». – Тула, 2004. – С. 42–43.
4. Карташова Н.М. Системные реакции биологических динамических систем на внешние воздействия: Автореф. дис... докт. биол. наук. – Тула, 2005. – 42 с.
5. Петухов С. В. Геометрия живой природы и алгоритмы самоорганизации. – М.: Знание, 1988. – 148 с.
6. Разумов А.Н. // Мат-лы III Междунар. конгр. по интегративной медицине на Кипре, 2004. – С. 32–44.
7. Сороко Э. М. Структурная гармония систем. – Минск: Наука и техника, 1984. – 264 с.
8. Цветков В. Д. Сердце, золотое сечение и симметрия. – Пушкино: ПНЦ РАН, 1997. – 170 с.
9. Чермит К.Д. и др. Системно-симметричный метод определения здоровья человека. – Майкоп, 1994. – 154 с.
10. Шевелев И.Ш. и др. Золотое сечение: Три взгляда на природу гармонии. – М.: Стройиздат, 1990. – 343 с.

11. Шушарджан С.В. // Рефлексотер.– 2004.– № 4.– С. 52.  
 12. Cook N.D. // Annals of the New York Academy of Sciences.– 2001.– P 382–385.  
 13. Pressnitzer D. et al. // Perception and Psychophysics.– 2000.– № 1.– P. 66–80.

УДК 616.33 – 008.7 – 076

ПАМЯТЬ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ФАЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО-ГО СЕКРЕТА ПРИ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

С. В. МОСТЫКА, В. А. ЮДИН\*

Кристаллография и применяемый нами метод клиновидной дегидратации – это способ исследования самоорганизации биологической жидкости, позволяющий визуализировать молекулярно-биохимический уровень организации биологических систем, переводя его в область морфологических исследований [1–4]. Базовой моделью избрана капля, в которой роль мембраны выполняет наружный слой жидкости, удерживаемый силами поверхностного натяжения, а структурообразующие элементы сепарируются от воды путем высушивания. Реально протекающий процесс самоорганизации капли биожидкости определяется действием факторов окружающей среды: температуры, влажности, скорости движения воздушных потоков. Оптимальный диапазон для формирования структурных зон в препарате – 18–25°C. При низкой температуре процесс самоорганизации идет медленно, а при 30–37°C для распределения растворенных веществ по зонам не хватает времени. Опытным путем установлен временной промежуток самоорганизации жидкости: 18 часов при объеме биожидкости, составляющем 10–20 мкл [4].

**Материалы и методы.** Изучалась фация – сухая структурированная пленка капли желудочного секрета, получаемая с методом клиновидной дегидратации из материала, взятого при эндоскопическом обследовании с помощью полихлорвинилового катетера PW-1L фирмы «Olympus» путем аспирации стерильным одноразовым шприцом, помещенная в объеме 0,1 мл на обезжиренное предметное стекло и дегидратированная в течение 18–25 часов при температуре 25°C и относительной влажности воздуха 65–70% в горизонтальном положении. Исследование структурообразующих элементов дегидратированной капли велось с помощью стереомикроскопа с увеличением  $\times 15, \times 40, \times 70$  и  $\times 90$ .

**Результаты.** Кристаллография желудочного секрета произведена 58 пациентам с различной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Нами выявлено, что состояния нормальной, повышенной или пониженной секреции слизистой оболочки желудка (СОЖ) натошак соответствуют характерное расположение кристаллов в дегидратированной капле. Для нормальной секреции СОЖ характерно наличие в фации 3 зон: в центре – короткие X-образные кристаллы; в средней зоне – папоротникообразные кристаллы, ориентированные от центра к периферии с отростками 4–5 порядка; краевая – узкая прозрачная зона геля с аркадными и извитыми трещинами. Для повышенной секреции СОЖ характерно наличие 3 зон в фации: центральная и средняя зоны аналогичны картине нормальной секреции и узкая прозрачная краевая зона с частыми продольными трещинами (рис. 1Б), может быть двухслойность краевой зоны (рис. 1А).

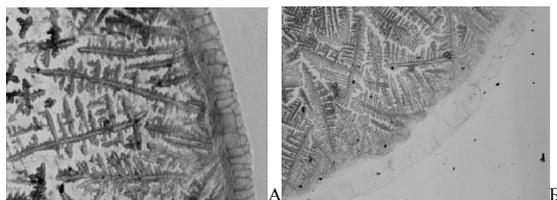


Рис. 1. Фация желудочного секрета больного с повышенной секрецией СОЖ  $\times 40$

Для пониженной секреции СОЖ чаще характерно наличие двух зон в фации с отсутствием центральной с X-образными кристаллами. Краевая зона широкая, с редкими хаотичными продольными или поперечными трещинами иногда образующие паутиновидную сеть. Показателем воспаления служит средняя зона с папоротникообразными кристаллами: при воспалении «ветви папоротника» ориентированы хаотично, в области перехода в краевую зону можно обнаружить наличие аморфных кристаллов с нечеткой границей. Иногда в фации можно обнаружить включения желчных кристаллов или окраску краевой гелевой зоны в желтый цвет при дуодено-гастральном рефлюксе и включения гематина при эрозивно-язвенных изменениях СОЖ.

При помещении готовых исследуемых фаций и получении новых фаций в условия повышенной влажности воздуха 90–96% отмечена визуально иная картина с малым количеством кристаллов и отсутствием разломов гелевой зоны (рис. 2, а, б).

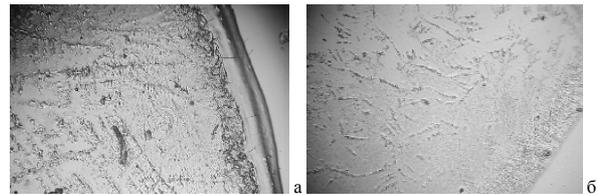


Рис. 2. Гидратированная фация образца 1А  $\times 40$

При дегидратации этих фаций естественным способом при помещении в исходные условия или при нагревании препарата сухим теплом появлялась изначальная кристаллографическая структура. При повторной гидратации и дегидратации картина повторялась (рис. 3).

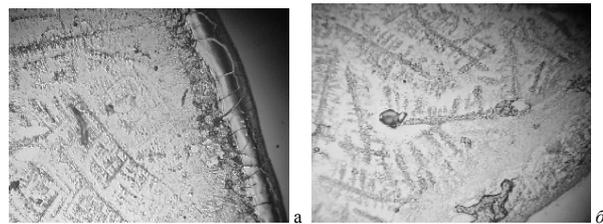


Рис. 3. А. Дегидратированная фация образца 2Б  $\times 40$

Это показывает, что кристаллы имеют память структуры, и образование их в фации зависит от окружающей влажности воздуха, но приходят в первоначальное состояние в режиме естественной или принудительной дегидратации. При этом сохраняется диагностическая ценность материала.

**Выводы.** Кристаллографический метод исследования желудочного секрета прост и информативен в плане оценки состояния секреции СОЖ натошак. При высокой влажности воздуха фация абсорбирует влагу, которая легко теряется при помещении препарата в исходные условия или при нагревании. Разрушения первоначальной структуры кристаллов фации при этом не наблюдается и сохраняется диагностическая ценность препарата. На правильное образование фации влияет строго горизонтальное положение исследуемого материала на предметном стекле и влажность окружающего воздуха. Формирование и чтение фации под микроскопом наиболее информативно проводить при влажности окружающего воздуха 65–70%.

Литература

1. Антропова И.П., Габинский Я.Л. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – №8. – С.36–38.
2. Барер Г.М. и др. // Проблемы нейросоматологии и стоматологии. – 1998. – №1. – С. 4–6.
3. Кристаллографический метод исследования биологических субстратов: Метод, рекомендации / Мороз Л.А. и др.: НИИ им. М.Ф.Владимирского. – М., 1981.
4. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. – М., 2001. – 304 с.

\* г. Рязань

Раздел VI

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК 612.28

СИСТЕМНЫЙ КОМПАРТМЕНТНО-КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ И СИНТЕЗ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПАРАМЕТРОВ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРЕ РФ

В.И. АДАЙКИН, И.Ю. ДОБРЫНИНА, В.М. ЕСЬКОВ, С.И. ЛОГИНОВ\*

В настоящее время группой сургутских и тульских медицинских кибернетиков разработаны новые методы и представления в рамках компартментно-кластерного анализа и синтеза биосистем, которые базируются на теории хаоса и синергетики. Эти методы и подходы открывают новую страницу в изучении биологических динамических систем, к которым относятся как биосистемы организма отдельного человека, так и целых сообществ. При этом установлено, что вектор состояния организма человека (ВСОЧ) на Севере РФ по динамике движения отличается от динамики ВСОЧ для человека средней полосы РФ. Это отличие фиксируется и в размерах и др. параметрах аттракторов ВСОЧ в фазовом пространстве состояний, и в уровне коэффициента синергизма, в особенности протекания патологии и т.д.

Именно синергетический подход в рамках нового направления (синергетического) в клинической кибернетике обеспечивает идентификацию и параметров порядка, и русел для ВСОЧ в условиях сааногенеза или патогенеза. Новая трактовка понятий и методов требует нового осмысления соответствий между старыми подходами (детерминистским и стохастическим) и новым, синергетическим подходом. Именно об этом и пойдет речь в настоящем сообщении. Причем мы не только представляем теорию и методы, но и применяем их для изучения особенностей сааногенеза в условиях Севера РФ. А то, что такие особенности существуют, нами установлено на примерах изучения сааногенеза человека в условиях проживания на территории Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО-Югры). Жители подвергают воздействию экофакторов среды, которые также имеют хаотическую динамику. Суперпозиция хаотической динамики экофакторов и сложной синергетической системы управления биологических динамических систем (БДС) человека ведет к необычной динамике поведения ВСОЧ для жителей Югры.

**Соотношение между синергетикой и компартментно-кластерным анализом и синтезом в теории сааногенеза и патогенеза.** Как уже отмечалось в ряде публикаций [1–4, 6] вторая половина XX века закончилась возникновением новой парадигмы в естествознании. На смену классическому детерминистскому подходу, в котором каждая переменная имела определенный физический (химический, биологический и т.д.) смысл и определялась первоначально из явной феноменологии, приходит другой подход, основанный на понятии хаоса и синергетики. Сначала этот подход возник из термодинамики неравновесных систем, которой активно занимался в 40–60-х годах нобелевский лауреат Илья Пригожин, заложивший основы синергетики [5].

Однако постепенно ученые в области теории хаоса и синергетики перешли от рассмотрения чисто физических и технических задач к задачам медико-биологического профиля. Именно здесь возникло особое понимание сложности и неустойчивости многих процессов, происходящих в живой природе. Представления Л. фон Бергаланфи об изоморфизме БДС (логических гомологиях) переросли в науку синергетику, основы которой закладывал и И. Пригожин, и Г. Хакен в 50–60х годах 20-го столетия.

Только в живых объектах мы имеем огромное многообразие форм (морфология) и видов взаимодействия на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. И все эти взаимодействия обеспечивают хаотичность и одновременно определенную стабильность для клетки многоклеточного организма, популяций и биосферы в целом. Как это все происходит, по каким законам и правилам? На этот вопрос однозначного ответа мы дать не можем даже сейчас, хотя синергетика уже

развивается пятый десяток лет [5, 9]. Однако в этом многообразии существуют общие закономерности, обеспечивающие такую удивительную устойчивость и надежность биосистем. Эта загадка кроется в двух базовых свойствах любой биологической системы. Во-первых, любая биосистема имеет огромную степень запараллеливания своих структур, подсистем, элементов. Во-вторых, все эти подсистемы и микроструктуры работают по принципам самоорганизации и кооперации между собой, т.е. в рамках изоморфизма, о котором так много писал Л. фон Бергаланфи [6,7]. В природе практически ничего нет единичного. Любой орган состоит из множества клеток, любая популяция состоит из многих индивидуумов (экземпляров). И как только численность таких элементов, входящих в сообщество, начинает приближаться к единице, так надежность системы, ее жизнеспособность начинает резко ухудшаться. Риск выжить или погибнуть у одной клетки или у одного организма очень велик. Вот почему сейчас за счет увеличения численности представителей вида Homo Sapiens (HS) на сегодняшний день количество превосходит в качестве, накапливается полезная информация (наука!), повышается устойчивость выживания всего человечества, расширяется ареал его обитания (космос!). Такое понимание базовых гносеологических принципов в биологии и медицине начало происходить не только с появлением работ И. Пригожина и его коллег, но и с появлением работ Германа Хакена. Именно этот ученый впервые в биологии сформулировал ряд положений, которые существенно отличались от существовавших до него правил и понятий. Принципы организации живой природы Г. Хакен изложил в виде некоторой таблицы, которая сделала настоящий методологический переворот в биологии и медицине и до понимания которой в ее массовом аспекте мы еще не дошли и вряд ли дойдем в ближайшие годы [5–6, 9].

Последнее объясняется тем, что и в биологии, и в медицине продолжает господствовать факториальный, феноменологический подход, основанный на детерминистском восприятии природы, а в лучшем случае – на использовании некоторых стохастических методов познания биосистем. Вместе с тем подходы, развиваемые И. Пригожиным, Г. Хакенем и их последователями, в корне отличаются от таковых, принятых в современной биологии и медицине. Рассмотрим этот тезис более наглядно.

