ISSN 1609-2163

ВЕСТНИК
новых медицинских технологий

№ 2

Тематический выпуск:

“Вопросы материнства, детства и соматического здоровья”

“Нет на земле гимна торжественнее, чем лепет детских уст”

В. Гюго

ISSN 1609-2163

*Тула * 2008*

© 2008

ВЕСТНИК

Индекс 72895

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Том XV, № 2, 2008
Периодический теоретический и научно-практический журнал

Постановлением № 227 Правительства Российской Федерации от 20 апреля 2006 года журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований

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:

А. З. Гусейнов (Тула); М. В. Грязев (Тула); В. М. Еськов (Сургут); В. Г. Зилов (Москва), С. С. Киреев (Тула); В. А. Неганов (Самара); В. Г. Сапожников (Тула); В. И. Стародубов (Москва); Т. И. Субботина (Тула); Н. А. Фудин (Москва); В. А. Хромушин (Тула); Ю. И. Цкипури (Тула); Е. В. Юдин (Тула)

Научно-координационный совет:

С. А. Булгаков (Москва); В.Н. Бучин (Астрахань), В. Б. Брин (Владикавказ); В. И. Вигдорчик (Москва); К. А. Георгиади-Авдиенко (Сочи), Т. В. Зарубина (Москва); Б.Л. Винокуров (Сочи), В. А. Виссарионов (Москва); Г. П. Гладышев (Москва); В. И. Дедов (Дубна); И. Н. Денисов (Москва); В. Н. Кидалов (Санкт-Петербург); К. М. Козырев (Владикавказ); В. Кофлер (Австрия); О.Л. Кузнецов (Москва); В. Г. Купеев (Москва); О. Д. Лукичев (Тула); Л. А. Майборода (Санкт-Петербург); Э. М. Наумова (Москва); Е. И. Нефедов (Фрязино); М. А. Пальцев (Москва); З. А. Подлубная (Пущино); Е. П. Попечителев (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); М. Е. Халецкий (Украина); Н. К. Чемерис (Пущино); А.Г. Чучалин (Москва); В. В. Шкарин (Нижний Новгород);

Совет старейшин:

Н. А. Агаджанян (Москва); Т. Т. Березов (Москва); Ю. В. Гуляев (Москва); М. М. Кириллов (Саратов); Б. И. Леонов (Москва); К-М.О. Минкаилов (Махачкала); В. В. Семерджян (Ереван); Э. М. Соколов (Тула); К. В. Судаков (Москва); В. Н. Фролов (Воронеж); В. А. Фролов (Москва); Д. Ф. Хритинин (Москва);

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300026, ТУЛА, ПРОСПЕКТ ЛЕНИНА, 104, ГУП НИИ НМТ;
Тел./ Факс: (4872) 33-22-09:
Электронная почта: *www.medtsu.tula.ru*
NIINMT@mednet.com

Отпечатано в издательстве ТулГУ
300600, г. Тула, ул. Болдина, 151
Подписано в печать
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 50,8 Усл. печ. л. 29,6
Тираж 1000 Заказ

Содержание

СОДЕРЖАНИЕ **Стр.**

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

В.И. Адайкин, К.Н. Берестин, А.А. Глущук и др. Стохастические и хаотические подходы в оценке влияния метеофакторов на заболеваемость населения на примере ХМАО-Югры 7

Ю.Б.Абрамов, А.Ю.Козлов, О.Н.Коновалов, Л.В.Мезенцева, Е.В.Никенина. Анализ показателей ноцицептивных реакций методом символьной динамики у крыс при локальных повреждениях поясного пучка 9

Е.Б. Артюшкова, М.П. Гладченко, Е.Т. Жилякова и др. Сравнительное исследование эффективности комбинированных глазных капель «Цитарин» и глазных капель «Тауфон» при моделировании селенитовой катаракты у крыс 11

А.Л. Альянов, А.Б. Горшинич, А.Н. Матюхини др. Фармакокоррекция ишемического поражения печени и кишечника в эксперименте 13

А.Н. Волобуев, А.И. Сирота. Биофизические принципы электростимуляции 14

Д.Е. Григоренко, А.М. Хребтовский, М.Р. Сапин. Отдаленные последствия алкогольной интоксикации на печеночные лимфатические узлы крыс 17

И.Л. Бровкина, Л.Г. Прокопенко, В.Н. Рыбников. Экстракорпоральное иммуномодулирующее действие гидролитических ферментов и витаминов 19

Ю.В. Начаров, А.В.Карпов, К.В.Лошаков и др. Влияние лимфотропной терапии на экскреторную функцию почек у крыс с апостематозным пиелонефритом 21

О.Н. Абрамова, В.Н. Дармограй, Ю.В. Карасева и др. Депрессия синтоксических программ адаптации как основа развитии стресса 23

Г.В.Васильев, Т.С. Киселёва, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, Д.А.Фадеева. Разработка методик идентификации резвератрола в модельной смеси 25

А.А. Болотов, О.Ф. Калев, Ю.Ю. Шамурова. Прогностический алгоритм полипатий 26

Т.Г. Абдуллин, А.Т.Абдуллин, А.В. Глушков. Эффективность профилактического применения биорезонансного альфа-препарата при вибрационном поражении миокарда (Экспериментально-морфологическое исследование) 28

В.М. Еськов, Е.А. Мишина, В.С. Татарников и др. Гипоксия и регуляция дыхания с позиций теории хаоса и синергетики 29

В.Б. Брин, К.М. Козырев, И.Н.Пухова. Функционально-морфологическая характеристика экспериментальной модели амилоидной нефропатии 33

Ю.В.Иванов, Т.В. Филипенко, Вик.В. Яснецов и др. Влияние новых производных 3-гидроксипиридина на течение острого панкреатита у крыс 34

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

П.Г. Мартыненко, О.А. Речкина, Л. Метункам. Рождаемость и перинатальная смертность плодов с экстремально низкой массой тела 35

В.Г. Волков, И.А. Горшкова, Н.А Казберюк, Н.В. Красиков. Системный подход к диагностике и прогнозированию гнойных заболеваний придатков матки в стационаре скорой помощи 36

С.Б. Назаров, Л.П. Перетятко, О.Г. Ситникова и др. Свободно-радикальные процессы и антиоксидантная активность в плаценте при нарушениях сократительной деятельности матки 37

Л.В. Майсурадзе, Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, А.С. Хашхожева. Иммунокоррекция дисбиотических состояний влагалища у беременных 38

О.К. Кирилочев, М.Г.Гучашвили. Клинико-диагностические критерии печёночной недостаточности у новорождённых 39

Е.Е. Урвачева, А.Б. Овсиенко. Клининческие и параклинические показатели у больных послеродовым нейроэндокринным синдромом 42

А.Б. Овсиенко, Е.Е. Урвачева. Санаторно-курортоное лечение при послеродовом нейроэндокринном синдроме 43

Т.Ю.Капустина, В.С.Фёдорова. Снижение минеральной плотности костной ткани у детей, страдающих муковисцидозом: частота, факторы риска, диагностика и лечение 45

Н.Н. Наумкин, А.Н. Иванян, Т.И. Смирнова. Ранняя диагностика и профилактика субинволюции послеродовой матки 46

М.А. Свиридов, И.И. Долгушин. Морфо-функциональные особенности вагинальных эпителиоцитов женщин и роль нормальной микрофлоры в формировании микробиоценоза и колонизационной резистентности влагалища (обзор) 48

Ю.В. Начаров, Т.М.Соколова, А.В.Усова. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с невынашиванием беременности после проведения сохраняющей терапии 50

Стр.

Ж.О. Абдуллаева. Перинатальные исходы при патологии пуповины плода 52

З.Абуева. К вопросу о химическом составе женского молока у женщин с послеоперационным и послеродовым эндометритом 53

М.А. Привалова Изменение местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов 55

Л.Д. Белоцерковцева, Т.М. Васечко, Е.Н. Ерченко, Л.В. Коваленко. Состояние углеводного и жирового обмена и риск перинатальной патологии у беременных с ожирением 56

Е.А.Горностаева. Спазм аккомодации, как критерий оценки дизадаптации зрительной сенсорной системы курсантов вуза 59

И.А. Клопова, О.Ю. Маркова, М.В. Морозова. Эффективность и безопасность применения препарата «Вазилип» при метаболическом синдроме у женщин с цефалгиями сосудистого генеза в климактерическом периоде 60

Г.Е. Холодняк. Клинико-лабораторные проявления токсокароза у детей в условиях комплексной терапии 61

И.А. Московская, В.А. Наумова, В.Н. Неронов и др. Динамика концентрации антител к структурным и неструктурным белкам HCV у детей с угрозой реализации перинатальной инфекции 63

Г.Е. Холодняк, В.П.Васильев, Ч.С.Павлов и др. Организация работы по профилактике врожденных вирусных гепатитов 64

И.А.Московская. Факторы риска вертикальной трансмиссии вируса гепатита С (HCV) 65

О.И. Боева. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенёсших эпизод обострения ишемической болезни сердца 68

М.М. Салтыкова. Современные модели электрической активности сердца и их значение в электрокардиографической диагностике 70

М.И. Литюшкина. Активность кишечных ферментов у больных с осложненным течением язвенной болезни 73

Р.С. Ладанов, И.И. Поспелов. Природные физические факторы курорта Сочи в комплексной предгравидарной подготовке больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза 76

Д.С.-О. Анагиев. Бальнео- и пелиодотерапия в здравницах Анапы хронических гингивитов у детей из экологически неблагоприятных регионов России 77

А.В. Малафеев. Особенности восстановительного лечения в здравницах и учреждениях здравоохранения Краснодарского края больных с диабетической ретинопатией 78

Л.М. Несват. Использование природных минеральных вод Кубани и морских процедур при коррекции нарушений водно-солевого равновесия у постоянных жительниц Сочи на ранних сроках их беременности 79

Е.Е. Соголовская. Экспериментальная оценка эффективности санаторных и медикаментозных схем восстановительной терапии для больных, страдающих центральной инволюционной хориоретинальной дистрофией 80

Е.С. Эпп. Оптимизация иммуноответа у детей и взрослых при санаторной реабилитации в отделениях «Мать и дитя» на курорте Сочи по поводу хронических болезней органов пищеварения 81

И.И. Целухин. Роль системной талассотерапии в лечении и профилактике мужского бесплодия 82

К-М.О. Минкаилов, Э.К. Минкаилов, Ш.Г. Курбанова, А.Д. Минкаилова. Аэроионотерапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой 83

Ш.Г. Курбанова, К-М.О. Минкаилов Аэроионотерапия в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких 85

О.В. Дикова. Влияние димефосфона в комбинации с отрицательными аэроионами кислорода на клиническое течение и некоторые показатели гомеостаза больных экземой 87

М.С. Громов, И.В. Терехов, Е.Б. Никитина и др. Использование ТРФ-топографии с целью оптимизации диагностической тактики у пациентов с подозрением на острую воспалительную патологию брюшной полости 89

М.А.Сердюков. Результаты лапароскопической холецистэктомии по материалам клиники и качество жизни оперированных больных 91

Р.Р. Алмакаев, А.П. Власов, В.С. Гераськин, В.И. Чубаров. Оценка тяжести травматической болезни 91

С.С. Вишняков, А.П. Власов, А.Г. Захаркин и др. Детоксикационный эффект препаратов метаболического типа действия 92

Т.К. Гаскина, В.Н. Горчаков, Ю.П. Колмогоров и др. Микроэлементный гомеостаз лимфатического региона желудка в динамике язвенного процесса и его коррекции по данным РФА СИ 94

И.И. Долгушин, О. А. Гизингер, К.Г. Ишпахтин. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на иммунологическую реактивность организма 95

Ю.В.Начаров, Е.Ю. Баталова, Ю.В.Кулябин и др. Динамика содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у лиц с пониженной массой тела на фоне функционального питания 97

Содержание

Стр.

Н.А. Пекарева. Выраженность воспалительного процесса и особенности иммунного реагирования при обострении и клинической ремиссии хронического пиелонефрита у детей 99

Л.В. Поскотинова, Д.Б. Дёмин, Е.В. Кривоногова. Сезонная реактивность вегетативной регуляции ритма сердца и тиреоидный профиль при умственной нагрузке в зависимости от уровня лептина у здоровых подростков 101

В.Г.Сапожников, Г.В. Бурмыкина, В.В. Бурмыкин. Лечение острых кишечных инфекций у детей энтерофурилом 103

В.В. Бурмыкин, В.Г.Сапожников, Г.В. Бурмыкина. Эхография при острых кишечных инфекциях у детей 104

Д.И. Агаркова, И.В. Будник, В.О. Зубова и др. Управление патологическим процессом на основе методов прогнозирования 106

О.Н. Злакоманова. Исследование цитокинового профиля у детей травматической болезнью под действием антибактериальных препаратов 107

В.В. Гноевых, В.А. Семенов, А.Ю. Смирнова и др. Нозологические последствия табакокурения среди лиц молодого возраста 110

С.С. Герасименко, Р.Р. Шиляев, Э.С.Акайзин. Диагностика омфалитов у новорождённых, протекающих с участием анаэробной микрофлоры 112

О.В.Андамова, М.А.Рымша, А.Б.Киселев, Ю.В.Начаров. Влияние лимфотропной терапии на цитокиновый статус у больных орофарингеальным кандидозом 113

И.А. Торчинов. Роль коротких суставных отростков позвонков в происхождении поясничной боли 116

И.А. Торчинов. Влияние размера суставных отростков поясничных позвонков на показатели цитокинов у больных с поясничной болью 117

С.Э. Красильников, В.А. Фомичев, Е.Я. Хрусталева. Спинально-эпидуральная анестезия с внутримышечным и эпидуральным введением клофелина для обеспечения онкогинекологических операций 118

В.Ф.Ушаков, В.А.Славнов, С.И.Ткачёва и др. Эффективность использования усовершенствованных технологий в комплексном лечении хронической обструктивной болезни лёгких на Севере 120

О.И.Агафонов. Ближайшие результаты пластики послеоперационных грыж с помощью аутодермального лоскута в сравнении с пластикой полипропиленовой сеткой 123

О.И. Кузнецов, Н.С. Сединина. Оценка качества жизни участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 124

К. В. Протасов, А. А. Дзизинский. Новый метод диагностики изолированной систолической артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления 125

Б.С.Нагоев, М.Х. Нагоева. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита организма у больных ангиной 128

А.Н.Комарова. Особенности соматической патологии у работниц подвижного состава 129

Ю.И. Зимин. Пути оптимизации хирургической реабилитации онкологических больных после комбинированной и комплексной терапии с послеоперационными вентральными грыжами 130

Ю.А. Васюк, М.Д. Ахмедова, Н.Д. Ющук. Электрокардиографическая оценка функционального состояния сердца у больных острым бруцеллезом 131

М.Д. Ахмедова, Ю.А. Васюк, Н.Д. Ющук. Ультразвуковая оценка состояния сердца у больных бруцеллезом 132

И.А. Куприянов, О.Н. Куприянова, П.В. Лысаков и др. Одонтогенные лицевые боли в структуре синдрома дисплазии соединительной ткани 133

И.А. Дородных, Г.С. Маль. Аспекты алгоритмизации и автоматизации фармакоэкономики кардиологических препаратов в практике врача СМП 136

И.А. Михайлов, В.Ю. Мороз, А.А. Юденич. Роль транскутанной оксиметрии после аутотрансплантации тканевых комплексов на сосудистой ножке 137

С.Л. Ешкина, О.В.Молотков, О.В. Халепо. Влияние фармакологических нагрузочных проб с каптоприлом и анаприлином на состояние регионарного кровообращения и механизмы его регуляции у здоровых лиц 139

О.О. Обухова, А.Н. Трунов, О.М. Горбенко и др. Динамика продукции интерферона у больных герпетической инфекцией на фоне иммунокоррекции 141

О.В. Хрипунова, А.А. Михайлова. Комплексная реабилитация пациентов с астено-ипохондрическим синдромом и соматоформными головными болями 143

Ю.В.Шевченко, С.Л. Швырёв, Т.В.Зарубина. Прогнозирование течения раннего послеоперационного периода у больных раком легкого с помощью регрессионного анализа и метода искусственных нейронных сетей 145

М.П. Манерова, А.И. Точилина, Ю.А. Фадеев. Исследование дерматоглифических фенотипов у школьников старших классов 148

В.В. Спирев. Новые технологии формирования первичных тонко-толстокишечных анастомозов при осложненном раке правой половины ободочной кишки 151

Стр.

О.И. Милушкина, А.Б. Песков, И.А. Галушина. Альгометрические возможности компьютерной электроакупунктуры при хронической абдоминальной боли 152

Е.Н. Колосов, В.Я. Лаптев. Ранние симптомы центрального рака легкого 155

О.А. Шивцова, А.Я. Величко, Н.Г. Колосов и др. Стволовые клетки в комплексном лечении сахарного диабета 156

С.А. Прилепа. Метформин при сахарном диабете и вне 157

Е.Ю.Зайцев, Н.А.Бородин. Оценка риска формирования анастомозов тонкой кишки 159

А.Т. Лолаева. Эффективность применения комплексной терапии у больных ибс с использованием природного антиоксиданта коэнзима q_{10} и предуктала МВ 161

М В Рогачев. Сравнительная оценка двух способов формирования гастроэнтероанастомоза в неотложной хирургии язвенной болезни 163

З.С. Брциева. Патобиохимическое действие антиоксиданта Витрум-Лайф в лечении больных с хроническим пиелонефритом 163

С.С. Бязрова, А.С. Цогоев, Л.З. Болиева. Восстановительное лечение больных с периферическими нейропатиями лицевого нерва 164

А.Р. Антонов, С.А. Кирьянова. Роль отногенетических нарушений обмена микроэлементов в становлении артериальной гипертензии 165

С.Е.Малыгин, Е.Н. Малыгин, С.Б. Петерсон и др. Современные аспекты хирургического лечения рака молочной железы 167

О.Л. Зорохович, Г.М.Кавалерский, Б.М. Клименко и др. Методы повышения надежности остеосинтеза при переломах костей голени 170

С.П. Авраменко, И.А. Грибачева, А.П. Дергилев и др. Изменение иммунологических показателей у больных с закрытой черепно-мозговой травмой в различные сроки катамнеза 172

Х.М. Айсаева, С.Ш. Ахмедханов, М.Г. Алиева. Генетические и фенотипические предикторы развития инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью 174

Г.А. Асиятилов, С.А. Абусуев, А.Х.Асиятилов и др. Содержание тироксина и тиреотропного гормона в слюне и сыворотке крови у больных с сиалопатиями на фоне заболеваний щитовидной железы 176

Е.М. Локтин, С.А. Фирсов, Л.А. Шпагина. Цитокиновое звено иммунитета у больных с распространенным перитонитом на фоне хронической алкогольной интоксикации в динамике терапии 177

Д. В. Бестаев, Л. Н. Габараева, И. Н. Тотров и др. Состояние показателей свертывающей системы крови и липидного спектра у больных ревматоидным артритом 179

Е.Н Березикова, С.Н. Шилов, С.Д. Маянская и др. Особенности системного флогогенного потенциала лейкоцитов переферической крови у больных с хронической сердечной недостаточностью разных возрастных групп 180

Л.С. Латюшина. Клинико-иммунологическая оценка локальной иммунокоррекции ронколейкином в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области 182

Л.В. Рябова. Клинико-иммунологические особенности течения аллергического ринита 185

А.В. Шелехов, В.В. Дворниченкко, Н.И. Минакин и др. Совершенствование технологии лечения осложненного рака прямой кишки 187

М.С. Камнев, И.Г.Пащенко. Значимость теста определения величины энергии таксиса лейкоцитов крови для диагностики и оценки клинического течения нозокомиальных пневмоний, ассоциированных с искусственной вентиляцией легких у больных черепно-мозговой травмой 189

С.А. Панфилов, В.С. Хабицов, С.Ш. Дагаев и др. Высокочастотное воздействие на метастатические опухоли печени 190

Т.В. Захарова. Бактериальный вагиноз и бактериальный вагинит: клинико-микробиологические варианты течения 192

П.Х. Джанашия, З.С. Шогенов, С.С. Яковенко и др. К вопросу обоснования параметров для диагностики осложнений острого инфаркта миокарда 194

Б.С. Нагоев, С.В Гострова З.Ф. Хараева. Свободно-радикальный статус крови и патологически измененного эпидермиса больных псориазом 195

М.В. Ерофеева, В.И.Инчина, М.Д.Романов. Применение мексиданта в комплексной терапии ожоговой болезни 196

И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина, Ю.В. Павлиенко. Влияние иммунокоррекции на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность нейтрофилов у больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи в процессе комплексного лечения 198

Раздел III. РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

С.Л. Загускин, А.В. Шангичев. Условия эффективности лазерной терапии 201

Г.Г. Семенкова, О.Н. Стасюк. Спектральная туссофонография – метод исследования кашля у больных хронической обструктивной болезнью лёгких 204

Содержание

Стр.

Е.Т. Жилякова, Э.Ф.Степанова. Инновационные подходы в разработке составов лекарств и технологий с использованием информационных компьютерных методик 205

Г.В. Васильев, Е.Т. Жилякова, Т.С. Киселева и др. Применение спектрофотометрии для количественного определения 3,5,4'-ригидроксистильбена в мягкой лекарственной форме 207

А.В.Чистяков, Б.Д.Зислин, М.Б.Конторович и др. Новые технологии в реализации мониторинга респираторной механики при высокочастотной струйной вентиляции легких 208

Г.М. Кавалерсикй, В.Ю. Мурылев, Я.А.Рукин и др. Инструмент для отсепаровки мышц при переднебоковом доступе к тазобедренному суставу 210

Раздел IV . МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

Г. Г. Абдурахманов, Дж.Г. Хачиров. Эпидемиолого-экологические аспекты стоматологического здоровья взрослого населения сельской местности (модель – сельская местность республик Дагестан и Кабардино-Балкария) 211

С.М. Яцун. Актуальные проблемы использования нечеткой логики принятия решений в дерматологической практике 213

Раздел V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ

Биологические механизмы эффективности низкоэнергетического лазерного излучения 214

Раздел VI. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

К.С. Голохваст, А.М.Паничев. О протекторном действии цеолитов на систему местного иммунитета дыхательных путей 217

Г.Н.Назарова, А.К.Маслов, Л.Т.Сухенко и др. Предпосылки использования экстракта из корня солодки голой (*Glycyrrhiza Glabra*) в терапии лепры 218

И.А. Радионов. Оценка эффективности антиоксидантов в липосомальной форме в коррекции окислительного стресса при экспериментальном первичном хроническом панкреатите 219

Т.В. Слукина, К.А. Хадарцева, Г.Е.Чернуха. Системные эффекты гормонального воздействия на процессы пролиферации и апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия 222

Л.Л. Кириченко, М.Б. Полтанова, Н.А. Рудникова и др. Ремоделирование сердца и динамика показателей вегетативного статуса у больных артериальной гипертоний I-III степени (исходно) и под воздействием антигипертензивной терапии 223

А.А.Долгалев. Комплексная диагностика окклюзионных нарушений зубных рядов у пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава 226

И.В. Зольникова, Е.В. Виадро, И.З. Карлова и др. Функциональное состояние макулярной области сетчатки при возрастной макулярной дегенерации 228

М.М.Кириллов, С.М.Кириллов, И.И.Минченко и др. Лабораторный общевоспалительный синдром при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких 230

Л.И. Будкевич, Б.А. Кобринский , М.А. Подольная и др. Электронная история болезни с поддержкой врачебных решений при ожоговой травме у детей 232

В.Н. Кидалов, А. А. Хадарцев, А.В. Чечеткин и др. Фибоначчиев паттерн в морфологии живых и переживающих тромбоцитов тромбоконцентратов 233

Н.В. Тутер. Нейрофизиологические механизмы и психологические особенности панических расстройств у пациентов с различными психическими заболеваниями 237

Ю.М. Тюриков, А.Г.Лютов, В.А.Алешкин и др. Габриглобин как возможное средство терапии цитомегаловирусной инфекции 239

М.А. Шныркова, Н.В. Астраух, И.К. Богатова и др. Изменение иммунологических показателей периферической крови женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом до и после терапии различными по составу гормональными препаратами 241

З.Б. Хаятова, С.Ю. Варвянская, О.Г. Пекарев и др. Окислительный гомеостаз при железодефицитных состояниях у женщин с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов 243

А.В. Сипров. Сочетанное применение эмоксипина и доксорубицина в эксперименте: миелотоксичность и противоопухолевая активность 245

В.Н. Дроботов Дозирование жидкого лекарственного средства с газотранспортной функцией 247

В.Ю.Носов, Н.Н. Прутовых. Создание и апробация композиции для местного лечения злокачественных опухолей 248

Г.В. Кузнецова, С.Т. Исмагилова, М.С.Ангелович и др. Тактика хирургического лечения стойкой назальной ликвореи с использованием инфракрасного лазерного излучения 250

В.Н. Дармограй, Ю.В. Карасева, В.Н. Морозов и др. Синтоксические и кататоксические программы адаптации при различных заболеваниях человека 251

Н.Г. Калева, О.Ф. Калев, В.Н. Кокшаров и др. Динамика показателей вневедомственной экспертизы качества терапевтической медицинской помощи в случаях летальных исходов 252

Стр.

И.А.Карпов, Ю.С. Васильев. Реконструктивная хирургия нижних конечностей: особенности послеоперационного периода и иммунный статус 254

Е.В. Сергеева. Случай инфекционного эндокардита с поражением митрального и аортального клапанов 256

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: Э.Ж. Далу «Бретонка» Гипс, 1870 г. Государственный Эрмитаж, Санкт-Петербург

На 4-й странице обложки: Поздравляем с юбилеем!

Page

CONTENTS

I. BIOLOGY OF COMPLICATED SYSTEMS. PHYSICO-BIOLOGICAL AND MATHEMATICAL SIMULATION OF ORGANS-AND-SYSTEMS FUNCTIONING

V.I. Adaikin, K.N Berestin., A.A Glushuk et al. The Stochastic and Chaotic Approaches to Estimation of Influence Meteofactors on Diseases of the Population (on an Example Ugra) 7

Yu.B. Abramov, A. Yu. Kozlov, O.N. Konovalov et al. Analysis of Nocyceptive Reaction Parameters by Symbolic Dynamics Method in Rats with Local Lesions of a Cingulum Bundle 9

E.B. Artyushkova, M.P. Gladtchenko, E.T. Zhilyakova et al. The Comparative Study of Effectiveness of Combined Ocular Drops «Citarin» and «Tauphn» at Modelling Selenium Cataracta in Rats 11

A.L. Al'yanov, A.B. Gorpinich, A.N. Matyukhin et al. Pharmacocorrection of Ischemic Damage of Liver and Intestine in Experimental Study 13

A.N.Volobuev, A.I. Sirota. Biophysical Principles of Electrostimulation 14

D.E. Grigorenko, A.M. Khrebtovsky, M.R. Sapin. The Far-Off Effect of Alcoholic Intoxication on Liver's Lymphatic Nodes in Rats 17

I.L. Brovkina, L.G. Prokopenko, V.N. Rybnikov. Extracorporal Immunomodulating Action of Hydrolytic Enzymes and Vitamins 19

Yu.V. Natcharov, A.V. Karpov, K.V. Loshakov, R.A. Mankilidze, GG.Volkov. Influence of Lymphotrophic Therapy on Excretory Function of Renes in Rats with Apostematous Pyelonephritis 21

O.N. Abramova, V.N. Darmograj, Yu.V. Karaseva et al. Depression of Syntoxic Adaptation Program as Basis of Stress Development 23

G.V. Vasil'ev, T.S. Kiseleva, O.O.Novikov et al. The Development of Technique for Resveratrol Identificaton in Modelling Mix 25

A.A.Bolotov, O.F.Kalev, J.Yu.Shamurova. Prognostic Algorythm of Polypathies 26

T.G. Abdullin, A.T. Abdullin, A.V. Glushkov. Effectiveness of Prophylactic Use of Bio-Resonance Alpha-Preparation at Vibration Miokardium Injury (Experimental-Mophological Study) 28

V.M. Eskov, E.A. Mishina, V.S. Tatarnikov, K.A. Khadartseva. Hypoxia and Breath Regulation According the Theory of Chaos and Synergetic 29

V.B. Brin, K.M. Kozyrev, I.N. Pukhova. The Functional-Morphologic Description of Experimental Model of Amiloid Nephropathy 33

Yu.V. Ivanov, T.V. Filipenko, Vik.V. Yasnetsov, L.D. Smirnov, V.V. Yasnetsov. The Influence of New Derivatives 3-hydroxypipridin on Current of Acute Pancreatitis in Rats 34

II. CLINIC AND THERAPEUTICAL METHODS. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSIS. MODERN MEDICAMENTAL FORMS

P.G. Martynenko, O.A. Rechkina, L. Metunkam. The Perinatal Mortality with the Fetus in Extremely Low Birth Weight 35

V.G. Volkov, I.A. Gorschkova, N.A. Kazberyuk et al. The System Approach to Diagnosis and Prognosis Acute Pyogenic Inflammatory Diseases of the Uterine Appendages in Hospital of Ambulance 36

S.V. Nazarov, L.P. Peretyatko, O.G. Sitnikova et al. The Free-Radical Processes ans Antioxidant Activity in Placenta at Disorders of Reduced Activity Uterus 37

L.V. Ma'suradse, L.V. Tsallagova, I.V. Kabulova et al. The Immunocorrection of Dysbiotic States of Vagina in Pregnants 38

O.K. Kirilochev, M.G. Guchaschvili. The Clinico-Diagnostic Criteria of Hepatic Insufficiency in Newbornes 39

E.E. Urvacheva, A.B. Ovsienko. The Clinic and Paraclinic Parameters in Patients with Postnatal Neuroendocrynologic Syndrome 42

A.B. Ovsienko, E.E. Urvacheva. The Clinical and Paraclinical Values in Patients with Postnatal Neuroendokrin Syndrome 43

T.Yu. Kapustina, V.S. Fedorova. The Reduction of Mineral Density in Children with Cystic Fibrosis: Frequency of Cases, Risk Factors, Diagnosis and Treatment 45

N.N. Naumkin, A.N. Ivanyan, T.I. Smirnova. Early Diagnostics and Prevention of Subinvolution of Uterus after Labor 46

M.A. Sviridov, I.I. Dolgushin. Morpho-Functional Features of Vaginal Epithelial Cells in Women and of Role Normal Microflora in Formation of a Microbiocenosis and Colonization of a Vagina Resistance (Review) 48

Содержание

Page

Yu.V. Nachalov, T.M Sokolova, A.V. Usova. Content of Pro- and Antiinflammatory Cytokines in Women with Unpregnancy After Conservative Therapy 50

Zh.O. Abdullaeva. Perinatal Termination at Umbilical Cord Fetus Pathology 52

Z. Abueva. About Chemical Compound of Breast Milk in Women with Postoperative and Postlabor's Endometritis 53

M.A, Privalova. The Changesof Local Immunity at Inflammatory Diseases of Female Genital Organs 55

L.D. Belotserkovtseva, T.M. Vasechko, E.N. Erchenko, L.V. Kovalenko. Condition of Carbohydrate and Fatty Metabolism and Risk of Perinatal Pathology in Pregnant Women with Obesity 56

E.A. Gornostaeva. The Spasm of Accomodation as an Estimation's Criterion of Visual Sensory System Deadaptation in Cadets 59

I.A. Klopova, O.Yu. Markova, M.V. Morozova. Efficiency and Safety of the Use of Preparation Vasilip at Metabolic Syndrome in Women with Cephalgia of Vascular Genesis during Climateric Period 60

G.E. Kholodnyak. The Clinico-Laboratory Manifestations of Toxocarose in Children in Condition of Complex Therapy 61

I.A. Moskovskaya, V.A. Naumov, V.N. Neronov et al. The Concentration Antibodies Dynamics to Structural and Non-Strucrural Proteins HCV in Children Having a Menace of Realization of Perinatal Infection 63

G.E. Kholodnyak, Tch. S. Pavlov, V.P. Vasiliev et al. Organization of Prophylaxis of Congenital Virus Hepatitis 64

I.A. Moskovskaya. Risk Factors of Vertical Transmission of Virus Hepatitis C (HCV) 65

O.I. Boeva. Clinicogenetic Model of Two-Year Prognosis after Acute Coronary Syndrome 68

M.M. Saltykova. Modern Models of Electric Heart Activity and its Role in Electrocardiographic Diagnosis 70

M.I. Lityushkina. Activity of Intestinal Enzymes in Patients with Complicated Current of Ulcer Disease 73

R.S. Ladanov, I.I. Pospelov. The Natural Physical Factors of Sochi Resort in Complex Pregraving Preparation in Patients with Cronic Inflammatory Diseases of Small Pelvis 76

D.S-O. Anagiev. Balneo- and Pelyodotherapy in Resorts of Anapa for Treatment of Chronic Gingivitis in Children Living in Ecological Unfavorable Regions of Russia 77

A.V. Malafeev. Particular Features of Recovery Therapy in Patients with Diabetic Retinopathy in Resorts of Krasnodarskii Region 78

L.M. Nesvat. The Use of Natural Mineral Water of Kuban' Region and Sea Procedure at Correction of Disturbances of Aqueous-Saline Balance in Permanent Resident of Sochi Having Early Stage of Pregnancy 79

E.E. Sogolovskaya. Experimental Estimation of Effectiveness of Sanatorium and Medicinal Techniques of Recovery Therapy in Patients with Central Involution Chorioretinal Dystrophy 80

E.S. Epp. The Immunoreply Optimization in Children and Adults in Condition of Sanatorium Rehabilitation in Depatment "Mother and Child" of Sochi Resorts for Treatment of Chronic Diseases of Digestive Organs 81

I.I. Tselukhin. The Role of Systemic Thallasotherapy in Treatment and Prophylaxic of Male Sterility 83

K.-M.O. Minkailov, E.K. Minkailov, Sh.G. Kurbanova et al. The Aeroionotherapy in Complex Therapy in Patients with Bronchial Asthma 84

Sh.G. Kurbanova, K-M.O. Minkailov The Aeroionotherapy in Therapy in Patients with Chronic Obstructive Lungs Disease 85

O.V. Dikova. Dimosferine Influence in Combination with Negative Aeroions Oxygen on Clinical Current and Some Values of Homeostasis in Patients 87

M.S. Gromov, I.V Terekhov , E.B. Nikitina et al. The Clinical Use the TRF-Topography for Optimization Treatment in Patients with Acute Inflammation in Abdomen 89

M.A. Serdyukov. The Results of Laparoscopic Cholecistectomy on Basis of Clinical Data and Life Quality in Operated Patients 91

R.R. Almakaev, A.P. Vlasov, V.S. Geras'kin et al. Estimation of Gravity Traumatic Disease 91

S.S. Vishnyakov, A.P. Vlasov, A.G. Zakharkin et al. Effects of Detoxication Preparations of Metabolic Action 92

T.K. Gaskina, V.N. Gorchakov, Y.P. Kolmogorov et al. Microelement Homeostasis of the Lymphatic Section of the Stomach in Course of Ulcer Process and Phytocorrection on the SR RFA Data 94

I.I. Dolgushin, O.A. Gizinger, K.G Ishpachtina. Influence of Low Intensity Laser Impact on Immunologic's Reaction of Person's organisms 95

Y.V. Nacharov, E.Y. Batalova, Y.V. Kulyabin et al. Dynamics of Content of the Immunoglobulins in the Blood Serum in Persons with Reduced Body Weight in Background of the Functional Nutrition 97

N.A. Pekareva. Gravity of Inflammatory Process and Immunnological Reactions Features at Clinical Remission of Chronic Pyelonephritis in Children 99

Page

L.V. Poskotinova, D.B. Demin, E.V. Krivonogova. The Season Autonomic Regulation of Heart Rhythm and Thyroid System at Mental Stress Depending on a Leptin Level in Healthy Teenagers 101

V.G. Sapozhnikov, G.V. Burmikina, V.V. Burmikin. Enterophuril in Treatment of Acute Intestinal Infections in Children 103

V.V. Burmykin, G.V. Burmykina, V.G. Sapozhnikov. Echography at Acute Intestinal Infection in Children 104

D.I. Agarkova, I.V. Budnik, V.O. Zubova et al. Management of Pathologic Process on Basis of Prognosis Methods 106

O.N. Zlakomanova. The Study of Cytokines Activity in Children with Traumatic Disease under Antibacterial Preparations Action 107

V.V. Gnoevykh, V.A. Semenov, A.Yu. Smirnova et al. The Nosologic Cosequences of Tobaco Smoking in Yourng People 110

S.S. Gerasimenko R.R. Shilyaev, E.S. Aka'zin. Diagnosis of Omphalytes in Newborns Taking an Anaerobic Microflora 112

O.V.Andamova, M.A.Rymsha, A.B.Kiselev et al. Lymphotropic Therapy Influence on Cytokine Status in Patients with Oropharyngeal Candidiasis 113

I.A. Torchinov. Role of Short Joint Vertebra Process in Origin of Lumbar Pain 116

I.A. Torchiniv. Influence of Joint Processes Lumbago Parameter on Cytokine's Values in Patients with Lumbago 117