В одном из своих фундаментальных трудов «Принципы работы головного мозга» [9] Г. Хакен определил существенное различие между традиционным детерминистским подходом и новым, активно развивающимся синергетическим. Эти различия проявляются опять-таки в виде реализации двух основных принципов, указанных выше, но они относятся к различным биологическим системам. Последние должны иметь столь высокий уровень запараллеливания и самоорганизации (кооперации), что бы хаос бытия любой биосистемы не привел бы ее к фатальному концу и изоморфизм в эволюции любой клетки (организма) был бы неизбежен, как и сама смерть любого организма. В основе таблицы различий между синергетическим и детерминистским подходами лежат ответы на кардинальные вопросы естествознания. Например, сколько элементов (молекул, клеток, организмов в популяции) нужно вывести из строя (изъять, уничтожить) что бы биосистема вышла из строя? В детерминистском подходе бывает достаточно вывести из строя один элемент и система уже не будет работать. Например, в ЭВМ достаточно вывести из строя один транзистор, одну микросхему, один резистор, и цифровая ЭВМ прекратит работу. Это классический пример последовательно организованной системы, когда гибель одного элемента прерывает цепочку событий. В силу этого принципа человечество, ученые так старательно изучали работу отдельных элементов биосистемы, морфологию частей различных организмов, составляли морфологические атласы, что бы понять принципы работы всей системы. Это все сейчас противоречит основному принципу системного анализа и синтеза, т.к. познание системы как целого нельзя осуществить только путем анализа ее частей (блоков).

\* СурГУ

В рамках старого традиционного подхода очень важно было знать структуру объекта, чтобы детерминировано говорить о его функциях. Однако Г. Хакен говорит о другом. В его таблице соответствия (табл.) мы видим, что в синергетике надо работать не с отдельной клеткой, а с их совокупностью (органом, ФСО). Вместо жесткой программы (алгоритма) мы должны обеспечить самоорганизацию элементов. Вместо последовательной обработки сигнала мы должны использовать и принципы запараллеливания, но и не отвергать последовательную обработку информации. Однако самое главное в синергетике (и это то новое, что она дала принципиально) – это исследование поведения биосистем вблизи границ потери устойчивости. Именно в таких областях мы говорим о возникновении бифуркаций рождения циклов. Причем возникающие частоты колебаний  $w_1, w_2, \dots, w_n$  могут по неизвестным причинам резко увеличивать свое количество. В пределе может быть  $n \rightarrow \infty$  и мы говорим в этом случае о возникновении хаоса в биосистеме (это второе классическое определение поведения БДС в хаотических режимах).

В классическом определении хаоса фигурируют и другие понятия, когда знание начальных параметров системы (при  $t=0$ ) не определяет дальнейшее ее развитие и (или) ее конечное состояние. Именно для такого определения вводились методы оценки степени хаотического поведения систем. Например, экспонента Ляпунова или известный энтропийный подход. Однако в хаосе за счет самоорганизации элементов может происходить структурирование, возникновение новых функций системы. Более того, движение системы может происходить в ограниченных объемах фазового пространства состояний [1–4, 6, 8]. В медицине под последним мы будем понимать евклидовы пространства размерностью  $m$ , по координатным осям  $x_i$ , которого отложены значения диагностических признаков. Именно с этими признаками (биохимические показатели крови, температура тела, артериальное давление и т.д.) и сталкивается врач в своей работе.

Таблица 1

Сравнение традиционных и синергетических интерпретаций функций мозга (по Г. Хакену)

Традиционные понятия	Синергетические понятия
1. Одиночная клетка.	Сеть клеток.
2. Отдельный элемент.	Ансамбль элементов.
3. Клетка, идентифицирующая нашу бабушку.	Коллектив клеток, идентифицирующих нашу бабушку.
4. Ведущая клетка.	Коллектив ведущих клеток.
5. действия локализованы.	Действия делокализованы.
6. Энграмма.	Распределенная информация.
7. Запрограммированный компьютер.	Самоорганизация.
8. Алгоритм.	Самоорганизация.
9. Последовательная обработка информации.	Параллельная и последовательная обработка информации.
10. Действие определяется детерминистическими событиями.	Действие определяется детерминистическими и случайными событиями.
11. Функционирование устойчиво.	Функционирование вблизи потери устойчивости.

Такая трактовка основных понятий синергетики и ее отличие от детерминистского подхода у Г. Хакена основывается на работе нейронных сетей мозга. Это произошло не случайно из-за хаотической организации связей между нейронами и из-за того, что именно нейросети мозга (ЦНС) осуществляет общее управление всеми остальными системными комплексами, основными функциями организма человека. Если будут сбои в работе ЦНС, то наступят сбои в работе всего организма.

Поэтому становится чрезвычайно важным для медиков и биологов понимать работу нейросетей мозга, чтобы понимать работу всего организма человека. С этих позиций и становится понятным важность изучения особенностей церебро-вакулярных патологий, неврологических заболеваний вообще, которые вызывают расстройство в работе многих системных регуляторных функций организма. Это приводит к общей потере синергизма (кооперации) в организме и детальному исходу [4, 6]. Однако, не только эти две причины (хаотичность связей между нейронами и важность работы нейросетей в организации общей системы управления всеми функциями организма, которую мы назвали фазотоном мозга – ФМ) послужили отправным пунктом в изучении синергетики биосистем на основе теории нейросетей мозга. Нейросети являются классическим примером объекта с огром-

ным запараллеливанием и высокой самоорганизацией. Нейросети мозга из-за этих свойств имеют очень высокую надежность.

Уже в расцвете сил человек (20–30 лет) начинает терять огромное количество нейронов, а к старости этот процесс приобретает катастрофические размеры. Но человек не становится идиотом, и известно очень много примеров, когда пожилые люди делали открытия, создавали новые теории и великолепно руководили государством. Все это происходит за счет высокого запараллеливания и самоорганизации нейросетей мозга.

Однако нейросети мозга обладают еще одним (пятым) уникальным свойством. Это связано с тем, что структуры, обеспечивающие конкретные функции, могут быть строго не локализованы. Например, долгое время считалось, что дыхание обусловлено работой небольшого участка мозга в области дыхательного центра (область писчего пера), а хеморецепция осуществляется другими специализированными структурами. Сравнительно недавно мы стали выяснять, что в организацию дыхательных ритмики вовлечены и ряд других структур (комплекс Бетцингера, например), а хеморецепция осуществляется и самими дыхательными нейронами. Самоорганизация дыхательной нейронной сети имеет диффузную (топографически разбросанную) организацию. Дыхательная нейронная сеть не локализована жестко [2, 6, 9].

При разрушении некоторых участков такой дыхательной нейросети, другие нейроны (молчащие доселе) начинают работать в ритмическом режиме, т.е. берут на себя функции дыхательных нейронов. В этом и заключается высокая степень синергизма и запараллеливания в работе нейросетей мозга. Аналогичные примеры можно бы было привести не только с регуляцией висцеральных функций, но и с работой памяти, мышления, любых видов действия мозга как центрального регулятора.

**Роль компартментно-кластерного анализа в биомедицинских исследованиях.** Компартментно-кластерный анализ и синтез имеет свою историю возникновения и развития. Однако он эволюционирует параллельно развитию синергетики, и сейчас наступило время для объединения этих наук. Все базовые принципы синергетики биосистем, представленные Г. Хакенем (табл.) применимы и в компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ). В ККТБ основным элементом является компартмент, т.е. совокупность элементов, которые могут быть морфологически не идентичны, разнородны, но которые выполняют общие функции. Именно этот принцип (работаем не с общим элементом а с некоторой совокупностью, ансамблем, пулом, компартментом, который выполняет некоторую общую функцию) был положен и в основу теории функциональных систем П.К. Анохина.

В этой связи работы П.К. Анохина можно назвать фундаментальными и пионерскими в области синергетики для различных функциональных систем организма человека и млекопитающих. Именно системный принцип и работа на конечный результат (изоморфизм по Л. фон Бергаланфи) в синергетике объединяет единичные элементы в систему, которую Г. Хакен назвал ансамблем, П.К. Анохин – ФСО, а в ККТБ мы обозначаем как компартмент или кластер. Под последним мы понимаем объединение компартментов для выполнения определенной функции организма. Мы говорим о компартментно-кластерной организации нейронных сетей дыхательного центра или о кластерной организации работы КРС, НМС, НТС или даже всего ФМ.

То, что все эти теории и подходы (синергетика, ККТБ и теория ФСО П.К. Анохина) возникли почти одновременно и развивались параллельно друг другу – это не случайность, а закономерность. Человечество подошло с разных позиций, с разных наук к пониманию базовой парадигмы естествознания – мир хаотичен по своей природе а биосистемы существуют только за счет запараллеливания и высокой самоорганизации. Последняя может распадаться произвольно, опять организовываться, и в этом заключена большая устойчивость органического мира [1, 2, 5, 9]. Однако, чем привлекательна ККТБ для естествознания и медико-биологических наук в частности? ККТБ – это формализованная, математическая наука с хорошо развитым математическим аппаратом, она теоретическая наука и может составить основу биологической феноменологической науке. ККТБ вплотную подошла к решению задач количественного определения степени синергизма в биосистемах, к определению интервалов устойчивости БДС, теоретическому описанию и прогнозированию русел, параметров порядка и областей джокеров, что составляет основу синергетики и теории хаоса.

Последние две задачи не решаются формальным образом в рамках некоторых общих правил. Обычно ученые имеют модель процесса, и в рамках исследования модели они уже могут говорить об устойчивости БДС. С синергизмом проблема гораздо более сложная. В рамках же ККТБ такие задачи могут быть

формально (алгоритмизируемо) решены при изучении динамики поведения биосистемы непосредственно. Для понимания механизмов такого решения рассмотрим более подробно основные постулаты и принципы, лежащие в основе ККТБ, ибо без их изучения рассматривать остальные вопросы будет трудно.

В рамках ККТБ возможно решать целый ряд принципиальных задач в области теории хаоса и синергетики. Это относится к новым методам идентификации параметров порядка и областей джokers для БДС. Для рассмотрения этих методов надо представить смысл этих основных понятий. Необходимо понимать, что такое русла, параметры порядка, джokers и аттракторы поведения ВСОЧ в норме и при патологии. Классический детерминистский подход, используя феноменологические данные, всегда оперировал с параметрами порядка и руслами. Если детерминистская модель в данных условиях, на данном интервале времени  $t$  достаточно удачно описывает и прогнозирует динамику поведения биосистемы, то ее переменные  $x_i$  должны составлять параметры порядка, а размерность  $k$  фазового пространства состояний, в котором определяется ВСОЧ, и будет тем самым искомым подпространством, в котором определяется русло.

Однако такой детерминистский подход не дает возможности идентификации моментов возникновения областей джokers, т.е. таких условий, в которых ВСОЧ системы  $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_k)^T$  может значительно изменять свою размерность, т.е.  $k \rightarrow m$ . Более того, изменение размерности фазового пространства делает уже ненужной исходную модель. Она выбрасывается на свалку, и детерминистская теория перестает работать, русла закончились, параметры порядка стали другие. Для детерминизма это крах, т.к. надо создавать новые модели и новые теории. В этом суть детерминистских ограничений, ограниченность всего детерминистского подхода при исследовании такой высокосинергичной и одновременно хаотичной системы, как организм человека.

Если не ограничиваться рамками одной модели, а говорить, что моделей может быть много и важен только метод, с помощью которого мы идентифицируем это множество моделей, если не ограничивать размерность пространства  $k$  в котором строятся эти модели, а говорить что размерность может быть любой, вплоть до очень больших значений  $m$  ( $k < m$ ), наконец, если не ограничиваться спецификой свойств элементов, образующих биосистему, их морфологическими особенностями, не говорить, что только эти клетки, находящиеся только в этих морфологических структурах могут обеспечить те или иные функции, то мы уже начинаем приближаться к синергетическому подходу. Именно в синергетике все эти требования «если» могут выполняться постоянно.

Бифуркации рождения циклов и переход в область хаоса или странных аттракторов – это для синергетики обычные процессы. Она занимается теорией катастроф, переходом от стабильных или метастабильных состояний в область хаоса или аттракторов. При этом очень важно для синергетики на данном интервале времени  $t$  и в данной области пространства  $dv$  ( $dv = dx dy dz$ ) определиться с параметрами порядка  $x_i (i=1, \dots, k)$ , с руслами (правилами поведения  $x_i$  в фазовом пространстве состояний) и попытаться определить области джokers, когда динамика поведения вектора состояния системы  $x=x(t)$  усложняется, изменяется размерность фазового пространства (переходим от  $k$  к  $m$ ).

Все вышеперечисленные три условия (нет жесткости в самой модели, а есть метод ее новой идентификации, нет ограничения на размерность фазового пространства и не имеет значение морфология и свойства отдельного элемента, входящего в пул, ансамбль, компартмент) входят составным элементом в базовые принципы построения ККТБ. Именно в рамках компартментно-кластерного подхода можно оперировать детерминистскими моделями (математический аппарат), но работать в рамках базовых принципов синергетики и теории хаоса. Именно ККТБ может являться тем мостом, который перебрасывается из области детерминизма в область хаоса и синергетики. При этом мы имеем динамические модели в пределах заданных погрешностей.

Если БДС находится не в динамическом режиме (переходные процессы, то тогда можно оперировать параметрами аттракторов поведения биосистемы. Это в полной мере относится к динамике поведения ВСОЧ. До недавнего времени считалось, что БДС в стационарном режиме (СР) подчиняется обычным статистическим закономерностям. Для них определялись параметры функции распределения, мода и медиана, дисперсия и пр. Все больше исследователей приводят доказательства хаотического поведения, например, ВСОЧ в фазовом пространстве состояний.

Мы все чаще говорим о хаотической динамике в работе регуляторов частоты сердечных сокращений (ЧСС) или о хаотической динамике непроизвольного тремора, о хаосе в биохимических показателях и многих других компонент ВСОЧ. Нами обнаружены очень интересные закономерности, когда для

ружены очень интересные закономерности, когда для человека в норме или при патологии степень разброса  $x_i$  вокруг среднего резко увеличивается. Точнее сказать при патологии или при сильной степени патологии число измерений, выходящих за пределы трех сигм, резко увеличивается. До недавнего времени, в рамках стохастического подхода на такие артефакты не обращали внимания: результаты, выходящие за пределы 3-х сигм просто отбрасывались. Теперь же их берем за один из признаков хаотической динамики поведения ВСОЧ. Именно увеличение такого артефактного разброса, выхода за пределы трех сигм, нам может говорить о том, что БДС переходит в другой режим, становится другой, более хаотической, теряет степень синергизма.

Такой синергетически-хаотический подход позволяет по-новому оценивать динамику поведения ВСОЧ путем анализа параметров аттракторов, их размер в многомерном фазовом пространстве признаков, координаты их стохастических и геометрических центров, степень отклонения от гауссовского распределения и приближения параметров ВСОЧ к хаотической динамике [3–4, 6]. Все это дает информацию для исследователей, для практических врачей, которые могут исследовать различные ФСО человека в норме и при патологии.

#### Литература

1. Еськов В.М. и др. // ВНМТ.– 2005 – Т. XII, №1.– С.12–14.
2. Еськов В.М. и др. Системная трактовка понятия фазотона мозга человека применительно к норме и патологии // ВНМТ.– 2005 – Т. XII, №1.– С.14–16.
3. Еськов В.М. и др. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть IV. Обработка информации, системный анализ и управление. Монография.– Тула: Изд-во ТулГУ. 2003.– 203 с.
4. Еськов В.М. и др. Экологические факторы Ханты-Мансийского автономного округа: Часть II. Безопасность жизнедеятельности человека на Севере РФ.– Самара: Офорт, 2004.
5. Николис Г., Пригожин И. Познание сложного.– М.: Изд-во УРСС, 2003.– 342 с.
6. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VI. Системный анализ и управление гомеостазом организма в норме и при патологии в аспекте компартментно-кластерного подхода. / Под ред. Хадарцева А.А., Еськова В.М.– Самара: Офорт (гриф РАН), 2005.– 157 с.
7. Системный подход в современной науке (к столетию Людвиг фон Бергаланфи).–М.: Прогресс-Традиция, 2004.–560 с.
8. Скупченко В.В., Милюдин Е.С. Фазотонный гомеостаз и врачевание.– Самара: СамГУ, 1994.– 256 с.
9. Хакен Г. Принципы работы головного мозга.– М.: PerSe., 2001.– 352 с.

УДК616-036.12

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСНОВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН УЗБЕКИСТАНА В СВЯЗИ С МОДИФИЦИРУЕМЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

М.М. МИРСАЙДУЛЛАЕВ, Н.С. МАМАСАЛИЕВ, Н.Д. КАСЫМОВА\*

Результаты крупных эпидемиологических исследований подчеркивают, что необходимо не только дальнейшее изучение различных факторов риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний (ОХНЗ), но и выяснение роли низких и высоких уровней «главных» факторов риска (ФР) в развитии ОХНЗ и «конечных точек» от них, что будет иметь прямое отношение к планированию мероприятий по первичной, вторичной и третичной профилактике ОХНЗ [1–7].

**Цель** – изучение распространенности ОХНЗ у женщин г. Андижана в связи с факторами риска при проведении одномерных эпидемиологических исследований без активного вмешательства отдаленного прогноза больных ОХНЗ.

В числе ОХНЗ учитывали obstructивные болезни легких, хронические гастродуоденальные заболевания и патологии мочевыводящих путей. Т.к. данная работа является частью комплексного эпидисследования, проводимого в Андижанском мединституте, мы изучали ОХНЗ в целом. Такой подход к решению науч-

\* Андижанский и Наманганский филиалы РНЦЭМП, Андижанский Государственный медицинский институт, Узбекистан

ной проблемы одобряется и рекомендуется ВОЗ [8].

**Материалы и методы.** В определении объектов и создании дизайна исследований был использован опыт Российской программы интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme – CINDI), которая проводится в России на протяжении 20 лет; опыт проведения эпидисследований в Анджане, которые проводятся в течении последних 40 лет, опыт других стран, участвующих в программе CINDI, а также американский опыт по созданию системы мониторинга поведенческих факторов риска в США /www.cdc.gov/nccdphp/brfss; http://www.pitte.edu/~super1/national/ehcdp.htm/.

Из списков населения по таблицам случайных чисел, после верификации адресов в ЦАБ г. Анджана и ЖЭК, были сформированы репрезентативные выборки 1087 женщин 15–49 лет (10% выборка). Прошли обследование 912 (82,1%) женщин. Обследование проводилось утром, натощак и включало опросные, биохимические и инструментальные эпидемиологические методы. Опросные методы: интервьюирование популяции проводились по стандартным опросникам ВОЗ (1983), рекомендованным для изучения ОХНЗ и их ФР. Инструментальные исследования (ЭКГ, рентгеноскопия грудной клетки, УЗИ внутренних органов) делала для подтверждения эпидемиологического диагноза ОХНЗ.

**Методы изучения и оценки факторов риска.** К лицам, имеющим АГ, согласно критериям ВОЗ/МОГ (1999), относили указавших на наличие систолического АД (САД)  $\geq 140$  и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. или САД  $\leq 140$  мм рт.ст. и ДАД  $\leq 90$  мм рт.ст. при приеме гипотензивных препаратов. Выделены следующие виды АГ: ПАГ (САД – 130–139; ДАД – 85–89); АГ I степени (САД 140–159; ДАД 90–99), АГ II степени (САД 160–170; ДАД 100–109) и АГ III степени – при САД  $\geq 180$  и ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст. Определение уровня липидов осуществлялось на автоанализаторах ФП–90с. Определяли уровень общего холестерина в крови (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ммоль/л) и уровень триглицеридов (ммоль/л). За гиперхолестеринемию (ГХС) принимали значения холестерина  $\geq 5,0$  ммоль/л, за гипербеталипопротеидемию (ГБЛП) – значения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности  $\geq 1,0$  ммоль/л, за гипобеталипопротеидемию холестерина липопротеидов низкой плотности (ГБЛПНП) – значения холестерина липопротеидов низкой плотности  $\leq 2,6$  ммоль/л и за ГТГ – значения уровня триглицеридов  $\geq 2,0$  ммоль/л. Кроме того, определение концентрации основных макро- и микроэлементов (Na, K, Ca, Mg, хлора, фосфора и железа) велось методом атомной абсорбции на атомно-абсорбционных спектрофотометрах типа ААS-3 и ААS-JN. Индекс массы тела (ИМТ) определялся по классификации ВОЗ (1997) с использованием формулы расчета ИМТ (вес/кг)/рост (м<sup>2</sup>): при  $\leq 18,5$  – пониженная масса тела, при 18,5–24,9 – нормальная масса тела, при 25–29,9 – повышенная масса тела, при 30–34,9 – ожирение I класса, при 35,0–39,9 – ожирение II класса и  $\geq 4,0$  – ожирение III класса.

Отягощенную наследственность признавали при наличии у родителей/родственников по крови заболеваний неинфекционной природы и их осложнений. Применены методы описательной статистики и корреляционный анализ данных с вычислением корреляционных коэффициентов Спирмена и Пирсона, ковариационно-регрессионный анализ по обобщенной линейной модели, дисперсионный и логистически-регрессионный анализ с определением  $\beta$ -коэффициентов и отношения шансов.

**Результаты.** По нашим данным, распространенность ОХНЗ среди обследованных женщин 15–49 лет составила в среднем 26,1% и зависела от возраста: ОХНЗ чаще выявлялись в старших возрастных группах. Наиболее интенсивный рост заболеваний отмечается в возрасте 20–29 лет (в 1,7 раза,  $P < 0,05$ ), 30–39 лет (в 2,5 раза,  $P < 0,01$ ) и 40–49 лет (в 1,6 раза,  $P < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем младшей возрастной группы 15–19 лет (10,1%). Констатирован рост ОХНЗ в сочетании с более чем тремя неинфекционными заболеваниями – от 5,9% (в группе женщин 15–19 лет) до 14,3% (20–29 лет), или в 2,4 раза ( $P < 0,001$ ), 18,5% (в группе женщин 30–39 лет), или в 3,1 раза ( $P < 0,001$ ), и 58,2% (в группе женщин 40–49 лет), или в 9,9 раза ( $P < 0,001$ ).

Рассмотрены случаи ОХНЗ в связи со средними показателями ИМТ, низкой физической активности (НФА), нарушением питания, АГ, дислипотеидемией (ДЛП) и нарушением гомеостаза микроэлементов (НГМЭ) у обследованных. Анализ показал, что распространенность ОХНЗ у женщин с модифицируемыми факторами риска (МФР) составила: в связи с ИМТ – 18,4%, у женщин с НФА – 18,8%, в связи с нарушениями питания – 34,9%, у лиц с АГ – 15,8%, с ДЛП – 32,4% и в связи с НГМЭ – 13,8%.

Наибольшая частота ОХНЗ зарегистрирована среди женщин, отличающихся с нерегулярным и преимущественно жирным питанием (34,9%), нарушением липидного обмена (32,4%), НФА (18,8%) и ИМТ (18,4%); при НГМЭ и АГ, наоборот, ОХНЗ наблюдались с меньшей частотой (13,8 и 15,8% соответственно).

Из наших данных также следует, что у многодетных женщин ОХНЗ встречаются с наибольшей частотой (20,6%) и кроме того, зафиксированы сравнительно высокие показатели этих заболеваний у женщин с низким образовательным статусом (12,6%), среди пациенток, живущих в плохих жилищно-бытовых условиях (15,0%) и у женщин, занятых тяжелым физическим трудом (17,0%). Динамика преваленса ОХНЗ у женщин с разными исходными уровнями относительных величин МФР характеризовалась ростом с разницей на 8,0% в зависимости от выраженности управляемых ФР. Эти факты имеют значение при организации и проведении профилактических мероприятий.

Таблица

Относительный суммарный риск развития ОХНЗ в связи с модифицируемыми факторами риска у женщин г. Анджана

Модифицируемые факторы риска	Относительный риск развития ОХНЗ
Нарушение питания	42,5
ДЛП	36,2
Многодетность	20,4
Низкая физическая активность	9,8
Избыточная масса тела	7,6
Тяжелый физический труд	6,2
Артериальная гипертония	5,5
Плохие жилищно-бытовые условия	4,8
Нарушение гомеостаза микроэлементов	4,4
Низкий образовательный статус	3,3

Отмечено, что у 21,2% обследованных отсутствовало сочетание ОХНЗ в различных формах (обструктивные болезни + хронические гастродуоденальные заболевания, болезни легких + болезни мочевыделительной системы и др.). Отсутствует любое сочетание ОХНЗ у 6,2% женщин в возрасте 15–19 лет, у 5,6% – в 20–29 лет, у 9,1% – в 30–39 лет и у 0,6% – в 40–49 лет.

Сочетание трех ОХНЗ у одной женщины в популяции в различных комбинациях при изученных МФР составляет: 36,7% – при сочетании у одной женщины одновременно трех ФР: ИМТ+НФА+НГМЭ; 72,4% – при сочетании ИМТ + нарушение питания +АГ + ДЛП; 66,1% – при сочетании многодетности, плохих жилищных условий, физического труда, низкого образовательного статуса. Очевидно, что комбинация ФР резко увеличивает или ведет к росту ОХНЗ у обследованных женщин.

Наши данные говорят, что в структуре ОХНЗ чаще встречаются хронические гастродуоденальные заболевания (16,5%) и эндокринные патологии (17,0%); сравнительно с меньшей частотой выявляются обструктивные болезни легких (4,2%) и заболевания мочевыделительной системы (4,7%); гематологические заболевания (анемии) зарегистрированы в 6,1% случаев. В значительной степени суммарный риск развития ОХНЗ определяется нерациональным питанием ( $P < 0,001$ ) (табл.1).

Получены объективные, репрезентативные данные, характеризующие распространенность ОХНЗ среди женщин молодого возраста. Мониторинг распространенности ОХНЗ в связи модифицируемыми факторами риска повысит информированность медработников и руководства администрации города, представителей органов здравоохранения и способствует целенаправленным профилактическим мероприятиям в отношении ОХНЗ.