S.E. Krasilnikov, V.A. Fomitchev, E.J. Khrustaleva. Spinal-Epidural Anesthesia by Means Intramuscular and Epidural Clofelin Introduction for Onkogynecological Operations Supports 118

V.F. Ushakov, V.A. Slavnov, S.I. Tkacheva et al. The Effectiveness of the Use of Improved Technologies in Complex Treatment of Chronic Obstructive Lungs Diseases in North Region 120

O.I. Agafonov. Hernioplasty for Incisional Hernia with an Autodermal Draft vs. A Polypropylene Mesh Repair: the Nearest Results 123

O.I. Kuznetsov, N.S. Sedinina. The Estimation of Life Quality in Liquidators of Consequences in AES of Tchernobyl 124

K. V. Protasov, A. A. Dzizinsky. New Method of Isolated Systolic Hypertension Diagnostics Based on Ambulatory Blood Pressure Monitoring Data 125

B.S. Nagoev, M.Kh. Nagoeva. Condition of Parameters Free-Radicals Oxidation of Lipid in the Patients with Bacterial Quinsy 128

A.N. Komarova. Features of Somatic Pathology in Workers of Rolling Stock 129

J.I. Zimin. Ways of Surgical Reabilitation Optimization of Oncological Patients Having Postoperative Ventral Herniae after Combined and Complex Therapy 130

N.D. Yuschuk, M.D. Akhmedova, U.A. Vasyuk. Electrocardiographic Estimation of Functional Heart State in Patients with Acute Brucellosis 131

U.A. Vasyuk, N.D. YuschuK, M.D. Akhmedova. The Ultrasonic Estimation of Cardial State in Patients with Brucellosis 132

I.A. Kupriyanov, O.N. Kupriyanova, P.V. Lysakov et al. Odontogenic Facial Pains in the Structure of the Syndrome of Connective Tissue Dysplasia 133

I.A. Dorodnykh, G.S. Mal'. Aspects of Algorythmization and Automation of Pharmaco-Economic Cardiological Preparationss Used in Emergency Practice 136

I. A. Mikhailov, V.U. Moroz, A.A. Yudenich. Role of a Transcutant Oximetry after Autotransplantation of the Tissue Complexes on a Vascular Pedicle 137

S.L. Eshkina, O.V. Molotkov, O.V. Khalepo. Influence of Pharmacological Test Dozes of Captopril and Anaprilinum on State of Regionar Blood Circulation and Mechanisms Regulation in Health Persons 139

O.O. Obukhova, A.N. Trunov, O.M. Gorbenko et al. Dynamics Production of Interferon in Patients with Herpetic Infection on Background of Immunocorrection 141

O.V. Khripunova, A.A. Michaylova. Complex Rehabilitation in Patients with Somatoform's Heading Pains 143

Yu.V. Shevtchenko, S.L. Schvyrev, T.V. Zarybina. Prognosis of Current Early after Operation Period in Patients with Lungs Cancer by Means of Regression Analysis and Method of Artificial Neuronnet 145

M.P. Manerova, A.I. Tochilina, Yu.A. Fadeev. Study of Dermatoglyphics Phenotypes in Pupils 148

V.V. Spirev. New Technologies for Formation of Primary Small-Large Intestine Anastomosis at Complicated Cancer of Colon Right Half 151

O.I. Milushkina, A.B. Peskov, I.A. Galushina. Algometric Possibilities of the Computer Electroacupuncture at the Chronic Abdominal Pain 152

E.N. Kolosov,V.Yu. Laptev. The Early Symptomes of Central Lung's Cancer 155

O.A. Schivtsov, A.Ya. Velichko, N.G. Kolosov, et al. The Truncal Cells in Complex Treatmenr of Diabetes Mellitus 156

S.A. Prilepa. Metformin at Diabetes Mellitus and Outside 157

E.Yu. Za'tsev, N.A. Borodin. The Estimation of Risk Anastomosis Formation of Small Intestine 159

Содержание

Page

A.T. Lolaeva. The Effectiveness of the Use of Complex Therapy in Patients with Ischemic Hearth Disease by Means of Natural Antioxidant Coenzyme Q_{10} and Preductal MV 161

M.V. Rogatchev. Comparative Estimation of Two Methods of Formation Gastroenteroanastomosis in Urgent Surgery at Ulcerous Disease 163

Z.S. Brtsieva. The Pathobiochemical Action of Antioxidant Vitrum-Life at treatment in Patients with Chronic Pyelonephritis 163

S.S. Byazrova, A.S. Tsogoev, L.Z. Bolieva. Rehabilitation Treatment in Patients with Peripheral Facial Neuropathies 164

A.R. Antonov, S.A. Kir'anova. The Role of Ontogenetic Metabolism of Microelements in Pathogenesis of Arterial Hypertension 165

S.E. Malygin, E.N. Malygin, S.B. Peterson et al. The Modern Aspects of Surgical Treatment of Comedocarcinoma 167

O.L. Zorokhovitch, G.M. Kavalerskij, B.M. Klimenko, M.A. Orlyuk, S.A. Timokhin. The Methods of Reliability Increasing of Osteosynthesis at Tractures of Crus Bones 170

S. Avramenko, I. Gribacheva, A. Dergilev et al. The Change of Immunological Values in Patients with Closed Craniocerebral Injury during the Different Stage of Studied Catamnesis 172

Kh. M. A'saeva, S. Sh Akhmedkhanov, M. G Alieva. Genetic and Phenotypic Predictors of Myocardial Infarction Development in Patients with Hypertonic Disease 174

G.A. Asyatilov, S.A. Abusuev, A,Kh. Asiyatilov et al. Thyroxin and Thyreotropic Hormon Content in Saliva and Blood Serum in Patients with Sialopathies on Background of Thyroid Gland Disease 176

E.M. Loktin, S.A. Firsov, L.A. Shpagina. Cytokines Unit of Immunity in Patients with Diffuse Peritonitis on Background of Chronic Alcoholic Intoxication in the Dynamics Therapy 177

D.V. Bestaev, L.N. Gabaraeva, I.N. Totrov, Z.V. Khetagurova. The State of Coagulation System Parameters and Lipid Spectrum in Patients with Rheumatoid Arthritis 179

E.N. Bereznikova, S.N. Scholov, S.D. Mayanskaya et al. The Particular Features of System Flogogene Potential of Leucocytes of Peripheric Blood in Patients with Chronic Hearth Insufficiency of Different Age Groups 180

L.S. Latyushina. Clinico-Immunological Estimation of Local Immunocorrection by Ronkoleikin at Complex Treatment in Patients with Phlegmons of Maxillofacial Section 182

L.V. Ryabova. Clinical and Immunologic Peculiarities of Allergic Rhinitis Current 185

A.V. Shelekhov, V.V. Dvornichenko, R.I. Rasulov, et al. The Improvement of Treatment Technology of Complicated Rectal Cancer 187

M.S. Kamnev, I.G. Paschenko. The Importance of Determination Test of Energy Taxis Leucocytes of Blood Quantity for Diagnosis of Nozocomial Pneumonia Associated with Artificial Pulmonary Ventilation in Patients with Craniocerebral Trauma 189

S.A. Panfilov, V.S. Khabitsov, S.Sh. Dagaev, F.Z. Tchanyshev. An of High-Frequency Influence on Metastatic Tumor of Liver 190

T.V. Zakharova. Clinico-biological Variants of Bacterial Vaginosis and Bacterial Vaginitis 192

P.Kh. Dzhanashiya, Z.S. Shogenov, S.S. Yakovenko et al. About Ground of Parameters for Diagnosis of Acute Miocardial Infarction Complications 194

B.S. Nagoev, S.V. Gostrova, Z.F. Kharaeva. Free-Radical Status of Blood and Pathological Epiderma in Patients with Psoriasis 195

M.V. Romanov, V.I. Intchina, M.V. Erofeeva. Mexidant's Use at Complex Therapy of Burn Disease 196

I.I. Dolgushin, L.S. Latyushina, Y.V. Pavlienko. The Influence of Immunocorrection on the Trend of Festering Wound Process and Functional Activity of Neutrophils in the Patients with Odontogenic Phlegmons of Face and Neck during the Complex Treatment 198

III. DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC-DIAGNOSTIC INSTRUMENTATION, CONTROL SYSTEMS IN MEDICINE AND BIOLOGY. SOFTWARE SUPPORT OF MODERN MEDICAL TECHNOLOGIES

S.L. Zaguskin, A.V. Shangitchev. The Conditions of Laser Therapy Effectiveness 201

G.G. Semenkova, O.N. Stasyuk. Spectral Tussonography as Method of Examination of Cogh in Patients with Chronic Obstructive Lung's Disease 204

E. T. Zhilyakova, E. F. Stepanova. Innovation Ways in Development of Compositions and Technologies by Means of Information Computer Methods 205

G.V. Vasil'ev, E. T. Zhilyakova, T.S. Kiseleva et al. The Use of Spectrophotometry for Quantitative Definition of 3,4,5'Trihydroxystilbene in the Soft Dosage Form 207

A. V. Tchistyakov, B.D. Zislin, M.B. Kontorovitch, A.V. Markov. New Technologies in Monitoring of Respiratory Mechnanics during High-Frequency Jet Artificial Lung Ventilation 208

G.M. Kavalerskii, V.Yu. Myrulev,Yu.A. Rukin et al. Instrument for Reseparation of Muscles at Anteroside Access to Hip Joint 210

Page

IV. MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMICAL AND JURIDICAL PROBLEMS OF MEDICINE

G.G. Abdurakhmanov, Dzh.G. Khchirov. Epidemiologic-Ecological Aspects of Stomatological Health in Adults of Countryside (Model – the Countryside of Dagestan and Kabardino-Balkariya 211

S.M. Yatsun. The Actual Problems of the Use of the Indistinct Logic for Making Decision in Dermatological Practis 213

V. DEBATABLE SECTION AND LETTERS TO THE EDITORIAL OFFICE. LECTURES

Biologic Mechanisms of Effectiveness of Low Intensive Laser Radiation 214

VI. EDITOR'S PORTFOLIO

K.S. Golokhvast, F.M. Panitshev . About Protective Actions of Zeolites on Immunity of Respiratory System 217

G.N. Nazarova, A.K. Maslov, L.T. Sukhenko, S.A. Luzhnova. The Premises to the Use of *Glycyrrhiza Glabra* in Therapy of Lepra 218

I.A. Radionov. The Effectiveness Estimation of Antioxidants in Liposomal Form in the Correction of Oxidant Stress at Experimental Initial Chronic Pancreatitis 219

T.V. Slukina, K.A. Khadartseva, Г.E.Tchernykha. The Systemic Effects of Hormonal Influence on Processes of Proliferation and Apoptosis at Hyperplastic Processes of Endometritis 222

L.L. Kirichenko, M.B. Poltanova, N.A. Rudnikova et al. Heart Remodelling and Vegetative Status in Persons with Arterial Hypertension (I-III) at Antihypertensive Therapy 223

A.A. Dolgalev. Complex Diagnostics of Dentition Occlusion Disorders in Patients with Temporomandibular Joint Pathology 226

I.N. Zol'nikova, E.V. Viadro, I.Z. Karlova et al. The Functional State of Macular Section of Retina at the Age Macular Degeneration 228

M.M. Kirillov, S.M. Kirillov, I.I. Minchenko et al. Laboratory Generally Inflammatory Syndrome of Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Lungs Disease 230

L.I. Budkevictch, B.A. Kobrinskii, V.A. Podol'naya et al. Electronic Case Record with Support of Doctor's Decision at Burn Trauma in Children 232

V.N. Kidalov, A.A. Khadartsev, A.V. Tchetchetkin et al. Fibonachiev Pattern in Morphology of Vital and Survived Thrombocytes of Thromboconcentrates 233

N.V. Tuter. Neurophysiological Mechanisms and Psychological Particular Features of Panic Disorders in Patients with Different Psychic Diseases 237

Yu.M. Tyurikova, A.G. Lyutov,V.A. Aleshkin, S,S, Bochkareva, V.Yu. Dolmatov, E.V. E.V. Mostovskaya. Gabriglobin as Possible Means of Cytomegalovirus Infection Therapy 239

M.A. Shnirkova, N.V. Astrauch, I.K. Bogatova, E.A. Bukina, N.Yu. Sotnikova. Correction of Peripheral Blood Peculiarities in Woman at Post Menopause Period with Climacteric Syndrome before and after Treatment with Different Hormonal Medications 241

Z.B. Khayatova, S.Yu. Varvyanskaya, O.G. Pekarev et al.. Oxidant Homeostasis at Iron Scarce Conditions in Women with Inflammatory Diseases of Internal Genitals 243

A.V. Siprov. The Using of Emoxipin's and Doxorubitsin' Combination at Experiment: Myelotoxity and Antitumor Activity 245

V.N. Drobotov. The Dosage of Liquide Preparation with Gazotransportant Function 247

V.Yu. Nosov, N.N. Prutovykh. The Development and Approbation of Composition for Local Treatment of Malignant Tumors 248

G.V.Kuznetsova, S.T. Ismagilova, M.S Angelovich et al. Tactic of Surgical Treatment of Persistent Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea by Means of Infrared Laser Radiation 250

V.N. Darmograi, Yu.V. Karaseva, V.N. Morozov et al. The Syntoxic and Catatoxic Adaptation Programs at Different Human Diseases 251

N.G. Kaleva, O.F. Kalev, V.N. Koksharov et al. Dynamics of Values of Independent Evaluation of Quality the Medical Care in Lethal Cases 252

I.A. Karpov, Yu.S. Vasil'ev. Reconstruction Surgery of Foots: Features of Postoperative Period and Immune Status 254

E.V. Sergeeva. A Case of Infected Endocarditis with Damage of Mitral and Aort Valval 256

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

On the 1st page of the cover: E.G. Dalu "Woman from Bretagne", Gypsum, 1870, State Museum Ermitage, St. Petersbourg

On the 4nd page of the cover: Congratulations to Anniversary!

По причинам, не зависящим от редакции, состав авторов статьи напечатан с ошибкой: **А.Г. Мешандина, А.А. Мальщуковой, Д.В. Попова.** «Гидрозольные препараты для экспресс-диагностики биомаркеров».– 2007.– Т.XIV, №2.– С. 135–136. Следует читать: **С.А. Куклина, А.Г. Мешандин, А.А. Мальщукова, Д.В. Попов.** «Гидрозольные препараты…»

Раздел I.

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

УДК 52.045

СТОХАСТИЧЕСКИЕ И ХАОТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ МЕТЕОФАКТОРОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ХМАО-ЮГРЫ

В.И. АДАЙКИН, К.Н. БЕРЕСТИН, А.А. ГЛУЩУК, В.В ЛАЗАРЕВ, В.В. ПОЛУХИН, С.Н. РУСАК, О.Е. ФИЛАТОВА*

Ханты-Мансийский автономный округ (Югра) часто определяют как природную экстремальную зону, предъявляющую повышенные требования к приспособительным возможностям организма и вызывающую изменения в работе всех его систем.

Здоровье людей, приехавших на север [1,6], очень часто отличается от нормы. Характерно особенное течение сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с перестройкой и истощением регуляторных механизмов и функциональных систем (нарушением равновесия в вегетативной нервной системе в сторону ее парасимпатического отдела). В условиях севера человек вынужден, прежде всего, адаптироваться к холоду. В холодный период года организм жителей севера находится в состоянии напряжения, что связано с необходимостью поддерживать температурный гомеостаз на должном уровне. Состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) жителей севера в холодный период года характеризуется наклонностью к усилению тонического напряжения периферических сосудов, повышением артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов. Сдвиги в деятельности ССС могут проявляться и развитием артериальной гипертензии [4, 7].

В целом воздействие погоды на организм человека осуществляется через формирование приспособительных реакций на уровне ЦНС и ВНС, через закрепление условно рефлекторного влияния [2,5]. Отмечена корреляционная связь между изменениями температуры воздуха, относительной влажностью воздуха, атмосферного давления, магнитного поля Земли и психофизиологическими показателями – повышением максимального и пульсового давления, частотой сердечных сокращений, состоянием тревожности [6]. Среди климатических факторов одно из первых мест по степени воздействия на организм человека, прежде всего, сердечно-сосудистую систему (ССС), занимают непериодические, резкие сезонные, внутри и межсуточные перепады атмосферного давления и температуры воздуха. Установлено, что люди реагируют на изменение погоды не только в этот день, но и за 1 – 2 дня до и после перемены погоды. Хотя метеотропные факторы, стимулирующие ухудшение физиологического состояния людей, еще не изучены до конца, все же можно говорить о том, что действие погоды имеет сигнальный, а не прямой характер [7,9]. Причем, необходимо учитывать влияние климатических факторов не по отдельности, а в их взаимодействии. По климатическим характеристикам ХМАО-Югра может быть отнесена к резко континентальному климату с суровой продолжительной зимой (около 9 месяцев) и сравнительно теплым, коротким и стремительным летом. Средняя температура января от –18 ºС до –23 ºС, июля +16 ºС до +20 ºС. В данном регионе наибольшие значения давления отмечаются зимой, а наименьшие осенью и в конце лета. Реакции, возникающие под влиянием погодных факторов, в процессе становления метеопатологии называются «метеотропными», т.е. реакциями организма приспособительного характера, которые возникают при воздействии погодных условий. В свою очередь, способность факторов влиять на развитие патологических метеотропных реакций определяется как метеочувствительность или метеолабильность. В современной трактовке естествознания оценке метеорологических факторов с точки зрения их биологического действия на организм человека и на ряд связанных с ними процессов уделяется большое и пристальное внимание. Однако остаются дискуссионными вопросы, которые связаны с методологией выполнения оценки изменения параметров. В частности, продолжаются дискуссии по методам оценки параметров экосреды с позиций теории хаоса с одной стороны и традиционных подходов в рамках теории вероятности и математической статистики. Динамика естественных явлений часто носит флуктуационный характер и единственной моделью их до недавнего времени считали случайные, вероятностные процессы. Предполагалось, что исследуемый процесс есть решение системы стохастических уравнений, которые содержат источник случайности, так называемый белый шум. И решения эти, как результат фильтрации этого шума, тем более хаотичны и непредсказуемы, чем выше его дисперсия. Однако наблюдались эффекты возникновения причудливых, неповторяющихся колебаний в автономных системах, не имеющих внешних возбудителей (например, в некоторых электронных приборах с обратными связями, в нелинейных оптических и механических системах).

Поведение природных хаотических систем протекает в рамках аттракторов состояний. Именно в таких аттракторах находятся показатели метеофакторов – температуры (Т), давления атмосферного воздуха (Р), и влажности (R) что весьма убедительно иллюстрируется в ряде наших примеров [3, 8]. Таким образом, организм северян функционирует под воздействием довольно жестких климатических факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья в силу того, что часть резервов кардио-респираторной системы задействованы в процессах адаптации и направлены на формирование приспособительных реакций гомеостаза. Работа ряда систем организма в таких условиях не может не приводить к частому возникновению пред- и патологических сдвигов, особенно в тех системах и органах, где полно задействованы резервы и выражены адаптивные перестройки.

Объект и методы исследования. Объектом изучения являлся п.г.т. Федоровский Сургутского района ХМАО с населением 18400 человек в аспекте исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы (анализ количества обращений за скорой медицинской помощью жителей по поводу артериальной гипертензии) на фоне динамики погодных условий в период 2005- 2004 гг. Методы исследования основывались как на использовании ЭВМ и применении запатентованных авторских программ, разработанных в лаборатории биокибернетики и биофизики сложных систем при Сургутском госуниверситете, так и традиционных подходов и методологий математической статистики. В рамках теории хаоса и синергетики был выполнен анализ динамики поведения вектора состояния организма ВСОЧ (частота случаев обращения по поводу артериальной гипертензии) человека для m-мерного фазового пространства состояний. Для выявления оценки различий динамики поведения вектора состояния экосреды и обращаемости населения в 3-мерном фазовом пространстве состояний нами была выполнена обработка данных с использованием разработанного алгоритма – «Программы идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве». В качестве системы рассматривалась модель 3-мерного фазового пространства, параллелепипед, внутри которого находится аттрактор поведения параметров метеосреды и показатель частоты случаев обращения населения п.г. Федоровский по поводу артериальной гипертензии. В рамках методов математической статистики проведен анализ динамики погодных условий на примере п.г. Федоровский в период 2004 – 2005 гг. с расчетом индексов изменчивости погоды (ИИП) по данным температуры атмосферного воздуха ($K_{(t)}$) или атмосферного давления ($K_{(P)}$) для

* СурГУ, 628400, г. Сургут, Энергетиков 14, СурГУ, (3462)524822, e-mail: evm@bf.surgu.ru

каждого месяца и корреляционный анализ между показателями индексов изменчивости температуры воздуха ($K_{(t)}$), атмосферного давления ($K_{(P)}$) и числом обращений в скорую медицинскую помощь N(а.г.)) по поводу гипертензии с помощью программ DOV_INT.BAS и NCORREL.BAS.

Результаты. За период 2004-2005гг год было зарегистрировано 1254 случая обращений жителей за скорой медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии; рассчитаны индексы изменчивости погодных условий (по температуре ($K_{(t)}$) и атмосферному давлению ($K_{(P)}$)); определены устойчивые корреляционные зависимости частоты обращений жителей по поводу артериальной гипертензии (N(а.г.)) с метеопараметрами среды. Наибольшее количество обращений жителей г.п. Федоровский за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии наблюдалось в зимние и осенние месяцы года, что соответствует высоким значениям рассчитанных индексов ИИП. Для сравнения, в табл. 1 мы приводим значения индексов изменчивости погоды по температуре ($K_{(t)}$) и атмосферному давлению ($K_{(P)}$) на фоне обращений жителей по поводу артериальной гипертензии за период 2004-2005 гг., а в табл. 2 – установленные коэффициенты корреляции частоты обращения в зависимости от рассчитанных индексов изменчивости погодных условий ($K_{(t)}$, $K_{(P)}$). Большие значения индексов $K_{(t)}$ и $K_{(P)}$ отражают неблагоприятные для человека погодные условия и указывают на высокую вероятность ухудшения его самочувствия, а полученные значения коэффициентов корреляции $r_{(K(P),N(а.г.))}$ и $r_{(K(t),N(а.г.))}$ отражают устойчивую, высокую зависимость с погодными факторами.

Таблица 1

Значение индексов изменчивости погоды по температуре ($K_{(t)}$), атмосферному давлению ($K_{(P)}$)

Месяц	2004			2005		
	$K_{(t)}$	$K_{(P)}$	N(а.г.)	$K_{(t)}$	$K_{(P)}$	N(а.г.)
Январь	59	45	88	71	77	80
Февраль	62	69	79	36	68	83
Март	77	52	78	42	39	79
Апрель	23	43	67	57	27	76
Май	52	32	68	48	42	49
Июнь	47	20	52	20	43	54
Июль	6	16	27	26	23	53
Август	3	29	49	16	45	56
Сентябрь	17	47	55	23	43	65
Октябрь	39	45	44	29	45	53
Ноябрь	33	47	74	23	50	59
Декабрь	32	45	69	48	39	67

Здесь: N(а.г.) - число обращений за медпомощью по поводу артериальной гипертензии; $K_{(t)}$ - индекс изменчивости погодных условий по температуре; $K_{(P)}$ - индекс изменчивости погодных условий по атмосферному давлению

Таблица 2

Значения коэффициентов корреляции частоты обращений жителей (N(а.г.)) г

2004 г.			2005 г.		
N (а.г.)	$r_{(K(t),N(а.г.))}$	$r_{(K(P),N(а.г.))}$	N (а.г.)	$r_{(K(t),N(а.г.))}$	$r_{(K(P),N(а.г.))}$
750	0,6	0,7	774	0,5	0,6

Здесь: N(а.г.) – число обращений жителей за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии; $r_{(K(t),N(а.г.))}$ - коэффициент корреляции частоты обращений с индексом изменчивости погодных условий по температуре; $r_{(K(P),N(а.г.))}$- коэффициент корреляции частоты обращений с индексом изменчивости погодных условий по атмосферному давлению. В определении влияния экологического, в данном случае абиотического фактора (температура атмосферного воздуха и атмосферное давление) на организм человека необходимо определять не только его величину (абсолютное значение), но и режим, в котором он воздействует на организм (особенно параметры изменчивости).

Метод обработки данных (частота обращений жителей за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии на фоне влияния метеопараметров среды) с использованием авторской программы «Идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве» позволил увидеть траекторию вектора состояния исследуемой системы, визуализацию скорости изменения и амплитуды параметра, оценить меру стохастической и хаотической динамики метеотропных реакций человека на фоне влияния погодных факторов, а также определить размеры аттракторов состояний путем анализа параметров трехмерного параллелепипеда – его объема V, геометрического центра rx_i и хаотического центра (координаты x_c) всех его переменных (N, T, P_a) в 3-мерном фазовом пространстве состояний. В примере на рис. 1, 2 приводим фазовые портреты движения вектора состояний биосистемы в 3-мерном фазовом пространстве состояний в соответствующих координатах переменных для сезонов года с наибольшей (рис.1) и наименьшей частотой случаев обращения жителей (рис.2).

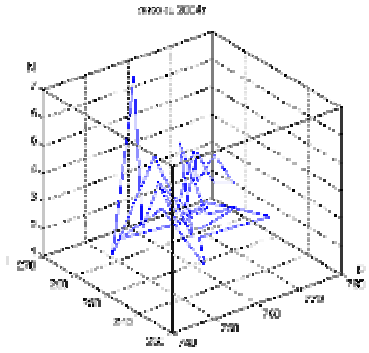


Рис.1. Суммарный аттрактор фазового пространства состояний с траекторией вектора обращаемости жителей (N) по поводу артериальной гипертензии в сочетании с метеопараметрами для января 2004 г.

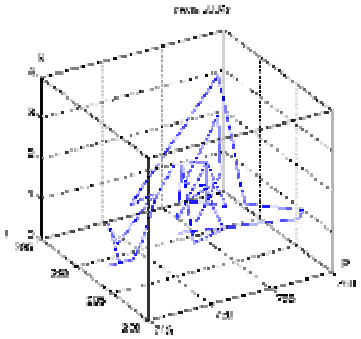


Рис.2. Суммарный аттрактор фазового пространства состояний с траекторией вектора обращаемости жителей по поводу артериальной гипертензии в сочетании с метеопараметрами для июля 2004 г.

На рис.3-5 – гистограммы распределения значений переменных и коэффициент асимметрии выбранных фазовых параметров, по оси ординат – время, число дней.

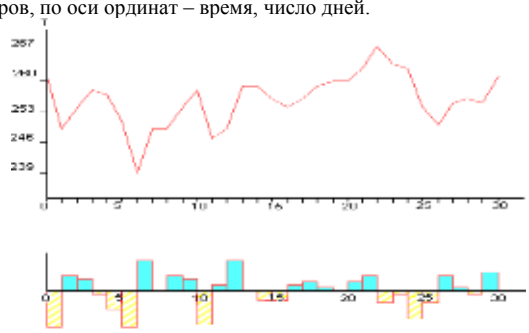


Рис.3. Иллюстрация суточных перепадов температуры по выборке месячной усредненной регистрации за январь 2004 г.

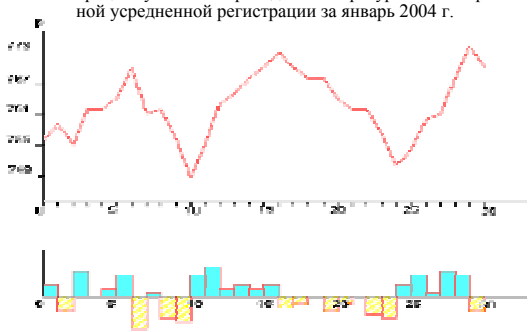


Рис.4. Иллюстрация суточных перепадов атмосферного давления по выборке месячной усредненной регистрации за январь 2004

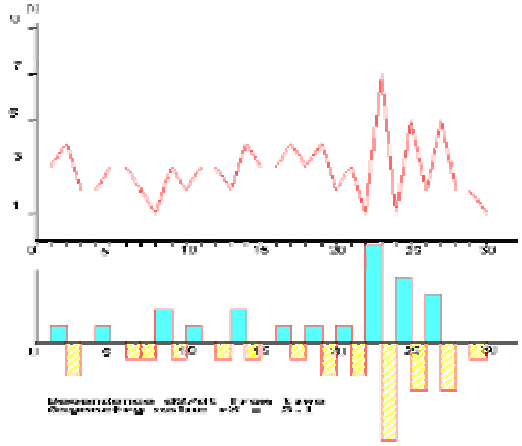


Рис.5. Иллюстрация перепадов обращаемости жителей по поводу артериальной гипертензии по выборке месячной усредненной регистрации за январь 2004 г.

В табл. 3, 4 приведены результаты количественной обработки параметров аттракторов состояния системы и ряд значений, характеризующих хаотическую динамику поведения каждого из этих параметров для 2004 и 2005 гг.

Таблица 3

Параметры хаотических аттракторов и сравнение стохастических и хаотических распределений динамики метеопараметров и частоты обращаемости населения для разных месяцев 2004 г. в трехмерном фазовом пространстве (m = 3).

Январь 2004		Март 2004		Июль 2004		Октябрь 2004	
K	31	K	31	K	31	K	31
_X1	29	_X1	39	12	12	_X1	26
_X2	25	_X2	33	14	14	I_X2	33
I_X3	6	_X3	7	4	4	_X3	4
rX	3,12	rX	6,96	rX	2,18	rX	3,78
rX1	0,0701	rX1	0.1752	rX1	0.1129	rX1	0.1167
rX2	0,0507	rX2	0.0242	rX2	0.0899	rX2	0.0657
rX3	0,1944	rX3	0.1476	rX3	0.2903	rX3	0.1500
V	4350	V	9090	V	672	V	3432
θ	0,0109	θ	0,0119	θ	0,147	θ	0,0184
Z	0,077	Z	0,237	Z	0,277	Z	0,137

Таблица 4

Параметры хаотических аттракторов и сравнение стохастических и хаотических распределений динамики метеопараметров и частоты обращаемости населения для разных месяцев 2005 г. в трехмерном фазовом пространстве (m = 3)

Январь 2005		Март 2005		Июль 2005		Октябрь 2005	
K	31	K	31	K	31	K	31
_X1	26	_X1	17	_X1	13	_X1	15
_X2	44	_X2	27	_X2	17	_X2	22
_X3	6	_X3	5	_X3	5	_X3	5
rX	3,63	rX	3,56	rX	1,92	rX	1,63
rX1	0.0509	rX1	0,0313	rX1	0,1352	rX1	0,0484
rX2	0.0762	rX2	0,0544	rX2	0,0104	rX2	0,0557
rX3	0.0699	rX3	0,0097	rX3	0,1516	rX3	0,1581
V	6864	V	4295	V	1105	V	1650
θ	0,0112	θ	0,0133	θ	0,0146	θ	0,010
Z	0,165	Z	0,239	Z	0,19	Z	0,136

В табл. 3 представлены следующие переменные и параметры аттрактора вектора состояний: K – число выполненных измерений; rX – показатель асимметрии, т.е. расстояние между точкой стохастического и хаотического центра по каждой грани m-мерного параллелепипеда; V – объем фазового пространства (параллелепипеда); _X1, _X2, _X3 – число интервалов разбиения для X1, X2, X3; X1 – температура (T, K°); X2 – атмосферное давление (P мм рт ст); X3 – частота обращаемости населения по поводу артериальной гипертензии (Na.г.); Zs – общая погрешность; θ – абсолютная характеристика отличий фактического распределения от гипотетического. Ообъемы фазового 3-мерного пространства для данной системы имеют достаточно высокие значения для месяцев с наибольшей обращаемостью населения по поводу артериальной гипертензии в течение 2004-2005гг для января (General value) V=4350÷6864 и марта (General value) V=4295÷9090, эти же показатели объемов параллелепипедов для осенне-летнего сезонов имеют более низкие значения - для июля (General value) V=672÷1105 и октября (General value) V=1650÷3432, что согласуется с более низкими показателями обращаемости населения в данное время года. Общий показатель асимметричности (rX), характеризующий меру разброса значений распределения рассматриваемых величин от статистических имеет различия в зимне-весенние и осенне-летние месяцы. В январе данный показатель колеблется в пределах: rX=3,12÷3,63; в марте rX=3,56÷6,96; в октябре rX=1,63÷3,78; а в июле этот показатель имеет диапазон значений rX=1,92÷2,18, что также согласуется с высокой частотой обращения населения по поводу артериальной гипертензии в зимне-весенние месяцы и сравнительно низкой частотой обращения в осенне-летние периоды года.

Выводы. Данный подход в оценке метеореакций человека путем измерения фазового пространства и его параметров дает средство для изучения поведения и режима хаотических систем, т.к. он позволяет представить их поведение в геометрической форме, а динамика экофакторов урбанизированных экосистем Севера (P, T) относится к хаотической зависимости.

Литература

1.*Авцын А.П. и др.* Патология человека на Севере.– М.: Медицина, 1985.

2.*Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В.* Экологический портрет человека на Севере.– М.: КРУК, 1997.– 208с.

3.*В.И. Адайкин и др.*// ВНМТ.– Тула:ТулГУ.– 2006.– Т. XIII, №2.– С.39–41.

4.*Еськов В.М. и др.* Экологические факторы Ханты-Мансийского автономного округа. / Ч. II..– Самара: Офорт, 2004. (гриф РАН).– 172 с.

5.*Еськов В.М.* Компартментно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС). Монография.– Ч.I..– Самара: НТЦ, 2003.– 198с.

6.*Экологические* проблемы и здоровье населения города Сургута: Мат-лы науч. конф. «Медико-биологические проблемы здоровья человека на Севере».– Сургут: Дефис, 2002.– 141 с.

7. *Зуевский В.П. и др.* Окружающая среда и здоровье населения ХМАО.– Сургут.: СурГУ, 2001.– 70с.

8.*Системный* анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине.– Ч. VI. / Под ред. А.А. Хадарцева, В.М.Еськова.– Самара: Офорт (гриф РАН), 2005. 196 с.

9. *Хаснулин В.И. и др.* // Бюллетень СО РАМН.– 2005.– №3 (117).– Новосибирск.

THE STOCHASTIC AND CHAOTIC APPROACHES TO ESTIMATION OF INFLUENCE METEOFACTORS ON DISEASES OF THE POPULATION (ON AN EXAMPLE UGRA)

V.I. ADAIKIN, K.N BERESTIN., A.A GLUSHUK., V.V. LAZAREV, V.V. POLUCHIN, S.N. RUSAK, O.E. FILATOVA

Summary

In the present work the questions of meteodependence of the population on an example c.s. Fedorovski on a background of weather conditions external environments was presented. The theory of chaos and stochastic laws with the use of the author's programs was usefulness according to some medical examples.

Key words: meteotropic reactions, biological systems

УДК 616. 12-073.97

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОЦИЦЕПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ МЕТОДОМ СИМВОЛЬНОЙ ДИНАМИКИ У КРЫС ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПОЯСНОГО ПУЧКА

Ю.Б.АБРАМОВ*, А.Ю.КОЗЛОВ*, О.Н.КОНОВАЛОВ*, Л.В.МЕЗЕНЦЕВА*, Е.В.НИКЕНИНА*

В наших предыдущих исследованиях было показано, что специфической особенностью вегетативной составляющей болевой реакции является ее нестационарность, связанная с быстротой протекания перестроечных процессов регуляции сердечного ритма [1,3]. Для анализа таких процессов необходимо использовать адекватные математические методы. Ранее нами были проведены сравнительные оценки степени адекватности разных методов математического анализа ЭК-сигнала при болевой реакции, и установлена эффективность методов символьной динамики (СД), являющихся дальнейшим развитием теории хаоса [1,3].

* 125009, Москва, Моховая 11, кор.4, НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина РАМН, лаборатория системных механизмов боли

Цель – применение СД-методов для анализа особенностей кардиодинамики при болевой реакции у крыс в условиях нейрохирургических повреждений поясного пучка головного мозга.

Методика. Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г. Ноцицептивное термальное раздражение вели по методу «tail flick» на приборе модели DS20 фирмы « Ugo Basile» (Италия) [5]. Нейрохирургические повреждения поясного пучка – методом коагуляции [3]. .У крыс через 20-25 мин. после в/м введения кетамина (10 мг/кг) делали скальпирование; высверливали отверстие по координатам атласа Paxinos G., Watson C [7] в каудально-медиальной части (каудально от брегмы – 4,3 мм, латерально от срединного шва – 1 мм) с помощью стереотаксической установки TSE systems (Германия). Коагулирующий биполярный электрод опускали на 2 мм. Параметры электрокоагуляции: сила постоянного тока – 0,5 мА, время – 20-25 с. Гистологический контроль зоны повреждения вели методом окрашивания по Нислю и по Международным Соглашениям о гуманном обращении с животными [9] и под контролем комиссии по этике НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН.

Математический анализ данных. Для оценки вегетативного компонента ноцицептивной реакции на четвертые сутки после операции (с учетом восстановительного периода) регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении и проводили дальнейший компьютерный анализ ЭК-сигнала. Показатели кардиодинамики измерялись после помещения в боксы через 30 мин. после адаптации (фон), во время ноцицептивных воздействий и сразу после (последействие). Длительность анализируемых фрагментов ЭК-сигнала – 20-50 кардиоциклов.