Литература

1. Глазунов И.С. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.– 2004.– №1.– С.14–20
2. Енриховский В. Методы эпидемиологических исследований в промышленной медицине/ Пер. с пол.– М.– 1980.– С.67.
3. Камардина Т.В. // Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний. Всерос. Конф. с между. участием.– М.– 2003.– С.95
4. Концепция охраны здоровья населения России за период до 2005 года //Постановление Правительства РФ от 31 августа 2000 года №1202-р.
5. Куделькина Н.А. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.– 2003.– №1.– С.41–43
6. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России.– М., 2002.
7. WHO Expert Consultation. // Lancet.– 2004.– №363.– P.157.

УДК 159.9

ИЕРАРХИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ И ПОТРЕБНОСТНОЙ СФЕР У СТАРШИХ ШКОЛЬНИКОВ С СИНДРОМОМ МИНИМАЛЬНОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОСЕМАНТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В.ЛИНЬКОВ, И.В.УТКИН, М.Н.УТКИНА\*

Синдром минимальной мозговой дисфункции (ММД), как частое последствие неоптимального течения беременности и родов, с позиций психологии представляет собой клубок неразрешенных загадок, парадоксов и дилемм. Дети с синдромом ММД имеют нормальный или даже мощный интеллект, но при этом отличаются низкой успеваемостью в школе. Неврологический дефицит у них незначительный, полностью или частично нивелирующийся к моменту вступления в пубертат [1, 2]. Однако здесь на смену «ажурной» неврологической симптоматике приходят яркие психо-эмоциональные расстройства, нередко проявляющиеся различными формами девиантного поведения – оппозиционным, агрессивным, аддиктивным и пр. [9, 12] Несмотря на необозримое число работ, посвященных различным аспектам ММД, психологические механизмы, лежащие в основе поведенческих девиаций, во многом не выяснены. В этой связи логично предположить, что у субъектов с этим синдромом нарушены процессы восприятия событий и ситуаций реальной жизни на фоне микроорганического поражения ЦНС. Подтвердить или отвергнуть эту гипотезу можно путем семантического моделирования эмоциональной и потребностной сфер, реконструируя их категориальный строй и структурную иерархию. Такую возможность дает экспериментальная психосемантика, которая позволяет психологу взглянуть на мир глазами испытуемого, исследовать его способы осмысления реальности [4–6, 11].

**Цель работы** – исследование структурной иерархии эмоциональной и потребностной сфер у школьников с синдромом ММД старшего подросткового возраста с использованием экспериментально-психосемантического подхода.

Таблица

Ситуационно-операционная матрица для исследования эмоциональной сферы

Эмоции	Ситуации	Вы утешаете плачущего ребенка	К Вам направили в гости одноклассники	Вы – победитель в городской олимпиаде	Вы посещаете шахматную секцию	Вы предлагаете прыгнуть с парашютом	Вы обследуете подвалы старинного замка	Вы интенсивно изучаете английскую грамматику	Вы слушаете любимую музыку	Вы бездельничаете, нежась на пляже	Вы завели себе кошку для денег
Интерес											
Волнение											
Радость											
Удивление											
Страдание											
Гнев											
Отвращение											
Презрение											
Страх											
Стыд											
Вина											

Дизайн исследования заключался в разработке особого варианта репертуарной решетки – ситуационно-операционной матрицы – для изучения базовых эмоций и основных потребностей и позволяющей не нарушить принцип сопоставимости результатов [8] (табл.). Суть этого метода состоит в том, что в качестве элементов (столбцов матрицы) взяты психологические ситуации, а в роли конструкторов (строк) использованы разные варианты эмоционального реагирования, базирующиеся на 10 видах фундаментальных (базовых) человеческих эмоций [3]. Гипотетические ситуации, взятые в качестве элементов этой матрицы, содержат в «зашифрованном» виде 10 вариантов по-

требностей, обеспечивающих удовлетворение альтруистических, коммуникативных, глорических (слава, почет), практических, пугнических (преодоление страха), романтических, гностических (стремление к знаниям), эстетических, гедонистических (наслаждение) и акзигитивных (накопительство) мотиваций [10].

Высказывания, содержащиеся в столбцах таблицы, следует считать первой частью некоего утвердительного предложения, а вторая часть этого предложения находится в строках. Например: «Вы победитель в городской олимпиаде ...это вызывает у Вас радость». Задача состоит в том, чтобы выразить, насколько соответствует то или иное высказывание характеру респондента, используя следующую пятиточковую порядковую шкалу: «+2» – да, несомненно; «+1» – скорее так, возможно; «0» – затрудняюсь ответить, не знаю; «-1» – скорее нет; «-2» – несомненно, нет. Затем эти матрицы, заполненные респондентами, обрабатывались методом кластерного анализа по программе STATISTICA 6.0 с построением дендрограмм. Визуализация дендрограмм дает представление о категориальной структуре и иерархической организации индивидуального сознания субъектов исследования.

Скрининговое исследование эмоциональной и потребностной сфер проводилось в основной группе (ОГ), состоявшей из 29 больных ММД, отобранных методом случайной выборки из учащихся выпускных классов общеобразовательных школ (18 юношей и 11 девушек, ср. возраст 16,7±0,2 года). У всех респондентов ОГ в анамнезе имелся синдром дефицита внимания с повышенной двигательной активностью (типичная форма ММД). Контрольная группа (КГ) представлена 26 здоровыми подростками (14 юношей и 12 девушек, ср. возраст 16,3±0,4 года), была идентична выборке лиц с синдромом ММД по возрасту и полу.

При обработке ситуационно-операционных матриц респондентов исследуемых групп методом кластерного анализа все фундаментальные эмоции были распределены на два больших кластера (рис. 1, 2). Каждый из них объединял либо положительные эмоции, либо отрицательные. Кластеры положительных эмоций, вошедшие в себя такие категории, как интерес, волнение, радость и удивление, оказались практически идентичными в обеих группах. Незначительные различия касались лишь степени семантической близости этих категорий. Между тем кластеры отрицательных эмоций в сравниваемых выборках имели существенные отличия. В группе ММД наиболее близкими в семантическом плане категориями были «стыд» и «презрение». К ним теснейшим образом примыкало «чувство вины». «Отвращение» и «гнев» также были тесно взаимосвязаны между собой и находились в функциональном взаимодействии с вышеупомянутыми категориями. Столь малые расстояния между этими категориями в субъективных семантических пространствах указывают на их синкретичность. Этот феномен подразумевает слабую дифференцированность большинства отрицательных эмоций. На практике это проявляется тем, что субъект, испытывая некие сильные негативные эмоции, не может их четко идентифицировать. У лиц ОГ отдельные отрицательные эмоции осознавались вполне дифференцированно. К их числу относится «страдание» и особенно «страх». В классификационном дереве эти категории располагались на более высоких, обобщающих уровнях по отношению к синкретичным эмоциям и были отщеплены от их основного констеллята (рис. 1). Страх является архетипически наиболее древней эмоцией и тесно связан с инстинктом самосохранения. Коннотативное значение страха неодинаково у разных людей: одних он побуждает к борьбе, на других действует парализующе.

В КГ кластер отрицательных эмоций характеризовался меньшим семантическим сходством между категориями и большей дифференцированностью (рис. 2). Этот кластер состоял из двух подклассов. Первый из них составляли такие семантически связанные между собой эмоции, как гнев, страдание и чувство вины. Для КГ, в отличие от ОГ, страдание не является обобщающей категорией. Гипотетически проявление гнева у здоровых, критически оценивающих свои эмоциональные реакции и поведение, может быть сопряжено в последующем с раскаянием, проявляющимся страданием и чувством вины.

Второй подкласс отрицательных эмоций включал отвращение, презрение, стыд и страх, находящиеся на разных иерархических уровнях дендрограммы. Страх был интегральной составляющей для этого констеллята базовых отрицательных эмоций.

Исследование потребностной сферы с использованием кластерного анализа выявило ряд особенностей в группе ММД и у здоровых. Все эмоциональные потребности были развиты на два больших кластера (рис. 3, 4). Кластеры, объединившие в себе романтические, пугнические, эстетические, глорические и коммуникативные потребности, по структуре практически не отли-

\* ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Росздрава

чались друг от друга в ОГ и КГ. Внутрикластерные различия затрагивали лишь степень схождения изучаемых категорий.

В ОГ романтические и пугнические потребности семантически более близки, чем в контроле. Напротив, в КГ большее сходство отмечено между глорическими и коммуникативными эмоциональными направленностями (рис. 3). Вторая группа кластеров была сформирована из акизитивных, гедонистических, гностических и практических потребностей. У респондентов ОГ в состав этого кластера входила еще альтруистическая потребность, примыкая на более высоком обобщающем уровне к гностической и практической инвариантам. Между тем в КГ альтруистическая потребность играла роль интегральной составляющей для всех остальных категорий потребностной сферы и семантически была весьма отдалена от них. Это дает возможность предположить, что альтруизм едва ли является актуальной потребностью для старших школьников (рис. 4).

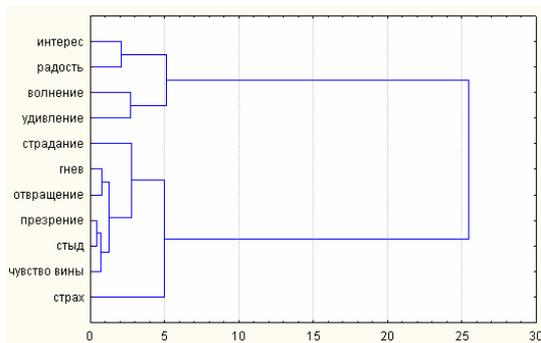


Рис. 1 Иерархия базовых эмоций при ММД

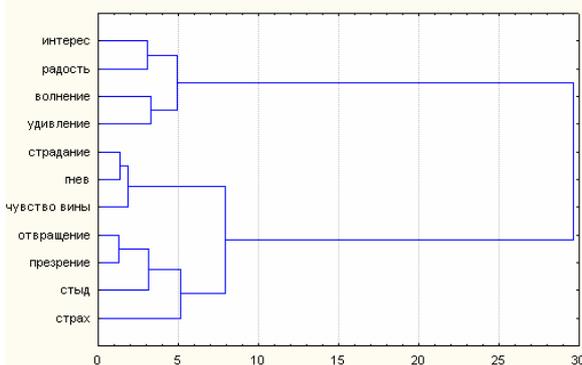


Рис. 2 Иерархия базовых эмоций в КГ

Межгрупповые различия этих кластеров выглядели весьма рельефно и касались структурной иерархии и степени семантического схождения. В ОГ смысловые связи между вышеуказанными категориями были заметно слабее, чем в КГ. В КГ акизитивные и практические потребности обладали высокой степенью семантического схождения. Мотивация в приобретении знаний, тесно примыкая к акизитивным и практическим потребностям, генерировала новую мотивацию – гедонистическую. Взаимосвязь гностических и акизитивных потребностей оказалась неожиданной. Это заставило иначе взглянуть на акизитивную потребность.

Реализация потребности накопления в виде коллекционирования вырабатывает у детей навыки систематизации, оценки, стремления узнать больше о коллекционируемых предметах, тренирует зрительную и др. виды памяти и т.п. Это позволяет расценивать акизитивную эмоциональную направленность как развивающую. Все это, в совокупности с практической потребностью, создает благоприятную почву для реализации гностической потребности. Наличие определенной семантической связи между этими потребностями и гедонистической позволяет полагать, что гармонично сформированные потребности в приобретении знаний и практических навыков, наряду с удовлетворением акизитивных запросов личности при ряде условий может давать чувство удовлетворения и наслаждения от этих видов деятельности. Но это не носит характера строгой закономерности из-за семантической дистанционности гедонии от прочих сопряженных с ней эмоциональных потребностей.

Аналогичный кластер в группе ММД отличался абсолютно иной, более примитивной структурной иерархией потребностной

сферы (рис. 3). Степень семантической близости между гедонистическими, акизитивными, гностическими, практическими и альтруистическими потребностями была гораздо менее выраженной по сравнению с КГ. Содержательная часть этого кластера характеризовалась определенной взаимосвязью между гностической и акизитивной, практической и гностической потребностями. Это означает, что лица ОГ получают удовольствие или даже наслаждение от накопительства, коллекционирования и т.п.

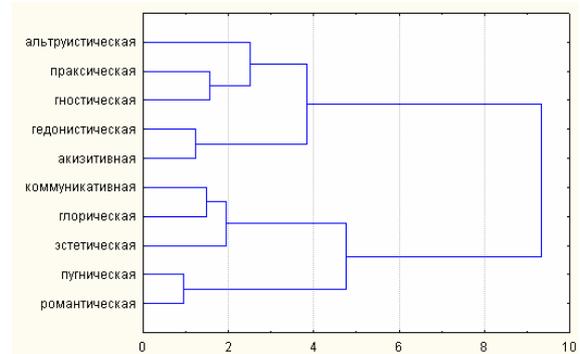


Рис. 3 Иерархия категорий потребностной сферы при ММД

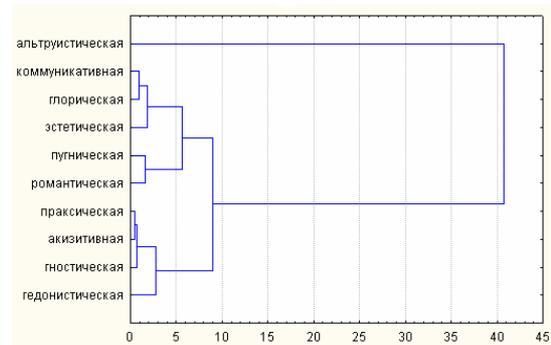


Рис. 4 Иерархия категорий потребностной сферы в КГ

Однако в этом случае акизитивная потребность, сопряженная с гедонистической, не несет никакой положительной нагрузки в плане приобретения знаний и развития когнитивных функций. Она всецело направлена на получение удовольствия. Гностическая потребность обусловлена практическими задачами. Очевидно, респонденты с синдромом ММД (ОГ) имеют глубинную мотивацию получить ровно столько знаний, столько требуется для удовлетворения практических потребностей. Т.к. гностическая и акизитивная потребности в этой группе не связаны между собой, логично предположить, что лица с синдромом ММД имеют дефицит по части систематизации, упорядочения и классифицирования знаний. На дендрограмме альтруизм выглядит как своего рода производная от гностической и практической потребностей, но значительно от них дистанционирован. Как и в КГ, актуальность альтруистической потребности для ОГ невелика. У старших подростков с синдромом ММД имеется парциальное несовершенство восприятия ситуаций, вызывающих отрицательные эмоции. При этом гнев, отвращение, презрение, стыд и чувство вины отражаются в сознании синкретично, что создает благоприятные условия для развития аффекта с последующими трудноконтролируемыми поведенческими реакциями. Между тем события, сопровождающиеся позитивной эмоциональной окраской воспринимаются вполне нормально, как и у здоровых. В потребностной сфере ОГ также имеют определенный парциальный дефицит. В педагогическом аспекте гностическая потребность тесным образом сопряжена с практической. Для субъектов ОГ самый доступный путь приобретения знаний – через освоение практических навыков. Вместе с тем потребность в общении, в стремлении к славе, в удовлетворении эстетических и романтических запросов и преодолении страха сформированы так же, как и у здоровых. Это позволяет наметить ряд инновационных психологических подходов к работе с подростками с синдромом ММД.

По данным экспериментально-психосемантического исследования эмоциональной сферы у учащихся выпускных классов с синдромом ММД в катанезе обнаружена парциальная несостоя-

тельность эмоциональной сферы, проявляющаяся в синкретичном восприятии ситуаций, вызывающих отрицательные эмоции. События с позитивной эмоциональной окраской, воспринимаются нормально, а структурная иерархия положительных эмоций идентична здоровым. Потребностная сфера в ОГ характеризовалась более примитивной структурной иерархией и менее тесными семантическими связями по сравнению с КГ. Основные отличия в потребностной сфере при ММД сопряжены с гностической потребностью. Мотивация в приобретении знания в ОГ была детерминирована практическими потребностями. На формирование гностической сферы у здоровых сильное влияние оказывают не только практические потребности, но и акquisитивные.

**Литература**

1. Барашнев Ю.И. и др. // Рос. вест. перинатол. и педиатрии.– 1998.– № 4.– С. 6–12
2. Белоусова Е.Д., Никанорова М.Ю. // Рос. вест. перинатол. и педиатрии.– 2000.– № 3.– С. 39–42
3. Ильин Е.П. Эмоции и чувства. СПб: Питер.– 2001.– 752 с.
4. Петренко В.Ф. Введение в экспериментальную психосемантику.– М.: Изд-во МГУ, 1983.– 127 с.
5. Петренко В.Ф. Психосемантика сознания. М.: Изд-во МГУ, 1988.– 208 с.
6. Петренко В.Ф. // Психология.– 1998.– № 3.– С.1–7.
7. Петренко В.Ф. Основы психосемантики. М.: 2002.– 2005.– 480 с.
8. Потаткин А.А. Ситуационно-операционная решетка как метод профессиональной психодиагностики: Автореф. дис... канд. психол. наук. М., 2004.– 24 с.
9. Тарасова Г.Д. // Вест. оторинолар.– 2000.– № 5.– С.76–78.
10. Шевандрин Н.И. Основы психологической диагностики.– Ч. 3.– М.: Владос, 2003.– 336 с.
11. Шмелев А.Г. // Вопросы психологии, 1982.– № 5.– С. 34.
12. Ясюкова Л.А., Мулярь О.И. // Психол. газета.– 1997.– № 4.

УДК 616.132.2-008.64

**МЕТОД РАЗДЕЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

З.Т. АСТАХОВА, А.В. СОПЛЕВЕНКО\*

**Введение.** Внедрение в клиническую практику концепции «медицины, основанной на доказательствах», привело к необходимости более широкого использования методов комплексного клинико-экономического анализа. Учитывая темпы роста распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, их роль и значимость в трудовых потерях, инвалидизации и смертности трудоспособного населения, большое значение в современных условиях приобретает применение результатов клинико-экономического анализа при проведении фармакотерапии пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией.

Большинство научных работ, посвященных клинико-экономическому анализу, основана на исследованиях, выполненных за рубежом, стоимость затрат и экономический эффект оценивается в иностранной валюте [1–4]. При этом не учитывается, что результат экономических расчетов не могут переноситься в нашу страну из-за существенных различий в цене на медицинские услуги и лекарственные препараты. В научных работах, в том числе и в кардиологии, основанных на собственных исследованиях, обнаруживаются существенные отличия в критериях оценки клинико-экономической эффективности [3, 5–7]. Все это делает актуальной работу по формированию единых подходов к методологии исследований в области клинико-экономического анализа, разработке доступных критериев интерпретации данных и возможности их применения в работе практических врачей.

**Материалы и методы исследования.** Наиболее часто используемый метод клинико-экономического анализа «затраты – эффективность» [1–3, 5–6] основан на определении затрат, приходящихся на единицу клинической эффективности. Другие существующие методы клинико-экономического анализа «минимизация затрат», «затраты – полезность», «затраты – выгода» могут рассматриваться как разновидность анализа «затраты – эффективность», отличающаяся критериями оценки и единицами измерения результатов. В методе «затраты – эффективность»

имеются недостатки, основанные на взаимосвязанном анализе стоимости и клинической эффективности изучаемого метода лечения. При существующих расчетах высокоэффективный, но дорогостоящий препарат будет получать ту же оценку, что и низкоэффективный, но дешевый. Не учитывается широкое распространение в последние годы многоканального финансирования, когда лечебное учреждение получает денежные средства из бюджетов разных уровней, фондов, спонсоров. Реализация Национального проекта «Здоровье» также предполагает увеличение финансирования ЛПУ. Поэтому стоимость затрат на лечение не играет ведущую роль при выборе метода лечения. В методе «затраты – эффективность» не находят отражения и сроки достижения максимального клинического эффекта. В качестве критерия эффективности метода лечения используются [4–7, 9–10] прямой или опосредованный клинический эффект изменения показателей здоровья или качества жизни в группе обследуемых.

При проведении оценки эффективности изучаемого лекарственного препарата в клиническом исследовании в качестве критерия чаще используют прямой клинический эффект, то есть изменения клинических, биохимических или функционально-диагностических показателей, выраженные в абсолютных цифрах, что позволяет получить ответ на поставленный вопрос в течение достаточно короткого времени (от одного до нескольких месяцев). При проведении оценки «стоимости» болезни также встречаются разные подходы к расчету затрат [5, 8, 11–12]. При острой патологии, например, хирургической, для клинико-экономической оценки методов лечения чаще используется учет всех затрат, связанных с заболеванием. При хронических заболеваниях, в т.ч. сердечно-сосудистой системы, для клинико-экономической оценки методов лечения больше подходит учет затрат, связанных с заболеванием на конкретный момент времени, независимо от того, на какой стадии находится болезнь у пациента. В связи с отмеченными недостатками имеющихся методик клинико-экономического анализа нами разработан метод раздельной клинической и экономической оценки эффективности медикаментозного лечения. Для проведения сравнительной оценки эффективности лекарственных препаратов, сопоставления данных, полученных в разных клиниках, предложено использовать в качестве критерия клинической эффективности количество максимально достоверных и наибольших положительных изменений средних величин показателей, выраженное в процентах. Учитывая, что клинико-экономическая оценка метода лечения проводится у больных, находящихся в одинаковых условиях, где стоимость койко-дня и диагностического исследования (непрямые затраты) одинакова, то разница в стоимости затрат, связанных с заболеванием, будет зависеть только от цены лекарственного препарата (прямые затраты) и длительности пребывания больного в стационаре. Поэтому при оценке клинико-экономической эффективности лечения больных, находящихся в одинаковых условиях при расчете затрат можно учитывать стоимость курса лечения изучаемым препаратом и срок наступления максимального клинического эффекта от проводимого лечения.

Предложено определять коэффициенты клинической (ККЭ) и экономической (КЭЭ) эффективности медикаментозного лечения, в основе которых лежит определение максимально достоверных и наибольших количественных положительных изменений средних величин клинических, биохимических и (или) функционально-диагностических показателей, выраженных в процентах ( $\Delta\%$ ), определенных по результатам комплексного исследования, проводимого до и после курса лечения по группам изучаемых препаратов; при этом ККЭ определяют, как отношение  $\Delta\%$  к среднему сроку проводимого курса лечения в днях (Дн) и КЭЭ – как отношение средней стоимости курса лечения в рублях (Ст) к  $\Delta\%$ , возведенное в минус первую степень.

Путем экспертной оценки были получены данные:

1. Клиническая эффективность ( $\Delta\%$ ): <20% – низкая; от 20 до 50% – средняя; >50% – высокая клиническая эффективность.
2. Ср. срок (дн): <20 дн. – быстрый; 20÷30 дн. – средний; >30 дн. – медленный срок достижения положительного эффекта.
3. Ср. стоимость (Ст): <200 руб. – низкая; от 200 до 500 руб. – средняя; >500 руб. – высокая стоимость курса лечения.

Коэффициент клинической эффективности (ККЭ), определяющий положительные изменения средних величин показателей в единицу времени, выше 2,0 указывает на высокую, от 2,0 до 1,25 – на среднюю и <1,25 – на низкую клиническую эффективность. Коэффициент экономической эффективности (КЭЭ), определяющий объем затрат на единицу эффективности, >0,2 указывает на высокую, от 0,2 до 0,05 – на среднюю и <0,05 – на низкую экономическую эффективность. Проводя сравнительную

\* Северо-Осетинская госмедакадемия, г.Владикавказ

оценку коэффициентов клинической и экономической эффективности лекарственных препаратов, врач может выбрать средство с учетом клинической эффективности, а также уровня финансирования ЛПУ и финансовых возможностей пациента.

Для сравнительной оценки клинической и экономической эффективности медикаментозного лечения больных хроническими формами ишемической болезни сердца произведено изучение влияния на нарушение функционального состояния левого и правого желудочков и общую гемодинамику и кровообращение малого круга у больных ИБС ряда периферических вазодилататоров: из группы нитратов (кардикет-ретард), антагонистов кальция (амлодипин), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (моноприл). Исследования проводились у 150 человек, страдающих стабильной стенокардией напряжения (II ф.к. – 104 человек, III ф.к. – 46 человек), дополнительно подразделенные на следующие клинические группы: стенокардия на фоне постинфарктного кардиосклероза – 75, диффузного мелкоочагового атеросклеротического кардиосклероза – 75 человек. Обе указанные формы, сопровождалась гипертонической болезнью у 32 и были осложнены хронической сердечной недостаточностью у 125 больных. Группа для оценки гемодинамических эффектов каждого из указанных препаратов состояла из 50 больных, разделенных на вышеперечисленные клинические подгруппы. Методы контроля – общеклинический, всем больным до, в процессе и после лечения проводилась ЭКГ, эхокардиография, реопульмонография. Определялись показатели систолической и диастолической функции левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков: конечный систолический и диастолический объем, ударный объем, сердечный индекс, фракция выброса, максимальные скорости потока в периоды раннего и позднего наполнения, соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ и ПЖ и др. Всего по каждой группе рассчитывали 114 показателей.

Стоимость медикаментозной терапии определялась по средней розничной стоимости препаратов, предоставленной Фармацевтическим управлением Минздрава РСО-Алания. Упаковка препарата «Амлодипин» включающая 30 таблеток по 5 мг стоила 357,72 рубля. Стоимость препарата «Кардикет-ретард» 60 мг в количестве 20 таблеток составила 111,2 рубля. Препарат «Моноприл» 10 мг в количестве 28 таблеток стоил 204 рубля.

**Результаты.** На фоне лечения больных хроническими формами ИБС кардикетом отмечено улучшение показателей общей гемодинамики, систолической и диастолической функций левого желудочка в 83%, легочного кровообращения – 80,1%, функционального состояния правого желудочка – в 72,1% случаев. Под влиянием амлодипина выявлено улучшение сократительной активности левого желудочка и общей гемодинамики в 91,2%, легочного кровообращения – в 86,2%, функционального состояния правого желудочка – в 80,1% случаев. При приеме моноприла имело место улучшение сократительной деятельности левого желудочка и общей гемодинамики имело место в 84%, легочного кровообращения – в 80,3%, функционального состояния правого желудочка – в 72,1% случаев. Высокие значения коэффициента «г» (0,5–0,84 по основным показателям) говорят о ведущей роли кардикета, амлодипина и моноприла в положительных гемодинамических сдвигах у лиц, страдающих ИБС.