Математический анализ осуществляли с применением методов символьной динамики [6,7,10]. Суть метода заключается в кодировке реальных данных определенным набором символов. Анализируемые временные ряды кодируются, например, следующим образом: реальное значение каждого элемента ряда сравнивается с его средним значением за последние N импульсов. Если интервал превышает $x + \delta$, то он кодируется как «2», если он меньше, чем $x - \delta$, ему присваивается код «0»; если он больше, чем $x - \delta$ и меньше, чем $x + \delta$, то ему присваивается код «1». Здесь δ – параметр толерантности. Получаются символьные слова, заменяющих реальные значения анализируемых временных рядов. Если анализируется одновременно «**m**» временных процессов, то в результате анализа получаются символьные слова длиной «**m**». Параметр толерантности δ и объем выборки N выбираются исходя из специфики исследуемых процессов. В настоящей работе мы положили m=2, а значение параметра толерантности – 8 мсек. В результате такой кодировки исходная последовательность RR интервалов преобразовывалась в последовательность символьных слов 00, 01, 02, 10, 11, 12, 20, 21, 22, отражающих коды величин {RR[i],RR[i+1]}. Каждый символ характеризовался своим значением вероятности появления. Результаты представляли в форме функций плотности вероятности значений символьных слов и графически – путем анализа временного ряда последовательных значений символьных кодов. Анализ экспериментальных данных проводили с применением пакета прикладных программ ECGDIG Medical software, а также стандартных статистических методов, входящих в пакеты прикладных программ Excel и Statistics for Windows, v. 6.0. Достоверность различия показателей оценивали по критерию Стьюдента. Для проверки статистических гипотез использовали непараметрический Z-критерий знаков. Всего проанализировано 23 опыта, из них: 12 контрольных и 11 при разрушении каудального отдела поясного пучка.

Результаты. На рис.1 представлен пример типичной записи кардиодинамики при термальной ноцицептивной стимуляции (рис.1А) и результат ее преобразования в символьные коды (рис.1 Б и В). Начало записи на рис.1А соответствует моменту включения термального лучевого воздействия, а стрелочкой отмечен момент отдергивания хвоста при достижении ноцицептивного порога и прекращения стимуляции. На рис.1Б показана соответствующая символьная гистограмма представляющая вероятности появления значений символьных слов 00, 01, 02, 10, 11, 12, 20, 21, 22. Можно видеть, что в условиях ноцицептивной стимуляции наибольшая вероятность отмечается для символа «11». Не нулевыми являются также вероятности появления символов со значениями «10», «12», «21» и «22». Вероятности появления остальных символов равны нулю.

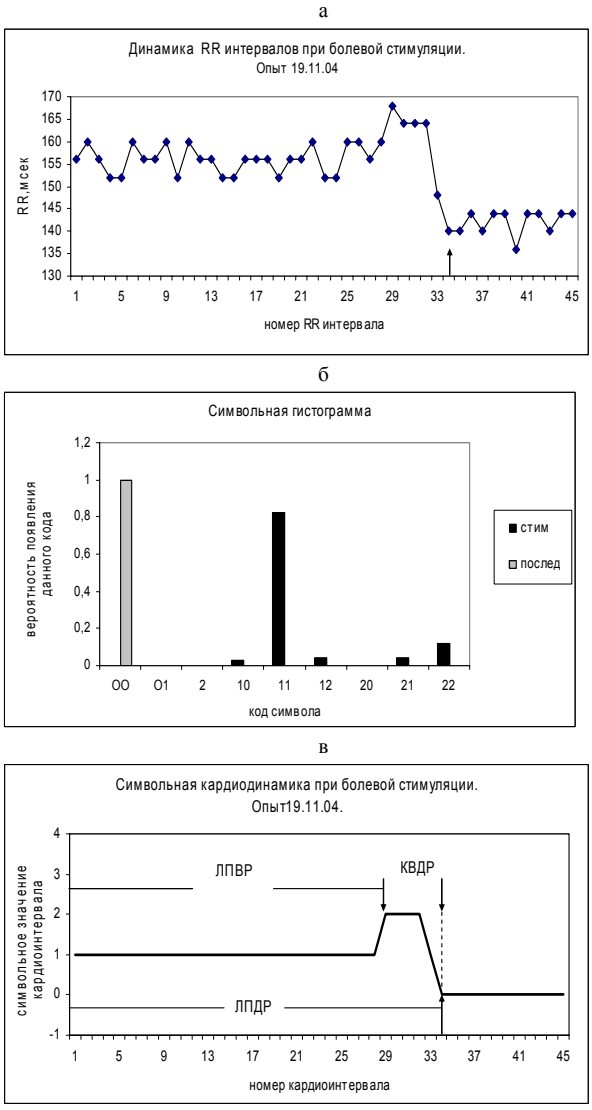


Рис. 1. Влияние ноцицептивной стимуляции на символьную динамику кардиоритма. а) Динамика RR интервалов при ноцицептивной стимуляции. Начало записи соответствует началу нанесения термального болевого стимула. Стрелочкой показан момент прекращения болевой стимуляции, совпадающий с реакцией отдергивания хвоста. Ось абсцисс – номер кардиоинтервала. Ось ординат – величина RR интервала в миллисекундах. б) Влияние ноцицептивной стимуляции на символьные гистограммы кардиоритма. Ось абсцисс – кодовые значения символьных слов, ось ординат - вероятности данных значений символов. в) Влияние ноцицептивной стимуляции на символьную динамику кардиоритма. Ось абсцисс – номер RR интервала, ось ординат – код RR интервала. Начало записи соответствует началу нанесения термального болевого стимула. ЛПВР совпадает с временным интервалом от начала записи до начала вегетативной реакции (первое появление символа «2»). ЛПДР совпадает с временным интервалом от начала записи до момента двигательной реакции, совпадающем с прекращением ноцицептивной стимуляции. КВДР равен разности между ЛПДР и ЛПВР

Для последействия картина иная: наиболее вероятным становится символ «00», вероятности появления символов со всеми другими значениями становятся нулевыми. На рис.1В показана символьная динамика кодированных значений кардиоинтервалов. В условиях ноцицептивной стимуляции вначале отмечается стабильный характер кардиодинамики с постоянным символьным значением RR интервалов, равным «1», т.е. отсутствие вегетативной реакции. Через определенное число кардиоциклов (в примере на рис.1 – через 29 циклов) наблюдается резкий скачок – появление символа «2». Это соответствует появлению символов «12» и «22» на символьной гистограмме (рис.1Б). Момент появления символа «2» указывает на включение перестроечных механизмов регуляции сердечной деятельности, т.е. начало вегетативной реакции. Эта реакция длится в течение 5 кардиоциклов, причем символьные коды первых 3 кардиоциклов равны «22» и соответ-

ствуют пику вегетативной реакции, выражающейся в виде брадикардии. Затем следуют циклы «21» и «10», отмечающие переходный процесс кардиодинамики из брадикардии в тахикардию после окончания двигательной реакции (отведение хвоста).

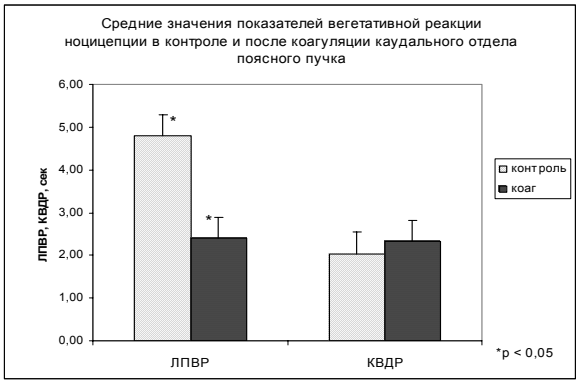


Рис.2. Диаграммы распределения средних значений величин ЛПВР и КВДР до и после коагуляции каудального отдела поясного пучка. Ось абсцисс –ЛПВР, КВДР. Ось ординат – значения величин ЛПВР и КВДР в с. Различия ЛПВР – критерий Стьюдента, p<0,05

Для последействия наиболее вероятным становится символ «0», причем момент отдергивания хвоста совпадает с появлением символа «10», и окончанием ноцицептивной стимуляции. СД-анализ показал, что вегетативный компонент ноцицептивной реакции имеет двухфазный характер. Первая фаза – первичный вегетативный ответ, характеризующийся появлением символов «12» и «22» на символьной гистограмме (рис. 1Б), т.е. быстрая вегетативная реакция, проявляющаяся кратковременным замедлением сердечного ритма. Вторая фаза вегетативного компонента ноцицептивной реакции – вегетативное последействие, которое характеризуется появлением крайнего левого столбца символов «00» на символьной гистограмме. Появление этого столбца означает учащение сердечного ритма, характерное для последействия, наступающего после окончания двигательной реакции (отдергивание хвоста) и первой фазы вегетативной реакции. Анализ с применением непараметрического Z-критерия знаков показал наличие двух фаз вегетативного компонента ноцицептивной реакции (p<0,05). Это позволило ввести в анализ другие физиологические показатели: латентный период вегетативной реакции (ЛПВР) и коэффициент вегетативно-двигательной реакции (КВДР). Рис. 1В иллюстрирует определение этих показателей: ЛПВР – длительность временного интервала от момента нанесения термального стимула до момента появления символа «2» (момент вегетативной реакции); КВДР –интервала от момента вегетативной реакции до момента отдергивания хвоста (двигательная реакция) и окончания ноцицептивной стимуляции.

$$КВДР = ЛПДР – ЛПВР \quad (1)$$

где ЛПДР – латентный период двигательной реакции, т.е. длительность временного интервала от начала до окончания ноцицептивной стимуляции. Нами были выполнены оценки показателей ЛПВР и КВДР для контрольной группы животных и группы оперированных животных с электрокоагуляцией каудального участка поясного пучка. Результаты анализа представлены на рис.2. Из этого рисунка можно видеть, что электрокоагуляция каудального участка поясного пучка приводит к достоверному (p<0,05) снижению величины латентного периода вегетативной реакции по сравнению с контрольным значением. Из этого же рисунка можно также видеть, что электрокоагуляция каудального участка поясного пучка достоверно не влияет на величину коэффициента вегетативно-двигательной реакции. Болевому ощущению предшествует или сопровождает его замедление кардиоритма [2]. Вероятно, этот эффект соответствует эмоциональному вегетативному сопровождению боли. Ранее нами было показано, что электрокоагуляция заднего поясного пучка приводит к снижению эмоциональной реакции ноцицепции, причем обнаружен эффект усиления вегетативного ответа ноцицептивной реакции в условиях подавления эмоционального ответа [4]. Эта работа с помощью методов СД динамики позволила нам исследовать этот эффект количественно. Количественный анализ латентных периодов вегетативной реакции показал, что у оперированных животных помимо усиления вегетативного ответа, выражающегося в замедлении кардиоритма, наблюдается ускорение самого вегетативного ответа. Настоящее исследование также показало, что вегетативная реакция ноцицепции имеет двухфазный характер. Первая фаза – первичный вегетативный ответ – быстрая вегетативная реакция, проявляющаяся кратковременным замедлением сердечного ритма. Вторая фаза – длительное вегетативное последействие. Величина ЛПДР определяет момент начала фазы вегетативного последействия. Указанное последействие связано с восприятием боли и служит необходимым вегетативным обеспечением для реализации активной поведенческой реакции избавления от болевого воздействия.

Используемый нами СД-метод позволил выявить и проанализировать количественные характеристики общей вегетативной реакции ноцицепции: латентный период первичного вегетативного ответа и характеристики последующего вегетативного последействия. Результаты работы свидетельствуют об эффективности и адекватности СД-метода применительно к анализу быстрых перестроечных процессов, примером которых является регуляция сердечного ритма при ноцицептивных стрессорных нагрузках.

Литература

1. *Абрамов Ю.Б. и др.* // ВНМТ.– 2005.– Т.XII, №3-4.– С.55.
2. *Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д.* Центральные механизмы боли.– Л.: Наука, 1976.
3. *Мезенцева Л.В. и др*. // Анн. аритмологии.– 2005.– С.27.
4. *Никенина Е.В. и др.* // Боль.– 2006.– №4.– С.7–10
5. *Abramov Y. B. et al.* // Nerosci. Behav. Physiol.– 2003.– Vol.33 (8).– P.821–826.
6. *Bai-Lin Hao, Wei-Mou Zheng*. Applied Symbolic Dynamic and Chaos. World Scientific, Singapore.– 1997.
7. *Baranovsky R., Zebrowsky. J.* // J.of Electrocardiology.– 2002.– Vol. 35(2).– P. 95–103..
8. *Paxinos G, Watson C.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Sydney.– Academic Press.– 1998.
9. *The European* Communities Council Directives of 24 November.– 1986.– (806/609/EEC)).
10. *Zebrovsky J.J. et al*: // Chaos, Solutions and Fractals.– 2000.– Vol.11.– P.1061–1072..

УДК 661.12

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ «ЦИТАРИН» И ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ «ТАУФОН» ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СЕЛЕНИТОВОЙ КАТАРАКТЫ У КРЫС

Е.Б. АРТЮШКОВА[*], М.П. ГЛАДЧЕНКО[*], Е.Т. ЖИЛЯКОВА[**], В.И. КОЧКАРОВ[**], О.О. НОВИКОВ[**], М.Ю. НОВИКОВА[**], Т.Г. ПОКРОВСКАЯ[*], М.В. ПОКРОВСКИЙ[*]

Помутнение хрусталика – одна из наиболее частых патологий в офтальмологии. В мире насчитывается >20 млн людей, страдающих от слепоты, у ½ из них – катаракта. Слепых вследствие катаракты, по данным разных авторов, насчитывается до 17 млн. и число их ежегодно увеличивается на 2 млн. [4]. Наиболее распространенная возрастная катаракта является не просто обычным проявлением старения организма, а развивается вследствие сочетанного повреждающего воздействия множественных факторов риска эндогенной и экзогенной природы. Изучение катарактогенеза важно для разработки методов профилактики нарушения прозрачности хрусталика и возможности лечения его помутнения, являющегося основной причиной слепоты во всем мире, которую при своевременном лечении можно устранить [1, 5].

Основным методом восстановления зрения при катарактах является микрохирургия, в которой современная офтальмология достигла больших успехов. К достоинствам микрохирургического лечения следует отнести физиологичность зрения после операции, а также отсутствие необходимости ношения толстых очковых или контактных линз. Но несмотря на преимущества микрохирургических методов, их применение способно увеличивать число послеоперационных последствий, особенно при осложненных каратактах. Высокая стоимость оперативного лечения, ограничения и постоперативные осложнения стимулируют развитие терапевтических методов лечения катаракт. Даже за-

[*] Курский ГМУ, 305000, г. Курск, ул. К.Маркса, 3, тел. (4712) 58-00-63
[**] Белгородский ГУ, 308015, г.Белгород, ул.Победы, д.85

держка развития катаракты на 10 лет с помощью консервативных методов лечения способна уменьшить число дорогостоящих экстракций на 50%. Большинство пациентов предпочитает глазные капли или общее лечение самому безопасному и надежному оперативному вмешательству.

Применение терапевтических методов лечения имеет под собой в качестве основы энергетическую концепцию. развития катаракты, по которой комплекс факторов, а именно – эндокринные нарушения, недостаток витаминов и аминокислот, физические и химические воздействия, изменение профиля ферментов, развивающиеся на фоне старения организма, ведут к уменьшению обеспечения энергией хрусталика и предрасположенности к возникновению его помутнений. Существует и теория, в которой развитие катаракты связывают с ростом образования свободных радикалов в сочетании со снижением активности метаболических путей их обезвреживания [1, 5]. Суть же процессов может заключаться в наличии повреждения. Повреждающие агенты могут быть разными: прямое или опосредованное механическое или лучевое воздействие, воспалительная реакция, развивающейся в ответ на терапевтические или на токсические агенты. Все эти особенности необходимо учитывать при назначении антикатарактального лечения, как правило, включающего комплекс лекарственных средств с различным механизмом действия [1, 3].

Цель исследования – сравнительное исследование комбинированных глазных капель «Цитарин» и глазных капель «Тауфон», содержащих в своем составе таурин, на модели селенитовой катаракты. Объектом исследования явились разработанные на базе Белгородского госуниверситета глазные капли «Цитарин». Глазные капли «Цитарин» имеют сложный состав, в качестве действующих компонентов в них входят: 2% раствор таурина, декстран, бензалкония гидрохлорид и витамин B_{12} (цианокобаламин), для сравнения использованы глазные капли «Тауфон», основным компонентом которых является 4% раствор таурина. Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта Белгородского госуниверситета [2].

Материалы и методы. Опыты по изучению фармакологической активности проводили на молодняке беспородных белых крыс, через 12-14 суток после рождения. Эффективность исследуемых препаратов оценивали на модели селенитовой катаракты у крыс. Для моделирования катаракты молодняку крыс вводили подкожно на 13 день после рождения селенит натрия, Na_2SeO_3 (Merck, Германия), растворенный в 0,9% NaCl, в дозе 30 нмоль/г массы тела. Наблюдения проводились на 7 день после инъекции селенита натрия, изучалось состояние хрусталиков методом биомикроскопии с применением фотощелевой лампы с углом 35º и микроскопа СЛ2 с адаптером для цифрового фотоаппарата. Для этого крыс наркотизировали этаминалом натрия в дозе 30 мг/кг, для расширения зрачка применяли смесь 1% р-ра атропина и 10% фенилэфрина гидрохлорида в соотношении 1:1.

Животные были разделены на четыре группы: I группа – контрольная, не получавшая лечения, II группа – леченная глазными каплями «Цитарин». III группа – леченная глазными каплями «Тауфон». Каждая экспериментальная группа животных состояла из десяти особей. Исследуемые препараты вводились в виде инстилляции по 1 капле в конъюнктивальный мешок 3 раза в день, начиная со дня инъекции селенита натрия. Визуальная оценка степени поражения хрусталика глаза производилась при помощи фотощелевой лампы, при этом была принята следующая градация повреждений: 0 степень – прозрачный хрусталик, задний шов хрусталика – узкий с четкими границами; 1 степень – многочисленные субкапсулярные вакуоли, мелкоточечные или в виде щеточки помутнения в области шва; 2 степень – интенсивные помутнения диффузного характера в ядерной зоне, средних и задних корковых слоях; 3 степень – сливные помутнения задних субкапсулярных слоев ядра и коры, передние субкапсулярные слои полупрозрачны; 4 степень – тотальное помутнение хрусталика. В ходе исследования также оценивалась переносимость тканями глаза глазных капель на основании визуальной оценки выраженности гиперемии и отека конъюнктивы век. При этом использовалась следующая градация выраженности раздражающего действия: 0 баллов – гиперемия/отек конъюнктивы век отсутствует; 1 балл – гиперемия/отек конъюнктивы век слабо выражен; 2 балла – гиперемия/отек конъюнктивы век выражен; 3 балла – гиперемия/отек конъюнктивы век резко выражен. Данные подвергались статистической обработке с вычисление ср. значения изучаемого признака по группе и ошибки среднего (M±m). Сравнение между группа принималось значимым при $p<0,05$.

Таблица

Степень повреждения хрусталика глаза крысы при моделировании селенитовой катаракты и применении глазных капель «Цитарин» и «Тауфон» (M±m, n=10)

Номер особи	Контроль (не леченные животные)		Глазные капли «Цитарин», по 1 капле 3 раза в день в каждый глаз		Глазные капли «Тауфон», по 1 капле 3 раза в день в каждый глаз	
	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз
1	4	4	2	1	3	2
2	3	3	3	2	2	2
3	4	3	3	3	2	2
4	3	4	2	2	2	2
5	4	4	3	3	3	3
6	4	4	2	2	3	3
7	4	4	2	2	3	3
8	4	4	2	2	3	3
9	3	4	3	2	2	3
10	4	4	2	3	2	2
Среднее	3,70±0,15	3,80±0,13	2,40±0,16	2,20±0,20	2,50±0,17	2,50±0,17
Среднее по 2 глазам	3,75±0,10#		2,30±0,13*		2,50±0,11*	

Примечание: *- при $p<0,05$ по сравнению с контролем, #- при $p<0,05$ по сравнению с «Тауфоном»

Результаты. К 7-м суткам после инъекции селенита натрия у всех крыс контрольной группы развитие катаракты. При этом наблюдалось выраженное, хорошо видимое помутнение хрусталика, различий между степенью повреждения левого и правого глаза у одного животного практически не отмечалось (табл.).

Применение глазных капель «Цитарин» и «Тауфон» приводит к уменьшению выраженности помутнения хрусталика при моделировании селенитовой катаракты. При сравнении между собой эффекта от применения глазных капель «Цитарин» и глазных капель «Тауфон» статистически значимых различий нет, хотя суммарная степень поражения обоих глаз при применении «Цитарина» – 2,30±0,13 имеет более низкое значение, чем при применении «Тауфона» – 2,50±0,11. При оценке переносимости тканями глаза глазных капель на основании визуальной оценки выраженности гиперемии и отека конъюнктивы век при применении глазных капель «Цитарин» и «Тауфон» видимых признаков раздражающего действия не было ни на одном глазу.

Применение в качестве терапевтического средства для лечения катаракты глазных капель «Цитарин» на модели селенитовой катаракты оказалось не менее эффективным, чем применение глазных капель «Тауфон» несмотря на вдвое меньшую концентрацию таурина – 2% раствор в глазных каплях «Цитарин» против 4% раствора в глазных каплях «Тауфон». В первую очередь мы связываем данный эффект с комбинированным воздействием таурина и витамина B_{12} в составе «Цитарина», что оказывает комплексное воздействие на характер повреждений наблюдаемых при селенитовой катаракте. Наличие в составе глазных капель «Цитарин» антисептика – бензалкония хлорида позволяет применять эти глазные капли и при риске развития инфекционного поражения при повреждениях глаза, которые также могут спровоцировать и развитие катаракты. Фармакологические эффекты витамина B_{12}, при местном применении, способствующем устранению последствий гематом, расширяет спектр применения.

Выводы. Разработанные на базе Белгородского государственного университета глазные капли «Цитарин» уменьшают степень развития селенитовой катаракты; действие глазных капель «Цитарин» в первую очередь обусловлено комбинированным составом, в который помимо таурина входят витамин B_{12}, декстран и бензалкония хлорид, что позволило без уменьшения эффективности в отношении терапевтического эффекта при моделировании катаракты расширить область возможного их применения; учитывая, что таурин широко применяется при лечении открытоугольной глаукомы, а, в свою очередь, катаракта из-за длительности и частоты инстилляций может явиться следствием противоглаукомной терапии, разработанные глазные капли «Цитарин» возможно использовать в лечении глаукомы, обеспечивая при этом профилактику катаракты.

Литература

1.*Витамины* и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий / Под ред. О.А. Громова, А.С. Памазовой.– М., 2003.

2.*Пат. 2005105159/15* Россия. Глазные капли «Цитарин» репаративного и антиглаукомного действия / Жилякова Е.Т и др. // Опубл. 20.03.2007.

3.*Ярцев Г.И. и др.* Таурин (фармакологические и противолучевые свойства).– М., 1975.

4.*Gillies M. et al.* // Arch. Ophthal.– 1998.– Vol.16, №1.–P. 90.

5.*Leske M. et al.* // Ophthalmol. 1999.–Vol. 106, N 1.– P. 35.

УДК: 616.36-005.4:616.34-005.4]-092.9:615.03

ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И КИШЕЧНИКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Л. АЛЬЯНОВ, А.Б. ГОРПИНИЧ, А.Н. МАТЮХИН, И.Л. ПРИВАЛОВА, А.П. СИМОНЕНКОВ*

Тканевая гипоксия ведёт к дисфункции жизненно важных органов, моно- и полиорганной недостаточности и к смерти организма. Изучение патогенеза тканевой гипоксии и разработка новых методов её коррекции являются одной из фундаментальных и актуальных проблем биологии и медицины. Понимание патогенеза тканевой гипоксии и разработка новых эффективных методов её профилактики и лечения, позволяют улучшить результаты лечения различных заболеваний [8].

Цель – анализ коррекции серотонина адипинатом (СА) ишемического поражения печени и кишечника в эксперименте.

Известnf способностm серотонина повышать скорость кровотока, насыщение тканей кислородом, корригировать нарушенную функцию гладкой мускулатуры и тканевую гипоксию [8, 9]. Ишемическое поражение гепатоцитов при резекции печени, в условиях временного её выключения из кровообращения, путём пережатия печёночно-двенадцатиперстной связки (ПДС), является одним из ведущих факторов в механизме возникновения смертельных осложнений [1, 5]. Изучение коррекции ишемического поражения печени при её обескровливании выполнены на 10 беспородных собаках. У 6 особей пережатие ПДС на 30 минут сочеталось с введением СА по методике (патент РФ на изобретение №2134576). Перед и после пережатия ПДС в/в вводили 5 мг 1% раствора СА на 20 мл физраствора NaCl.

У 4 животных (контроль) пережатие ПДС на 30 минут не дополнялось введением лекарства. Животные выводились из опыта после 1-х суток. Материал для морфологического исследования брали из печени и обрабатывали по методике: гематоксилин и эозин. Это свидетельствует о том, что в контрольной группе животных (пережатие ПДС на 30 мин, без введения СА) при морфологическом исследовании печени определялась зернистая дистрофия, вакуольная дистрофия и коагуляционный некроз гепатоцитов с рексисом и лизисом ядер во всех зонах. В дистрофичных гепатоцитах цитоплазма была представлена оксифильными хлопьевидными массами, ядра увеличены, с резко просветлённым матриксом и маргинацией хроматина. Архитектоника паренхимы полностью нарушена. В группе животных, где пережатие ПДС на 30 мин сочеталось с введением СА, при морфологическом исследовании видимых нарушений структуры паренхимы и микроструктуры гепатоцитов не отмечено. Этот способ коррекции ишемического поражения печени при обескровливании позволяет продлить безопасные сроки окклюзии ПДС и предупредить массивные кровотечения при операции на печени.

Несмотря на значительные достижения хирургии, и интенсивной терапии, результаты лечения острой кишечной непроходимости (ОКН) нельзя признать удовлетворительными. Среди часто встречающихся острых хирургических заболеваний органов брюшной полости ОКН сопровождается летальностью, достигающей 15-25% [3, 7]. ОКН идет с ишемией, гипоксией и парезом кишечника. При этом вначале развиваются некробиотические процессы в стенке кишки, а затем тотальный некроз вовлечённого в патологический процесс участка, с последующей её перфорацией и развитием перитонита. Интраоперационное определение жизнеспособности кишки является сложной задачей для хирурга. Сохраняются визуальные критерии оценки жизнеспособности: восстановление нормального цвета её стенки, пульсация питающих её сосудов, появление перистальтики.

Для коррекции ишемии кишки, после устранения оперативным путём причины непроходимости, используются способы, улучшающие микроциркуляторные и биоэнергетические процессы в кишечной стенке, путём постановки в брыжейку кишки микроирригатора, через который интраоперационно и в послеоперационном периоде вводятся лекарственные смеси [2]. Также проводится комплексная корригирующая терапия, направленная на борьбу с гемодинамическими и, особенно, микроциркуляторными расстройствами [6]. Исследование влияния СА на ишемические изменения тонкой кишки при ОКН для возможности определения ее жизнеспособности, коррекции ишемического поражения и предупреждения осложнений в послеоперационном периоде (некроз, перфорация, перитонит) выполнено на 57 половозрелых беспородных кошках, массой 2-3 кг. Для изучения возможности определения жизнеспособности кишечника при ОКН экспериментальному животному (кошке) под хлоралозным наркозом (0,08 г/кг) выполняли лапаротомию. Моделировали ОКН путём перевязки тонкой кишки матерчатыми полосами в двух местах, при расстоянии в 3-4 см между ними [10]. Спустя 1(3) часа срезали матерчатые полосы, сдавливающие участок кишки и выполняли электроэнтерографию, которую проводили с помощью электроэнцефалографа «Биоскрипт-1» (BST-1) с дополнительными фильтрами для регистрации низкочастотных биопотенциалов ЖКТ. Затем в/в медленно вводили 0,1-0,2 мг/кг массы тела (1% раствора) СА, растворённого в 5,0 мл физраствора и в той же дозе вводили в брыжейку поражённой кишки. Повторяли электроэнтерографию (15 кошек).

Морфологические изменения кишечной стенки после ее ишемии в течение 1, 2 и 3 часов, а также влияние СА на ишемические изменения тонкой кишки при экспериментальной ОКН изучено у 42 особей. В это же время было выполнено термометрическое исследование, которое проводилось с помощью медицинского электронного термометра МТ 3001 (Microlife). Измерение температуры выполнялось три раза: до моделирования экспериментальной непроходимости, перед устранением ОКН и через 1 час после её устранения. Длительность ОКН (час) см. в табл. 1.

Таблица 1

Распределение животных в зависимости от длительности ОКН

n	Группа животных	Длительность ОКН (час)		
		1	2	3
21	Контрольная (без введения СА)	7	6	8
21	Основная (с введением СА)	7	6	8

После устранения ОКН, экспериментально особи (кошке) в/в вводили 0,1-0,2 мг/кг массы тела 1% раствора СА, а затем, в той же дозе, лекарственный препарат вводили в брыжейку поражённой кишки. Материалом для морфологического исследования являлся участок ишемизированной кишки, который фиксировали в 10% растворе формалина, дегидротировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Морфологические изменения исследовали на срезах толщиной 5-6 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Гистологическую картину оценивали с помощью светового микроскопа «Ломо Микмед-2».

Проведенные нами исследования позволили разработать новый способ определения жизнеспособности тонкой кишки при острой кишечной непроходимости (удостоверение на рационализаторское предложение № 1747-07 от 02.02.07г., выданное Курским ГМУ). Ответная реакция на введение СА в виде увеличения амплитуды электроэнтерографической кривой $\leq 20\%$ будет указывать на необратимость изменений поражённой кишки, что подтверждается морфологическими исследованиями.

Таблица 2

Результаты электроэнтерографического исследования кишки при ОКН

n	Длительность ОКН (час)	А (mv) после устранения ОКН	А (mv) после введения серотонина адипината	Изменения амплитуды(%)
7	1	2,2 ± 0,12	4,1 ± 0,16	86 (p<0,001)
8	3	1,0 ± 0,05	1,2 ± 0,04	20 (p<0,02)

* 302038 г.Орёл, ул. Металлургов 27, кв. 160, Мединститут Орловского ГУ, Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, Курский ГМУ

Таблица 3

Данные термометрии кишки при ОКН

Длит-ть ОКН час)	Контрольная группа (без введения серотонина)			Основная группа (с введением серотонина)		
	1-ое измерение	2-ое измерение	3-ое измерение	1-ое измерение	2-ое измерение	3-ое измерение
1	35,6±0,05	34,5±0,06	34,8±0,05	35,6±0,06	34,5±0,07	35,2±0,07*
2	35,6±0,07	34,1±0,07	34,3±0,08	35,7±0,05	34,1±0,08	34,6±0,08**
3	35,5±0,04	33,2±0,09	33,3±0,1	35,6±0,06	33,3±0,08	33,7±0,09***

Примечание. * – p<0,01, ** – p<0,05, *** – p<0,02 между показателями в контрольной и основной группах в 3-м измерении.

Заключение морфологического исследования (табл. 2) после устранения ОКН через 1 час говорит о том, что в слизистой оболочке имеется паретическое расширение капилляров, их полнокровие, умеренное присутствие в криптах и ворсинах полиморфно-клеточных лейкоцитов. В подслизистой основе – явления отёка. В мышечной оболочке отмечается полнокровие капилляров. Между циркулярным и продольным слоями, в просвете сосудов, кровь с краевым стоянием нейтрофильных лейкоцитов. При морфологическом исследовании через 2 часа после устранения ОКН выявлено, что в слизистой оболочке определяется паретическое расширение капилляров с имбибицией окружающей сосуды ткани эритроцитами, в ворсинах большое количество нейтрофильных лейкоцитов. В подслизистой оболочке – умеренно выраженные явления отёка. В гладкомышечной оболочке выявляются очаговые и диффузные диапедезные кровоизлияния, в расширенных сосудах – краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов с выходом их за пределы сосудистой стенки с образованием очаговых лейкоцитарных воспалительных инфильтратов. Определяется зернистая дистрофия гладких миоцитов. Эти изменения соответствуют стадии острых расстройств внутристеночной кишечной гемоциркуляции [4]. Морфологическое заключение после устранения ОКН через 3 часа говорит – в слизистой оболочке определяется паретическое расширение капилляров, в ворсинах – большое число нейтрофильных лейкоцитов, отмечается апикальный некроз (деструктивные изменения) ворсин. В сосудах подслизистой оболочки – лейкоцитарные стазы, явления очагового отёка, кровоизлияния. В гладкомышечной оболочке – полнокровие сосудов, очаговые кровоизлияния. Вены брыжейки расширены, в просвете их большое количество нейтрофильных сегментоядерных лейкоцитов с периваскулярной инфильтрацией. В жировой ткани брыжейки – отёк, очаговые кровоизлияния. Определяется зернистая и гидропическая дистрофия гладких миоцитов. Ответная реакция на введение СА в виде роста амплитуды электроэнтерографической кривой ≤20% указывает на необратимость изменений поражённой кишки, что подтверждается морфологически (срок ишемии кишки – 3 часа).

Также разработан способ коррекции ишемического поражения кишки при ОКН (патент РФ на изобретение №2314100), позволяющий обеспечить наибольшую эффективность коррекции ишемического поражения кишечника при ОКН путём сочетания в/в и внутрибрыжеечного введения СА для уменьшения патологических изменений кишки за счёт устранения гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла, улучшения микроциркуляции и устранения тканевой гипоксии. Дополнительное) введение СА в брыжейку поражённой кишки будет увеличивать уровень СА в патологически изменённых тканях и усиливать эффект системного введения этого лекарственного препарата.

В группе животных, где устранение ОКН сочеталось с введением СА по предложенной нами методике, при морфологическом исследовании стенки тонкой кишки через 1 час ишемии, выявлено, что в капиллярах слизистой и подслизистой оболочек присутствует небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов. Подслизистая оболочка без признаков отёка. Слои мышечной и серозной оболочек – без особенностей. Заключение морфологического исследования после устранения ОКН через 2 часа на фоне введения СА, говорит о том, что в слизистой и подслизистой оболочках определяется слабовыраженный отёк, в области крипт – полнокровные капилляры без кровоизлияний в окружающие сосуды ткани, в мышечной оболочке, в просвете сосудов, умеренное количество нейтрофильных лейкоцитов в виде краевого стояния, без выхода их за пределы сосудистой стенки. Деструктивных изменений не выявлено. Морфологическое заключение после устранения ОКН через 3 часа, на фоне введения СА: ворсины слизистой оболочки с очаговым паретическим расширением капилляров, между криптами – мелкоочаговые диапедезные кровоизлияния. Подслизистая оболочка с явлениями отёка, в венулах – скопления нейтрофильных лейкоцитов. В просвете капилляров мышечной оболочки – краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов без проникновения в периваскулярное пространство. Вены брыжейки расширены, вдоль интимы – очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов с началом выхода за пределы сосудистой стенки. Деструктивных изменений нет.

При этом (табл. 3) отмечено снижение температуры в зависимости от сроков возникновения ОКН, наиболее выраженное – при ишемии кишечника в течение 3-х часов, что говорит о расстройствах внутристеночной кишечной гемоциркуляции. При введении СА после устранения 1-, 2-, 3-часовой экспериментальной ОКН, выявлен достоверный рост температуры исследуемого участка кишки. Эти изменения являются проявлением устранения гладкомышечной недостаточности, нормализации тонуса сосудов микроциркуляторного русла и улучшения микроциркуляции. Предложенный нами способ коррекции ишемического поражения кишечника при ОКН позволяет обеспечить ю эффективность коррекции ишемического поражения кишечника путём сочетания в/в и внутрибрыжеечного введения СА для уменьшения патологических изменений за счёт устранения гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла, улучшения микроциркуляции и уменьшения тканевой гипоксии.

Литература

1. *Антопольская Е.В*. Коррекция ишемии печени при её резекции в условиях обескровливания: Автореф. дис…. канд. мед. наук.– Харьков, 1988.– 21 с.
2. *Атаев С.Д., Абдуллаев М.Р.* // Вест. хирургии им. И.И. Грекова.– 1993.– Т. 150, № 3-4.– С. 32-34.
3. *Ерюхин И.А. и др.* Кишечная непроходимость.– СПб.: «ПИТЕР», 1999.– 448 с.
4. *Затолокин В.Д. и др.* // Акт. вопр. хир. гастроэнтерол.: Тез. докл.– Курск, 1989.– С.79–81.
5. *Зайцев В.Т. и др.* // Клин. хир.–1990.– № 1.– С. 23–25.
6. *Кригер А.Г. и др.* // Хир.– 2001.– № 7.– С. 25–29.
7. *Рыбачков В.В. и др.* // Вест. хир. им. И.И. Грекова.– 2005.– Т. 164, № 1.– С. 25–28.
8. *Симоненков А.П. и др.* // Вестник РАМН.– 2004.– № 1.– С.46–48.
9. *Фёдоров В.Д., Симоненков А.П.* // Вест. хир. им. И.И. Грекова.– 1998.– Т. 157, № 3.– С.15–19.
10. *Шалимов С.А. и др.* Руководство по экспериментальной хирургии.– М.: Медицина, 1989.– 272 с.