Всего выявлено 99 (28%) «высокодостоверных» положительных изменений средних величин гемодинамических показателей. По отдельным препаратам высокодостоверные изменения ( $\Delta\%$ ) составляют у принимавших кардикет – 34 (28,8%), амлодипин – 36 (31,5%), моноприл – 29 (25,4%). Кардикет-ретард назначался под контролем общего состояния больного и АД, в суточной дозе 40–60–120 мг. Средний срок проводимого курса лечения кардикет-ретардом до получения достоверных и наибольших количественных положительных изменений средних величин показателей составил 15,8 дней. Средний курс лечения кардикет-ретардом 1 больного – 1153, 4 мг, стоимость курса 106,57 рубля.

Амлодипин назначался в первоначальной дозе 5 мг в сутки (по 2,5 мг. 2 раза в день). В дальнейшем, при необходимости, суточная доза увеличивалась до 10 мг под контролем АД. Средний срок лечения амлодипином составил 15,4 дней. Средний курс лечения одного больного – 115, 5 мг. Стоимость курса лечения – 275,44 рубля. Индивидуальная доза моноприла устанавливалась с учетом величины АД, степени выраженности сердечной недостаточности и составляла 5–10–20 мг в сутки. Средний срок лечения моноприлом составил 16,3 дней. Средний курс лечения одного больного – 189,08 мг. Стоимость курса лечения – 137,76 рубля.

Для сравнительной оценки клинической и экономической эффективности кардикета, амлодипина и моноприла произведено сопоставление максимально достоверных ( $p < 0,001$ ) и наибольших количественных (по  $\pm\Delta\%$ ) положительных изменений сред-

них величин гемодинамических показателей, сроков проведенных курсов и стоимости полученных препаратов в клинических группах больных ИБС. Рассчитывая по предлагаемой формуле коэффициент клинической эффективности ( $ККЭ = \Delta\% / \Delta\%$ ), получаем результаты: кардикет – 1,82, амлодипин – 2,05, моноприл – 1,56. Рассчитывая по предлагаемой формуле коэффициент экономической эффективности  $КЭЭ = Ст / \Delta\%$ , получаем результаты: кардикет – 0,27, амлодипин – 0,11, моноприл – 0,18.

**Заключение.** Предлагаемый метод раздельной клинической и экономической оценки медикаментозной терапии свидетельствует о клинической и экономической эффективности применяемых методов лечения, что дает возможность выбирать наиболее эффективные и оптимальные варианты лечения больных, учитывая финансовые возможности лечебного учреждения и больного. Использование в качестве критерия клинической эффективности число максимально достоверных и наибольших количественных положительных изменений средних величин показателей, выраженное в процентах, позволяет сформировать единый подход при проведении клинко-экономической оценки эффективности методов лечения заболеваний, расширяет возможности многократного проведения оценки их эффективности с использованием клинических, биохимических и функционально-диагностических критериев улучшения состояния больного. Объективность метода повышает использование в расчетах сроков достижения максимального клинического эффекта.

Простота и удобство расчетов позволяет рекомендовать предлагаемый метод не только в научно-исследовательской работе, но и для применения практикскими врачами для определения наиболее эффективных лекарственных препаратов в лечении больных ИБС. Использование метода для определения эффективности медикаментозной коррекции гемодинамических расстройств у больных хроническими формами ИБС позволяет сделать вывод, что амлодипин имеет высокую, а кардикет и моноприл – среднюю клиническую эффективность. Одновременно кардикет имеет высокую, а амлодипин и моноприл – среднюю экономическую эффективность. Препаратом выбора в лечении хронических форм ИБС является амлодипин, а при наличии финансовых ограничений для коррекции гемодинамических расстройств у больных ИБС рекомендуется кардикет. Это не исключает возможность использования моноприла, обладающего средней клинической и экономической эффективностью.

#### Литература

1. Белоусов Ю.Б. и др. // Сердечная недостаточность.– Т.31 (29), № 6.– 2005.– С.23–27.
2. Рудаков А. // Клин. фармакол. и тер.–2003.– №3.– С. 23.
3. Белоусов Ю.Б. и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении.– 2000.– № 1.– С. 54–58.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. // Клин. фармакол. и терапия.– 1999.– Т. 8, №4.– С.94–96.
5. Воробьев П.А. и др. Клинико-экономический анализ.– М.: Ньюдиамед, 2004.– С.3–4.
6. Рудаков А // Клин. фармакол. и тер.– 2003.– №1.– С. 87.
7. Воробьев П. и др. // Клин. геронтол.– 2001.– № 12.– С. 9.
8. Чурилин Б.Б. // Качеств. клин. практи.– 2001.– № 2.– С. 63.
9. Erhardt L. et al. // Europ. Heart.J.– 1995.– Vol.16.– P.1892.
10. Levy E. // Europ. Heart.J.– 1998.– Vol.19, Suppl.– P. 2–4
11. Kobelt G. // Клин. фармакол. и тер.– 1999.– №2.– С. 50.
12. Kobelt G. // Клин. фармакол. и тер.– 1999.– №4.– С. 93.

УДК 615.322:547.9+543.544

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В СЫРЬЕ И ПРЕПАРАТАХ СОЛОДКИ ГОЛОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

З.Д. ХАДЖИЕВА\*

Солодка голая (*Glycyrriza glabra*) – одно из древнейших лекарственных растений, не потерявших актуальности до настоящего времени. Традиционно солодка и лекарственные препараты на её основе применяются в медицине в качестве отхаркивающего, обволакивающего, лёгкого слабительного средства [6]. Корень солодки содержит вещества, относящихся к различным классам химических соединений, наиболее ценным в фармакологическом отношении из них являются тритерпеновые и флавоноидные

\* ГОУ ВПО Пятигорская фармацевтическая академия, г. Пятигорск, Россия

вещества [3]. Из тритерпеновых соединений корня солодки наибольший интерес представляет глицирризиновая кислота [4].

Рядом авторов была показана дезоксикортикостероидная активность глицирризиновой кислоты, аналогичная действию гормонов коры надпочечников [4–5, 7]. На основании этого предложено много препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту и различные её производные, установлена их противовоспалительная активность, отхаркивающее и антиаллергическое действие. В России И.А. Муравьевым (1968 г.) на основе глицирризиновой кислоты предложен препарат глицирам, представляющий собой аммонийную соль глицирризиновой кислоты [5]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы: корень солодки в качестве лекарственного растительного сырья (ГФХ – ст. 406), экстракт солодки густой (ФС 42-2614-96), экстракт солодки сухой (ФС 42-2636-89), сироп солодкового корня (ФС 42-1187-96), глицирам субстанция (НД 42-10798-00), глицирам ГСО (ФС 42-0034-00), таблетки глицирама 0,05 г (ФС 42-0034-00), гранулы глицирама 0,025 г (ВФС 42-1822-88) [6].

В соответствии с действующей нормативной документацией подлинность препарата устанавливают по качественной химической реакции на глицирризиновую кислоту (по реакции осаждения из водных растворов кислотой серной разведенной). Количественное определение глицирризиновой кислоты в препаратах солодки голой проводят методом УФ-спектрофотометрии, при этом анализу предшествует очень сложная пробоподготовка с использованием токсичных реактивов и сопровождающая значительными затратами времени. Поэтому вполне обоснованы работы исследователей по усовершенствованию имеющихся и разработке новых методов анализа препаратов солодки. Особую актуальность эти исследования приобретают с появлением фальсифицированных лекарственных средств. Важным моментом при разработке новых лекарственных форм на основе растительного сырья является соблюдение принципа унификации метода анализа в ряду: «сырьё – субстанция – лекарственная форма» [1–2].

**Цель исследования** – изучение возможности оценки качества сырья – корня солодки голой и препаратов на его основе по действующим веществам с использованием метода ВЭЖХ. Применение метода ВЭЖХ для анализа препаратов солодки в настоящее время считается наиболее оптимальным, так как позволяет одновременно провести идентификацию соединений по времени удерживания – специфичной характеристике для природных соединений в одних и тех же стандартных условиях, и одновременно провести их количественное определение в исходном сырье и препаратах. Объективной предпосылкой для совершенствования методик количественного анализа сырья и препаратов солодки является наличие стандартного государственного образца (ГСО) глицирама (ФС 42-0034-00), разработанного во Всероссийском институте лекарственных растений.

**Экспериментальная часть.** При анализе использовали образцы сырья: корни солодки голой (ГФХ, ст. 406), экстракт солодки густой (ФС 42-2614-96). Для извлечения глицирризиновой кислоты из ЛРС применили модифицированную нами фармакопейную методику экстракции глицирризиновой кислоты из корня солодки и препаратов на его основе, основанную на замене спирта этилового 95% на спирт этиловый 50%.

**Методика анализа корня солодки.** Около 2 г (точная навеска) измельченных корней солодки голой помещали в плоскодонную колбу со штифтом вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл 50% этилового спирта, взвешивали с погрешностью ±0,01 г, присоединяли к обратному холодильнику и кипятили в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры колбу вновь взвешивали, доводили до первоначальной массы 50% этиловым спиртом и фильтровали через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А). В случае получения мутного фильтрата, предварительно полученный фильтрат центрифугировали 10 минут со скоростью 5000 об/мин. 2 мл раствора А вводили в микроколоночный жидкостный хроматограф «Милихром – А02» с УФ-детектором, снабженный колонкой (2×75 мм), заполненный обращено-фазовым сорбентом «Силасорб С<sub>18</sub>».

Анализ проводили методом градиентного элюирования при температуре 35°C. В качестве подвижной фазы использовали: элюент А – 0,1% раствор трифторуксусной кислоты; элюент Б – ацетонитрил. Режим элюирования – градиентный от 20% до 70% элюента Б за 10 минут, далее изократично – 70% элюента Б за 5 минут. Расход подвижной фазы 100 мкл/мин. Время записи – 15 минут. Детектирование вели при длинах волн 240, 252, 260 нм.

Параллельно в тех же условиях хроматографирования проводили анализ 2 мкл 0,02% ГСО глицирама в 50% этиловом спирте. Для приготовления стандартного раствора глицирама

~0,02 г (точная масса) навески порошка, соответствующего ФС 42-0034-00, помещали в колбу вместимостью 100 мл, добавляли 30 мл 50% этилового спирта, колбу энергично встряхивали 10 минут, доводили тем же раствором до метки. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр. Эти условия анализа выбраны в ходе предварительных экспериментов, для чего изучались разные составы подвижной фазы (вода – ацетонитрил; 0,435% раствор кальция фосфата двузамещенного – ацетонитрил; 0,1% раствор трифторуксусной кислоты – ацетонитрил) и режим элюирования (изократический и градиентный); лучшее разделение компонентов в корне солодки получено при описанных в методике условиях. На хроматограмме извлечения из корня солодки обнаружено 10 пиков индивидуальных веществ (рис. 1).

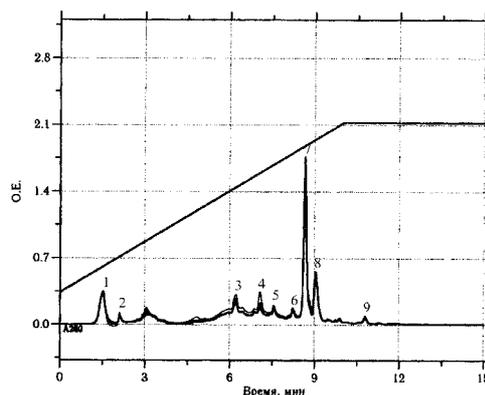


Рис. 1. Хроматограмма спиртового извлечения экстракта солодки. Пики: 1, 2 – растворитель; 3, 4, 5 – вещества флавоноидной природы; 7 – глицирризиновая кислота; 6, 8, 9 – неидентифицированные компоненты глицирама

Пики № 1 и № 2 соответствуют пику растворителей и обнаруживаются на всех хроматограммах. Пики №№ 3, 4, 5 со временем удерживания от 6,12 до 7,52 мин принадлежат веществам флавоноидной структуры, так как спектральные отношения в исследуемом извлечении соответствуют спектральным отношениям стандартных растворов рутина и квертицина.

Пики №№ 6, 7, 8, 9 идентифицированы как глицирризиновая кислота (№ 7) и её примеси (№№ 6, 8, 9), так как их время удерживания соответствует времени удерживания идентичных пиков ГСО глицирама (7,52; 8,26; 8,71; 9,06 мин.) (рис. 2).

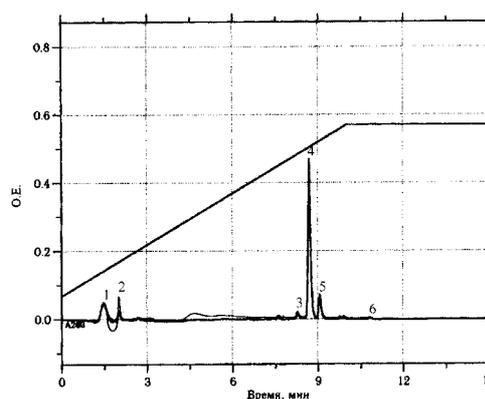


Рис. 2. Хроматограмма ГСО глицирама. Пики 1, 2 – растворитель; 4 – глицирризиновая кислота; 3, 5, 6 – неидентифицированные компоненты глицирама

Спектральные отношения пиков в извлечении из корня солодки и в растворе ГСО глицирама приведены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, спектральные отношения пиков в исследуемом извлечении из корня солодки и в растворе ГСО глицирама идентичны. Глицирризиновую кислоту идентифицировали по времени удерживания (8,7 мин.).

Количественное содержание глицирризиновой кислоты (мг/мл) находили по формуле:

$$x = \frac{S_x \cdot C_{\text{ГСО}} \cdot 100 \cdot 100}{S_{\text{ГСО}} \cdot a(100 - w)} \quad (1)$$

где:  $S_x$  – площадь пика глицирризиновой кислоты на хроматограмме исследуемого извлечения, мм<sup>2</sup>;  $S_{\text{ГСО}}$  – площадь пика глицирризиновой кислоты на хроматограмме раствора ГСО глицирама, мм<sup>2</sup>;  $C_{\text{ГСО}}$  – концентрация раствора ГСО глицирама,

мг/мл; а – навеска сырья, г; w – потеря в массе при высушивании сырья, %. Для количественных расчётов использовали значение площади пика при длине волны 252 нм. Метрологические характеристики количественного определения глицирризиновой кислоты методом ВЭЖХ в корне солодки приведены в табл. 2.

Таблица 1

Спектральные отношения пиков в извлечении из корня солодки и в растворе ГСО глицирама на хроматограмме

Основные пики в объектах исследования	Время удерживания, мин	A	A
		240/252	260/252
ГСО глицирам (основной пик – глицирр. кис-та) № 4	8,71	0,783	0,27
№ 3 (примесь)	8,27	0,749	0,804
№ 5 (примесь)	9,06	0,807	0,808
Извлечение корня солодки (основной пик – глицирр. кис-та) № 7	8,67	0,783	0,020
Пик № 6 (примесь)	8,17	0,773	0,797
Пик № 8 (примесь)	9,04	0,818	0,007

Таблица 2

Метрологические характеристики количественного определения глицирризиновой кислоты в сырье солодки голой

f	γ	S	P, %	t(P,f)	x	E, %
6	10,28	0,2287	95	2,57	±0,42	4,08

Предложенная методика позволяет обнаружить глицирризиновую кислоту по времени удерживания (8,7 мин) и количественно определить, сравнивая площади пика стандартного и испытуемого растворов. Относительная ошибка определения не превышает 4,08%. Опыт с добавками ГСО глицирама к извлечению из сырья солодки показали, что относительная ошибка определения находится в пределах ошибки единичного определения, это позволило сделать вывод о неосложненности методики систематической ошибкой. Основываясь на том, что ЛРС и препараты на его основе должны стандартизоваться по одним и тем же группам биоактивных веществ, обуславливающих фармакологические действие, нами разработана методика определения глицирризиновой кислоты в экстракте солодки густом.

**Методика анализа экстракта солодки густого.** ~0,5 г (точная масса) экстракта солодки густого помещали в мерную колбу объемом 50 мл, добавляли 30 мл 50% этилового спирта, колбу энергично встряхивают 10 минут, доводят тем же растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют 10 мин. со скоростью 5000 об/мин. Надосадочную жидкость исследуют на микроколочном жидкостном хроматографе «Милихром – А02» снабженном колонкой (2×75 мм), заполненной обращено-фазовым сорбентом «Силасорб С<sub>18</sub>». Пробы по 2 мкл полученного раствора и 0,02% раствора ГСО глицирама хроматографируют, получая не менее 3 хроматограмм в вышеуказанных условиях.

Количественное содержание глицирризиновой кислоты в густом экстракте солодки рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{S_x \cdot C_{\text{ГСО}} \cdot 100 \cdot 100}{S_{\text{ГСО}} \cdot a(100 - w)} \quad (2)$$

где: S<sub>x</sub> – площадь пика глицирризиновой кислоты на хроматограмме экстракта, мм<sup>2</sup>; S<sub>ГСО</sub> – площадь пика глицирризиновой кислоты на хроматограмме раствора ГСО глицирама, мм<sup>2</sup>; C<sub>ГСО</sub> – концентрация раствора ГСО глицирама, мг/мл; а – навеска сырья, г; w – потеря в массе при высушивании экстракта, %. Результаты количественного определения глицирризиновой кислоты в экстракте солодки густом (серия 420904) приведены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты количественного определения глицирризиновой кислоты в экстракте солодки густом

Навеска препарата, г	S <sub>ГСО</sub> = 5,29 мм <sup>2</sup>	C <sub>ГСО</sub> = 0,0204%	Метрологические хар-ки
0,5101	26,18	19,77	X = 19,81
0,5084	25,94	19,66	S <sub>x</sub> = 0,2529
0,4067	21,36	20,24	±ΔX = 0,9069
0,6866	34,24	19,22	E = 4,58%
0,5461	28,20	19,20	t = 2,57
0,5226	27,18	20,05	

Разработанная методика количественного определения глицирризиновой кислоты в сырье и экстракте имеет высокую чувствительность, небольшую относительную погрешность определения (4,08% и 4,88%), хорошую воспроизводимость.

**Выводы.** На основании исследований разработана ВЭЖХ методика количественного определения глицирризиновой кислоты в лекарственном растительном сырье – корне солодки и в экстракте солодки густом. Разработанная унифицированная методика позволяет провести качественный анализ по времени удерживания глицирризиновой кислоты, а также её количественное определение как в сырье, так и в экстракте солодки густом.

Литература

1. Арзамасце, А. и др. // Хим.-фармац. ж.– 2000.– №5.– С. 47.
2. Багирова В. и др. // Хим.-фармац. ж.– 2000.– №11.– С. 46.
3. Быков В.А. и др. // Тез. докл. III Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», 1996.– С. 12.
4. Запесочная Г.Г. и др. // Химия природных соединений.– 1994.– № 6.– С. 772-780.
5. Муравьев И. и др. // Хим.-фармац. ж.– 1992.– № 9-10, 39.
6. Регистр лекарственных средств России, вып. 11.– М., 2002.– 1503 с.
7. Хаджиева З.Д. Разработка и изучение пенных лекарственных форм препаратов солодки бальнеологического назначения: Автореф. дис. ... канд. фармац. н.– Пятигорск, 1995.– 23 с.

УДК 616-002.4; 616.748.2

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА БЕДРЕННЫХ ГОЛОВОК У ПАЦИЕНТОВ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.

А.Э. ПОЛИВАНОВ, Н.М. МЫЛОВ, В.Н. СОРОЦКАЯ\*

**Актуальность.** Асептический некроз головок бедренных костей (АНГБК) – является одной из актуальных проблем в ревматологии, который осложняет течение ряда воспалительных и дистрофических поражений т/б сустава, сопровождающийся выраженными анатомическими изменениями, прогрессирующим течением, и большинстве случаев приводящий к необратимым функциональным нарушениям с большим процентом инвалидности [1–2, 4, 6, 8–10]. Причины развития АНГБК при ревматических заболеваниях еще до конца не изучены. Сведения об АНГБК при ревматических заболеваниях не дают достаточно полного представления о патогенезе, клинике и течении этой серьезной патологии [5, 6, 7]. Сложность диагностики этого клинкорентгенологического синдрома обусловлена тем, что АНГБК может протекать на фоне различных заболеваний и имитировать радикулит, туберкулезный или инфекционный коксартрит [3].

Таблица 1

Частота АНГБК при основных ревматических заболеваниях за 2002–2003 гг. n = 1546 абс./%

Д-з	Общее число больных	Число больных с рентгенограммами таза	Число больных с патологией т/б суставов по рентгенограммам таза	Число больных с асептическим некрозом бедренных головок
РА	773/100,0	90/11,6	35/4,5	27/3,5
БР	167/100,0	96/57,4	5/3,0	4/2,4
ПСА	105/100,0	33/31,4	5/4,8	3/2,8
ПОА	501/100,0	136/27,1	80/15,6	37/7,4
Всего	1546/100,0	335/23,0	125/8,0	71/4,5

**Материалы и методы.** Работа выполнялась на базе Тульской областной больницы на основании материала ревматологического и рентгенологического отделений. На стационарном лечении в ревматологическом отделении в период 2002 и 2003 гг., находилось 1546 пациентов с диагнозами: ревматоидный артрит (РА) – 773 человека, болезнь Рейтера (БР) – 167 человек, псориатический артрит (ПСА) – 105 человек, первичный остеоартроз (ПОА) – 501 человек. Пациентам, предъявлявших жалобы на боли в т/б суставах и нарушение их функции, боли в области крестца, подвздошных костей и нижнепоясничном отделе позво-

\* ГУЗ ТО «Тульская областная больница»

ночника, была проведена рентгенография таза. Всего было проанализировано 355 снимков. Среди больных было 114 (32,1%) мужчин и 241(67,8%) женщин. Возраст больных – от <20 лет и до >60 лет. У всех 355 пациентов определялись показатели липидного обмена (холестерина и триглицеридов), фибриногена, протромбина, уровень гемоглобина, СОЭ и ревматоидный фактор.

липидов (холестерина и триглицеридов), фибриногена и протромбина у пациентов РА с АНГБК были в пределах нормы.

При исследовании лиц с БР и ПСА с АНГБК мы не смогли выявить закономерностей из-за небольшого числа наблюдений.

**Заключение.** Исследование показало, что АНГБК может встречаться с различной частотой при различных ревматических заболеваниях (РА – 3,5%; БР – 2,4%; ПСА – 2,8%; ПОА – 7,4%) на всех этапах болезни у пациентов различного возраста и пола, возникать как в уже измененных основным заболеванием, так и в интактных суставах. Оценка лабораторных показателей является важным фактором в определении степени риска развития АНГБК. Это касается РА и ПОА (при РА риском больных по АНГБК является низкий уровень гемоглобина, отрицательный ревматоидный фактор и повышенное СОЭ; при ПОА – это нарушение реологических свойств крови, высокие показатели холестерина и триглицеридов крови). Относительная редкость развития АНГБК при БР и ПСА может служить одним из признаков при дифференциальной диагностике ревматических болезней.

Таблица 2

Распределение больных ПОА по результатам исследования холестерина, триглицеридов, фибриногена и протромбина; n =136/100,0(абс/%)

Общее кол-во больных 136/100,0	Холестерин, ммоль/л		Триглицериды, ммоль/л		Фибриноген, г/л		Протромбин, ммоль/л	
	3,6-6,5	>6,5	0,8-2,0	>2,0	<4,0	>4,0	<1,0	>1,0
Больные ПОА без коксартроза 56/41,1	50/36,6	6/4,4	36/26,4	20/14,7	49/36,0	7/5,1	36/26,4	20/14,7
Больные ПОА с коксартрозом 43/31,6	28/20,5	15/11,0	27/19,8	16/11,7	25/18,3	18/13,2	31/22,2	12/8,8
Больные ПОА с коксартрозом и АНГБК 37/27,2	18/13,2	19/13,9*	16/11,7	21/15,4**	21/15,4	16/11,7***	18/13,2	19/13,9****

\*p<0,01; \*\*p<0,05 \*\*\*; p<0,05 \*\*\*\*; p<0,05

**Результаты.** При анализе рентгенологической картины тазобедренных суставов АНГБК мы обнаружили у 71(4,5%) больного. При РА– у 27(3,5%), при ПСА у –3(2,8%), при БР– у 4(2,4%), при ПОА– у 37(7,4%) пациентов (табл. 1). АНГБК при названных болезнях был обнаружен нами у сравнительно небольшого числа больных, при этом частота АНГБК (в относительных цифрах) у лиц с ПОА 37 (7,4%) более чем в два раза превышала таковой показатель при артритах.

Литература

1. Дуглас С. Кац и др. Секреты рентгенологии.– М.: Бином – СПб.: Невский диалект.– 2003.– 703 с.
2. Дьяченко В. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов.– М.;Медгиз.–1958.–С.189–192.
3. Михайлова Н., Малова М. Идиопатический асептический некроз головки бедренной кости.– М.: Медицина.– 1982.– 134 с.
4. Стерлинг Д.В. Секреты ревматологии.– М.: Бином – СПб.: Невский диалект -1999.– 767 с.
5. Стецула В.И., Мороз Н.Ф. // Ортоп. и травмат.–1988.– № 6.– С. 1.
6. Шумада И. и др.// Ортопед. и травматол.– 1991.– №3.– С. 66–69.
7. Ревелл П.А. Патология кости.– М.: Медицина.–1993.– С.250.
8. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов.– М.: Медицина.– 1964.– Т.1.– 530 с., Т.2 – 570 с.
9. Zizic T. M. Osteonecrosis. // Curr. Opin. Rheumatol.– 1991.– Vol.3, №3.– P.481–489.
10. Noel H., Mazas F. // Acta. Orthop. Belg.– 1981.– Vol. 47.– P. 191–197.