УДК 615.83

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

А.Н. ВОЛОБУЕВ, А.И. СИРОТА*

Электростимуляция возбудимых тканей широко применяется для лечебных и диагностических целей. При этом, возбудимая биоткань доводится до раздражения внешним источником напряжения, т.е. напряжение электростимуляции должно превышать *критический уровень деполяризации* (КУД) биоткани. При электростимуляции применяют импульсный и переменный токи низкой (НЧ) или низкочастотной части спектра звуковой (ЗЧ) частоты, причем модулированные по амплитуде. Электрическое раздражение ведется с помощью электродов, наложенных на тело пациента. В основе действия электрического тока или поля $\vec{E}$ на ткани организма при электростимуляции лежит изменение поляризации клеточных мембран при движении ионов в цитоплазме и межклеточном пространстве, изменение заряда на мембранах клеток вплоть до их возбуждения. При этом на мембране клетки возникают области гиперполяризации, где потенциал увеличен, и деполяризации, что приводит клетку в возбуждение, рис. 1.

* 443099, Самара, Чапаевская, 89, Самарский ГМУ, каф. медицинской и биологической физики, тел.:(846)3360320

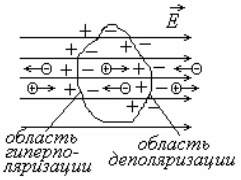


Рис. 1. Действие электрического поля напряженностью *E* на движение ионов в клетках и поляризацию клеточных мембран

Впервые электростимуляция нервов и мышц лягушки была применена итальянским физиологом Л. Гальвани, с чего и началась развиваться электробиология. Исследованием возбудимости биоткани *S* под действием электрического тока на мышцы занимался немецкий ученый Дюбуа-Реймон, который ввел понятие пороговой силы тока. Пороговая сила тока i_n – это минимальная сила тока, заставляющая мышцу сокращаться. Элементарным фактором воздействия на возбудимую ткань при электростимуляции является импульс электрического тока *i*, рис. 2а. Раздражающее действие одиночного импульса на мышцу зависит от ряда параметров импульса: крутизны фронта $\mathrm{tg}\alpha$; длительности импульса t_u и амплитуды импульса i_A. Значение при электростимуляции имеет период следования импульсов *T*. В процессе электростимуляции биоткани установлен ряд эмпирических законов [1, 2]. Рассмотрим два закона электростимуляции: Вейсса – Лапика и Дюбуа-Реймона. Эти законы установлены для разных длительностей и форм импульсов: первый – для коротких, несколько мс прямоугольных импульсов, рис. 2б, а второй – для длительных, сотни мс треугольных импульсов, рис. 2в (временные оценки импульсов указаны для поперечно-полосатых мышц теплокровных). Несмотря на это биофизическая основа обоих законов одинакова, поэтому иногда их графически изображают как единое целое [2]. Закон, отражающий зависимость порогового значения тока i_n от длительности прямоугольного ($\alpha = 90^0$) электрического импульса t_u , закон Вейсса – Лапика, один из немногих электрофизиологических законов, подтвержденных экспериментами [3, 4].

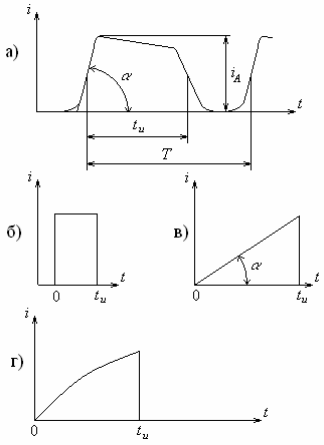


Рис. 2. Параметры импульса электрического тока, оказывающие раздражающее действие на возбудимую биоткань: крутизна фронта импульса $\mathrm{tg}\alpha$; длительность импульса t_u; амплитуда импульса i_A; период следования импульсов *T*. Показаны различные применяемые формы импульсов: а – общая форма, б – прямоугольный импульс, в – треугольный импульс, г – экспоненциальный импульс.

На рис. 3 показана зависимость «сила – длительность». По оси ординат отложена пороговая сила тока в относительных единицах (относительно реобазы *R*) для широкого класса возбудимых тканей, а по оси абсцисс – длительность импульса.

Масштаб времени различен для разных объектов исследования. Закон Вейсса – Лапика, аппроксимируется в виде:

$$i_n = \frac{a}{t_u} + R \ , \qquad (1)$$

где t_u – длительность импульса, *a* и *R* – постоянные величины.

Длительные импульсы или постоянный ток оказывают наибольшее раздражающее действие. При этом значение порогового тока минимально и равно $i_n = R$. Величина *R* называется реобазой. Длительность импульса, при которой пороговый ток равен удвоенной реобазе, называется хронаксией ($t_u = t_{chr}$). Следовательно, постоянная $a = t_{chr}R$. Хронаксия и реобаза характеризуют функциональное состояние возбудимой ткани и являются диагностическими показателями в неврологии. Рассмотрим биофизическую суть закона Вейсса – Лапика. Для возбуждения мембраны внешний электрический ток $i_{вн}$ должен перенести к мембране количество заряда Δq, необходимое для снижения потенциала на мембране до КУД рис. 4. Т.к. перенос ионов к мембране рассматривается до момента ее возбуждения, сначала считаем, что все ионные каналы мембраны закрыты.

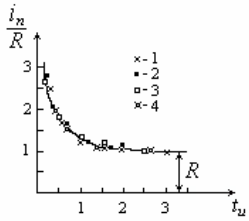


Рис. 3. Зависимость относительной пороговой силы тока (относительно реобазы *R*) от времени прямоугольного импульса t_u для 1 – мышцы лягушки, 2 – мышцы моллюска, 3 – желудка лягушки, 4 – водоросли спирогиры. Масштаб времени: 1 – 1 мс, 2 – 50 мс, 3 – 2 с, 4 – 20 с.

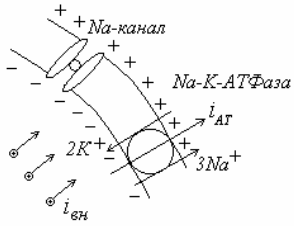


Рис. 4. Схема движения ионов в клетке при электростимуляции для объяснения законов Дюбуа-Реймона и Вейсса – Лапика.

В клеточной мембране непрерывно функционирует система активного транспорта, поддерживающая постоянство градиентов концентраций ионов на мембране. Эта система является концентрационно- и потенциалзависимой, т.к. рост концентрации ионов Na^+ в примембранном слое цитоплазмы увеличивает скорость укомплектования транспортных АТФ-аз тремя ионами Na^+, а уменьшение потенциала на мембране облегчает вынос положительного заряда из клетки. Поэтому часть заряда Δq_{AT}, перенесенного к мембране внешним электрическим импульсом будет вынесена из клетки за счет усиления активного транспорта, т.е. работы транспортных АТФ-аз. Общее количество заряда, доставленное к мембране для снижения потенциала на ней до КУД:

$$\Delta q = \Delta q_{кр} + \Delta q_{AT} \ , \qquad (2)$$

где $\Delta q_{кр}$ – количество заряда для снижения потенциала на мембране до КУД без учета усиления активного ионного транспорта. Разделим это равенство на длительность импульса $\Delta t = t_u$. Раз $i_n = \frac{\Delta q}{\Delta t}$ – пороговый ток, а $i_{AT\,max} = \frac{\Delta q_{AT}}{t_u}$ – максимальное усиление тока через мембрану за счет работы АТФ-аз, найдем:

$$i_n = \frac{\Delta q_{кр}}{t_u} + i_{AT\,max} \ . \qquad (3)$$

Таким образом, зависимость порогового тока от времени прямоугольного импульса носит гиперболический характер.

Сравнивая полученную формулу с формулой закона Вейсса – Лапика (1), находим, что постоянная *a* в законе Вейсса – Лапика равна количеству заряда $\Delta q_{кр}$, нужному для снижения потенциала на мембране до КУД, а реобаза *R* равна максимально возможному усилению тока за счет работы *АТФаз* - $i_{AT\max}$, т.е. характеризует функциональные способности транспортных АТФ-аз.

Биофизические основы закона Дюбуа-Реймона, который выяснил, что возбудимость биоткани увеличивается с ростом скорости нарастания силы тока. На рис. 5 показано, как изменяется пороговая сила тока от времени *t* в зависимости от скорости нарастания тока через биоткань [2, 4]. Точки со стрелкой отражают величину порогового тока i_n и момент возбуждения биоткани. При медленном нарастания тока через мышцу возбуждение не возникает (прямая 1), т.к. мышца привыкает к его действию.

Это явление называется аккомодацией. Способность мышцы к аккомодации зависит от ее функционального состояния. При патологическом состоянии мышцы она изменяется.

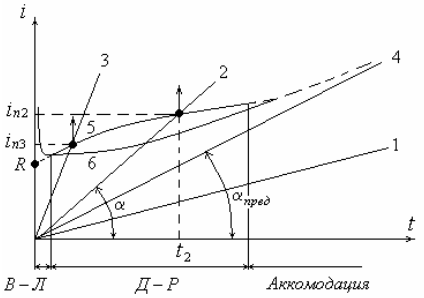


Рис. 5. Изменение пороговой силы тока от времени *t* в зависимости от скорости нарастания внешнего тока через биоткань. Прямая 1 – ткань не возбуждается; 2, 3 – ткань возбуждается; 4 – граничная прямая аккомодации, 5 – пороговый ток для треугольного импульса, 6 – пороговый ток для экспоненциального импульса. В – Л – область действия закона Вейсса – Лапика; Д – Р – область действия закона Дюбуа-Реймона.

Чем быстрее нарастает ток (прямые 2 и 3), тем меньше времени проходит до возбуждения и наоборот, т.е. $i_n \sim \frac{1}{\mathrm{tg}\alpha}$. Под возбудимостью биоткани обычно имеют в виду величину, обратную пороговому току [2], $S \sim \frac{1}{i_n}$. Следовательно:

$$S \sim \mathrm{tg}\alpha = \frac{di}{dt}. \qquad (4)$$

Биофизическое объяснение закона Дюбуа-Реймона состоит в следующем. Общее количество заряда, которое должно быть доставлено к мембране для снижения потенциала на ней до КУД можно представить в виде (2). Внешний ток в опытах Дюбуа – Реймона нарастает линейно по закону $i = \mathrm{tg}\alpha \cdot t$, рис. 5. Для примера рассматриваем нарастание тока по линии 2. Время нарастания тока, время импульса, $t_u = t_2$ до величины тока $i = i_{n2}$. Количество заряда, необходимое для снижения потенциала на мембране до КУД без учета усиления активного ионного транспорта, переносимое этим током к мембране равно площади под прямой 2, т.е. $Дq_{кр} = \frac{1}{2} i t_u = \frac{1}{2} \mathrm{tg}\alpha \cdot t_u^2$.

Длительности времен, рассматриваемые в законе Дюбуа-Реймона таковы, что активный ток через мембрану успевает стать максимально возможным и равным реобазе *R*. Поэтому величину заряда, выносимого из клетки транспортными АТФ-азами за время t_u, найдем по формуле $Дq_{AT} = R t_u$. Количество заряда, которое должно быть доставлено внешним током к мембране для снижения потенциала на ней до КУД в соответствии с (2) равно:

$$Дq = \frac{1}{2} \mathrm{tg}\alpha \cdot t_u^2 + R t_u. \qquad (5)$$

Так как время $t_u = Дt$ – это время прошедшее до возбуждения мембраны клетки, т.е. до достижения внешним током значения порогового тока $i = i_n$, то поделив обе части предыдущего равенства на t_u и учитывая, что $i_n = \frac{Дq}{Дt}$, найдем:

$$i_n = \frac{1}{2} \mathrm{tg}\alpha \cdot t_u + R. \qquad (6)$$

Полученное уравнение не является уравнением прямой линии, т.к. угол α зависит от времени импульса t_u.

На рис. 5 в соответствии с найденным уравнением показан график – линия 5, соединяющий точки возбуждения клетки. При этом пороговый ток при мгновенном нарастании внешнего тока обозначен *R*. Такой внешний ток соответствует прямоугольным импульсам и равен реобазе. Его действие на биоткань было проанализировано ранее. По мере переноса положительных ионов изнутри клетки к мембране внешним током $i_{вн}$ потенциал на мембране начинает падать. Начинают открываться наиболее чувствительные натриевые ионные каналы, рис. 4. Дело в том, что чувствительность натриевых ионных каналов к изменению потенциала на мембране отличается друг от друга. По мере падения потенциала на мембране количество открывшихся каналов увеличивается, что, в конечном счете, при достижении КУД должно было бы привести к возбуждению клетки. Но в связи с тем, что внешний ток нарастает не мгновенно, а время жизни натриевого канала в открытом состоянии очень мало $\tau \sim 1$ *мс*, одновременно, во время снижения потенциала на мембране, идет процесс закрытия (инактивации) уже открывшихся ионных каналов. При медленном нарастании тока (прямая 4 с углом наклона $\alpha_{пред}$ на рис. 5) большинство открывшихся ионных каналов успевают инактивироваться, т.е. вновь закрыться. Поэтому возбуждение клетки не возникает. В этом заключается биофизическая суть аккомодации биоткани для треугольных импульсов. Участок линии 5 при аккомодации ткани показан пунктиром.

Уравнение (6) показывает, что наклон кривой 5 равен половине наклона прямой 2. Следовательно:

$$\frac{di_n}{dt_u} = \frac{1}{2} \frac{i_n}{t_u}. \qquad (7)$$

Данному уравнению удовлетворяет функция:

$$i_n = k\sqrt{t_u}, \qquad (8)$$

где *k* – постоянная величина.

Учитывая условие: при t_u близком к 0, $i_n = R$, формулы (6), (7) и (8) можно записать в виде:

$$\frac{i_n}{R} = \frac{k}{R}\sqrt{t_u} + 1, \qquad (9)$$

Таким образом, при средних скоростях нарастания внешнего тока, при которых активный ток *АТФаз* уже становиться максимальным и равным реобазе *R*, но полная инактивация ионных каналов еще не наступила, зависимость порогового тока от времени нарастания внешнего тока носит параболический характер, кривая 5 на рис. 5. Этот вывод совпадает с результатами экспериментов [5]. Линия 5 часто называется кривой аккомодации [5]. Представленная на рис. 5 кривая аккомодации 5 типична для нормы нервно-мышечной системы человека и теплокровных животных в случае треугольных стимулирующих импульсов. Линейная зависимость кривой аккомодации от времени наблюдается, например, для периферической нервной системы амфибий. Выпуклый ход кривой аккомодации по отношению к оси времени наблюдается при нарушениях нормального функционирования биоткани и связан с постепенным отказом ткани от ответа на раздражение. Обычно парабола (кривая 5 на рис. 5) заменяется ломаной кривой с прямолинейными участками [5], расположенными под различными углами к оси времени $\frac{i_n}{R} = \frac{t_u}{\lambda} + 1$, где λ – константа аккомодации на данном участке. Несложно видеть, что величина $\frac{k}{R} = \frac{\sqrt{t_u}}{\lambda}$. В начальной части кривой аккомодации для периферической нервно–мышечной системы теплокровных величина $\lambda = 20 - 60\,мс$, причем константа аккомодации для разгибателей примерно на 50% больше, чем для сгибателей. Например, для мышцы m. brachial. int. верхней конечности человека константа аккомодации $\lambda = 25{,}5\,мс$ [5]. Следовательно, для треугольного импульса длительностью t_u = 100 *мс* величина $k/R \approx 0{,}4\,мс^{-1/2}$. В действительности кривая аккомодации не может достигнуть значения реобазы *R* при *t* = 0. Это связано с тем, что при малых временах импульса, когда скорость нарастания тока очень велика $\mathrm{tg}\alpha \to 90^{o}$, начинает действовать закон Вейсса – Лапика для прямоугольного импульса. Пороговый ток возрастает [2]. На кривой 5, рис. 5, в норме можно выделить три области. Для очень коротких импульсов, несколько миллисекунд, область закона Вейсса – Лапика, где кривая 5 имеет гиперболический характер, при этом физиологическое различие между прямоугольными и треугольными импульсами несущественно. Для более длинных сотни миллисекунд треугольных импульсов – область закона Дюбуа-Реймона, где кривая аккомодации 5 в норме носит параболический характер выпуклостью вверх. Область аккомодации, где кривая 5 переходит в линейную зависимость. Форма кривой аккомодации зависит от двух факторов: формы стимулирующего импульса и функционального состояния биоткани. Часто для изучения аккомодационных свойств биоткани используют электрические токи, нарастающие по экспоненте с вертикальным задним фронтом, рис. 2г, [5]. Это связано с большей простотой получения таких импульсов. Электрический импульс треугольной формы с вертикальным задним фронтом, рис. 2в, переносит изнутри клетки к мембране ровно в половину меньше заряда, чем прямоугольный импульс, рис. 2б. Прямо-

угольный же импульс переносит к мембране максимально возможное количество заряда. Для треугольного импульса кривая аккомодации 5 в области закона Дюбуа – Реймона имеет параболическую форму выпуклостью вверх относительно оси времени, рис. 5. Для прямоугольного импульса кривая имеет гиперболическую форму выпуклостью вниз, рис. 3. Естественно предположить, что для стимулирующего импульса экспоненциальной формы, рис. 2г, который переносит меньше заряда, чем прямоугольный импульс, но больше чем треугольный, форма кривой аккомодации будет также иметь промежуточный вид.

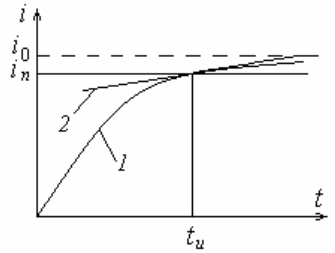


Рис. 6. К расчету кривой аккомодации для экспоненциального стимулирующего импульса. 1 – экспоненциальный импульсный ток; 2 – кривая аккомодации.

Найдем вид кривой аккомодации для экспоненциального импульса, рис. 6, кривая 1. Форму импульса зададим в виде:

$$i = i_0\left(1 - e^{-\alpha t}\right), \tag{10}$$

где i_0 и α – параметры импульса. Заряд, перенесенный внешним током к мембране за время импульса t_u, необходимый для ее возбуждения найдем по формуле (2):

$$\Delta q = \int_0^{t_u} i dt + R t_u = \left(i_0 + R\right)t_u + \frac{i_0}{\alpha}\left(e^{-\alpha t_u} - 1\right). \tag{11}$$

Пороговое значение импульсного тока равно:

$$i_n = \frac{\Delta q}{\Delta t} = i_0 + R + \frac{i_0\left(e^{-\alpha t_u} - 1\right)}{\alpha t_u}, \tag{12}$$

где, как и прежде принято $t_u = Дt$.

Наклон кривой аккомодации 2, рис. 6, к оси t определим:

$$\frac{di_n}{dt_u} = -\frac{i_0\left(e^{-\alpha t_u} - 1\right)}{\alpha t_u^2} - \frac{i_0 e^{-\alpha t_u}}{t_u} = \frac{i_n}{\alpha t_u^2} - \frac{i_0 e^{-\alpha t_u}}{t_u}. \tag{13}$$

В (13) использована формула (14), следующая из (10):

$$i_n = i_0\left(1 - e^{-\alpha t_u}\right). \tag{14}$$

Исключая из системы (13), (14) время импульса t_u, имеем:

$$\frac{di_n}{dt_u} = -\frac{i_n}{t_u \ln\left(1 - \frac{i_n}{i_0}\right)} - \frac{i_0}{t_u}\left(1 - \frac{i_n}{i_0}\right). \tag{15}$$

Решение дифференциального уравнения (15) возможно только численно.

Если провести разложение функции $\ln\left(1 - \frac{i_n}{i_0}\right) \approx -\frac{i_n}{i_0}$ с точностью до первой степени малого параметра, то результат решения уравнения (15) представляет собой прямую линию $i_n = kt_u$, где k – постоянная величина. Или с учетом активного транспорта $i_n = kt_u + R$. Полученная формула является слишком грубым приближением формы кривой аккомодации.

Поэтому разложим $\ln\left(1 - \frac{i_n}{i_0}\right) \approx -\frac{i_n}{i_0} - \frac{1}{2}\left(\frac{i_n}{i_0}\right)^2$ с точностью до второй степени малого параметра.

Анализ, связанный с интегрированием (15), показывает, что в при данном приближении в области закона Дюбуа–Реймона пороговый ток зависит от времени импульса t_u по закону:

$$\frac{i_n}{R} = \frac{k}{R} t_u^{\frac{3}{2}} + 1. \tag{16}$$

Кривая аккомодации 6 в этой области для экспоненциального импульса и нормального состояния биоткани имеет выпуклость вниз относительно оси времени (рис. 5). Форма аккомодационной кривой в [2] для треугольного импульса, аналогичная кривой 6 на рис. 5, определяется стимулирующими импульсами с экспоненциальным передним фронтом (рис. 2г). Иногда рассматривается аккомодация для прямоугольных импульсов – исчезновение зависимости эффекта возбуждения от длительности импульса величиной в одну реобазу [2], связанной с насыщением транспортных возможностей клеточных АТФ-аз в мембранах.

Заключение. Проведенный анализ электробиологических законов Дюбуа-Реймона и Вейсса – Лапика показывают, что они имеют строгое биофизическое обоснование. Измеряя реобазу и хронаксию для различных биотканей, а также находя параметры аккомодации, рис. 5, при нарастании тока через биоткань, можно судить о функциональном состоянии транспортных АТФ-аз и ионных каналов в мембранах клеток. Форма кривой аккомодации, рис. 5, в области закона Дюбуа-Реймона определяется видом стимулирующего импульса и функциональным состоянием ткани. Явление аккомодации биоткани к действию импульсного тока с нарастающим передним фронтом связано с инактивацией ионных каналов для медленно нарастающего импульсного тока.

Литература

1. *Самойлов В.О.* Медицинская биофизика.– СПб.: СпецЛит.– 2004.– С. 287–298.
2. *Пономаренко Г.Н.* Электромагнитотерапия и светолечение. – С.-Пб.: «Мир и семья».– 1995.– С.83
3. *Гинецинский А.Г., Лебединский А.В.* Основы физиологии человека и животных.– М.: Медгиз. – 1947.
4. *Беркинблит М.Б., Глаголева Е.Г.* Электричество в живых организмах.– М.: Наука.– 1988.– С. 40.
5. *Березина М.П и др.* Большой практикум по физиологии человека и животных / Под ред. Л.Л. Васильева, И.А. Ветюкова.– М.: Высшая школа. – 1961.– С. 375, 379, 382.

BIOPHYSICAL PRINCIPLES OF ELECTROSTIMULATION

A.N.VOLOBUEV, A.I. SIROTA

Summary

Biophysical mechanisms of action of pulse currents are considered during electrostimulation. The generality of bases of laws Weiss – Lapicque and Dubua-Reymon is marked. Influence of stimulating pulses of the various form (rectangular, triangular, exponential) on a tissue is investigated. It is shown, that the curve of accommodation depends not only on a physiological condition of a tissue, but also from the form of stimulating pulses.

Key words: laws Weiss – Lapicque and Dubua-Reymon

УДК 611: 612

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПЕЧЕНОЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ КРЫС

Д.Е. ГРИГОРЕНКО, А.М. ХРЕБТОВСКИЙ, М.Р. САПИН*

Имеются сведения об истощении физиологических резервов организма при алкогольной интоксикации эндокринной, нервной и иммунной систем [1–2]. Отмечаются нарушение нейрофизиологических процессов, изменение поведенческих реакций, деструктивные изменения в клеточных мембранах печени [3–4]. Состояние регионарных лимфатических узлов дает объективные сведения о структурно-функциональных процессах адаптации, дизадаптации и реабилитации органов и систем [5–6].

Цель работы – изучение преобразования клеточной структуры всех функциональных зон печеночных лимфатических узлов крыс после длительного употребления 5% раствора спирта.

Материал и методы. В опыте изучены печеночные лимфатические узлы крыс самцов Вистар, которые в течение 4-х недель употребляли 5% спиртовой раствор, крысы интактной группы – чистую воду. Спустя 1, 2, 4 и 7 недель после окончания опыта животные были забиты путем декапитации с помощью гильотины. В каждый срок опыта изучено по 7 особей (всего 35 крыс). Отпрепарированные печеночные лимфатические узлы фиксированы в 10% формалине, проведены по стандартной методике (по спиртам восходящей концентрации) и залиты в парафин. Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм окрашены гематоксилином-эозином и азур2-эозином. Клетки, встречающиеся в структурах

* Москва, 117418, ул. Цюрупы, 3. ГУ НИИ морфологии человека РАМН, тел/факс (495)120-80-65

печеночного лимфатического узла, подсчитывались на стандартной площади гистологического среза, равной 880 мкм [7, 2]. Проведена статобработка количественного содержания клеток в структурных зонах печеночного лимфатического узла. Достоверность полученных результатов учитывалась при $p \leq 0,95$.

Результаты. Спустя 1 неделю после 4-недельного употребления 5% раствора спирта, по сравнению с интактной группой крыс, в печеночном лимфатическом узле происходит уменьшение площади коркового вещества за счет паракортикальной зоны. В органе сохраняются функционально активные лимфоидные узелки с центрами размножения, расположенные в 1-2 ряда. В этот период резко увеличивается плотность распределения лимфоидных клеток (на 7,6-35,9 клеток на стандартной площади среза), особенно в корковом веществе лимфатических узлов. Максимальное увеличение плотности распределения клеток отмечается в паракортикальной зоне (на 35,9 клетки), что связано, видимо, с нарушением миграции лимфоцитов, что подтверждается увеличением содержания малых и средних лимфоцитов в ней, соответственно в 1,4 раза и в 1,9 раза. В других зонах лимфатического узла (в центрах размножения, мозговых синусах) общее число лимфоцитов, напротив, снижено (на 5,46-14,31%) или остается на уровне интактных значений. Неравномерные изменения в содержании лимфоцитов в структурных зонах лимфатических узлов могут быть связаны с различным уровнем деструкции клеток, отмеченные на 1-й неделе опыта (рис.1).

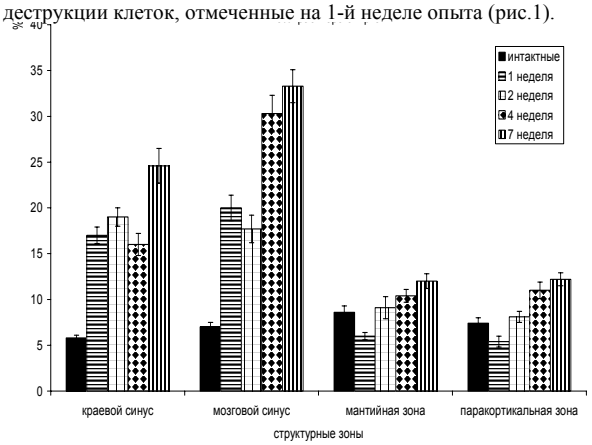


Рис.1. Содержание деструктивно измененных клеток (в %) в структурных зонах печеночного лимфатического узла в группе интактных крыс и через 1–7 недель после длительного употребления 5% раствора спирта Обозначения: по оси абсцисс - структурные зоны лимфатического узла; по оси ординат - содержание клеток в относительных величинах (в %); вертикальные отрезки на столбиках – 95% доверительные интервалы

По сравнению с интактными показателями, в центрах размножения, мантии и в паракортикальной зоне содержание деструктивно измененных и разрушенных клеток уменьшается в 1,2-1,5 раза, тогда как в синусах (краевом и мозговом) число этих клеток увеличивается в 2,7-2,9 раза. С учетом литературных данных [8–9], подобные изменения можно объяснить усилением притока деструктивно измененных и разрушенных клеток по лимфатическим сосудам в орган от печени и накоплением этих клеток в мозговом синусе. С той же закономерностью, что и деструкция клеток, в структурных компонентах меняется макрофагальная активность клеток. В корковых зонах органа их число уменьшается. Резко возрастает число макрофагов в мякотных тяжах, в мозговом и краевом синусах (в 1,7-3,8 раза). Можно предположить, что в лимфатическом узле процессы разрушения и реутилизации клеток на 1-й неделе после употребления 5% спиртового раствора более всего выражены в мозговом веществе, тогда как более устойчивой структурной зоной в органе является корковое вещество. Подтверждением подобного наблюдения является резкое увеличение содержания молодых форм клеток в зонах коркового вещества (в 3,3 раза – в центрах размножения, в 1,2 раза – в паракортикальной зоне), особенно за счет резкого увеличения содержания больших лимфоцитов. При этом в центрах размножения отмечено усиление митотической активности клеток (в 9,3 раза). В отличие от интактной группы, единичные клетки с картинами митозов появляются в паракортикальной зоне и в мякотных тяжах. Накопление молодых форм клеток в центрах размножения лимфоидных узелков и максимальное содержание в них клеток с картинами митозов на 1-й неделе в опыте говорит об активных антигензависимых процессах клеточной пролиферации и дифференцировки [10]. В этот период (1 неделя) во всех структурных зонах органа исчезают/уменьшается (в мякотных тяжах и в мозговых синусах) число плазматических клеток (рис.2).

Однако в мякотных тяжах, которые являются морфологической зоной накопления и созревания плазматических клеток, сохраняется наибольшее число этих клеток. Среди них преобладают зрелые антителопродуцирующие клетки (18,34%), которых в 1,3 раза меньше, чем в интактной группе. В мозговом синусе встречаются только единичные плазматические клетки. Отмеченное резкое уменьшение содержания плазматических клеток в органе связано с ослаблением процессов трансформации и задержкой миграции их в синусную (лимфатическую) систему. Спустя 2 недели после употребления 5% спиртового раствора центры размножения лимфоидных узелков инфильтрированы многочисленными крупными сливными макрофагами, образующими картину «звездного неба», что является проявлением неспецифической реакции в органах иммунной системы.

Через 2 недели, в отличие от 1-й недели, во всех зонах печеночных лимфатических узлов исчезают клетки с картинами митозов, за исключением центров размножения, где сохраняется 1,25% этих клеток. Малодифференцированные клетки в виде бластов и больших лимфоцитов широко представлены во всех структурных компонентах лимфатических узлов (от 1,11 % в краевых синусах до 13,57% – в центрах размножения узелков). От 1-й к 2-й неделе опыта число молодых форм клеток достоверно увеличивается во всех структурных зонах, превышая интактные показатели в 1,4-6,5 раза. Исключение составляют только центры размножения лимфоидных узелков, где содержание молодых клеток снижено на 10,25%, по сравнению с 1-й неделей опыта. В изучаемых зонах органа, в отличие от 1 недели опыта, появляются единичные формы плазматических клеток. Основная доля этих клеток, в том числе зрелых плазматических клеток, присутствует в мякотных тяжах (14,64%). Спустя 2 недели усиливается деструкция клеток. Больше деструктивно измененные клетки выявляются в просвете краевого и мозгового синусов (17-18%), где их число превышает интактные значения в 2,5-3,5 раза. Деструктивные клетки реже встречаются в мантии и в паракортикальной зоне (в 1,5-2,2 раза). При этом макрофагальная активность клеток больше проявляется в мозговых и краевом синусах, где число макрофагов по 8% и менее всего этих клеток – в паракортикальной зоне и в мантии лимфоидных узелков (1,5-2,2%).

Спустя 4 недели после прекращения употребления спиртового раствора идет рост уровняя молодых форм клеток в зонах коркового вещества печеночного лимфатического узла в 1,3-3,3 раза, и их уменьшение в зонах мозгового вещества в 1,5-2,4 раза. В центрах размножения лимфоидных узелков отмечается в 4 раза больше пролиферирующих клеток, чем в интактной группе, эти клетки появляются также в паракортикальной зоне (соответственно, 1,09% и 0,57%). Рост числа клеток с картинами митозов и бластов в центрах размножения узелков и в паракортикальной зоне, спустя 4 недели после опыта, говорят об активизации лимфоцитопоэза в центрах размножения и в Т-зависимой паракортикальной зоне [6]. В отличие от предыдущего срока опыта (через 2 недели), спустя 4 недели в корковом веществе органа нет плазматических клеток. Основной зоной локализации этих клеток в органе остается мозговое вещество - мякотные тяжи и синусы (мозговые и краевой). Накопление плазматических клеток в мякотных тяжах (до 32,3%) связано, видимо, с компенсаторным усилением плазматической реакции и активном созревании плазматических клеток (до 22,88%). В этот срок опыта (4 недели) в краевом синусе насчитывается 2,66% плазматических клеток, а в мозговых синусах их число рстет до 8,32% (в 2,5 раза меньше интактных показателей). В динамике деструктивно измененных клеток отмечается рост их числа во всех зонах лимфатического узла в 1,3-3,2 раза, по сравнению с интактной группой.

Наиболее выраженные изменения в печеночных лимфатических узлах отмечаются в отдаленный период, через 7 недель после длительного употребления спиртового раствора. К этому периоду наполовину уменьшаются размеры (объем) лимфатического узла. Лимфоидные узелки имеют слабо выраженные центры размножения, площадь паракортикальной зоны сокращается. В структурных зонах лимфатического узла исчезают клетки с картинами митозов. В центрах размножения лимфоидных узелков сохраняются единичные бласты (0,31%), которые в 4,6 раза встречаются реже, чем в интактной группе. В мозговом веществе

число молодых форм клеток снижено в 1,5-3,5 раза, при этом исчезают бласты. В структурах коркового вещества – в центрах размножения, в мантии лимфоидных узелков и в паракортикальной зоне – число малых лимфоцитов остается меньше интактных значений (на 11-15%). Спустя 7 недель в структурных зонах лимфатического узла резко (в 1,7-22,9 раза) снижается плазматическая реакция. В мантии, паракортикальной зоне и в мозговых синусах плазмоцитов нет (рис.2). В этот период во всех структурных компонентах лимфатического узла резко усиливается деструкция клеток (в 1,4-4,2 раза). Больше деструктивных клеток появляется в краевом и мозговых синусах (в 3,9-4,2 раза).

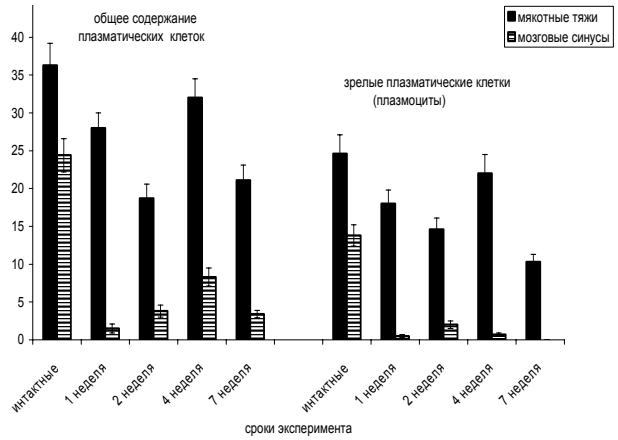


Рис.2. Содержание плазматических клеток (в %) в структурных зонах печеночного лимфатического узла в группе интактных крыс и через 1–7 недель после длительного употребления 5% раствора спирта. Обозначения: по оси абсцисс – сроки эксперимента; по оси ординат - содержание клеток в относительных величинах (в %); вертикальные отрезки на столбиках – 95% доверительные интервалы

Высокое накопление макрофагов в мозговых синусах по сравнению с краевым (10,20% и 4,48%, соответственно) говорит об усилении утилизирующей функции в мозговых синусах.

Заключение. Изучение динамики реакции печеночных лимфатических узлов крыс через 1-7 недель после прекращения 4-недельного употребления 5% спиртового раствора позволило выделить 2 периода. Первый период отмечается с 1-й по 4-ю недели эксперимента, который характеризуется признаками компенсаторной реакции. Это подтверждается сохранением в лимфатических узлах на протяжении всех сроков опыта функционально активных лимфоидных узелков с центрами размножения и наличием в них клеток с картинами митозов. Во всех зонах органа отмечается высокое содержание молодых форм клеток и макрофагов. Изменения в структурной организации и цитоархитектонике в печеночных лимфатических узлах в отдаленный период (через 7 недель) после окончания употребления 5% раствора спирта можно рассматривать как период декомпенсации. В этот период происходит резкое снижение лимфоцитотопоэза (исчезают клетки с картинами митозов и бласты), иммунопоэза (резко уменьшается число плазматических клеток) и усиление деструкции клеток во всех структурных зонах лимфатического узла. Комплекс изменений и через 7 недель эксперимента в морфологии и клеточном составе печеночных лимфатических узлов, является отражением пролонгированного действия спиртового раствора на организм животных, приводящем к снижению иммунологической активности органа.

Литература

1. *Михайленко С.И.* // Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии.– 1996.– Т. 3.– С. 512–513.

2. *Новиков В.С.*// Авиакосмич. и эколог. медицина.– 2000.– Т. 34, №1.– С. 5–14.

3. *Сытинский И.А., Флерова Н.И.* //Укр. биохим. журнал.– 1982.– Т.54, №2.– С. 149–153.