Распределение больных РА по результатам исследования гемоглобина, СОЭ и ревматоидного фактора n =90/100,0(абс/%)

Таблица 3

Общее кол-во Больных 90/100,0	Уровень гемоглобина (г/л)				Уровень СОЭ (мм/час)				Ревматоидный фактор	
	<100	100-120	121-140	>140	<15	15-30	31-50	>50	(+)	(-)
Больные	3/3,3	22/24,4	26/28,8	4/4,4	23/25,5	20/22,2	11/12,2	1/1,1	23/25,5	32/35,5
Больные	2/2,2	3/3,3	3/3,3	0/0	3/3,3	4/4,4	0/0	1/1,1	4/4,4	4/4,4
БольныеРА с коксита-	11/12,2*	12/13,3	4/4,4	0/0	5/5,5	11/12,2	10/11,1**	1/1,1	2/2,2	25/27,7***

\*p<0,01; \*\*p<0,05 \*\*\*; p<0,05 \*\*\*\*; p<0,05

При РА, БР, ПСА асептический некроз наблюдался в 34 (3,3%) случаев. Надо отметить, что у многих АНГБК возникал на фоне имеющихся воспалительных и дистрофических изменений в т/б суставах. В единичных случаях АНГБК наблюдали в не измененных воспалительным или дистрофическим процессом суставах. АНГБК возникал на любых этапах заболевания (от ранней стадии до далеко зашедшего процесса), статистически достоверных различий данных показателей мы не получили.

Чаще АНГБК отмечался только в одном т/б суставе 53(3,4%), иногда он был двусторонним 18(1,1%). В наших исследованиях АНГБК у мужчин и у женщин встречался с одинаковой частотой: 30(1,9%) и 41(2,6%) соответственно. Сопоставление подгрупп больных с ПОА 136(100,0%) (больные ПОА без коксартроза – 56(41,1%), больные ПОА с коксартрозом – 43(31,6%), больные ПОА с коксартрозом и АНГБК – 37(27,2%)) по результатам лабораторных исследований показал, что в подгруппе пациентов ПОА с АНГБК было достоверно больше лиц с повышенными уровнями холестерина 19(13,9%) (p<0,01), триглицеридов 21(15,4%) (p< 0,05), протромбина 19 (13,9%) (p< 0,05) и фибриногена 16(11,7%) (p<0,05) по сравнению с пациентами ПОА без АНГБК (табл.2). Показатели гемоглобина и СОЭ у больных ПОА с АНГБК в целом были в пределах нормы.

Совершенно иную картину мы наблюдали в подгруппе больных с РА 90(100,0%) (больные РА без коксартритов – 55(61,1%), больные РА с коксартритами – 8(8,8%), больные РА с коксартритами и АНГБК – 27(30,0%)). У пациентов РА с АНГБК чаще наблюдался пониженный уровень гемоглобина: 120–100г/л у 12(13,3%) и <100г/л – у 11(12,2%) пациентов (p < 0,05); и более высокие уровни СОЭ: >30 мм / ч у 10(11,1%) пациентов (p< 0,05), по сравнению с больными РА без АНГБК. При этом большинство пациентов РА с АНГБК 25(27,7%) были серонегативными по ревматоидному фактору (p <0,01– табл.3.). Показатели уровней

УДК 612. 392. 64: 599. 323. 4

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЙОД-ЭЛАСТИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Э.Б. БИТУЕВА, Ю.А. КАПУСТИНА, Ц.Д. ЖАМСАРАНОВ\*

Около 30% населения страны страдает различными формами тиреоидных расстройств. Масштабы заболеваемости связаны с йодной недостаточностью, проявлениями которой являются эндемический зоб, явные и субклинические формы гипотиреоза [5]. Для ликвидации йодной недостаточности необходимо ежедневное восполнение дефицита этого микроэлемента. Устранение дефицита йода заключается в обогащении йодом продуктов питания – соли, хлеба, воды. Трудности внесения неорганических соединений йода в продукты питания заключаются в дозировании микроэлемента в связи с его высокой летучестью [4]. Нами разработана биоактивная йодсодержащая добавка – «йод-эластин», полученная при взаимодействии модифицированного белка животного происхождения эластина с йодидом калия [2].

**Цель работы** – исследование гистоморфологического состояния ЩЖ крыс, получавших «йод-эластин» в условиях экспериментального гипотиреоза.

\*Восточно-Сибирский государственный технологический университет, г.Улан-Удэ, ул. Ключевская 40В. Тел. (3012)37-34-33, факс (3012) 43-14-15

Обследовано 50 крыс-самцов (массой 160–200 г) породы Вистар. Животных объединили в 5 групп по 10 крыс. Первая группа – контрольная (КГ), имевшая обычный рацион питания. У животных 2-й группы вызывали гипотиреоз пероральным введением тиреостатика мерказолила (ОАО «Химфармкомбинат «АК-РИХИН»). Мерказолил вводили ежедневно в течение 14 дней в дозе 25 мг/кг массы животного. По истечении этого времени особи 3-й группы получали биологически активную добавку «Йод-эластин» в дозе 28,57 мг/кг массы животного в течение 14 дней. Для сравнения 4-й и 5-й группе крыс в рацион вводили добавку «Йод-актив» (ОАО «ДИОД») на основе молочного белка казеина и препарат «К1-200» (Берлин-Хеми) в адекватной дозе в течение 14 дней. После опыта в сыворотке крови крыс определяли уровень тиреоидных гормонов методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов ИФА-ТТ4, ИФА-ТТ3, ИФА-ТТГ (НПО «Иммунотех») [3].

Кровь для анализа брали из паховой вены животных с последующим умерщвлением под действием наркоза. ЩЖ отделяли от прилежащих тканей, фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и подвергали парафиновой проводке. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином [1]. Микроскопирование вели с помощью USB микроскопа фирмы «БИОР». Уровни тироксина (ТТ4), трийодтиронина (ТТ3) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) – аналитические параметры функционального состояния ЩЖ. В условиях дефицита йода снижается синтез и секреция гормонов ЩЖ – тироксина и ТТ3, для которых йод является субстратом, что по принципу обратной связи приводит к активации секреции ТТГ [5].

Установили, что концентрация тиреоидных гормонов КГ соответствует уровню гормонов здоровых животных: нормальный базальный уровень ТТГ=0,2±5,1 мкМЕ/л, ТТ3=0,9±2,0 нмоль/л и ТТ4=60±113 нмоль/л [6]. При введении мерказолила уровень ТТ3 и ТТ4 в сыворотке крови крыс снизился по сравнению с показателями КГ в 2 раза, а уровень ТТГ вырос в 2 раза.

Введение йодсодержащих средств на фоне гипотиреоза, вызванного мерказолилом, привело к росту концентрации ТТ3 и ТТ4 и снижению уровня ТТГ. Уровень гормонов ТТ3 и ТТ4 у животных, получавших йод-эластин, составил 95% и 98%, соответственно, от значений в КГ. У животных, получавших «Йод-актив» и «К1-200», нормализация гормонального фона происходила менее эффективно: концентрация ТТ3 и ТТ4 от концентрации гормонов в КГ составила у животных, получавших «Йод-актив» – 76% и 98%, а у животных, получавших «К1-200» – 96% и 83%, соответственно. Концентрация ТТГ у животных, получавших йод-эластин, более приближена к значениям в КГ: уровень ТТГ составил 91,1%, тогда как соответствующие показания у животных, получавших «К1-200» и «Йод-актив» превышали контрольные значения на 33% и 75%, соответственно (табл. 1).

Таблица

Влияние йодсодержащих средств на уровень гормонов щитовидной железы при гипотиреозе, вызванном мерказолилом

Группы животных	Доза мкг/кг	Концентрация гормонов		
		ТТ4, нмоль/л	ТТ3, нмоль/л	ТТГ, мкМЕ/л
КГ		103,37 ±10,56	1,38 ± 0,04	0,79 ± 0,03
Мерказолил	25	46,50 ± 7,74	0,7 ± 0,01	1,56 ± 0,10
Мерказолил + «Йод-эластин»	28,57	102,14 ±10,07*	1,26 ± 0,06*	0,72 ± 0,12
Мерказолил + «К1-200»	28,57	99,25 ± 10,56**	1,21 ± 0,09**	1,05 ± 0,22**
Мерказолил + «Йод-актив»	28,57	102,67 ±9,19**	1,05 ± 0,08**	1,38 ± 0,09**

Примечание: \* – достоверность относительно КГ  $p < 0,001$ ; \*\* – достоверность относительно групп животных, получавших мерказолил  $p < 0,01$

Вывод: йод-эластин способен эффективно восстанавливать гормональный фон ЩЖ после воздействия мерказолила. Для оценки состояния ЩЖ при коррекции йод-эластином в условиях мерказолилового гипотиреоза изучали гистоморфологию ЩЖ крыс. ЩЖ были розоватого цвета. Поверхности желез были гладкими и на срезе имели тонкозернистое строение. При микроскопическом исследовании гистологических срезов ЩЖ КГ животных отмечали хорошо развитое фолликулярное строение, четко были видны соединительно-тканые перегородки, отделяющие дольки железы друг от друга (рис. 1а). Фолликулы на периферии ЩЖ были крупнее центральных. Клетки фолликуляр-

ного эпителия были чаще кубической формы с округлым, равномерно окрашенным ядром. У животных КГ в ЩЖ клетки фолликулярного эпителия составляли 45,86% занимаемой площади.

У животных, получавших мерказолил, поверхность ЩЖ была разрыхленной. Отмечали резкие изменения в морфо-функциональном состоянии ЩЖ животных по сравнению с таковыми в КГ (рис. 1б) и значительное набухание и пролиферацию клеток фолликулярного эпителия. Коллоид в ЩЖ уменьшился на 55,4% по сравнению с показателями КГ. Коллоид приобретал дисперсный вид, имелись «пустые» фолликулы. В ряде участков ЩЖ было смыкание верхнего края фолликулярного эпителия с противоположным его слоем и пролиферация тиреоидных клеток, в связи с чем ЩЖ утратила свое обычное строение – при воздействии мерказолила в дозе 25 мг/кг массы животного в течение 14 дней развивался экспериментальный зоб.

При микроскопировании ЩЖ после введения йод-эластина на фоне гипотиреоза выявили изменения гистоморфологической структуры. Морфологическая картина ЩЖ приблизилась к картине особей из КГ (рис 2а). Площадь коллоида выросла на 54,8% относительно показателя мерказолиловой группы и составила 98,6% относительно показателей КГ. Фолликулы сохранили размеры, приобрели правильную слегка овальную форму. Фолликулярный эпителий стал более компактным, равномерно окрасился. Площадь коллоида в фолликулах ЩЖ крыс (йод-эластин), по сравнению с таковой у особей (мерказолил), выросла в 2 раза.

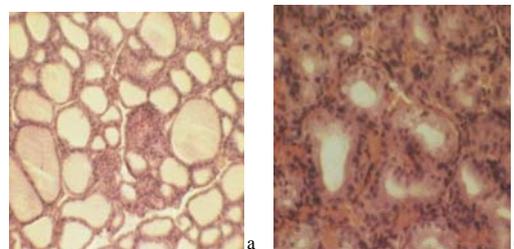


Рис. 1. Строение ЩЖ крыс КГ(а) и крыс, получавших мерказолил (б)

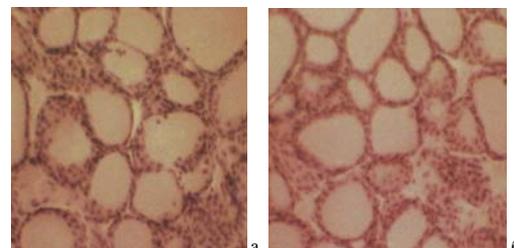


Рис.2. Строение ЩЖ крыс, получавших йод-эластин (а) и «К1-200» (б)

Введение функциональных средств «К1-200» и «Йод-актив» на фоне гипотиреоза, вызванного введением мерказолила, показало, что морфо-функциональное состояние ЩЖ крыс почти восстановилось до такового у животных КГ. Площадь коллоида увеличилась на 51 % относительно показателей группы животных с моделью зоба и составила 93,7% относительно КГ (рис 2б).

**Выводы:** нами экспериментально доказана биологическая эффективность разработанной йодсодержащей добавки: введение йод-эластина восстанавливало морфо-функциональное состояние ЩЖ и уровень гормонов в сыворотке крови животных на фоне экспериментального гипотиреоза, вызванного введением мерказолила. Следовательно, йод-эластин в качестве БАД может быть рекомендован для коррекции алиментарной йодной недостаточности наряду со средствами («К1 – 200» и «Йод-актив»).

#### Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия.– М.: Медицина, 1990.– 283 с.
2. Битуева Э.Б. и др. // Мясная индустрия.– 2004.– №1.– С. 57–58.
3. Иммуноферментный анализ / Пер. с англ. / Под ред. Т. Нго, Г. Ленхоффа – М.: Мир, 1988.– 446 с.
4. Дедов И.И. и др. // Пробл. эндокринологии.– 2001.– №6.– С. 3.
5. Талантов В.В. // Пробл. эндокринологии.– 1985.– № 5.– С. 81.
6. Шкуматов Л.М. и др. // Пробл. эндокринологии.– 2001.– Т. 47, № 6.– С. 39–41.