4. *Меркурьева Р.В. и др.* Медико-биологические исследования в гигиене.– М.; Медицина,1986.– 272 с.

5. *Бородин Ю.И.* Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях.– Новосибирск: Наука СО, 1986.– 268 с.

6. *Сапин М.Р., Никитюк Д.Б.* Иммунная система, стресс и иммунодефицит.– М.: Джангар, 2000.– 184 с.

7. *Стефанов С.Б.*//. Цитология.– 1974.– Т. 16, №6.– С. 785.

8. *Бородин Ю.И. и др.* // Мат-лы II съезда лимфологов России.– СПб.–. 2005.– С. 39-41.

9. *Жаксылыкова А.К., Нурмухамбетова Б.Н.* // Мат-лы 1 Сибирского съезда лимфологов с междун. участием.– Новосибирск.– 2006.– С. 128–130.

10.*Lennert K., Stein H.* The germinal center: morphology, histochemistry and immunohistology. «Lymphoproliferative Diseases». Berlin.– 1982.– P. 3–15.

УДК 616-097:616-005.1

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ

И.Л. БРОВКИНА, Л.Г. ПРОКОПЕНКО, В.Н. РЫБНИКОВ*

В регуляции биохимических процессов и физиологических функций важную роль играют протеолитические и гидролитические ферменты. Использование этих ферментов в качестве фармакологических препаратов оказывает выраженное влияние на процессы фагоцитоза, развитие клеточной и гуморальной форм иммунного ответа на различные антигены [13]. Иммунотропное действие протеолитических и гликолитических ферментов опосредуется клетками периферической крови – эритроцитами и лейкоцитами [8]. Интракорпоральное применение протеолитических и гликолитических ферментов не всегда оправдано, так как может привести к возникновению нежелательных побочных эффектов, обусловленных неконтролирующей фрагментацией белковых и углеводных соединений мембраны клеток крови и тканей. Учитывая это, большой интерес представляет изучение эффективности экстракорпорального применения ферментов, осуществляемое с помощью эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Связывание лекарственных соединений с форменными элементами крови и влияние на их активность происходит вследствие сорбции на мембране, проникновения внутрь клеток с помощью транспортных механизмов или при искусственном образовании пор в клеточной мембране [1]. Связывание с эритроцитами или их стромой повышает фармакологическую активность некоторых гормонов, нейромидиаторов и их ингибиторов, и цитокинов [2]. Экстракорпоральное воздействие протеолитических ферментов на мембрану эритроцитов или их строму приведет к появлению у них иммунотропных свойств, вследствие модификации пептидных и олигосахаридных структур поверхности мембраны клеток. Есть основания ожидать, что определенное влияние на это действие ферментов окажет изменение состояния фосфолипидной матрицы клеточной мембраны, вызываемое жиро- и водорастворимыми витаминами [9].

Цель работы – изучение опосредуемого эритроцитами и лейкоцитами иммуномодулирующего действия лизоцима и террилитина, в сочетании с менадионом и кобаламином.

Материалы и методы. Опыты выполнены на крысах Вистар массой 190-210 г. Острую кровопотерю вызывали одномоментным кровопусканием из бедренной артерии в объеме 1% от массы тела. Эритроциты выделяли спомощью декстрана Т-500 и HBS-целлюлозы [15]. Нейтрофилы выделяли из гепаринизированной крови в растворе трилона Б с помощью фиколверографина [10].

Клетки обрабатывали in vitro лизоцимом или террилитином [11], менадионом или кобаламином [4] и вводили аллогенным животным: эритроциты по 10^7 клеток/кг внутрибрюшинно трехкратно с интервалом 12 часов, нейтрофилы по 10^7 клеток/кг в/в однократно. Реципиентов иммунизировали эритроцитами барана (внутрибрюшинно, однократно, в дозе 10^8 клеток/кг). Через 5 суток после иммунизации определяли фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов по величинам индекса активности фагоцитов и окислительному резерву нейтрофилов [7, 14], выраженность перекисного окисления липидов по содержанию диеновых конъюгат и малонового диальдегида [12] в экстрактах печени. Об иммунном ответе судили по числу антителобразующих клеток [6] в селезенке и разности массы регионарного и контралатерального лимфатических узлах [10]. Клетки селезенки инкубировали в среде 199 в течение 4 часов [5]. Надосадочную жидкость и фракцию спленоцитов, прилипающих к

* Курский ГМУ, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

стеклу. фракционировали на сефадексе G-150. Фракции, содержавшие С-пептиды с молекулярной массой >150 и <10-15 кД внутрибрюшинно вводили интактным особям 500 мкг белка/кг.

Данные обрабатывали статистически с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона – Манна и Уитни.

Результаты. Эритроциты крыс, экстракорпорально обработанные лизоцимом или террилитином, при аллогенном переносе повышали фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов и стимулировали развитие иммунного ответа в норме и при острой кровопотере. Лейкоциты интактных крыс, обработанные террилитином, имели иммуностимулирующие свойства, а инкубированные с лизоцимом были лишены иммунологической активности. Иммуностимулирующий эффект после острой кровопотери вызывают лейкоциты, обработанные террилитином, наименьший – эритроциты, так же обработанные (рис. 1).

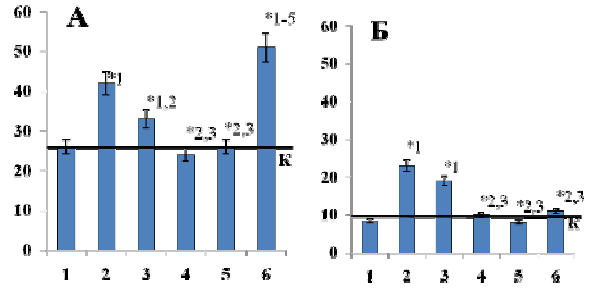


Рис. 1. Иммуномодулирующая активность эритроцитов и лейкоцитов интактных крыс (А) и крыс подвергнутых кровопусканию (Б), экстракорпорально обработанных лизоцимом или террилитином. Обозначения*:* 1 – эритроциты, не подвергнутые обработке; 2 – эритроциты, обработанные лизоцимом; 3 – эритроциты, обработанные террилитином; 4 – лейкоциты, не подвергнутые обработке; 5 – лейкоциты, обработанные лизоцимом; 6 – лейкоциты, обработанные террилитином; по оси ординат – количество АОК, тыс./селезенка.

Инкубация с лизоцимом или террилитином эритроцитов после кровопотери индуцировала появление у них иммуностимулирующих свойств, а лейкоциты, обработанные террилитином или лизоцимом, не иимели иммуномодулирующей активности. Эритроциты, экстрокорпорально обработанные лизоцимом, и лейкоциты, инкубированные с террилитином, могли индуцировать выделение прилипающими к стеклу клетками селезенки факторов, стимулирующих развитие иммунного ответа, активность антиоксидантных ферментов и снижающих уровень продуктов ПОЛ в печени после кровопотери (рис. 2).

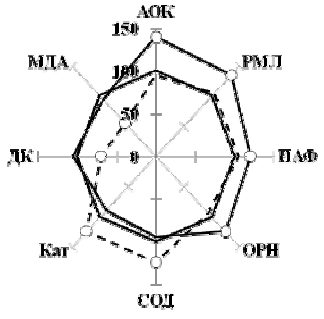


Рис. 2. Влияние фракций супернатантов прилипающих к стеклу спленоцитов крыс, получавших инъекции эритроцитов, экстракорпорально обработанных лизоцимом, на показатели иммунологических функций, антиоксидантного потенциала и ПОЛ печени крыс после кровопотери. Обозначения*:* 1 – радиус окружности – кровопотеря (группа 1); 2 – ------ – кровопотеря + инъекции низкомолекулярной (<10 кД) фракции спленоцитов (группа 2); 3 – ——– кровопотеря + инъекции высокомолекулярной (более 150 кД) фракции спленоцитов (группа 3); 4 – о – различия между 3 и 2 группами по отношению к 1 группе достоверны ($p<0,05$)

Экстракорпоральное воздействие менадиона повышало иммуномодулирующие свойства после инкубации с лизоцимом эритроцитов крыс, подвергнутых кровопусканию, но не индуцировало иммуномодулирующей активности после инкубации с террилитином. Кобаламин после кровопотери не влиял на эритроциты, обработанные лизоцимом или террилитином (рис.3).

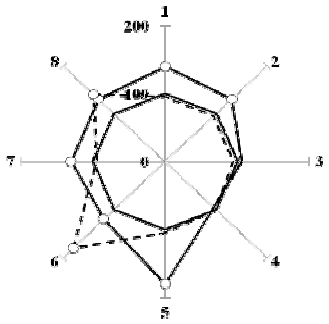


Рис. 3. Влияние менадиона и кобаламина на эффект появления иммуномодулирующих свойств у эритроцитов и лейкоцитов после кровопотери, вызываемый лизоцимом и террилитином. Обозначения*:* 1 – введение клеток, обработанных лизоцимом; 2 – введение клеток, обработанных террилитином; 3 – введение клеток, обработанных менадионом; 4 – введение клеток, обработанных кобаламином; 5 – введение клеток, обработанных лизоцимом и менадионом; 6 – введение клеток, обработанных террилитином и менадионом; 7 – введение клеток, обработанных лизоцимом и кобаламином; 8 – введение клеток, обработанных террилитином и кобаламином; радиус окружности – введение интактных клеток (группа 1); --- - -- – введение эритроцитов (гр. 2); ——— – введение лейкоцитов (группа 3); о – различия между 3 и 2 группами по отношению к 1 группе ($p<0,05$).

Инкубация лейкоцитов, полученных до и после кровопотери, с менадионом или кобаламином усиливала выраженность действия террилитина и не вызывала эффекта усиления в сочетании с лизоцимом. Кобаламин повышал чувствительность эритроцитов к действию протеаз и гликозидаз, но не влиял на эффект, вызываемый ферментами после обработки ими стромы клеток. Менадион повышал чувствительность эритроцитов и их стромы к действию протеаз и гликозидаз (табл.).

Таблица

Иммуномодулирующие свойства эритроцитов и их стромы после экстракорпоральной обработки лизоцимом, менадионом и кобаламином

Объект воздействия		Эффект			
		ИАФ	ОРН	АОК	РМЛ
Эритроцит	–	42,5±4,6	22,7±2,1	23,4±2,6	4,4±0,4
Строма	–	40,3±4,8	20,5±2,2	21,3±2,5	4,0±0,4
Эритроцит	Лизоцим	69,4±5,7^{*1,2}	43,5±3,3^{*1,2}	67,2±6,8^{*1,2}	6,6±0,6^{*1,2}
Строма	Лизоцим	60,5±5,1^{*1,2}	34,3±2,8^{*1,2}	59,4±5,7^{*1,2}	6,2±0,5^{*1,2}
Эритроцит	Лизоцим, менадион	56,2±5,6^{*1-3}	32,4±2,8^{*1-3}	55,6±5^{*1-3}	6±0,5^{*1-3}
Строма	Лизоцим, менадион	55,7±5,4^{*1-3}	34,9±3,0^{*1-3}	52,8±5^{*1-3}	5±0,5^{*1-3}
Эритроцит	Лизоцим, кобаламин	58,0±6,1^{*1-3}	31,5±2,4^{*1-3}	54±5,2^{*1-3}	5±0,6^{*1-3}
8. Строма	Лизоцим, кобаламин	43,7±4,5^{*3-7}	20,9±2,7^{*3-7}	25,8±2,9^{*3-}	4,6±0,4^{*3-}

Примечания: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p<0,05$); цифры рядом со звездочкой – группы по отношению к показателям которых эти различия достоверны.

Результаты проведенных экспериментов позволяют предположить, что действие кобаламина опосредуется реакциями, катализируемыми ферментами цитоплазмы эритроцитов, контролирующими экспрессию белковых и углеводных структур на поверхности мембраны эритроцитов. Эффект менадиона, повидимому, реализуется через молекулы двойного фосфолипидного слоя, состояние которого определяют архитектонику белковых и углеводных компонентов на мембране клеток. Изученные ферменты и витамины оказывают взаимосвязанное влияние на иммуномодулирующие свойства эритроцитов и, в силу этого, последние одинаково реагируют на действие агентов, модифицирующих олигосахаридные, пептидные и фосфолипидные структуры мембраны, а также на ферментные системы цитоплазмы клеток. Обращает на себя внимание тот факт, что после кровопотери строма эритроцитов реагировала на кобаламин повышением иммуномодулирующей активности, индуцируемой лизоцимом и террилитином. Это позволяет предположить, что деструктивные изменения, вызываемые в мембране кровопотерей, в сочетании с метаболическим сдвигами, вызываемыми ферментами и витаминами, обуславливают повышение выраженности иммуномодулирующих свойств эритроцитов. В то же время, нарушения метабо-

лических процессов, происходящие при кровопотере в лейкоцитах, обусловливают их рефрактерность к индуцирующему появлению иммуномодулирующих свойств от действия террилитина.

Литература

1. *Гущин И.С. и др.* // Актуальные вопросы иммунофармакологии.– М., 1987.– С. 71–76.
2. *Завьялов А.В. и др.*// Курская биофабрика: к 100-летию биологической промышленности России.– Курск, 1996.– С. 547–574.
3. *Иванов В.П. и др.* Белки клеточных мембран и сосудистые дистонии у человека.– Курск, 2004.– С. 278.
4. *Конопля А.А.* Иммунометаболические эффекты взаимодействия витаминов при токсических формах анемии: Дис…канд. мед. наук.– Курск, 2004.
5. *Конопля А.И.* Эндогенные иммуномодуляторы как фактор сохранения гомеостаза при патологии печени: Дис…докт. мед. наук.– Киев, 1989.
6. *Мальберг К., Зигль Э.* // Иммунологические методы: Пер. с англ.– М., 1987.– С. 262–267.
7. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* // Лаб. дело.– 1991.– № 2.– С. 19–20.
8. *Земсков А.М. и др.* Нелимфоидные механизмы иммунопатологии.– М., 2007.
9. *Прокопенко Л.Г. и др.* Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз.– Курск, 2003.
10. *Федосеева Т.В. и др.* Руководство по иммунологическим методам в гигиенических исследованиях.– М., 1993.– С. 319.
11. *Сипливая Л.Е.* Модифицированные эритроциты как иммуномодуляторы в норме и патологии: Дис…д.биол.н.– М., 1992.
12. *Стальная Н.Д.* // Современные методы в биохимии / Под. ред. В.Н. Ореховича.– М., 1977. – С. 63–64.
13. *Прокопенко Л.Г. и др.* Ферментная иммуномодуляция.– Курск, 1998.
14. *Щербаков В.И.* // Лаб. дело.– 1989.– № 2.– С. 30–33.
15. *Beutler B.et al.* // J. Immunol.– 1985.– Vol. 135.– P. 3972.

.

УДК 616.61-002.3:615.032]-092.9

ВЛИЯНИЕ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У КРЫС С АПОСТЕМАТОЗНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Ю.В.НАЧАРОВ, А.В.КАРПОВ, К.В.ЛОШАКОВ, Р.А. МАНКИЛИДЗЕ, Г.Г.ВОЛКОВ*

Мнения авторов относительно способов лечения больных с острым пиелонефритом противоречивы. Большинство авторов предпочитают более раннее оперативное лечение, обусловливающее органосохраняющую тактику, с устранением обструкции мочевых путей и последующей антибактериальной терапией [2]. При наличии обструкции, почки должны быть дренированы катетером-стентом, чрезкожной пункционной нефростомией с последующей антибактериальной терапией, которая назначается с учетом вида возбудителя и его чувствительности к препаратам. Вопрос об оперативном лечении у таких больных должен решаться при отрицательной клинической динамике [1]. Результаты лечения больных с гнойными формами пиелонефрита остаются неудовлетворительными: сохраняется высокая частота развития таких грозных осложнений, как уросепсис, бактериотоксический шок, токсический гепатит, острая и хроническая почечная недостаточность, которые и определяют высокий уровень летальности у данной категории больных. Вопросам антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей уделяется большое внимание в отечественной и в зарубежной литературе [3, 5]. Применяемая антибактериальная терапия нередко не оказывает достаточного лечебного эффекта, так как в результате нарушений в системе гомеостаза снижается возможность доставки препарата в очаг воспаления и достижения необходимой концентрации в нём [6–8]. Антибиотикотерапия становится эффективной лишь при создании высоких, длительно сохраняющихся концентраций лекарственного вещества в очаге микробного воспаления, что не всегда достигается внутримышечным или внутривенным введением [4]. Для достижения достаточной концентрации антибактериального препарата в очаги воспаления разработан новый метод эфферентной терапии – направленный транспорт антибиотиков.

Цель – анализ влияния лимфотропной терапии на экскреторную функцию почек у крыс с апостематозным пиелонефритом.

Материал и методы. Работа выполнена на 200 белых крысах-самцах породы «Вистар» массой 200-230 гр. Для создания модели заболевания разработана оригинальная модель, отличающаяся от описанных раннее в литературе тем, что для обтурации мочеточника использована полоска перчаточной резины, выведенная на переднюю брюшную стенку. Это обеспечивает мягкое сдавливающее воздействие на мочеточник, снижая его травматизацию. При этом исключается повторная операция для разрешения уростаза. Под эфирным накозом у животных выполняли косой подвздошный разрез справа. Аккуратно, крючком Фарабефа, кишечник сдвигается влево, освобождая правую почку. Из жировой клетчатки, тупым способом выделяется мочеточник и берется на лигатуру из тонкой перчаточной полоски. Иглой тонкого диаметра производится инъекция 5% каловой взвеси 0,3-0,4 мл в полостную систему и под капсулу почки. Место пункции, во избежании истечения взвеси и развития перитонита обрабатывается медицинским клеем БФ. Операционная рана послойно ушивалась наглухо, при этом концы перчаточной резины выводится на переднюю брюшную стенку. На 3 сутки после операции перчаточная резина удаляется, восстанавливается отток мочи, что подтверждается урограммой. Операционный шов обрабатывался антисептиками с наложением глухой повязки.

Смесь препаратов для *межостистой лимфотропной инъекции* (МЛИ) готовили ex tempore. В состав лекарственной смеси, применяемой при межостистой лимфотропной антибактериальной терапии у животных с апостематозным пиелонефритом нами были включены препараты: антибактериальный препарат (цефалоспорин III генерации – цефабол в возрастной разовой дозировке – 500-1000 мг); местный анестетик (лидокаин 100 мг); лидаза 32 МЕ; глюкоза 40% в качестве растворителя и наполнителя.

Все животные были разделены на 3 группы, по 50 в каждой. Всем крысам воспроизводили модель апостематозного пиелонефрита. В группе «1» на 3 сутки от момента воспроизведения апостематозного пиелонефрита под эфирным наркозом производили релапаротомию, во время которой удаляли резиновую лигатуру и производили декапсуляцию почки. Перед ушиванием операционной раны в паранефральной клетчатке оставляли дренаж перчаточной резиной. Внутрибрюшинно вводили 50 мг канамицина в 3 мл физиологического раствора. Введение антибиотика повторяли каждые сутки в течение 7 дней от момента воспроизведения АП. Дренаж удаляется на 5-6 сутки. Выбор антибиотика был с учетом чувствительности микрофлоры. В группе «2» в качестве лечения проводились межостистые лимфотропные инъекции (5 инъекций через один день).

Для реализации поставленных задач мы решили использовать дигитальный ангиографический комплекс “INTEGRIS 3000” фирмы PHILIPS, что позволило произвести исследования с прямым увеличением под постоянным рентгеноскопическим контролем. При необходимости выполнялись одиночные рентгеновские снимки либо серия снимков. Средняя доза контрастного вещества для экскреторной урографии рассчитывается из соотношения – 100 мг на 1 кг веса. В качестве контраста использован Гипак 76%. Наркотизированное, тиопенталом, животное закрепляется на рамке. Инъекция контрастного вещества производится в вены хвоста, или вены бедра, иглой диаметром 0,7мм. Рамка с животным помещается на рентгенологический столик. Урограммы производились на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 15-й, 20-й минутах и 1-1,5 часа после введения контрастного вещества. Более поздние снимки, при отсутствии заполнения верхних мочевых путей, производились через 2-3,5 часа. Экскреторная урография, являясь физиологическим методом исследования, отображает функциональное и морфологическое состояние почек и мочевых путей во всех фазах патологического процесса. В результате данного исследования определяются все стадии прохождения контраста: паренхиматозная, полостная, фаза выведения контраста. Для точного определения степени поражения паренхимы почек и функционального состояния чашечно-лоханочных систем в целом производилось измерение площади чашечно-лоханочных систем и вычисление ренально-кортикального индекса. Полученные результаты подвергались статистической обработке с вычислением средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывалась с использованием

* Новосибирский ГМУ

ваемых параметров рассчитывалась с использованием критерия Стьюдента и величины нормированного отклонения Z.

Результаты. Оценивая данные экскреторной урографии необходимо отметить, что расположение почек контрольных экспериментальных животных по отношению к позвоночнику, стабильное: верхний полюс правой почки расположен на уровне первого поясничного позвонка, нижний полюс достигает уровня четвёртого поясничного позвонка, верхний полюс левой почки расположен на уровне нижнего края двенадцатого грудного позвонка, нижний полюс на уровне верхнего края четвёртого грудного позвонка, однако вариабельность расположения обеих почек допускают изменение на высоту тела одного позвонка.

В 100% наблюдаемых животных левая почка лежит выше правой на высоту одного тела позвонка. Почка обладает физиологической подвижностью, связанной с актом дыхания до двух позвонков и изменением положения тела. Экскреторная урография, в определенной степени являясь функциональной пробой почек, при нечетком заполнении контрастным веществом одной из чашечно-лоханочной системы выявляет симптом снижения концентрационной способности почек. Оценивая данные о постадийном прохождении контраста необходимо отметить, что в норме уже на первой минуте после инъекции контраста определяется «усиление» тени почек. Интенсивная тень почек сохраняется на протяжении 10-15-и минут. Контрастное изображение почечных чашечек, лоханок и мочеточников определялось на 3-5 минуте после введения контраста и сохраняется до 20 минут. Снижение интенсивности тени начинается с 12-14 минуты. Полное выведение контраста происходит в течение 22-25 минут.

При АП отличительной особенностью экскреторной урографии является снижение экскреции контраста поражённой почкой. Визуально, определяется удлинённая паренхиматозная стадия, до 5-7 минут уже в первые сутки после нарушения оттока мочи и поражения паренхимы почки, в сравнении с коллатеральной, до 9-12 минут на третьи сутки. После восстановления оттока мочи, на 3-и сутки на экскреторных урограммах контрастируется мочеточник поражённой почки, а у животных без коррекции патологии задержка экскреции контраста сохраняется, а у 30% животных к 7-14-м суткам удлиняется до 15 минут, в 15% случаев к 21суткам имелось полное отсутствие контрастирования паренхимы и чашечно-лоханочного комплекса поражённой почки

Выполнение контрастом чашечно-лоханочной системы и мочеточника поражённой почки при АП на 3 сутки происходит на 7-12 минуте, на 7 сутки на 9-14 минуте, концентрационная способность снижена, контуры нечёткие. Характерной чертой при АП является затяжной период полного выделения контрастного вещества от 30 до 90 минут. Эти рентгенологические симптомы наиболее характерны в период с 3 по 7 сутки (рис.4). С 7 по 14 и 21 сутки при АП без коррекции выявляются изменения в структуре поражённой почки и мочеточника. Если до 14 суток превалировало увеличение площади чашечно-лоханочной системы и утолщение паренхимы, то после 14 суток наблюдалась тенденция к нормализации поражённой почки с последующим уменьшение её размеров, снижению экскреции и потери части контрастируемых чашечек. Частым симптомом являлись такие изменения формы лоханки и чашечек, как удлинение шеек чашечек, уплощается свод и извитость мочеточника. Во всех случаях АП присутствуют признаки воспалительного процесса: изменяется свод чашечек – деформируется форникс (в норме форникс обладает округлой формой с острыми углами). Более грубые структурные нарушения наблюдаются в период с 7 по 21сутки.

Наиболее отличительная черта АП без коррекции – частое присоединение осложнений. Это – гидронефрозы, основном за счёт расширения лоханки (в 20%); гнойно-септические осложнения, абсцессы, карбункулы почек (в 7%); полное отсутствие экскреции поражённой почки (в 7%); поражение коллатеральной почки (в 12%). При традиционном лечении динамика рентгенологических изменений во многом зависит от присоединения осложнений и чувствительности патогенной флоры к применяемым антибиотикам. В 30% улучшение экскреции контрастного вещества наступает, как правило, в период с 7-х по 14-е сутки. Однако, в данном случае, полная нормализация функциональной способности почки происходит лишь на 21-и сутки. Необходимо также отметить, что в 100% наблюдении отмечалось снижение экскреции коллатеральной почки. В 10-12% случаев, при традиционной терапии, отмечалось тенденция к ухудшению рентгенологической динамики. Удлинялась стадия выделения контрастного вещества, а в единичных случаях диагностировался симптом «немой почки». Почти в 56% случаев рентгенологическая картина экскреторной реакции почки не соответствовала контрольным цифрам к 21-м суткам исследования. В большой мере снижалась функциональная способность коллатеральной почки. Удлинялась паренхиматозная стадия, стадия выделения контраста.

При применении МЛИ в лечении АП рентгенологическая картина претерпевает значительные изменения в сравнении с другими группами экспериментальных животных. В 87% случаев улучшение экскреции контраста происходило уже на 7-е сутки исследования, у 8% животных восстановление функциональной способности почек фиксировалось в период между 7-14-и сутками. Очень важным моментом мы считаем сохранность функции контрлатеральной почки. Почти в 7% при декапсуляции почки диагностировались обширные карбункулы в паренхиме. В этих случаях рентгенологическая картина показывала уменьшение размеров поражённой почки на период с 14-х по 21-е сутки, что может указывать на незначительный процесс сморщивания почки. Однако необходимо отметить, что экскреторная способность почки в этот период значительно не страдала.

Таблица 1

Площадь чашечно-лоханочной системы у животных с АП (мм^2)

Сроки эксперимента	1-я группа	2-я группа
Контроль	2,5±0,06	
1-е сутки	3,6 + 0,12*	3,7 + 0,12*
3-и сутки	5,2 + 0,25*	3,2 + 0,25 */**
7-е сутки	5,1 + 0,31*	2,9 + 0,32 **
14-е сутки	4,6 + 0,28*	2,7 + 0,09 **
21-е сутки	3,8 + 0,36*	2,7 + 0,17 **

Примечание: здесь и далее * - обозначены величины, достоверно (P<0,05) от контрольных значений; ** - обозначены величины, достоверно (P<0,05) от значений у животных 1-й группы.

У контрольной группы животных площадь чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода была на 48% и 24% больше таковой у интактных крыс(P<0,05). Динамика площади чашечно-лоханочной системы у животных 1-й группы имела следующий характер: на протяжении всего эксперимента они были на 52%, 104%, 108%, 88% и 40% выше в сравнении с контролем (P<0,05). У крыс с АП, получавших МЛИ площадь ЧЛС только на 1 и 3 сутки исследования была достоверно выше (на 48% и 28%) таковой у животных контрольных групп. На 3-21 сутки площадь чашечно-лоханочной системы была на 45%, 48%, 47% и 26% ниже в сравнении с животными получавшими традиционную терапию (P<0,05). Результаты вычисления показателя ренально-кортикального индекса (РКИ) см. в табл. 2. У ложнооперированных животных показатель РКИ на 1, 3 и 7 сутки послеоперационного периода был на 67%, 25% и 25% больше такового у интактных крыс (P<0,05).

Таблица 2

Динамика показателя ренально-кортикального индекса у крыс с АП (ус.ед.)

Сроки эксперимента	1-я группа	2-я группа
Контроль	0,024+0,001	
1-е сутки	0,1+0,012*	0,1+0,003*
3-и сутки	0,14+0,018*	0,08+0,002*/**
7-е сутки	0,13+0,009*	0,05+0,002*/**
14-е сутки	0,06+0,004*	0,03+0,001*/**
21-е сутки	0,05+0,005*	0,03+0,001*/**

Примечание: здесь и далее * - обозначены величины, достоверно (P<0,05) от контрольных значений; ** - обозначены величины, достоверно (P<0,05) от значений у животных 1-й группы

Динамика показателя РКИ в 1-й группе на протяжении всего эксперимента он был 4.2, 5.8, 5.4, 2.5 и 2.1 раза выше в сравнении с интактными особями (P<0,05). У крыс с АП, получавших МЛИ РКИ был достоверно выше на протяжении всего периода исследования в 4.2, 3.3, 2.1, на 25% и 25% такового у интактных животных. Показатели РКИ почки на 3-21 сутки исследования были ниже на 43%, 62%, 50% и 40% ниже в сравнении с животными 1-й группы (P<0,05).

Вывод. Применение лимфотропной терапии при экспериментальном апостематозном пиелонефрите вело к выраженному снижению активности воспалительного процесса и оказывалось более эффективным в плане восстановления экскреторной функ-

ции пораженной почки, а также предохраняло развитие функциональных нарушений в контрлатеральной почке.

Литература

1. *Акилов Ф.А.* Комплексная диагностика и тактика лечения неспецифических воспалительных заболеваний почек. Автореф. Дис…д.м.н.– Ташкент.– 1994.– 35с.
2. *Алчинбаев М.К.* Диагностика и разработка новых методов лечения острого пиелонефрита: Автореф. Дис…д.м.н., Алматы.– 1995.– 42с.
3. *Белобородова Н.В. и др.* Алгоритмы антибиотикотерапии.– Медицина, 1999.– 112с.
4. *Ержанова Ш.А. и др.* // Межд. конф., посв. 25-летию отделения ран и раневой инфекции института хирургии им. А.В. Вишневского, 11-13 ноября 1998.– М., 1998.– С. 106–107.
5. *Лопаткин. Н.А.* Руководство по урологии – в 3 тт.– Т. 2.– М.: Медицина, 1998.– 768с.
6. *Протопопова Г.М. и др.* // Эфферентная терапия.– 1998.– Т. 4.– № 4.– С.47 – 50.
7. *Gilbert D. et al.* // Antimicrob Ther, Inc., 2002.– 278 p.
8. *Kunin C.* Urinary tract infections and pyelonephritis. In: Goldman L., Bennett J.C., eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. // Philadelphia: W.B. Saunders.– 1999.– P.613–617.

УДК618.2/.3; 612.662

ДЕПРЕССИЯ СИНТОКСИЧЕСКИХ ПРОГРАММ АДАПТАЦИИ КАК ОСНОВА РАЗВИТИИ СТРЕССА

О.Н. АБРАМОВА, В.Н. ДАРМОГРАЙ, Ю.В. КАРАСЕВА, В.Н. МОРОЗОВ, В.И. МОРОЗОВА, К.А. ХАДАРЦЕВА*

Стресс, возникающий при действии раздражителей, не является самостоятельным феноменом, а представляет собой частное звено адаптации организма к воздействию факторов внешней или внутренней среды. Предложено называть нормальный стресс *эустрессом*, патологический *дисстрессом*.

В одной из последних работ Г. Селье [10–12] определяет стресс как совокупность стереотипных, филогенетически запрограммированных, неспецифических реакций целого организма, первично подготавливающего его к физической активности, то есть к сопротивлению или бегству. Реакции эти могут быть вызваны любым экстремальным воздействием, нарушающим целостность организма, и лежат в основе многих патологических расстройств. Отсюда и распространенная формула: *стресс ~ нарушение функций ~ болезнь*. Адаптивные механизмы (*синтоксические и кататоксические*) тесно связаны с функцией мозга, как основные факторы прогрессивного эволюционного развития, они включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение *кататоксических программ адаптации* (КПА), наблюдаемое при действии стресса большой интенсивности [9], сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*. Это ведет к выработке энергии, мобилизируемой адреналином, норадреналином, а затем и глюкокортикоидами, через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Активное сопротивление действию стрессорного агента возможно лишь в определенных пределах, после чего вероятна гибель организма. Поэтому одновременно с активацией КПА запускаются и *синтоксические программы адаптации* (СПА), ослабляющие эффект сильного раздражителя: усиления ответной реакции не происходит. Активность КПА начинает сдерживаться, так как угнетение антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости организма с разрушением мембранных структур, массивным тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. По данным [6], торможение стресс-реакции зависит от стресс-лимитирующих систем. При этом важным фактором адаптации к стрессовым ситуациям является активация центральных регуляторных механизмов при действии различных раздражителей, что тормозит выход либеринов и способствуют выделению тормозных медиаторов: ГАМК, дофамина, серотонина, опиоидных пептидов и др. Эти тормозные системы ограничивают стресс-реакцию и играют важную роль в адаптации организма к стрессовым ситуациям. Недостаточно изучены механизмов противодействия, или общие антистрессовые механизмы, интегрирующие все стресс-лимитирующие факторы. Ибо в любой физиологической и патологической реакции имеются механизмы, направленные на восстановление нарушенного состояния. Это «возбуждение торможение», «патологические реакции – саногенетические механизмы» и т.д. В современных исследованиях не учитывается роль *гипоталамо-гипофизарно-половой* или репродуктивной системы, которая в ответ на раздражители выделяет *фертильные факторы*. Эти факторы включают СПА, повышают тонус холинореактивных структур мозга. *Синтоксины (фертильные факторы)* активно вырабатываются в репродуктивных органах: α_2*-микроглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический* β_1*-гликопротеид* (ТБГ) и др. Данная группа биологически активных веществ изучена нами при нормальном и патологическом репродуктивном цикле [5].

В развитии стрессовых реакций принимают участие физиологические (нервные, гуморальные, психологические, социальные и др. компоненты. В ходе возникновения и развития реакции на стресс остается неясным вопрос о пусковых механизмах, активирующих и стимулирующих систему *гипоталамус гипофиз кора надпочечников*, которой с первых работ Г. Селье придается особое значение в исследованиях, посвященных адаптационному синдрому. В развитии ответной реакции организма на воздействие участвуют две системы: *симпато-адреналовая* и *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая*. Их возбуждение сопровождается накоплением во внутренней среде, включая и кровь, катехоламинов, кортикостероидов и тироксина, то есть резкое повышается энергетический потенциал, направленный на активное сопротивление. Но что сдерживает эту реакцию, авторами не уточняется.

Объект и методики. Для изучения стрессовой реакции и выяснения антистрессовых механизмов нами проведены эксперименты на 370 крысах весом от 190 до 210 грамм. Животных помещали в комнату с температурой 0°С и выдерживали в течение 7 суток, 45 суток. У части животных удаляли половые органы (кастрировали), в другой группе кастрированным крысам вводили фитоэкдистероиды в течении 45 дней на фоне пониженной температуры. Контроль – 60 крыс. Крысы содержались при 0°С в течение 7 дней – 60 особей; при 0°С в течение 45 дней – 70 (10 крыс погибли); при 0°С в течение 7 дней – 120 крыс (60 крыс погибли), при 0°С в течение 45 дней – 60 крыс, получавших ежедневно фитоэкдистерон. Исследовали в крови и гипоталамусе: состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови, а также обмен биоактивных аминов, активность ферментов индикаторов криотравмы (*лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), *креатинкиназы* (КК)) и *иммуноглобулины* G, A и M. по общепринятым методикам [1–3] на биохимических анализаторах FP-901 фирмы «*Labsistems*» (Финляндия) и *Olimpus-400* (Япония) с использованием реактивов фирмы «*Boehringer Mannheim*» и реактивов фирмы «*Diasys*» (Германия), а также стандартными наборами реактивов фирмы «*Lahema*» (Чехия). Рассчитывался *коэффициент активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА):

$$\text{КАСПА}=\frac{A_{\text{ат-ш}}\%+A_{\text{аоа}}\%+C_{\text{ах}}\%+C_{\text{IgM}}\%}{C_{\text{б2-мг}}\%+C_{\text{мда}}\%+C_{\text{ад}}\%+C_{\text{IgA}}\%}$$

где, $A_{\text{ат-ш}}$ – активность антитромбина III в %; $A_{\text{аоа}}$ – общая антиокислительная активность плазмы в %; $C_{\text{ах}}$ – концентрация ацетилхолина в крови в нмоль/л; C_{IgM} – концентрация иммуноглобулинов М в крови; $C_{\text{□2-мг}}$ – концентрация α_2-макроглобулина в мкмоль/л; $C_{\text{мда}}$ – концентрация малонового диальдегида в мкмоль/л; $C_{\text{ад}}$ – адреналина в нмоль/л; C_{IgA} – концентрация иммуноглобулинов А в мкмоль/л. Полученные данные обрабатывались математически расчитывался t-критерий Стьюдента на ЭВМ типа IBM PC/XT с использованием прикладных программ для обработки медико-биологических исследований «*Statgraphics 2.6*».

Подтверждена роль недостаточного включения СПА при стрессовых реакциях, зависящих от депрессии *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной* системы (недостаточная активация фертильными факторами) (табл.).

В результате длительного холодового воздействия происходит активация адренергических структур мозга с включением КПА, проявляющихся накоплением в крови *адреналина, норадреналина, кортизона и гормонов щитовидной железы*. Возбуждение эфферентных звеньев адаптивного рефлекса активиру-

* ТулГУ

ет деятельность супраспинальной моторной системы и адренергических механизмов мозга. Первая из них определяет объем и характер адаптации сократительной активности скелетных мышц, вторая субстратное обеспечение и метаболическую модуляцию окислительных процессов в мышцах и внутренних органах, а также неметаболические терморегуляционные эффекты.

Таблица 1

Состояние вегетативных показателей при действии острого холодового стресса при 0°С в течение 7 суток (2), 45 суток (3). То же но у недельных кастрированных самок (4), и на фоне кастрации с 45 дневным введением фитоэкдистерона (5), контроль (1)

ПОКАЗАТЕЛИ	1	2	3	4	5
Концентрация АХ в ГПТ, нмоль/г	8,6±0,16	10,2±1,13*	16,0±0,42*	14,7±0,09	8,0±0,12
Концентрация НА в ГПТ, нмоль/г	0,59±0,02	0,32±0,02*	0,28±0,01*	0,30±0,01*	0,65±0,02
ГАМК в гипоталамусе, мкг/г	480,0±12,5	530,0±16,1	110,0±15,9*	100±2,17*	500,0±21,6
Гидроперекиси мозга, нмоль/1 гр липидов	41,0±1,10	50,0±0,82	72,0±1,45*	97,0±2,21*	45,2±1,83
Супероксиддисмутаза мозга, ед/1 мг белка/ мин	7,28±0,10	6,5±0,07	6,0±0,05	5,1±0,05*	7,9±0,09*
Каталаза мозга, ед/ 1 мг белка/ мин	0,23±0,01	0,15±0,01	0,10±0,01	0,07±0,001*	0,25±0,01
Ацетилхолин в крови, нмоль/л	95,6±2,50	31,8±1,16*	26,0±1,12*	35,0±1,83	89,5±4,21
Норадреналин в крови, нмоль/л	4,15±0,25	7,32±0,24*	2,23±0,02*	2,0±,09*	5,12±0,17*
Адреналин в крови, нмоль/л	1,58±0,13	4,51±0,44	1,0±0,05*	1,23±0,42	1,43±0,12
Серотонин в крови, мкмоль/л	0,39±0,02	0,12±0,002*	0,05±0,001*	0,10±0,01	0,42±0,01
Кортизон в крови, нмоль/л	32,1±2,85	60,4±2,6	20,0±1,28*	14,0±0,51*	30,1±1,42
Трофобластический β_1-гликопротеин, мкг/л	14,2±0,12	71,8±3,8	4,8±0,31*	2,1±0,06	88,0±0,10*
Трииодтиронин, нмоль/л	1,1±0,03	1,4±0,01*	1,9±0,02*	2,5±0,03*	1,02±0,01
Тетраиодтиронин, нмоль/л	63,4±2,25	78,9±1,94*	92,2±2,85*	101,0±4,15*	62,0±2,18
Время свертывания крови, с	135,5±5,4	59,8±2,87*	44,2±1,31*	231,0±1,73	167,0±4,26
Длительность кровотечения, с	70,0±2,12	30,0±1,62	99,1±3,92	127,0±1,9*	67,0±1,12
Кон-ция тромбоцитов, 10^9/л	480,0±39,8	600,0± 39,5	178,0±12,5*	88,0±3,52*	520,0±40,8
Адгезивность тромбоцитов, %	18,9±1,17	28,3±2,42	35,0±0,87*	54,0±0,84*	20,0±0,53
Концентрация фибриногена, мкмоль/л	10,5±0,12	10,7±0,13	4,0±0,17*	1,8±0,03*	11,8±0,06
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,25±0,01	0,37±0,01	0,12±0,02	0,10±0,04	0,24±0,01
Продукты деградации Ф/Ф, нмоль/л	43,5±3,22	28,7± 4,15*	378,0±12,8	832,0±13,9	52,7±1,85
Гепарин, Е/мл	0,50±0,03	0,45± 0,01*	0,05±0,01*	0,02±0,001	0,75±0,01*
Антитромбин, %	90,5±1,36	83,7± 2,62*	50,0±0,84	41,3±1,24	98,0±1,17
Протеин С, %	92,5±2,83	82,4±2,5	52,0±1,36*	44,9±1,23	99,1±1,63
Плазмин, мм^2	11,0±0,63	6,0± 0,55*	56,0±1,36*	81,0±2,14	20,0±0,74
α_2-макроглобулин, мкмоль/л	3,8± 0,11	5,2± 0,11*	2,2±0,08*	1,2±0,07	3,2±0,18*
β_1-антитрипсин, мкмоль/л	36,6±1,45	51,9±1,32*	25,0±0,87*	10,0±3,14	34,9±1,72
Общие липиды, г/л	3,8±0,12	11,2± 0,15*	5,4±0,11*	2,16±0,10	4,0±0,18
Холестерин, ммоль/л	2,1± 0,02	4,9± 0,13*	1,9±0,08*	3,12±0,05	2,6±0,08
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,38± 0,01	0,45±0,01	0,90±0,01	0,91±0,02*	0,34±0,02
Глюкоза, ммоль/л	4,6± 0,01	7,0± 0,02*	3,6±0,02*	6,8±0,21	3,8±0,02*
Пируват, мкмоль/л	0,1± 0,002	0,05±0,004*	0,030±0,001*	0,050±0,02*	0,16±0,002
Лактат, мкмоль/л	0,5± 0,02	0,25± 0,04*	0,14±0,01*	0,16±0,02*	0,40±0,02
Лактатдегидрогеназа, Е/мг	0,35±0,001	0,48±0,002*	0,56±0,003*	0,21±0,001*	0,36±0,001
Гидроперекиси липидов ОЕ/мл	1,7± 0,02	2,1± 0,02*	4,0±0,32*	4,8±0,17*	1,4±0,01
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,65± 0,06	1,10± 0,05*	1,61±0,01*	1,55±0,09	0,55±0,04
Общая антиокислительная активность плазмы, %	25,5±1,40	29,0±0,65*	12,0±0,34*	10,0±0,17	30,0±0,45
Супероксиддисмутаза, ОЕ/ 1 мг белка эритроцитов	2,35± 0,02	2,89±0,01*	1,75±0,04	1,78±0,03	2,62±0,01
Каталаза, мкат/л	9,7± 0,57	12,7±0,35*	4,8±0,36*	3,2±0,21	10,4±0,26
Иммуноглобулины, G мкмоль/л	54,0±2,01	63,2±2,51*	42,0±1,54	32,0±2,17	60,0±1,97
Иммуноглобулины А, мкмоль/л	6,5± 0,20	8,1± 0,24*	3,8±0,16	1,6±0,07	6,8±0,12
Иммуноглобулины М, мкмоль/л	0,59± 0,02	0,47±0,01*	0,35±0,01	0,60±0,02	0,40±0,01
КАСПА	1,0± 0,01	0,91±0,02*	0,22±0,01*	0,17±0,01	1,65±0,02
Смертность	0	0	10%	50%	0
Количество животных в опыте	60	60	70	120	60

*Достоверность $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Согласование моторной деятельности с адренергической регуляцией является решающей в регуляции адаптации. Выделяющиеся *фертильные факторы* сдерживают активность КПА. Введение *фитоэкдистероидов*, содержащих естественные *синтоксины*, сопровождается активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с иммуносупрессией, что позволяет организму сопереживать с различного рода раздражителями. Распад глюкозы или формы ее аккумуляции – *гликогена* – является энергетическим источником, непосредственно используемым животными клетками. Нарушение выработки *фертильных факторов* при различных патологических процессах, в том числе при климактерическом синдроме, является основным патогенетическим звеном в развитии болезней адаптации. В частности, в развитии артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сосудистых нарушений конечностей и мозга. Снижение выработки *синтоксинов (фертильных факторов)* нарушает обменные процессы в органах и тканях, приводя к усиленному распаду глюкозы за счет энергообразования в цикле Кребса, к включению гипофизарно-адреналовой системы с запуском КПА, длительное действие которых вызывает дизадаптацию.

Активация СПА, улучшая агрегатное состояние крови, тормозя антиоксидантный потенциал мозга и крови, улучшая микроциркуляцию в зоне действия раздражителя, способствует нормализации патологического процесса. При стрессовых ситуациях в действие вовлекаются центральные и периферические нервные механизмы, в которых особо важную роль играет гипоталамус. Трудно согласиться с [3], где под стрессом понимается общая адаптивная реакция, возникающая в неблагоприятных жизненных условиях, угрожающих нарушению гомеостаза. По нашим данным, *стрессовая реакция* возникает при действии любого раздражителя, но она зависит от активности *фертильных факторов*, которые, активируя *γ-аминомасляную кислоту*, запускают холинергические механизмы, сопровождающиеся включением СПА, от активности которых зависит прогноз степени повреждения организме при стрессе (КАСПА>1), или уже имеются повреждения – дистресс (КАСПА<1). Действие раздражителя (слабой, средней и сильной величины) сопровождается возбуждением адренореактивных структур мозга, что видно в наших экспериментах с одновременным возбуждением холинореактивных структур мозга, которые доминируют при действии слабых и сильных раздражителей, проявляющихся симптоматикой эустресса. Дистресс наступает не из-за напряжения, а в результате депрессии СПА, которые в норме ограничивают действие КПА, при этом КАСПА снижается (КАСПА <1).

В общем понимании *стресс – это необходимая неспецифическая адаптивная реакция, зависящая от активности* СПА, *которые запускаются через гипоталамические структуры фертильными факторами, вырабатывающимися в половых железах*. Включение стресс-лимитирующих систем, в частности, повышает в 2–3 раз концентрацию □-аминомасляной кислоты. Активность половых желез определяет и развитие стрессовых механизмов. Удаление половых желез у самцов и самок сопровождается отсутствием реакции АМГФ, ТБГ, ПЛЧ на действие раздражителя. Если крысы на 45-дневное холодовое воздействие отвечали включением стрессовой реакции (атрофией тимико-лимфатического аппарата, кровоизлиянием по ходу желудочно-кишечного тракта и гипертрофией коркового слоя надпочечников, увеличением концентрации адреналина, норадреналина, тиреоидных гормонов, кортизона, ТБГ, ростом перекисного окисления мозга и крови с активацией иммуногенеза), то удаление половых желез сопровождалось дистрессом с резкой активацией КПА и коагулопатией потребления с 50% смертельным исходом. КПА доминируют над ходом всех физиологических процессов, требующих затрат энергии. От этих метаболических путей зависит сознательная моторная активность индивида, ибо она связана с энергией, освобождающейся в нервной и мышечной системах, получающих питание через сердечно-сосудистую систему с помощью легочного газообмена. Изменение интенсивности окислительных процессов зависит от окружающей среды. Организм, включая КПА, может путем увеличения энергии избегать раздражающего фактора (например, спасаться бегством) или бороться с ним. При включении СПА возможен отказ от приспособления к среде, и механизмы адаптации будут направлены на сопереживание организма со средой. Этот путь – у пойкилотермных или зимнеспящих животных.

Включение КПА при стрессе оказывает явное воздействие на биомембраны. Выполнение биомембранами своих функций (барьерной функции, функции матрицы белков-ферментов, каналов ионного транспорта и рецепторов) возможно благодаря специфической структуре мембран. Особенность этой структуры – наличие гидрофобной зоны, образованной двумя слоями фосфолипидов. В этот липидный бислой встроены активные белки мембран. На основании жидкостно-мозаичной модели биомембран, в зависимости от локализации в фосфолипидном биослое белков мембран, они делятся на 2 класса: ~30% – *периферические белки*, слабо связанные с мембраной электростатическим взаимодействием, и *интегральные (остальные) белки*.

Интегральные белки образуют глобулы, в которые могут включаться сахара и специфические липиды с образованием глико- и липопротеинов. Такие белки погружены в липидный бислой, пронизывая мембрану (иногда насквозь). При адаптации важны такие белки биомембран, как натрий-калиевая АТФ-аза, Са-АТФ-аза, рецепторно-ферментный комплекс аденилатциклазы; белки, образующие каналы медленной кальциевой проводимости, которые находятся в тесной зависимости от липидного микроокружения (от состава и физиологического состояния липидного бислоя). В процессе жизнедеятельности и адаптации к окружающей среде жирно-кислотный состав органов и тканей может быть модифицирован диетой, введением никотина и *катехоламинов*. *Катехоламины* и *фертильные факторы* могут модифицировать жирно-кислотный состав и другие параметры липидного слоя (например, изменять активность *перекисного окисления липидов*). Известны процессы, обеспечивающие обновление мембран, меняющие их фосфолипидный, жирно-кислотный состав, текучесть, тем самым изменяющие липидное окружение жизненно важных *интегральных белков*, функции органов и систем организма. Возбуждение адренергической регуляции и действие ее медиаторов *катехоламиное* дает повреждающий эффект стресса и многими рассматриваются как модель стресса.

Физическое здоровье зависит от душевного состояния, от уравновешенности чувств, от своевременного разрешения душевных противоречий, преодоления конфликтов, от формирования гармоничных отношений в коллективе, между людьми с различными интересами, характерами, темпераментами. Поэтому в борьбе за здоровье человека важно предупреждение переживаний, вызывающих эмоциональное напряжение, особенно при гипофункции *фертильных факторов*, приводящих к включению КПА. Адаптивные механизмы являются функцией мозга, как основного фактора прогрессивного эволюционного развития, и включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности ЦНС. Включение КПА наблюдается при действии раздражителей большой силы [8], сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой* системы. Одновременно с активацией КПА, запускаются и СПА, ослабляющие эффект действия сильного раздражителя. Это сдерживание проявляется активацией холинореактивных структур мозга за счет имеющихся в крови *синтоксинов – фертильных факторов* из репродуктивных органов, необходимых для нормального репродуктивного цикла [4].

В начальный период стресса *фертильные факторы* начинают вырабатываться активирующейся *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой* по механизму обратной связи. Они, через холинореактивные структуры гипоталамуса, тормозят энергогенез, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммуносупрессии, то есть притормаживают активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, способствуя восстановлению гомеостатических параметров [5]. Развивается вторая фаза стресса (*резистентности*), зависящая от состояния репродуктивной системы. При угасании репродуктивной системы быстрее наступает третья фаза стресса (*истощение*), связанная с ослабленной выработкой *синтоксинов*, в частности АМГФ. Активностью репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома. Нами получены экспериментальные данные, указывающие на действие *фертильных факторов* (АМГФ, ТБГ и др.), как *синтоксинов* на уровне гипоталамических структур [9], резко тормозящих развитие стрессовой реакции, вплоть до ее отсутствия. Это можно понять, если учесть, что организм выполняет две основные функции: функцию выживания, которая поддерживается КПА и функцию репродукции, которая поддерживается СПА, работающими в реципрокном режиме.

Литература

1. *Андреенко Г.В.* Методы исследования фибринолитической системы.– М.: МГУ, 1981.– 132 с.
2. *Балуда В.П. и др*. Лабораторные методы исследования системы гемостаза.– Томск, 1980.– 313 с.
3. *Горизонтов П.* // Гомеостаз.– М.: Медицина, 1983.– 240 с.
4. *Гусак Ю.К. и др*. // ВНМТ.– 1999.– Т.6, №2.– С. 91–95
5. *Карасева Ю.В.* Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщин: Автореф. дис… д.м.н.– Тула, 2003.– 42 с.
6. *Меерсон Ф.З.* Адаптация. Стресс и профилактика.– М.: Наука, 1993.– 278 с.
7. *Меньшиков В.В*. Клиническая лабораторная аналитика.– М.: Лабпресс., 2000.– 384 с.
8. *Морозов В.Н.* Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции: Автореф. дис. … докт. мед. наук.– Тула, 1999.– 45 с.
9. *Морозов В.Н. и др.* Программы адаптации в эксперименте и клинике.– Тула: Изд-во ТулГУ, 2003.– 284 с.
10. *Судаков К.В*. // ВНМТ.– 1998.– Т. 5, № 1.– С. 12–19.
10. *Selye H.* Очерки об адаптационном синдроме.– М.: Медгиз, 1960.– 254 с.
11. *Sleye H*.Стресс без дистресса.– М.:Прогресс,1982.–126 с.

УДК 615.31

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ РЕЗВЕРАТРОЛА В МОДЕЛЬНОЙ СМЕСИ

Г.В.ВАСИЛЬЕВ, Т.С. КИСЕЛЁВА, О.О. НОВИКОВ, Д.И. ПИСАРЕВ, Д.А.ФАДЕЕВА*

Резвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен) – фитоалексин полифенольной природы, производное стильбена [4,7–8,10]. В природе резвератрол найден в красных сортах винограда, корневищах горца гребенчатого, арахисе, шишках хмеля (*Humulus lupulus L.*), плодах земляники (*Fragaria vesca L.*) и др. [3–9]. Широта фармакологического действия резвератрола определяет актуальность разработки на его основе различных лекарственных средств и биологически активных добавок.

Цель – разработка метода идентификации резвератрола в разработанной модельной смеси – жидкой лекарственной форме в виде бальзама. Состав препарата не раскрывается, т.к. он является объектом интеллектуальной собственности. Содержание резвератрола от общей массы бальзама составило 0,3%.

Идентификацию резвератрола проводили с использованием методов тонкослойной хроматографии и УФ-спектроскопии.

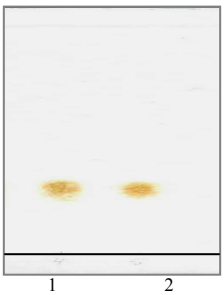


Рис. 1. Хроматограмма бальзама на основе резвератрола
1. Пятно резвератрола в исследуемом бальзаме
2. Пятно свидетеля резвратрола

Методика идентификации с использованием хроматографии в тонком слое сорбента. Процесс хроматографирования вели в тонком слое силикагеля на пластинках марки «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ размером 15×10 см. Навеску бальзама в объеме 1 мл переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили до метки 96% спиртом этиловым. На линию старта микрошприцем наносили 20 мкл полученного раствора и эквивалентное количество свидетеля – 0,0002% раствора резвератрола в 96% спирте этиловом. Хроматографировали восходящим способом в системе растворителей хлороформ – этилацетат – кислота муравьиная (12,5:5:0,5). По окончании процесса хроматографирования пла-

* Белгородский ГУ 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

стинку вынимали и высушивали на воздухе. Детекцию полученных пятен проводили с помощью реакции азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой [1]. Для этого пластинку предварительно опрыскивали 1% спиртовым раствором гидроксида натрия, высушивали и обрабатывали свежеприготовленным раствором диазотированной сульфаниловой кислоты. После проявления на хроматограмме обнаруживалось пятно желто-коричневого цвета со значением $R_f = 0,31$, совпадающее с пятном свидетеля резвератрола (рис. 1).

Методика идентификации с использованием УФ-спектрофотометрии. УФ-спектр резвератрола регистрировали на спектрофотометре СФ-56. Навеску бальзама в количестве 1 мл переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили до метки спиртом этиловым 96%-ным и определяли оптическую плотность в диапазоне длин волн 250–340 нм. Максимум поглощения находился в пределах 306–307 нм, плечо 318–319 нм (рис. 2). В качестве раствора сравнения использован 96% спирт этиловый. Полученный спектр полностью совпадал со спектром поглощения предварительно снятого 0,0004% стандартного раствора резвератрола в 96% спирте этиловом.

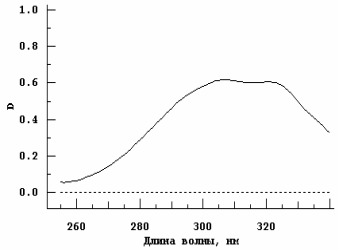


Рис. 2 УФ-спектр поглощения бальзама на основе резвератрола

Разработанные методики позволяют провести идентификацию резвератрола в исследуемой модельной смеси.

Литература

1.*Шталь Э.* Хроматография в тонких слоях.– М.: Химия.– 1965.

2.*Frémont, L.* // Life Sci.– 2000.– Vol. 66.– P. 663-673.

3.*Gehm, B.D.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.– 1997.– Vol. 25.– P. 141.

4.*Liu Y.G. et al.* // China J Of Chinese Materia Medica.– 2007.– Vol. 32.– P. 1792–1795.

5.*Ragab Amr S. et al.* // J. Agric. Food Chem.– 2006.– Vol. 54.– P. 7175 –7179.

УДК 616-07: 311

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПОЛИПАТИЙ

А.А. БОЛОТОВ, О.Ф. КАЛЕВ, Ю.Ю. ШАМУРОВА*

Целью исследования явилась разработка алгоритма прогнозирования развития множественных заболеваний на основе факторов риска. Применение рекурсивного разделения переменных и построение регрессионного дерева решений (алгоритма) позволяет для каждого конкретного пациента рассчитать вероятность развития или наличия полипатий по результатам изученных факторов риска.

Одной из особенностей современной клинической медицины является резкое увеличение числа больных с параллельно текущими хроническими заболеваниями [2]. Актуальность проблемы множественных заболеваний или полипатий, обусловленных сочетанными и комбинированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, системы органов дыхания, болезнями обмена веществ, онкологическими заболеваниями не вызывает сомнений [11]. Данные болезни являются основной причиной смертности, инвалидизации населения и больших трудовых потерь [5]. В проведенных нами клинических и популяционных исследованиях установлена высокая распространенность множественных заболеваний (полипатий), а по данным клинико-патологоанатомических исследований показана множественность заболеваний при моно-, би- и мультикаузальном генезе смерти [9, 10]. Основой профилактики болезней является концепция факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [4, 7, 8, 12, 13]. Но вопрос о роли ФР в формировании болезни остается малоизученным.

Цель – разработка алгоритма прогнозирования развития множественных заболеваний на основе факторов риска.

Материалы и методы. Для определения приоритетных факторов риска (ФР) полипатий осуществлено одномоментное комплексное популяционное исследование (cross sectional study) 1050 мужчин и 1271 женщины в возрасте от 18 лет и старше, проживающих в Челябинской области. Популяционные методы обследования включали стандартный опрос, измерения на выявление ФР по протоколу программы ВОЗ CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Prevention) [7], клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, осмотр терапевта, хирурга, невропатолога, окулиста, оториноларинголога и по показаниям – консультации врачей др. специальностей. Заболевания, диагностированные у мужчин и женщин данной популяции, были распределены по классам Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем – МКБ-10 [3]. По классификации полипатий и моделью формулирования диагноза на основе принципа квалификации и квантификации в анализируемую группу были включены лица с 3 и более заболеваниями (мультинозология) [1, 6].

Таблица 1

Значения коэффициентов в уравнении логистической регрессии

	Коэфф. B	Стандартная ошибка	Уровень значимости (p_v)	exp(B)	95,0% ДИ для exp(B)	
					Нижняя	Верхняя
pol	0,784	0,131	0,001	2,191	1,695	2,832
nasl2	0,416	0,115	0,001	1,516	1,21	1,899
nasl3	0,503	0,17	0,003	1,654	1,186	2,306
nasl4	0,382	0,146	0,009	1,466	1,1	1,952
smoke2	0,044	0,01	0,001	1,044	1,024	1,065
smoke3	0,249	0,098	0,011	1,282	1,058	1,554
ekgp	0,312	0,11	0,004	1,366	1,102	1,693
sad	0,012	0,004	0,002	1,012	1,004	1,02
imt	0,105	0,016	0,001	1,11	1,076	1,145
vozr	0,071	0,005	0,001	1,073	1,062	1,084
Константа	-8,108	0,577	0,001			

Таблица 2

Результаты логистической регрессии по предсказанию наличия полипатий

Наблюдаемое состояние		Предсказанное состояние		
		multy_nozol		Процент корректных
		0	1	
multy_nozol	0	432	296	59,3
	1	201	1392	87,4
Общий процент				78,6

В обследованной популяции выявлялись основные ФР ХНИЗ, рекомендованные программой CINDI: поведенческие (курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, избыточная масса тела), биологические (артериальная гипертензия, дислипидемия (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), коэффициент атерогенности), гипергликемия, гиперкреатининемия, отягощенная наследственность и патология на ЭКГ. Факторы риска ХНИЗ

Таблица 3

Нормированные и ненормированные коэффициенты канонической дискриминирующей функции

Переменные	Конст.	pol	alc3	nasl2	nasl3	nasl4	smoke2	smoke3	ekgp	imt	chol	vozr
Нормир. функция		0,298	0,122	0,174	0,118	0,129	0,232	0,106	0,118	0,316	0,082	0,731
Ненорм функция	-6,220	0,607	0,010	0,371	0,348	0,345	0,031	0,114	0,249	0,072	0,062	0,056

* Челябинская ГМА Росздрава

оценивались по рекомендациям программы ВОЗ CINDI [7, 8].

Далее представлены условные обозначения изучаемых ФР по пунктам ответов опросника, которые были приняты при биостатистических расчетах и анализе. Общее количество анализируемых переменных равнялось 27.

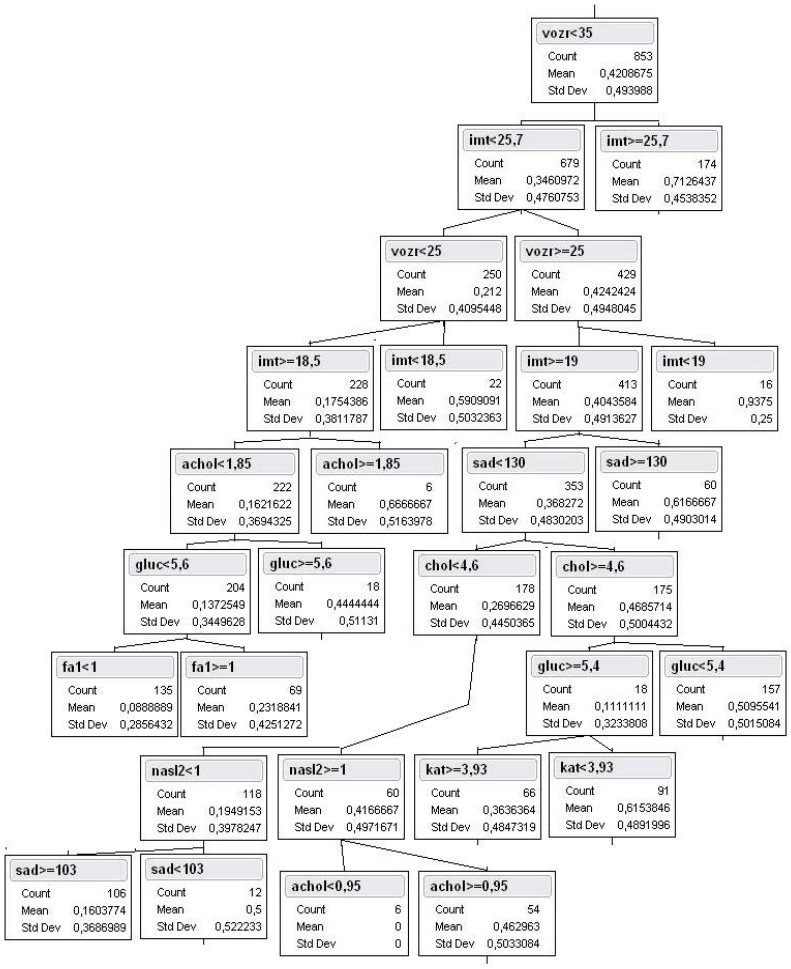


Рис. Алгоритм выделения разграничительных точек факторов риска полипатий (фрагмент дерева решений)

Принятые обозначения: пол – pol ; возраст – vozr ; Физическая активность: fa1 – физическая активность низкая, fa2 – физическая активность легкая, fa3 – физическая активность умеренная, fa4 – физическая активность высокая; Употребление алкоголя: alc1 – факт употребления алкоголя, alc1a – частота употребления алкоголя, alc2 – вид алкогольных напитков, alc3 – продолжительность употребления алкоголя (количество лет); Наследственный анамнез: nasl1 – наследственность не отягощена, nasl2– наследственность отягощена по группе сердечно – сосудистых заболеваний и болезням обмена веществ, nasl3 – наследственность отягощена по онкологическим заболеваниям, nasl4 – наследственность отягощена по другим болезням и причинам смерти; Курение: smoke1 – курение на момент обследования, smoke2 – количество сигарет, выкуриваемых в день в настоящее время, smoke3 –курение в прошлом; Клинико–лабораторные и инструментальные показатели: sad –систолическое артериальное давление; dad – диастолическое артериальное давление; imt – индекс массы тела; chol – общего холестерин сыворотки крови; achol – ХсЛПВП сыворотки крови; thrigl – триглицериды сыворотки крови; kat – индекс атерогенности (общий холестерин/ ХсЛПВП); kreat – креатинин сыворотки крови; gluc – глюкоза сыворотки крови. ekgp – тип патологии ЭКГ;

Методы биостатистического анализа включали процедуру логистической регрессии с использованием пошагового метода, дискриминантного анализа также с использованием пошагового метода [15] и рекурсивное разделение [14] переменных для предсказания развития полипатии или ее отсутствия с построением так называемого регрессионного дерева или дерева решений. Для уменьшения влияния стереотипов общепринятых границ «норма-патология» в инструментальных количественных показателях, например, таких как уровень холестерина, систолического и диастолического давлений, индекса массы тела, уровень глюкозы и т.п., в анализе использовались истинные значения этих показателей без разделения их границей «норма – патология». Граница «норма – патология» для клинико-лабораторных и инструментальных показателей вычислялась и не всегда совпадала с принятыми в клинической практике значениями.

Результаты. Исследование проведено в три этапа. На 1-м этапе анализа и построения прогностического алгоритма использована процедура логистической регрессии с использованием пошагового метода. Из 27 переменных, включенных в анализ, статистически достоверно наличие полипатий определяют только 10. В табл. 1 приведены отобранные показатели, стандартная ошибка, уровень значимости и отношение шансов с доверительным интервалом при доверительной вероятности 0,95.

Результаты предсказания развития полипатий (multy_nozol) (p=0,87) выше, чем предсказание их отсутствия (табл. 2, p=0,59). В таких исследованиях принято проводить дублирующий анализ с использованием другого метода, сходного по назначению. В дополнение к логистической регрессии на 2-м этапе был проведен дискриминантный анализ с использованием пошагового метода. Поскольку зависимая переменная принимает два значения, достаточно вычислить только одну дискриминирующую функцию. При проведении дискриминантного анализа было получено высокое собственное значение (0,393) и коэффициент канонической корреляции (0,531), что позволило получить, по крайней мере, не худшие результаты, чем при проведении логистической регрессии.

На первом месте по силе влияния на наличие полипатий находится возраст, на втором индекс массы тела, на третьем – половая принадлежность, на четвертом – курение (число сигарет выкуриваемых в день – smoke2). Все коэффициенты положительны и, значит, выступают как провокаторы развития полипатий (табл. 3).

Таблица 4

Координаты центров распределений значений дискриминирующей функции при наличии и отсутствии полипатий

multy_nozol	Функция
	1
0	-0,927
1	0,424

Основное отличие итогов дискриминантного анализа и логистической регрессии состоит в том, что при них несколько отличаются распределения показателей по силе влияния. Только при дискриминантом анализе выявлено влияние длительности употребления алкоголя (alc3) на развитие полипатий (табл. 4).

Классифицировано правильно 78,2% исходных сгруппированных наблюдений (табл.5). Количественные результаты классификации практически совпадают для обоих методов анализа, что позволяет утверждать о корректности выявленных переменных для прогнозирования полипатий. На 3-м этапе анализа было проведено рекурсивное разделение 27 переменных для предсказания развития полипатии или ее отсутствия. Рекурсивное разделение позволило построить т.н. регрессионное дерево или дерево решений. Построенное регрессионное дерево или дерево решений фактически является алгоритмом диагностики факторов риска полипатий для любого пациента для прогнозирования возможности развития множественных заболеваний. Особенностью разработанного алгоритма является то, что для конкретной возрастной группы определены новые критерии «отрезных то-

чек» с целью отнесения изучаемых показателей к ФР. В молодом возрасте данные показатели оказались ниже, чем общепринятые критерии факторов риска. В результате рекурсивного разделения данных получены границы «норма-патология» для количественных переменных. Значения границ разделения не всегда постоянны, а изменяются в зависимости от конкретной ситуации.

Таблица 5

Результаты классификации с применением дискриминантного анализа для 2321 пациента

multy_nozol			Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			0	1	
Исходные	Частота	0	430	298	728
		1	208	1385	1593
	%	0	59,1	40,9	100,0
		1	13,1	86,9	100,0

В полном объеме дерево решений занимает лист формата A_0, в связи с чем не представляется возможным представить его для всех возрастных групп. При индексе массы тела в пределах 19-23,2, повышенном систолическом давлении (>130 мм рт ст), продолжительном приеме алкоголя (alk3) и индексе атерогенности более 4,1 вероятность развития полипатии составляет 0,99. При нормальном систолическом давлении, индексе массы тела >23,2, показателе креатинина >1,11 мг%, вероятность развития полипатий также близка к единице. На рис. представлен фрагмент регрессионного дерева для прогнозирования развития полипатий в молодом возрасте (25-35 лет) с указанием расчетных границ разделения для ряда количественных переменных. Эта возрастная группа является целевой с точки зрения высокой возможности предотвращения заболеваний в старших возрастах.

Из дерева решений видно (рис.1), что в возрасте 25-35 лет наибольшее влияние имеет индекс массы тела, систолическое артериальное давление, употребление алкоголя и индекс атерогенности. Например, в возрасте < 35 лет первым шагом в алгоритме является оценка индекса массы тела (imt) с критерием разграничения imt ≥ 25,7, что рассматривается как ФР. У лиц с так называемой нормальной массой тела при индексе imt < 25,7, могут быть другие ФР и следующим шагом по их выявлению является разделение обследуемых на две возрастные группы: моложе 25 лет и в возрасте ≥25 лет (до 34 лет). В возрастной группе < 25 лет ФР полипатий является imt < 18,5, а в возрасте ≥ 25 лет imt < 19,0. В дальнейшем аналогичный подход позволяет осуществить выбор ФР с учетом оценки значений переменных для всех последующих уровней алгоритма.

Таким образом, при рекурсивном разделении данных показано, что у лиц в возрасте <35 лет на развитие полипатий наибольшее влияние оказывает возраст и индекс массы тела. На втором месте по силе влияния находится повышенное систолическое артериальное давление. Далее следуют уровень глюкозы, показатели холестерина, индекса атерогенности и ХсЛПВП.

Заключение. Применение алгоритма позволяет для каждого пациента в любом возрасте рассчитать вероятность развития или наличия полипатий по результатам значений изученных факторов риска. Такой подход способствует оптимизации принятия решений в области диагностики и профилактики полипатий.

Литература

1.*Калев О.Ф. и др.* Мат-лы IV Межрег. научно-практ. конф. Уральского фед. округа «Полипатии в общей врачебной практике (семейной медицине).– Челябинск, 2007.– С. 13–19.

2..*Крылов А.А.* //Клиническая медицина.– 2000, № 1.– С. 56.

3.*Международная* статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр. Т. 2.– Сб. инструкций.– ВОЗ. Женева: Медицина, 1995.– С. 3–18.

4.*Оганов Р.Г.* // Врач.– 2001.– № 7.– С. 3–6.

5.*Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* //Кардиоваск. Тер. и профилактика.– 2003, 1; 3.– С. 4–8.

6.*Пальцев М.А. и др.* Правила формулирования диагноза // Общие положения. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и соцразвития.– М., 2006.– Ч. 1.– С. 299–315.

7.*Протокол* и практическое руководство: Общенациональная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний (СИНДИ), (пересмотр 1994 г.) ВОЗ ЕРБ.– Копенгаген, 1996.– 100 с.

8.*Профилактика* через первичное здравоохранение: Рекомендации для улучшения качества работы ВОЗ. Европейское региональное бюро.– Копенгаген, 1995.– 234 с.

9.*Шамурова Ю.Ю.* // Омский научный вестник.– № 3 (61).– Прил. 1.– 2007.– С.51–54.

10.*Шамурова Ю.Ю., Калев О.Ф.* Мат-лы IV Межрег. научно-практ. конф. Уральского фед. округа «Полипатии в общей врачебной практике».– Челябинск, 2007.– С. 23–31.

11.*Эльштейн Н.В.* // РМЖ.– 1997.– Т. 5, № 6.– С. 227–232.

12.*Brownson P.L.et.al.* // Am Public Health Ass.– Washington, 1998.– 546 p.

13.*Brownson R.C .et.al.* Evidence-based Public Health.– 2003.– 235 p.

14.*Dmitrenko A. .et.al.* Analysis of Clinical Trials Using SAS.– SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2005.

15.*Kleibaum D.G. et.al.*Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods.–3 rd Edition.– Duxbury Press, 1998.

PROGNOSTIC ALGORYTHM OF POLYPATHIES

A.A.BOLOTOV, O.F.KALEV, J.YU.SHAMUROVA

Summary

The purpose of this study is the development of algorythm of multiple diseases development predicting based on risk factors. The application of recursive division of variables and building the regression tree of decisions (algorythm) allows calculating the probability of development or presence of polypathy in every individual patient in accordance with the findings of the studied risk factors. This approach contributes to optimization of decision making in the area of diagnostics and prevention of polypathy.

Key words: multiple diseases, risk factors, interaction

УДК 611. 127-018-091-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОРЕЗОНАНСНОГО АЛЬФА-ПРЕПАРАТА ПРИ ВИБРАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ МИОКАРДА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Т.Г. АБДУЛЛИН, А.Т.АБДУЛЛИН, А.В. ГЛУШКОВ*

Вибрационная болезнь (ВБ) признана одной из наиболее важных проблем профессиональной медицины [1]. Лечение больных ВБ в большинстве случаев недостаточно эффективно [4]. Профилактические рекомендации в основном сводятся к ограничению времени контакта с вибрацией, смене места работы, модернизации оборудования, санаторно-курортному лечению [2, 6]. Однако это требует значительных финансовых затрат и нарушает привычные условия жизни рабочих. Поэтому есть необходимость проведения исследований по разработке действенных профилактических мер для рабочих виброопасных профессий. В последние годы увеличивается количество сообщений о применении электромагнитных полей, звуковых и частотных воздействий в различных областях медицины [5]. Информацию об использовании подобных методов для снижения повреждающего эффекта вибрации на миокард обнаружить не удалось.

Цель работы – представить морфологические доказательства эффективности биорезонансного альфа-препарата для снижения тяжести вибрационного поражения сердца в эксперименте.

Материалы и методы. Белые беспородные крысы-самки в возрасте 3 месяцев массой 180–210 г. были разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. Экспериментальная группа (20 животных) получала профилактические подкожные инъекции альфа-препарата по 0,5 мл в день в течение всего срока эксперимента. Для его производства ампулы воды для инъекций обрабатывались звуковыми колебаниями, модулированными альфа – ритмами (частота 8-13 Гц) с помощью аппарата «Трансфер – пирамида для получения лечебно-профилактических препаратов» авторской конструкции, заявка на изобретение в Евразийское патентное ведомство № 200700798 от 04.05.2007. Контрольной группе из 20 животных делали инъекции обычной стерильной воды по 0,5 мл ежедневно. Все животные были подвергнуты вертикальному вибрационному воздействию часто-

* Кировская ГМА Росздрава, г. Киров, 610000, ул. К. Маркса, д.112.Каф. гистологии, цитологии и эмбриологии

той 44Гц в течение 21 дня по 1 часу ежедневно на вибрационной установке УВ 70/200. Крыс выводили из эксперимента в день прекращения вибрационного воздействия эфирным наркозом. Кусочки миокарда фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин по стандартной методике. Депарафинированные срезы толщиной 6-8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Микропрепараты исследовали под световым микроскопом (Carl Zeiss).

Результаты. В контрольной группе наблюдалась гибель крыс начиная с 10-го дня вибрационного воздействия; до окончания эксперимента погибли 17 особей из 20. При светооптическом исследовании наблюдались выраженные проявления поражения миокарда указанной группы животных: артерии и вены мелкого и среднего калибра расширены, полнокровны, с набухшим эндотелием; в утолщенных стенках сосудов определялись плазматическое пропитывание и клеточная инфильтрация. Одновременно отмечалось нарушение нормальной концентрической ориентации гладких миоцитов средней оболочки артерий и топографии их ядер. Обнаруживалось множество полей зрения с распадающимися капиллярами, артериолами и венулами, а также более крупными сосудами с явлениями стаза, полными разрывами стенок и массивными кровоизлияниями в окружающую ткань сердечной мышцы. Часто наблюдались отек и лимфогистиоцитарная инфильтрация периваскулярных тканей, эндо- и перимизия.

В большинстве проводящих и сократительных мышечных волокон определялись выраженные контрактурно-литические изменения с ослаблением продольной и поперечной исчерченности, глыбчатым распадом миофибрилл на фрагменты, расположенные в саркоплазме диффузно и в виде пунктирных линий, участками пересокращения. Вставочные диски в этих зонах расширены, разрыхлены, местами имелось их разрушение. Большинство кардиомиоцитов содержало пикнотичные гиперхромные истонченные ядра. Вблизи разрушенных кровеносных сосудов имели место очаги распада ткани миокарда (рис. 1).

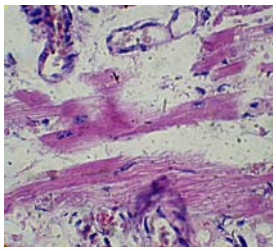


Рис. 1. Очаг некроза сократительного миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

При окраске по Ван Гизону выявляется разрастание соединительной ткани периваскулярно, между проводящими и сократительными волокнами, а также на месте разрушенных участков миокарда. Обращала на себя внимание гетерогенность изменений в пределах одного микропрепарата: очаги некроза чередовались с интактными и незначительно пораженными участками, расположенными вблизи неповрежденных кровеносных сосудов. В этих зонах происходила адаптационная перестройка, появлялись признаки ресинтетических и структурно-восстановительных процессов, нарастало количество миоцитов с признаками гипертрофии: их ядра укрупнялись, значительно увеличивался объем их саркоплазмы, как и количество двухъядерных клеток.

В группе «леченых» крыс случаев гибели не было отмечено. Светооптически реакция миокарда леченых крыс отличалась выраженным снижением интенсивности деструктивных проявлений по сравнению с вибрационным контролем (рис. 2). Сосуды микроциркуляторного русла миокарда были изменены незначительно. Имело место полнокровие ряда сосудов, но нарушения целостности их стенки и периваскулярные кровоизлияния не выявлялись. В основной массе ткани миокарда гемокапилляры, проходящие между мышечными волокнами и прилегающие к сократительным кардиомиоцитам, не имели признаков деструкции. Наблюдались слабовыраженный отек и клеточная инфильтрация стенки сосудов и интерстициальной ткани.

В сократительных и проводящих волокнах были небольшие участки с ослабленной окраской саркоплазмы, разрежением миофибрилл, их фрагментацией и явлениями дистрофии кардиомиоцитов. Зоны полного некроза сердечной мышцы не выявлялись. Во многих полях зрения наблюдалась картина нормальных сосудистых и сократительных структур миокарда. При окраске по Ван Гизону количество соединительной ткани в эндомизии, перимизии и периваскулярных пространствах незначительно.

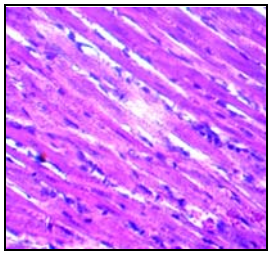


Рис. 2. Фрагмент сократительного миокарда с незначительными мелкоочаговыми деструктивными изменениями. Справа от центра – цепочка ядер соединительнотканных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 300.

Деструктивные процессы в миокарде под действием вибрации оказались однонаправленными в обеих группах животных. Вместе с тем у крыс, получавших профилактические инъекции альфа-препарата, альтеративные изменения сердечной мышцы были выражены несравненно меньше, чем в контроле, что и послужило причиной их выживаемости в эксперименте. Это указывает на высокую эффективность указанного препарата при стрессорных воздействиях. Такую высокую летальность крыс можно объяснить результатами [3], по которым стресс сильно влияет на организм неполовозрелых животных из-за неразвитости компенсаторно-адаптационных реакций. Очаги патологических изменений кардиомиоцитов связаны с повреждением сосудов микроциркуляторного русла. Прилегающие к неизмененным капиллярам волокна сократительной и проводящей системы не имели признаков деструкции, что визуализируется на микропрепаратах миокарда крыс, получавших профилактические инъекции альфа-препарата. В капиллярах леченых особей эритроциты имели нормальный вид, не было признаков стаза, что говорит о сохранении целостности их стенки и циркуляции крови. В миокарде крыс, получавших профилактические инъекции, не былоь признаков разрушения вставочных дисков, что необходимо для обеспечения координированного сокращения кардиомиоцитов.

Биорезонансный альфа-препарат является эффективным средством для снижения повреждающего действия вибрации на миокард. После клинических испытаний он может применяться у рабочих виброопасных профессий как недорогой и безопасный способ поддержания их здоровья и трудоспособности.

Литература

1. *Гоголева О.И. и др.* // Мед. труда.– 2000.– № 4.– С. 20–25.
2. *Давыдова Н.С. и др.* // Мед. труда.– 2003. – № 3.– С. 32.
3. *Капитонова М. и др*//Морфол.– 2006.– № 6.– С. 56–61.
4. *Комлева Л. и др.* // Врач.–2001.– №5.– С. 22–24.
5. *Улащик В.С.* // Вестник курортол.– 2002 – № 1.– С. 3–9.
6. *Gerhardsson L.* // Appl. Ergon. – 2005.– Vol.36, №1.– P. 55.

УДК 612,28

ГИПОКСИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ ХАОСА И СИНЕРГЕТИКИ

В..М. ЕСЬКОВ, Е.А. МИШИНА, В.С. ТАТАРНИКОВ, К.А. ХАДАРЦЕВА*

Гипоксия в условиях Севера РФ возникает при длительном нахождении человека в замкнутом пространстве (жилые и офисные помещения без существенной вентиляции). Эти процессы осложняются особым состоянием женского организма (гестозы и другие патологические состояния у беременных), что приводит к возникновению гипоксических и гиперкапнических реакций (особенно остро стоит вопрос с гипоксией плода). В этой связи изучение регуляции дыхания в этих условиях имеет научный интерес, как для больных, так и для профилактической медицины. Поскольку гипоксия может приводить к патологии кардио-

* НИИ биофизики и медицинской кибернетики при Сургутском ГУ

респираторной системы, то теоретические аспекты этой проблемы весьма актуальны и для практического здравоохранения [1,2]

Действительно, гипоксия вызывает комплекс реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. При гипоксии происходит расслабление гладких мышц артериол, что приводит к снижению артериального давления в большом круге кровообращения, в то же время повышается давление в легочной артерии и увеличивается электрическая активность в постганглионарных симпатических нервах [12]. На уровне продолговатого мозга (дыхательного центра – ДЦ) регуляция артериального давления (АД) и дыхания при гипоксии осуществляется разными нейронными структурами: зона С1 – регулирует сосудистую реакцию [5], а ядро одиночного пути – дыхательную [9]. Оба механизма модулируются оксидом азота (NO) [11,12].

Наряду с этим, в каудальных вентролатеральных отделах моста расположены нейронные структуры зоны А5, которые участвуют в регуляции как системной гемодинамики, так и активности дыхательного центра. Типичной реакцией нейронов зоны А5 при гипоксии является их активация [7]. На мембранах нейронов зоны А5 имеются глутаматные и α2-адренорецепторы [6]. В свою очередь, нейроны зоны А5 являются норадренергическими и направляют свои аксоны к преганглионарным симпатическим нейронам спинного мозга [10]. Активация нейронов зоны А5 при микроиньекции глутамата вызывает торможение активности дыхательного центра и повышение АД в большом круге кровообращения [8]. Иммуноцитохимическими методами в каудальных вентролатеральных отделах моста выявлена высокая концентрация NO-синтазы [4], что может свидетельствовать об участии NO в модуляции синаптической передачи в зоне А5 при гипоксической регуляции кровооообращения и дыхания. Бульбарные структуры, при участии которых реализуются данные эффекты оксида азота, не известны. Оксид азота модулирует центральный хемочувствительный драйв на уровне нейронов позадитрапециевидного ядра (ПТЯ), расположенного вблизи от вентральной поверхности в ростральных вентролатеральных отделах продолговатого мозга, вентромедиальнее ядра лицевого нерва и каудальнее позадитрапециевидных тел [7,9].

Исследования Loeschcke (1982), выявившие усиление дыхания при аппликации подкисленных растворов на вентральную поверхность продолговатого мозга, связаны с функцией ПТЯ. Это предположение основывается на том, что ПТЯ включает глутаматергические нейроны, которые избирательно иннервируют области вентральной дыхательной группы и дорсолатерального моста, а также имеют обширные ветвления дендритов в пределах краевой глии вентральной поверхности продолговатого мозга [11]. Локальный ацидоз в области структур ПТЯ, вызванный введением ацетазоламида, инициирует рост частоты генерации дыхательного ритма и прирост амплитуды разрядов диафрагмального нерва [13]. Высокая концентрация фермента NO-синтазы (NOS) в ростральных вентролатеральных отделах продолговатого мозга, выявленная иммуногистохимическими методами, предполагает участие NO в модуляции центрального хеморецепторного драйва на уровне ПТЯ, что и было целью настоящего исследования в рамках стохастического подхода и с использованием методов теории хаоса и синергетики (ТХС) [1,2]

Методика. Опыты по изучению реакции ДЦ на гипоксию выполнены на 14 лабораторных белых крысах массой 200-300 г. Животных наркотизировали этаминалом натрия в дозе 40 мг\кг внутрибрюшинно. Температуру тела поддерживали постоянной на уровне 37°С с помощью подогревающего устройства. Вентральную поверхность ствола мозга открывали от уровня первого шейного позвонка до уровня выхода VI пары черепно-мозговых нервов и на 4,0 - 4,5 мм латеральнее средней линии мозга. Диафрагмальный нерв выделяли на протяжении 4-6 мм, периферический конец пересекали и накладывали на биполярные серебряные электроды, соединенные с комплексом усиливающей и интегрирующей аппаратуры. Электрическую активность диафрагмального нерва подавали на вход АЦП персонального компьютера и записывали на жесткий диск. Анализировали частоту, длительность и амплитуду разрядов диафрагмального нерва, длительность экспираторной паузы между ними, а общее время дыхательного цикла [3,4]. АД измеряли в сонной артерии через катетер, заполненный гепарином с физиологическим раствором в соотношении 1:1000. Катетер соединяли с аппаратурой, состоящей из датчика давления ДМИ-03, усилителя ИД-2И и самописца. Гипоксию создавали вдыханием в течение 10 с 100% азота [7].

Микроинъекции в зону А5 объемом 50 нл производили через стеклянную микропипетку с диаметром кончика 20-30 мкм. В исследованиях использовали следующие вещества: экзогенный донор NO - нитропруссид натрия в концентрации 0,1 мМ/л; эндогенный донор NO (предшественник синтеза NO) - L-аргинин в концентрации 0,1 мМ /л; его неактивную форму - D-аргинин в концентрации 0,1 мМ/л; блокатор NO-синтазы - Nω-нитро-L-аргинин метилэстер гидрохлорид (L-NAME) в концентрации 0,3 мМ/л и его неактивную форму D-NAME в концентрации 0,3 мМ/л (RBI, Natick, USA). Вещества растворяли в искусственной цереброспинальной жидкости, имеющей следующий состав (мМ/л): NaCl - 124,0; KCl - 5,0; CaCl2 - 2,4; MgSO4 - 1,3; NaHCO3 - 26,0; KH2PO4 - 1,2; d-глюкоза - 30,0. В качестве контроля сначала вводили неактивную D-форму вещества или физиологический раствор, а затем его активную L-форму.

Полученные данные представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки, а также в рамках анализа параметров аттрактора вектора состояния организма животных (ВСОЖ). Анализ статистических различий производили с помощью t-теста Стьюдента для средних величин. Различие расценивали как достоверное, начиная со значений $p<0.05$. В работе е используются новые подходы теории хаоса и синергетики, которые основаны на анализе параметров аттракторов ВСОЖ. Последний базируется на сравнении параметров кластеров, представляющих биологические динамические системы (БДС). К этим кластерам могут относиться одни и те же БДС, но находящиеся в разных физиологических или экологических состояниях или БДС в разных временных режимах (биосистема изучалась днем и ночью). Однако возможно сравнение и многих кластеров, т.е. трех, четырех и так далее. Разработаны программные продукты, которые обеспечивают сравнение в простейшем случае двухкластерных систем, а в более общих случаях - многокластерных систем.

Эти методы основаны на идентификации объема аттрактора движения ВСОЖ в фазовом пространстве состояний для одного кластера и для другого, а затем поэтапного (поочередного) исключения из расчета отдельных компонент вектора состояния БДС с одновременным анализом параметров аттракторов и сравнением существенных или несущественных изменений в этих параметрах после такого исключения. Алгоритм такой процедуры основывается на следующих шагах: В программу расчета на ЭВМ поочередно вводятся исходные компоненты ВСОЖ в виде матриц A_{mn}^{p} биосистемы по каждому из k кластеров. Данные могут вводиться вручную либо из текстового файла; т.е. получаем матрицу состояний для всех p кластеров в m-мерном фазовом пространстве, причем j - бегущий индекс компонента вектора x ($i = 1, \ldots, m$), а j - номер биообъекта (животного или пациента) ($j = 1, \ldots, n$), бегущий индекс кластера k определяет число массивов данных ($k = 1, \ldots, p$).

Иными словами элемент такой матрицы A_{ij}^{k} представляет *k*-й кластер БДС, i-й компонент ВСОЖ для j-го пациента (животного, популяции, экосистемы), который представляется как БДС.

1. Производится поочередный расчет координат граней параллелипеда объемом V_G, внутри которого находится аттрактор движения ВСОЖ для всех j-х животных или пациентов ($j = 1, \ldots, n$) из *k*-го кластера ($k = 1, \ldots, p$); их длинны (Interval) $D_i^k = x_{i(\max)} - x_{i(\min)}$, и объема k-го параллелипеда $V_G^k = \prod_{i=1}^{m} D_i^k$, где $x_{i(\min)}, x_{i(\max)}$ – координаты крайних точек, совпадающих с нижней и верхней границей фазовой области внутри которой движется ВСОЖ по координате x_i; вектора объемов (General Value) $V = (V_0, V_1 \ldots V_p)^T$, ограничивающих все *p* аттракторов, а также показатели асимметрии (Asymmetry) стохастического $X_1^{\,C} = (x_{11}^{c}, x_{12}^{c} \ldots x_{1m}^{c}) \ldots X_p^{\,c} = (x_{p1}^{c}, x_{p2}^{c} \ldots x_{pm}^{c})$, и хаотических центров аттракторов для каждого j-го животного или пациента $X_1^{\,x} = (x_{11}^{x}, x_{12}^{x} \ldots x_{1m}^{x}) \ldots X_p^{\,x} = (x_{p1}^{x}, x_{p2}^{x} \ldots x_{pm}^{x})$.

Здесь $X_{pm}^{C} = \sum_{j=1}^{N} x_j / N$ – формула для идентификации стохастического центра аттрактора, который находится путем вычисления среднего арифметического одноименных координат

точек, представляющих проекции конца вектора состояния БДС на каждую из координатных осей. Отметим, что для любых кластеров, $X_{ij}^{x} = x_{i(\min)} + D^{k}{}_{i} / 2$ – формула для идентификации хаотического центра аттракторов, D_i^k – ширина фазовой области аттрактора в проекции на i-ую координату, т.е. ширина грани параллелипипеда.

2. Вводится параметр R, показывающий степень изменения объема аттракторов для *k*-го кластера до и после уменьшения размерности фазового пространства. В исходном приближении $R_0 = (V_0^1 - V_0^2) / V_0^1$.

3. После исключения поочередно каждой из координат вектора X (например, для двухкластерных систем) вычисляются вторые приближения параметров $R_1 = (V_i^1 - V_i^2) / V_i^1$. Таким образом, получаем $R = (R_0, \ldots, R_m)^T$, т.е. вектор значений, по которым можно определить уменьшилась или увеличилась относительная величина аттракторов V при изменении размерности фазового пространства. При уменьшении относительных размеров V, анализируются параметры системы и на основе их неизменности или малой изменчивости делается заключение о существенной (если параметры существенно меняются) или несущественной (параметры почти неизменны) значимости конкретного, каждого x_i компонента ВСОЧ для всего вектора $X = (x_1, x_2, \ldots, x_m)^T$ [1,2]. Так производится минимизация размерности всех k кластеров БДС при сравнении поведения векторов состояния, размеров аттракторов и координат их центров [1,2].

Таблица 1

Фоновая активность ДН

Tt (с)	*Ti (с)*	*Te (с)*	*АДНмакс*	*ЧД*
1,70	0,50	1,20	16,00	35,20
1,55	0,45	1,10	17,00	38,70
1,55	0,45	1,15	16,00	38,70
1,55	0,45	1,10	18,00	38,70
1,70	0,50	1,20	16,00	35,20
1,65	0,50	1,15	17,00	36,30
1,62	**0,5**	**1,15**	**16,6**	**37,13**
0,08	**0,03**	**0,04**	**0,82**	**1,76**
0,03	**0,01**	**0,03**	**0,33**	**0,72**
6	**6**	**6**	**6**	**6**
0,05	**0,06**	**0,04**	**0,05**	**0,05**

Таблица 2

Изменение активности ДН при гипоксии

Tt (с)	*Ti (с)*	*Te (с)*	*АДНмакс*	*ЧД*
0,95	0,45	0,50	21,00	63,10
0,85	0,40	0,45	20,00	70,60
1,05	0,45	0,60	21,00	57,10
0,90	0,40	0,50	19,00	66,60
0,95	0,40	0,55	20,00	63,10
0,90	0,45	0,45	20,00	66,60
0,93	**0,4**	**0,51**	**20,17**	**64,52**
0,07	**0,03**	**0,06**	**0,75**	**4,58**
0,03	**0,01**	**0,02**	**0,31**	**1,87**
6	**6**	**6**	**6**	**6**
0,07	**0,06**	**0,11**	**0,04**	**0,07**

Примечание. Tt – общее время дыхательного цикла; Ti – длительность разряда диафрагмального нерва; Te – длительность экспираторной паузы между разрядами; АР – максимальная амплитуда разряда; ЧР – частота генерации разрядов; значок * – достоверное различие параметров Б и В относительно А ($p<0.05$); значок ° – достоверное различие параметров В относительно Б ($p<0.05$)

Результаты. У интактных особей в каждом эксперименте исследовали электрическую активность диафрагмального нерва (ДН) и АД при гипоксическом стимуле и при микроинъекции в зону А5 раствора, содержащего нитропруссид натрия, L-аргинин или L-NAME (n=14). Было выявлено, что гипоксия вызывала увеличение частоты и амплитуды разрядов диафрагмального нерва на 73,8±1,9% и 20,1±0,5% соответственно, а также уменьшение длительности разрядов на 10,6±0,3%, экспираторных пауз на 55,6±1,5% и общего времени дыхательного цикла на 42,2±0,9% ($p<0.05$). В ответ на действие гипоксического стимула у животных возникала гипотензивная реакция, длительность которой составляла 32,9±3,0 с, а АД снижалось в среднем на 23,3±1,6 мм рт. ст. При микроинъекции в зону А5 указанных выше веществ у подопытных животных возникали реакции сравнительно с фоновой активностью дыхательного центра и АД.

В табл. 1 и 2 приводятся данные по измерению параметров организма животных до и после создания гипоксического эффекта. В частности, представлены данные расчета фоновой активности диафрагмального нерва (до введения) – табл. 1, и после создания искусственной гипоксии у тех же животных (с аналогичными дыхательными нейронами) – табл.2. В табл. 3 представлены результаты статистической обработки измерений, которые демонстрируют определенные различия в параметрах Tt -общее время дыхательного цикла, T_i – длительность разряда диафрагмального нерва, T_e – длительность экспираторной паузы между разрядами, АДН (или АР) – максимальная амплитуда разрядов и ЧР (или ЧД) – частота генерации разрядов.

Таблица 3

Изменения параметров электрической активности диафрагмального нерва при гипоксии у интактных животных (Б) и после блокады NO-синтазы в зоне А5 (В)

Параметры	Tt (с)	Ti (с)	Te (с)	АР (отн.ед)	ЧР (1/мин)
Фон (А)	1,61±0,03	0,47±0,01	1,15±0,02	16,6±0,3	37,1±0,7
Гипоксия (Б)	0,93±0,02*	,42±0,01*	0,50±0,02*	0,1±0,5*	64,5±1,8*
Гипоксия (В)	0,79±0,02*°	0,43±0,01*	0,35±0,01*°	20,1±0,4*	76,1±2,3*°

Методы хаотической динамики обеспечили расчет параметров аттракторов до гипоксии (а) и после гипоксии (б) при введении L-NAME в зону A_5 (табл. 4). Далее, в табл.е 4 представлены результаты расчета интервалов изменения координат X_i , показателей асимметрии для X_i и их общее значение (R_x), а также представлены результаты расчета общих объемов аттракторов (V_x – фоновые значения и V_y – при развитии гипоксии).

Таблица4

Попарное сравнения результатов измерения параметров аттракторов активности диафрагмального нерва в 5 –мерном фазовом пространстве (а – аттрактор фоновой активности диафрагмального нерва, б - аттрактор изменений активности диафрагмального нерва при гипоксии, в – измерение объема (V) и расстояние между центрами аттракторов (Z) при последовательном исключении отдельных признаков Xi)

а)
Количество измерений N = 6
Размерность фазового пространства = 5
IntervalX0= 0.1500 AsymmetryX0= 0.0556
IntervalX1= 0.0500 AsymmetryX1= 0.0000
IntervalX2= 0.1000 AsymmetryX2= 0.0000 |
IntervalX3= 2.0000 AsymmetryX3= 0.1667
IntervalX4= 3.5000 AsymmetryX4= 0.0524
General asymmetry value Rx = 0.3805
General V value Vx = 0.0052
Размерность фазового пространства = 5

б)
Количество измерений второго массива N = 6
Размерность фазового пространства = 5
Interval2X0= 0.2000 Asymmetry2X0= 0.0833
Interval2X2= 0.1500 Asymmetry2X2= 0.1111
Interval2X3= 2.0000 Asymmetry2X3= 0.0833
Interval2X4= 13.5000 Asymmetry2X4= 0.0494
General asymmetry value Ry = 0.6876
General V value Vy = 0.0405

в)

Vx0 = 0.0052	Vy0 = 0.0405	Z0 = 27.6221
Vx1 = 0.0350	Vy1 = 0.2025	Z1 = 27.6136
Vx2 = 0.1050	Vy2 = 0.8100	Z2 = 27.6220
Vx3 = 0.0525	Vy3 = 0.2700	Z3 = 27.6146
Vx4 = 0.0026	Vy4 = 0.0202	Z4 = 27.3994
Vx5 = 0.0015	Vy5 = 0.0030	Z5 = 3.6237

Значения V представляют фактически объемы областей пятимерного фазового пространства, в которых движутся векторы состояния системы (ВСС), координаты представляют состояние системы дыхания до гипоксии и после.

Легко видеть, что гипоксия увеличила общий показатель асимметрии R с 0,38 (фон) до 0,69 условных единиц (после гипоксии). Одновременно, объем аттрактора движения ВВС возрос с 0,0052 до 0,0405 условных единиц, т.е. почти в 3 раза. Особо следует отметить расчеты по определению степени влияния отдельных параметров (координат) ВСОЖ на значения V и расстояние между центрами аттракторов нормы (фон) и измененного состояния ДУ (после гипоксии). Эти результаты представлены в табл. 4, блоке (в). Легко видеть, что наибольшее влияние имеет X_5, которое для Z почти кратно изменяет значение Z_0.

Таблица 5

Фоновая активность ДН

МИ блок NMDA в А5 фон				
Tt (c)	*Ti (c)*	*Te (c)*	*АДНмакс*	*ЧД*
1,65	0,45	1,20	15,00	36,30
1,55	0,45	1,10	17,00	38,70
1,50	0,40	1,10	15,00	40,00
1,55	0,45	1,10	18,00	38,70
1,65	0,45	1,20	15,00	36,30
1,60	0,45	1,15	16,00	37,50
1,58	**0,44**	**1.14**	**16**	**37,92**
0,06	**0,02**	**0,05**	**1,26**	**1,48**
0,02	**0,01**	**0,02**	**0,52**	**0,60**
6	**6**	**6**	**6**	**6**
0,04	**0,05**	**0,04**	**0,08**	**0,04**

Таблица 6

Изменение активности ДН при гипоксии

МИ L-NAME в зону А5				
Tt (c)	*Ti (c)*	*Te (c)*	*АДНмакс*	*ЧД*
0,90	0,40	0,50	20,00	66,60
0,85	0,40	0,45	20,00	70,60
1,00	0,40	0,60	20,00	60,00
0,90	0,40	0,50	19,00	66,60
0,90	0,35	0,55	19,00	66,60
0,85	0,40	0,45	19,00	70,60
0,9	**0,39**	**0,51**	**19,5**	**66,83**
0,05	**0,02**	**0,06**	**0,55**	**3,88**
0,02	**0,01**	**0,02**	**0,22**	**1,58**
6	**6**	**6**	**6**	**6**
0,06	**0,05**	**0,11**	**0,03**	**0,06**

Таблица 7

Изменение активности ДН при гипоксии после микроинъекции

МИ L-NAME в зону А5 + гипоксия				
Ti (c)	*Ti (c)*	*Te (c)*	*АДНмакс*	*ЧД*
0,75	0,40	0,35	20,00	80,00
0,70	0,40	0,30	20,00	85,70
0,80	0,40	0,40	18,00	75,00
0,80	0,45	0,35	19,00	75,00
0,70	0,35	0,35	20,00	85,70
0,80	0,40	0,40	20,00	75,00
0,76	**0,4**	**0,36**	**19,5**	**79,4**
0,05	**0,03**	**0,038**	**0,84**	**5,25**
0,02	**0,01**	**0,015**	**0,34**	**2,14**
6	**6**	**6**	**6**	**6**
0,06	**0,08**	**0,11**	**0,04**	**0,07**

Именно эта координата и является параметрами порядка для ВСОЖ. Во 2-й серии опытов мы изучаем эффекты инъекций кетамина в зону А5. В табл. 5 представлены показатели фоновой активности ДН, в табл. 6 – изменение активности ДН при гипоксии, а в табл. 7 – изменение активности ДН при гипоксии после микроинъекции. Обработка данных с использованием программы анализа параметров аттракторов позволила получить таблицы попарного сравнения трех кластеров данных: фоновые значения и гипоксия (табл. 8), фоновые значения и гипоксия после микроинъекции (табл. 9), гипоксия и гипоксия после микроинъекции. Эти данные являются альтернативой для измерения параметров ВСОЖ в рамках классического статистического подхода и демонстрируют успешность применения методов теории хаоса и синергетики в изучении особенностей реакции ДУ на гипоксический стимул. Следует отметить, что в результате настоящего исследования установлено: при стимуляции периферических хеморецепторов гипоксическим стимулом в нейронных структурах зоны А5 происходит активация синтеза NO. Поскольку обнаружены прямые связи ядра одиночного пути с зоной А5 [8], можно предположить, что активация терминалей нейронов, проецирующихся в зону А5 из ядра одиночного пути, инициирует синтез NO в постсинаптических нейронах зоны А5.

В результате синтеза NO идет усиление синаптической передачи в синапсах (предположительно глутаматных) нейронов зоны А5, что вызывает увеличение их активности во время гипоксии. Нейроны зоны А5 в результате активации синтеза NO модулируют дыхательную реакцию на гипоксию путем снижения степени активности дыхательного центра. Влияние структур зоны А5 на активность дыхательного центра может реализовываться через комплекс Бетзингера, в структурах которого обнаружены аксональные проекции нейронов зоны А5. На уровне продолговатого мозга NO в ядре одиночного пути усиливает гипоксическую реакцию дыхательного центра [11].

Таблица 8

Попарное сравнения результатов измерения параметров аттракторов активности диафрагмального нерва в 5 –мерном фазовом пространстве (а – аттрактор фоновой активности диафрагмального нерва, б - аттрактор изменения активности диафрагмального нерва при гипоксии, в – измерение объема (V) и расстояния между центрами аттракторов (Z) при последовательном исключении отдельных признаков Xi)

а)
Количество измерений N = 6
Размерность фазового пространства = 5
IntervalX0= 0.1500 AsymmetryX0= 0.0556
IntervalX1= 0.0500 AsymmetryX1= 0.3333
IntervalX2= 0.1000 AsymmetryX2= 0.0833
IntervalX3= 3.0000 AsymmetryX3= 0.1667
IntervalX4= 3.7000 AsymmetryX4= 0.0631
General asymmetry value Rx = 0.5521
General V value Vx = 0.0083
б)
Количество измерений второго массива N = 6
Размерность фазового пространства = 5
Interval2X0= 0.1500 Asymmetry2X0= 0.1667
Interval2X1= 0.0500 Asymmetry2X1= 0.3333
Interval2X2= 0.1500 Asymmetry2X2= 0.1111
Interval2X3= 1.0000 Asymmetry2X3= 0.0001
Interval2X4= 10.6000 Asymmetry2X4= 0.1447
General asymmetry value Ry = 1.5337
General V value Vy = 0.0119
в)

Vx0 = 0.0083 Vy0 = 0.0119	Z0 = 29.1427
Vx1 = 0.0555 Vy1 = 0.0795	Z1 = 29.1346
Vx2 = 0.1665 Vy2 = 0.2385	Z2 = 29.1426
Vx3 = 0.0832 Vy3 = 0.0795	Z3 = 29.1358
Vx4 = 0.0028 Vy4 = 0.0119	Z4 = 28.9317
Vx5 = 0.0022 Vy5 = 0.0011	Z5 = 3.6222

Таблица 9

Попарное сравнения результатов измерения параметров аттракторов активности диафрагмального нерва в 5 –мерном фазовом пространстве (а – аттрактор фоновой активности диафрагмального нерва, б - изменение активности диафрагмального нерва при гипоксии после микроинъекции, в – измерение объема (V) и расстояния между центрами аттракторов (Z) при последовательном исключении отдельных признаков Xi)

а)
Количество измерений N = 6
Размерность фазового пространства = 5
IntervalX0= 0.1500 AsymmetryX0= 0.0556
IntervalX1= 0.0500 AsymmetryX1= 0.3333
IntervalX2= 0.1000 AsymmetryX2= 0.0833
IntervalX3= 3.0000 AsymmetryX3= 0.1667
IntervalX4= 3.7000 AsymmetryX4= 0.0631
General asymmetry value Rx = 0.5521
General V value Vx = 0.0083
б)
Количество измерений второго массива N = 6
Размерность фазового пространства = 5
Interval2X0= 0.1000 Asymmetry2X0= 0.0833
Interval2X1= 0.1000 Asymmetry2X1= 0.0001
Interval2X2= 0.1000 Asymmetry2X2= 0.0833
Interval2X3= 2.0000 Asymmetry2X3= 0.2500
Interval2X4= 10.7000 Asymmetry2X4= 0.0888
General asymmetry value Ry = 1.0736
General V value Vy = 0.0214
в)

Vx0 = 0.0083 Vy0 = 0.0214	Z0 = 41.6463
Vx1 = 0.0555 Vy1 = 0.2140	Z1 = 41.6381
Vx2 = 0.1665 Vy2 = 0.2140	Z2 = 41.6463
Vx3 = 0.0832 Vy3 = 0.2140	Z3 = 41.6389
Vx4 = 0.0028 Vy4 = 0.0107	Z4 = 41.4990
Vx5 = 0.0022 Vy5 = 0.0020	Z5 = 3.6805

Таким образом, NO выполняет модулирующую роль в регуляции дыхания при гипоксии как на уровне структур ядра одиночного пути, так и на уровне структур зоны А5. Наряду с этим, в работе выявлено, что в функции нейронных структур зоны А5 модулирующая роль NO проявляется в уменьшении ответной гипотензивной реакции на гипоксию. Это подтверждается тем, что в условиях блокады NO-синтазы в зоне А5 микроинъекцией L-NAME увеличивается степень и продолжительность гипотензивной реакции на гипоксию. В литературе имеются данные о том, что NO при участии ростральных вентролатеральных отделов продолговатого мозга (зона С1) вызывает усиление гипотензивной реакции на гипоксический стимул [12]. Результаты проведенного исследования и данные литературы свидетельствуют о том, что в стволе мозга, наряду с зоной С1, NO выполняет роль модулятора в гипоксической регуляции АД на уровне нейронных структур зоны А5. Таким образом, впервые показано, что NO является модулятором релейной функции нейронов зоны А5 в процессе их участия в гипоксической регуляции активности дыхательного центра и уровня АД у подопытных животных как с позиции статистики, так и с позиции теории хаоса и синергетики.

Литература

1.*Еськов В.М. и др.* Синергетика в клинической кибернетике. Ч. 1.– Самара: ООО «Офорт», 2006. – 233 с.

2. *Еськов В.М. и др.* Синергетика в клинической кибернетике Ч. 2.– Самара: Офорт, 2007. – 292 с.

3. *Пятин В.Ф. и др.* // Бюл. экспер. биол.– 1997.– Т. 123, №6.– С. 617–619.

4. *Пятин В.Ф., Татарников В.С.* // Бюл. экспер. биол.– 2003.– Т. 135, №5.– С. 489–493.

5. *Chitravanshi V., Sapru H.* // Brain Res.– 1999.– Vol. 821.– P.443–460.

6. *Matsumura K. et al.* // Brain Res.– 1998.– Vol. 798.– P.232.

7. *McCulloch P. et al.* // J. Physiol.– 1999.– Vol. 516.– P.471.

8. *Dawid-Milner M. et al.* // Eur. J. Physiol.– 2001.– Vol. 441.– P.434–443.

9. *Huangfu D., Guyenet P.* // Am. J. Physiol.–1997.– Vol. 273.– P.2290–2295.

10. *Jansen A. et al.* // Brain Res.– 1995.– Vol. 683.– P.1–24.

11. *Ogawa H. et al.* // J. Physiol.– 1995.– Vol. 486, №2.– P.495–504.

12 *Zanzinger J. et al.* // J. Reg. Int. Comp. Physiol.– 1998.– Vol. 275.– P.33–39.

HYPOXIA AND BREATH REGULATION ACCORDING THE THEORY OF CHAOS AND SYNERGETIC.

V.M. ESKOV, E.A. MISHINA, V.S. TATARNIKOV, K.A. KHADARCEVA

Summary

The new method of chaotic dynamic investigation was applied for investigation of hypoxia effect. It was proved that attractor's parameters are more differ in synergism calculation that according classic probability theory.

Key words: hypoxia effect, synergism

УДК 616-003. 821:616.61

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АМИЛОИДНОЙ НЕФРОПАТИИ

В.Б. БРИН, К.М. КОЗЫРЕВ, И.Н.ПУХОВА *

Обладая химической инертностью и иммунологической толерантностью, амилоид безудержно накапливается в органах и тканях [6], становясь морфологическим субстратом многих заболеваний человека и животных [2], проявляющихся атрофией и склерозом органов и развитием их функциональной недостаточности. В изучении первичного (системного) амилоидоза большое значение придается его экспериментальному моделированию. Из имеющихся способов моделирования амилоидоза большинство основывается на введении животным биологических или химических агентов раздельно и в различных их сочетаниях с целью запуска иммуно-патобиохимических механизмов образования амилоидных фибрилл [3,5]. Амилоидоз может быть получен также путем заражения животных различными возбудителями хронических инфекций, например, Mycobacterium butiricum [3]. Есть способ получения системного амилоидоза у хомяков с помощью заражения их кожным лейшманиозом [4]. Получена модель экспериментального генерализованного амилоидоза методом подкожного введения белым мышам нативного яичного альбумина [1].

Цель работы – создание модели экспериментального нефропатического типа генерализованного амилоидоза у золотистых сирийских хомяков способом подкожного введения нативной свиной плазмы с изучением органоспецифических функциональных и структурных характеристик нефропатии.

Материал и методы. Объектом исследования служили золотистые сирийские хомяки – самцы массой 90 – 110 г. У контрольных и опытных животных исследовали 6-часовой спонтанный диурез. Клубочковую фильтрацию определяли по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитывали канальцевую рабсорбцию воды. Уровень натрия и калия в моче определяли методом пламенной фотометрии, содержание кальция – спектрофотометрически. Опытным животным через день в течение 60 дней вводили нативную свиную плазму по 0,05 мг/кг массы тела.Процессы мочеобразования и экскреция электролитов определялись по истечении 1 и 2 месяцев. Морфологическому изучению подверглись сердце, печень, почки, селезенка, десна, л/узлы, прямая кишка. Материал фиксировался в 10% растворе нейтрального и кислого формалина, заливался в парафин по принятой методике, изучались срезы почек и др. органов толщиной 5–6 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, конго красным. Изучение срезов велось в проходящем свете при помощи микроскопа Микмед-1 под увеличением ×80, ×200, ×400, ×600.

Результаты. В условиях спонтанного диуреза на фоне подкожного введения нативной свиной плазмы шло увеличение диуреза через 1 месяц и его уменьшение через 2 месяца (рис. 1). Уменьшение диуреза было обусловлено снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В течение 2-го месяца спонтанный диурез восстанавливался до контрольных цифр, при этом канальцевая реабсорбция воды продолжала снижаться.

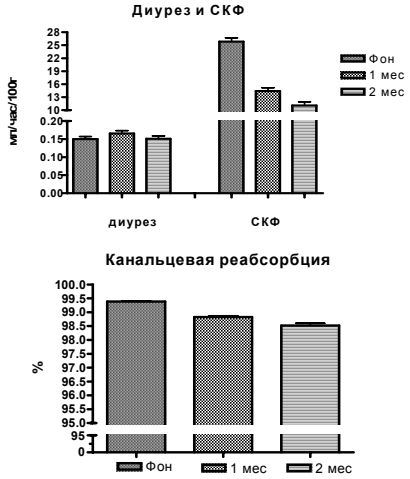


Рис.1. Изменения объема спонтанного диуреза и основных процессов мочеобразования при формировании амилоидной нефропатии

Экскреция натрия под влиянием нативной свиной плазмы в условиях спонтанного диуреза резко снижена на протяжении всего опыта, особенно по истечении 2 месяца (рис.2). Экскреция калия и кальция под влиянием амилоидогена при спонтанном 6-часовом диурезе повышалась на протяжении обоих месяцев.

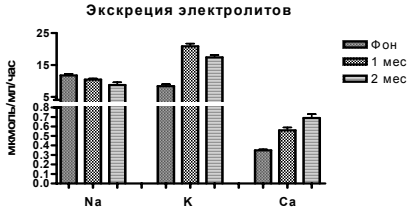


Рис. 2. Изменения экскреции электролитов с мочой при формировании амилоидной нефропатии

Под влиянием введения нативной свиной плазмы отмечался прогрессивный рост протеинурии почти в 3 раза в течение 2 месяцев (рис. 3). Морфологически при экспериментальном нефропатическом типе генерализованного амилоидоза макроскопически (под лупой) почки увеличены в объеме, при снятии фиброзной капсулы – с красным крапом на поверхности. На разрезе граница между корковым и мозговым слоями была нечеткая, имелось явное полнокровие обоих слоев, чаще мозгового.

Микроскопически при окраске эозином и гематоксилином (рис.4а) отмечались дистрофия и очаговый некроз эпителия преимущественно проксимальных и в меньшей степени дистальных канальцев, разрыхление их базальной мембраны (признаки тубулопатии). Наблюдались полнокровие, очаговые кровоизлияния, ярко выраженное плазматическое пропитывание сосудов системы микроциркуляции (прекапилляров, капилляров, венул). Выявлялись отек, фибриноидное набухание и очаговый некроз базальных мембран, мальпигиевых клубочков и их капсул, с серозно-фибринозным экссудатом в просвете капсул.

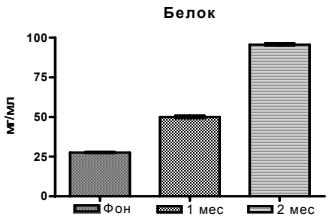
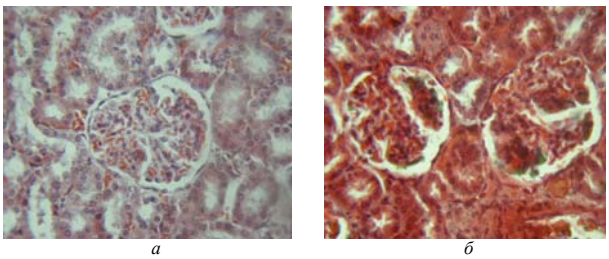


Рис. 3. Изменение содержания белка в моче при амилоидной нефропатии



а *б*

Рис. 4. Амилоидоз почек, вызванный подкожным введением нативной свиной плазмы из расчета 0,05 мг/кг массы тела животного; а) окраска гематоксилином и эозином (×200); б) окраска конго красным (×200)

Подчеркнем слабо выраженную стромальную клеточную реакцию, за исключением редких периваскулярных лимфоидных скоплений. При окраске срезов красным конго (рис.4б) отмечалась выраженная конгофилия медуллярных и кортикальных стромально-сосудистых структур (артериол и капилляров) почки, в большей степени проявлявшаяся в мальпигиевых клубочках, капсуле Шумлянского – Боумена, базальных мембранах канальцев, гистоструктурах почечной лоханки и чашечек. Выявлялась слабая эндотелиальная реакция капилляров клубочков и сосудов микроциркуляторного русла стромы почки и коркового слоя.

Выводы. Длительное подкожное введение хомякам свиной плазмы вызывает явную протеинурию, снижение показателей электролито- и водовыделительной функций почек.

Литература

1.*Заалишвили Т.В и др.* // Успехи соврем. естествознания.– 2005.– №. 2 .– Изд-во Акад.естествознания, М.– С. 78–79.

2.*Карамышева В.Я и др.* // Тер. архив.– 2003.– № 6.– С. 62.

3.*Cui D. et al.*– 2002.– Vol. 52, № 1.– P. 40–45.

4.*Coe J.E.et al.* //J. Exp. Med.–1997. − Vol. 171, №4.– P. 1257.

5.*Garcia-Garcia M. et al.* // Nephrol. Dial. Transplant.– 2002.– Vol.17, №8.–P. 1450.

6.*Guo J.T. et al.* // Food. Chem. Toxicol.–2004.– № 9.–P.591.

.

УДК 615.015+616.001.8

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У КРЫС

Ю.В.ИВАНОВ, Т.В. ФИЛИПЕНКО, ВИК.В. ЯСНЕЦОВ, Л.Д.СМИРНОВ, В.В. ЯСНЕЦОВ*

На течение экспериментального острого панкреатита (ОП) у крыс 4 новых производных 3-гидроксипиридина способны оказывать благоприятное влияние. Под влиянием новых соединений и препарата сравнения мексидола через 7–10 сут. происходила нормализация биохимических показателей, отражающих степень энзимной токсемии, секреторно-экскреторную функцию печени, уровень ПОЛ и состояние антиоксидантной системы. При этом наиболее эффективен ИБХФ-2. Эффективность ИБХФ-1, ИБХФ-2 и ИБХФ-3 для лечения ОП была подтверждена также морфологическими исследованиями поджелудочной железы (ПЖ). Все новые производные 3-гидроксипиридина (3-ГП) значимо снижали летальность животных.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) широко применяют в клинике для лечения ОП [1, 3, 6]. Поэтому интерес вызывает поиск новых веществ, эффективных при лечении экспериментального ОП у животных, среди вновь синтезированных производных 3-гидроксипиридина, а именно 4 соединений (под шифром ИБХФ и соответствующим лабораторным номером).

Методика. В опытах на белых нелинейных крысах-самцах массой 220–260 г воспроизводили ОП у животных по методике [7] путем орошения ПЖ хлорэтилом. Животные были разделены на 6 групп (по 60 крыс): I – контрольная группа, в которой животные не получали лечения (им вводили внутрибрюшинно изотонический раствор натрия хлорида в течение 3 суток (сут; 1 раз/сут); II группа – животные, которым через 24 часа после создания ОП вводили в течение 3 сут (1 раз/сут) внутрибрюшинно мексидол (100 мг/кг); III–VI группы животных, которым через 24 часа после воспроизведения ОП вводили в течение 3 сут (1 раз/сут) ИБХФ-1 (30 мг/кг), ИБХФ-2 (30 мг/кг), ИБХФ-3 (30 мг/кг) и ИБХФ-22 (100 мг/кг) соответственно.

О защитных свойствах исследуемых веществ судили по выживаемости животных, а также по изменению биохимических и морфологических показателей, как описано нами ранее [2, 3]. В крови определяли активность α-амилазы, липазы, трипсина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) [5], а также содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) [8] и др. Числовые данные обработаны методами вариационной статистики [4].

Результаты. Нормализация большинства биохимических показателей, отражающих степень энзимной токсемии (α-амилаза, липаза, трипсин), секреторно-экскреторную функцию печени (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ), уровень ПОЛ и состояние антиоксидантной системы (АОС: активность каталазы, СОД, антирадикальная активность плазмы, антиоксидантная активность сыворотки, содержание ТБК-активных продуктов) происходила под влиянием ИБХФ-1, ИБХФ-2, ИБХФ-3 и мексидола через 7–10 сут. При этом наиболее эффективным был ИБХФ-2, который в ряде случаев значимо ($p<0,05$) превосходил ИБХФ-3. Эффективность ИБХФ-1, ИБХФ-2 и ИБХФ-3 в отношении лечения ОП была подтверждена также морфологическими исследованиями ПЖ. Итогом влияния производных 3-ГП на течение экспериментального ОП следует считать значимое ($p<0,05$) снижение летальности животных. Летальность в группе крыс с ОП, получавших мексидол, составила 18% (в контроле – 48%), ИБХФ-1 – 25%, ИБХФ-2 – 12%, ИБХФ-3 – 28%, ИБХФ-22 – 32%.

На основании анализа динамики основных биохимических показателей крови и морфологических изменений можно заключить, что производные 3-ГП оказывают благоприятное влияние на течение ОП. Действие веществ проявляется, в частности, ингибированием ПОЛ, улучшением состояния АОС, уменьшением общей интоксикации и энзимной токсемии.

Литература

1.*Воронина Т.А.* Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение.– М., 2004.– 21 с.

2.*Иванов Ю.В., Яснецов В.В.* // Экспер. и клин. фармакол.– 2000.– Т. 63, № 1.– С. 41–44.

3.*Иванов Ю.В. и др.* Лечение острого панкреатита.– М., 2005.– 335 с.

4.*Лакин Г.Ф.* Биометрия.– М.: Высш. шк., 1990.– 352 с.

5.*Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике: справочник.– М., 1987.– 368 с.

6.*Мумладзе Р.Б. и др.* Новые аспекты лечения острого панкреатита.– М.: Фонд С.Столярова, 2002.– 224 с.

7.*Симаварян П.С.* Некоторые аспекты патофизиологии панкреатитов. Автореф. дисс. … докт. мед. наук.– Ереван, 1973.

8.*Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* //Современные методы в биохимии.– М.: Медицина, 1977.– С. 66–68.

* Институт медико-биологических проблем РАН, Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Всерос. НЦ по безопасности биологически активных веществ, Московская область, п. Старая Купавна

Раздел II

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

УДК 618.33; 618.531.532

РОЖДАЕМОСТЬ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ ПЛОДОВ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

П.Г. МАРТЫНЕНКО, О.А. РЕЧКИНА, Л. МЕТУНКАМ*

Недоношенность представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Статистика свидетельствует о наличии высокой смертности среди детей в перинатальном периоде и о несоразмерности с общим числом выживших недоношенных детей количестве тех из них, которые страдают физической, интеллектуальной и эмоциональной неполноценностью [2]. Преждевременные роды являются самой острой проблемой материнского и детского здоровья, 10% всех затрат на здравоохранение составляют затраты на выхаживание детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего всестороннего изучения данной проблемы. Особую актуальность, в свете перехода на рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по учету перинатальной смертности, приобретает изучение очень ранних преждевременных родов, сопровождающихся рождением новорожденных с экстремально низкой массой тела (500-999 г).

Цель – оценка частоты новорожденных с экстремально низкой массой тела и перинатальную смертность глубоко недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Тульского областного родильного дома в период с 2001 по 2006 гг. Была произведена оценка статистических данных (форма № 32 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам») исходов родов в Тульской области в отношении плодов. По рекомендации ВОЗ принимались во внимание все роды, включая случаи рождения плодов с массой тела 500 г. и более при сроке гестации 22 нед. и более [1]. Живорожденными считались плоды, которые после извлечения из организма матери дышали или проявляли другие признаки жизни (такие как, сердцебиение, пульсация пуповины, произвольные движения) [3]. Мертворожденными считались плоды, которые не имели признаков живорождения [3]. Перинатальная смертность – число родившихся с массой тела 500 г и более живыми и мертвыми на 1000 родившихся живыми и мертвыми [1]. Ранняя неонатальная смертность – число умерших на 1-й неделе жизни на 1000 родившихся живыми [1]. Критерии преждевременных родов: роды, наступившие при сроке беременности от 22 до 37 недель, при этом масса плода при рождении – от 500 до 2500 грамм [1].

Результаты собственных исследований. Ежегодно в Тульской области рождается примерно 210 новорожденных с экстремально низкой массой тела, причем, в данной группе обычно преобладают мертворождения (табл.1).

Таблица 1.

Количество живорожденных и мертворожденных с экстремально низкой массой тела

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	РФ, 2006
Родилось живыми	42	47	51	28	49	37	3272
Родилось мертвыми	161	188	164	130	129	107	10975
Доля мертворожденных, %	79,3	80,0	76,3	82,3	72,5	74,3	77,0

В последние годы наметилась тенденция к снижению доли рождений детей с экстремально низкой массой тела (рис. 1).

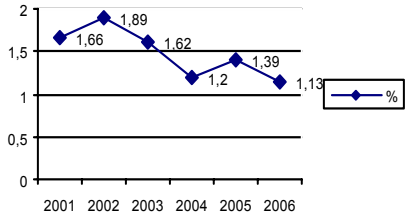


Рис. 1. Доля рожденных с экстремально низкой массой тела в общем количестве рождений

Из 39 родившихся живыми с массой тела 500-999 г в 2006 году в стационарах, имеющих возможность оказывать ургентную помощь глубоко недоношенным младенцам, родилось 18 новорожденных (46,1%), 53,9% - в стационарах, не имеющих такой возможности. Показатели перинатальной смертности в исследуемой когорте и ее составляющих представлены на рис. 2.

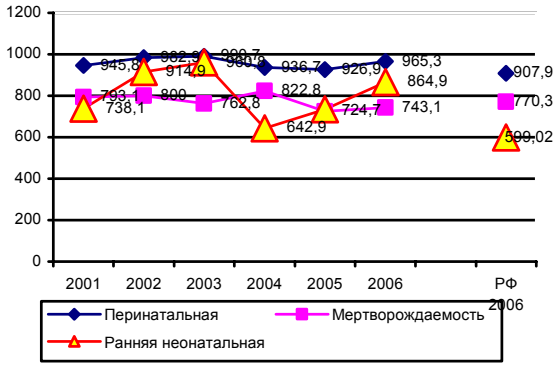


Рис. 2. Показатели перинатальной смертности и ее составляющих среди новорожденных с экстремально низкой массой тела

Основной причиной мертворождаемости плодов с экстремально низкой массой тела, в 2006 году была внутриутробная гипоксия плода, впервые отмеченная до родов (100%).

Таблица 2

Основные причины смертности новорожденных с экстремально низкой массой тела на первой неделе жизни

Причины смерти	Тульская обл.	Российская Федерация
Респираторные нарушения	56,2%	58,2%
Асфиксия при рождении	28,1%	17,5%
Инфекционные болезни	-	7,6%

Результаты исследования (табл.2) обнадеживают с точки зрения тенденции к снижению доли рождения детей с экстремально низкой массой тела. Но смертность этих новорожденных на 1-й неделе жизни в Тульской обл. превышает таковую в России в целом на 31% [2]. По данным Национального Центра Статистики Здоровья 2005 г. (NCHS), в США в последние годы увеличивается число преждевременных рождений за счет поздних преждевременных родов (34-36 недель беременности). Частота ранних преждевременных родов (<32 недель) практически не изменилась за последние 15 лет и составляет 1,9-2,0% [4, 6].

Анализ статистических данных по отдельным учреждениям области показал, что большая половина новорожденных с экс-

* ТулГУ, каф. акушерства и гинекологии, Тула, 2-й проезд Гастелло, 19

тремально низкой массой тела при рождении родилось в стационарах, не имеющих возможности оказывать им ургентную помощь. Необходимы организационно-методические меры, направленные на обеспечение адекватной помощи роженицам и новорожденным данной группы. Родоразрешение этих беременных логичнее проводить в акушерских стационарах, имеющих круглосуточную реанимационную неонатальную помощь, оснащенных необходимым оборудованием как для непрерывного слежения за внутриутробным плодом, так и после его рождения. Анализ перинатальной смертности в группе выявил очень высокий ее уровень в Тульской области, особенно смертности на первой неделе жизни (рис.2). Этот показатель выше общероссийского ≥30%. В Великобритании на 1-й неделе жизни погибает 133,7 новорожденных, родившихся при ранних преждевременных родах (масса при рождении <1500 г) [5]. Причины смертности новорожденных с экстремально низкой массой тела на 1-й неделе жизни (табл. 2) аналогичны в Тульской области, России и развитых странах и являются управляемыми [2, 4, 5, 6]. Полученные данные диктуют необходимость внедрять в практику технологии и протоколы, позволяющие предсказывать с большой долей вероятности возможное наступление преждевременных родов и своевременно проводить среди данного контингента ряд профилактических вмешательств.

Заключение. Частота рождений детей с экстремально низкой массой тела в Тульской области составляет в среднем за 6 лет 1,5% ко всем рождениям и имеет тенденцию к снижению. Доля мертворожденных стабильна на протяжении последних 6 лет и составляет в среднем 77% ко всем родившимся, что сопоставимо с данными по России. Перинатальная смертность и ее составляющих в группе новорожденных с экстремально низкой массой тела в сотни раз превышает среднестатистический показатель. Ранняя неонатальная смертность в Тульской области на 30% выше средне российского показателя, что требует проведения ряда организационных и методических мероприятий. Основные причины смертности на первой неделе жизни новорожденных с экстремально низкой массой тела являются управляемыми. Необходим глубокий эпидемиологический анализ очень ранних преждевременных родов для выработки оптимальной тактики ведения данного контингента.

Литература

1.*Международная* статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр.– Т.I. Ч.II. – Женева. – 1995.

2.*Основные* показатели состояния здоровья населения и деятельности органов и учреждений здравоохранения Тульской области: Статист. Спр-к / Под ред. Юдина Е.В. – Тула. – 2006. – 320 с.

3.*Погорелова Э.И.* Приказ МЗ РФ и Госкомстата РФ от 4.12.1992 г. №318/190. Прил. 1. Инструкция об определении критериев живорождения, мертворождения, перинатального периода.

4.*Martin J.A.et al.*// National vital statistics reports.– 2006.– Vol. 55, № 1.–Hyattsville, MD: NCHS.

5.*National* Statistics online (UK): http://www.statistics.gov.uk

6.*Tucker J., McGuire W.*//BMJ.– 2004.– Vol.329.– P.675–678.

УДК 618.1

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ В СТАЦИОНАРЕ СКОРОЙ ПОМОЩИ

В.Г. ВОЛКОВ, И.А. ГОРШКОВА, Н.А КАЗБЕРЮК, Н.В. КРАСИКОВ*

Широкое применение для решения диагностических и прогностических задач получили вероятностные методы, в т.ч. неоднородный последовательный анализ А. Вальда. Отметим преимущества анализа информации вероятностными методами: нет необходимости предварительной обработки количественных данных, только кодирование качественных данных; возможность обработки данных с распределениями вероятности любого вида, возможность обработки данных с пропусками значений признаков у конкретного пациента [3]. В нашем исследовании была рассмотрена возможность применения данного метода в диагностике и прогнозировании гнойных форм острых воспалительных заболеваний придатков матки (ВЗПМ).

Цель исследования – выявление и анализ факторов риска и диагностических критериев, оценка прогнозирования и диагностики гнойных форм ВЗПМ с позиций системного подхода (с использованием математико-статистических методов).

Материал – 431 история болезни женщин, поступивших в гинекологическое отделение тульской горбольницы скорой медицинской помощи с 2004 по 2006 г. с ВЗПМ. Опытную группу составили пациентки с гнойными формами ВЗПМ (n=102), контрольную – женщины с негнойными формами ВЗПМ (n=329).

Методы исследования – клинические, математико-статистические. Для исследования была создана выкопировочная карта (анкета), в которую выносилась информация о каждой женщине из истории болезни, подлежащая формализации.

Информация из выкопировочных карт подвергалась математико-статистической обработке. Выявление факторов риска и диагностических критериев происходило при оценке достоверности различий в распределении признаков в опытной и контрольной группах, с уровнем достоверности $p<0,05$. Т.о. доказывался факт влияния полученных факторов риска и диагностических критериев в отношении гнойных форм острых ВЗПМ. На данном этапе применялись точный метод Фишера и углового преобразования Фишера. Для каждой градации диагностического критерия определялся ее вклад в постановку диагноза: рассчитывалась информационная мера Кульбака. Помимо информативности вычислялись диагностические (прогностические) коэффициенты, знак которых указывал на направленность признака [2]. На последнем этапе шло комплектование диагностической таблицы и групп риска. Диагностическая таблица – это последовательно расположенные градации диагностических критериев в порядке убывания их информативности. Процесс диагностики с применением таблицы заключается в последовательном сложении диагностических коэффициентов (DK) с учетом знака, до достижения заранее установленной пороговой величина сумм диагностических коэффициентов [2]. Эффективность работы таблицы оценивалась по уровням чувствительности и специфичности, приемлемые границы которых были установлены нами как 90% и 85% соответственно [3]. При формировании групп риска учитывались все факторы риска развития гнойных форм острых ВЗПМ. Т.о. складывались все прогностические коэффициенты. Для создания групп риска рассчитаны максимальная (при самом неблагоприятном прогнозе) и минимальная (при самом благоприятном) суммы прогностических коэффициентов. В пределах этих величин находится диапазон возможного риска развития гнойных форм ВЗПМ, который был разделен на 4 равных интервала [1]. Для каждой из групп считали вероятность реализации прогноза формирования гнойных форм.

Результаты. При статистической обработки материала выявлено 97 диагностических критериев и 204 их градации, которые разделены на 5 блоков. Для каждого из них определены удельная (социальный фактор – 3,89%, жалобы – 8,97%,анамнез – 11,32%; лабораторно-инструментальные исследования – 33,69%, объективное обследование – 42,12%) и средняя информативность (объективное обследование – 0,99; лабораторно-инструментальные исследования – 0,44; жалобы – 0,42; таблица в целом – 0,41; социальный фактор – 0,33; анамнез – 0,13), как показатели значимости методов исследования.

На этапе диагностики гнойных форм острых ВЗПМ высокоинформативными ($I \geq 3$) оказались следующие диагностические критерии (в порядке убывания информативности): симптомы раздражения брюшины (I=6,88), болезненность матки при бимануальном исследовании (I=6,02), напряжение мышц передней брюшной стенки (I=4,27), конфигурация заднего свода влагалища (I=4,07), уровень фибриногена крови (I=3,92), СОЭ (I=3,82), характер аспирата при пункции брюшной полости через задний свод влагалища (I=3,24), возрастная категория (I=3,15), количество лимфоцитов крови (I=3,06), составившие 45,61% от суммарной информативности всех критериев. Умеренно информативными ($3>I\geq1$) представляются количество палочкоядерных нейтрофилов (I=2,99), размер придатков матки (I=2,76), жалобы на озноб (I=2,36), обложенность языка (I=2,33), белок в моче (I=2,09), характер выделений при осмотре в зеркалах (I=1,97), жалобы на рвоту (I=1,75), болезненность при тракциях за шейку матки

* ТулГУ, каф. акушерства и гинекологии, Тула, 2-й проезд Гастелло, 19

(*I*=1,62), наличие ВМС (*I*=1,59), жалобы на повышение температуры (*I*=1,57), количество лейкоцитов крови (*I*=1,42), группа крови АВ0 (*I*=1,34), уровень глюкозы крови (*I*=1,33), сухость слизистой языка (*I*=1,19), болезненность сводов влагалища (*I*=1,18), количество родов (*I*=1,16), уровень гемоглобина (*I*=1,15) и количество эритроцитов крови (*I*=1,14), увеличение объема живота (*I*=1,07), составившие 37,99% от суммарной информативности всех критериев. Диагностические критерии с малой информативностью (*I* < 1), среди которых анамнез заболевания и жизни, бактериоскопическое исследование мазка, большая часть жалоб, данных акушерско-гинекологического анамнеза и клинического анализа мочи, имеют удельную информативность 16,4%.

Сформированная на основании вышеупомянутых критериев диагностическая таблица показала высокий уровень качества диагностики, причем она имела достаточно хорошие показатели чувствительности и специфичности (табл. 1).

Таблица 1

Результаты испытания диагностической таблицы для распознавания гнойных форм острых ВЗПМ

Диапазон пороговых DK*	[-69;-72]	[-73]	[-74;-87]	[-99;-100]
Чувствительность	90,20%	91,18%	92,16%	93,14%
Специфичность	94,53%	94,53%	94,53%	93,01%
Диапазон пороговых DK*	[-131;-141]	[-163;-168]	[-201;-204]	[-247;-252]
Чувствительность	94,12%	95,10%	97,06%	98,04%
Специфичность	92,40%	90,58%	88,15%	85,41%

* Интервалы пороговых DK, находящиеся в диапазоне от -69 до -263, но не включенные в таблицу, имеют более высокие значения ошибки 2-го и 1-го рода по сравнению с предыдущими и последующими интервалами, и т.о. менее эффективные, чем смежные с ними.

Для прогнозирования развития гнойных форм ВЗПМ социальные факторы, анамнез жизни и акушерско-гинекологический были рассмотрены нами в качестве факторов риска данной патологии. Полученные факторы риска использовались нами как средства прогнозирования и создания групп риска. Для групп риска были разработаны следующие положения по дифференцированному подходу к лечению воспалительных процессов и мониторингу состояния: I. Практически абсолютного риска – 100 %. Больные требуют раннего оперативного вмешательства для санации очагов инфекции малого таза с последующим дренированием; агрессивную атибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия, массивную дезинтоксикационную терапию инфузионными средами и др. меры активного лечения; II. Высокого риска – 83%. Пациентки нуждаются в интенсивной терапии в условиях стационара, включающей антибактериальную, инфузионную терапию, а при отсутствии эффекта необходимо раннее оперативное лечение для обеспечения условий санации малого таза; III. Внимания – 21%. Женщины проходят курс стационарного лечения по общепринятым методикам; IV. Практически отсутствующего риска – 0%. Пациентки этой группы могут лечиться на дневном стационаре гинекологического отделения или в поликлинике женских консультаций.

Полученные выводы о характере влияния диагностических критериев и факторах риска гнойных форм острых ВЗПМ в целом соответствуют литературным данным, что подтверждает репрезентативность нашего исследования [4].

Выводы. Применение вышеизложенных положений в структуре экстренной гинекологической помощи позволит снизить число деструктивных форм и осложнений, связанных с гнойными заболеваниями придатков матки, использовать органосохраняющие методы лечения, что должно вести к сохранению гормональной и репродуктивной функции женщин, уменьшить частоту и продолжительность госпитализаций.

Литература

1.*Анохин Л.В., Коновалов О.Е.* Бесплодие в браке (медико-социальные аспекты).– Рязань: изд-во РГМУ, 1995.– 130 с.

2.*Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических прочесов.– Л.: Медицина, 1978.– 296 с.

3.*Драгун И.А.* Автоматизированная система количественной оценки операционного риска: Автореф. дис… канд. тех. наук.– Барнаул, 2006.– 22с.

4.*Краснопольский В.И. и др.* Гнойная гинекология.– М.: МЕДпресс, 2001.– 288 с.

УДК: 618.5 – 0 7 : 577.12

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ.

С.Б. НАЗАРОВ, Л.П. ПЕРЕТЯТКО, О.Г. СИТНИКОВА, С.А. ШАРЫГИН*

В последние годы наметилась тенденция к увеличению акушерской и соматической патологии у женщин в период беременности [2,6]. В связи с этим интерес представляет изучение состояния адаптивных и компенсаторных реакций фетоплацентарного комплекса, обеспечивающего нормальный рост и дифференцировку клеток в органах и тканях плода. Воздействие различных альтерирующих факторов на организм матери ведет к формированию изменений в плаценте [4]. Методом люминолзависимой хемилюминесценции было доказано усиление процессов свободно-радикального окисления (СРО) липидов и также изменение активности антиоксиданой системы (АОС) в периферической части плаценты при преждевременных родах [5].

Результаты работы [1], подтверждающие высокий уровень в плаценте малонового диальдегида, одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), свидетельствуют об усилении СРО липидов у беременных с риском развития аномалий родовой деятельности. Однако сведения о динамике процессов ПОЛ и состоянии АОС в плаценте при нарушениях сократительной деятельности матки (слабости и дискоординации родовой деятельности) зачастую противоречивы.

Цель работы – анализ СРО и АОС в плаценте от женщин с гестозом при слабости и дискоординации родовой деятельности.

Материал и методы. Исследовали плацентарную ткань из центральных отделов последа, взятую сразу после родов. Исследовано 30 плацент, из них 10 плацент – от рожениц со слабостью родовой деятельности – 1 группа, 10 – с дискоординацией родовой деятельности – 2 группа, 10 – группа сравнения (контроль) – 3 группа. У всех обследуемых имелся поздний гестоз. Группы женщин сопоставимы по возрасту, акушерскому и гинекологическому анамнезам. Экстрагенитальной патологии не выявлено.

Исследуемый материал доставлялся в лабораторию с соблюдением холодового режима. Гомогенаты из кусочков тканей готовили с использованием фосфатного буфера рН 7,4. Об интенсивности СРО судили по концентрации свободных радикалов в гомогенатах ворсинчатого хориона плаценты, измеренных на биохемилюминометре «БХЛ-06М», основанным на каталитическом разложении перекиси водорода сульфатом железа (II) с образованием свободных радикалов в биологическом субстрате. При рекомбинации свободных радикалов выделяются кванты света, которые регистрируются прибором. Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (t).

Таблица

Показатели СРО и АОС в плаценте при слабости и дискоординации родовой деятельности

	3 группа	1 группа	2 группа
Показатели	Группа сравнения (n= 10)	Слабость родовой деятельности (n=10)	Дискоординация родовой Деятельности (n=10)
S, имп/сек	13,35 ± 1,73	22,07 ± 2,78*	13,04 ± 1,19
I max, имп/сек	0,99 ± 0,16	1,62 ± 0,23*	1,26 ± 0,15
Tgα	0,237 ± 0,02	0,311 ± 0,04	0,351 ± 0,04* #
K (I max/S)	0,074 ± 0,003	0,073 ± 0,004	0,099 ± 0,010* #

Примечание: * - достоверные отличия от контрольных значений, # - достоверные отличия между слабостью и дискоординацией родовой деятельности (p<0,05)

Результаты. В последах у женщин со слабостью родовой деятельности имело место значительное повышение величины светосуммы (S) и интенсивности быстрой вспышки (I max), что свидетельствовало о высокой концентрации свободных радикалов – первичных продуктов ПОЛ и активных форм кислорода (АФК), инициирующих процесс пероксидации липидов в плацентарной ткани при указанном осложнении гестоза. Величина светосуммы хемилюминесценции в последах у женщин со слабостью родовой деятельности составила 22,07 ± 2,78 имп/с (p<0,05),

* Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20

а показатель I max составил 1,62 ± 0,23 имп/с. В последах у женщин из группы сравнения эти показатели составили соответственно 13,35 ± 1,73 имп/с и 0,99 ± 0,16 имп/с. В плацентарной ткани при дискоординации родовой деятельности эти параметры достоверно не отличались от контрольных значений.

Высокая интенсивность процессов ПОЛ в плацентарной ткани при слабости родовой деятельности обеспечивалась сверхпродукцией АФК. Одним из основных пусковых механизмов интенсификации пероксидации липидов является тканевая гипоксия, развивающаяся из-за нарушения микроциркуляции в ворсинчатом хорионе плаценты и сопровождающаяся функциональными изменениями. Последние характеризуются окислительным взрывом, при котором происходит окисление макромолекул, белков, липидов, ферментов, ДНК в сочетании с сосудистыми повреждениями [6]. Плацентарная ткань, по данным [3, 7], является мощным источником свободных радикалов и продуктов ПОЛ, поскольку содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот. Усиление ПОЛ в физиологических условиях сдерживается АОС, представляющей комплекс не- и ферментативных антиоксидантов, таких, как витамины Е, К, С, убихинон, цероплазмин, трансферрин, гаптоглобин и др. [6]. Состояние АОС в гомогенатах плацентарной ткани оценивали по величине тангенса угла наклона кривой (tgα) и коэффициенту К, который определялся отношением I max/S (табл.). При слабости родовой деятельности параметры, отражающие состояние АОС, не отличались от таковых в группе сравнения. Анализ показал повышение тангенса угла наклона кривой, величина которого в среднем составила 0,35±0,04 по сравнению с контролем (0,237±0,02, $p<0,05$), и коэффициента К в плаценте у женщин с дискоординацией родовой деятельности, что отражает рост активности антиоксдантной защиты при этом осложнении родовой деятельности.

Выводы. При нарушении сократительной деятельности матки в родах в плаценте развивается окислительный стресс с дисбалансом между АОС и оксидантной системами и ростом продукции оксидантов, превышающим антиоксидантную способность. Дискоординация родовой деятельности характеризуется отсутствием изменений интенсивности процессов ПОЛ в плацентарной ткани при усилении антиоксидантной защиты. Полученные биохимические параметры надо отнести к плацентарным критериям дифференциальной диагностики аномалий при гестозе – слабости и дискоординации родовой деятельности.

Литература

1.*Абрамченко Б.В.* // Проблемы репродукции.– 2001.– № 4.– С. 39–43.

2.*Евсеенко Д.А., Цирельников Н.И.*// Педиатр.– 2000.–№ 3.– С. 11–13.

3.*Козловская А.В. и др.*// Акуш-во и гинекол.– 2007.– № 1.– С. 14–16.

4.*Крукиер И.И, Погорелова Т.Н.* // Акуш-во. и гинекол.– 2005.– № 1.– С. 6–9.

5.*Прокопенко В.М.* //Сб. науч. тр. Т. XLIX.– Вып. №1., СПб, 2000.– С. 104–107.

6.*Сидорова И.С. и др.* // Акуш-во. и гинекол.– 2007.– № 3.– С. 3–5.

7.*Wang Y., Walsh S.W.*// Placenta.– 1998.– Vol. 19.– P. 581.

УДК: 618.33-02

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ВЛАГАЛИЩА У БЕРЕМЕННЫХ

Л.В. МАЙСУРАДЗЕ, Л.В. ЦАЛЛАГОВА, И.В. КАБУЛОВА, А.С. ХАШХОЖЕВА*

Бактериальный вагиноз занимает ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости, что во многом обусловлено антропогенными факторами, вызывающими иммунологические нарушения, массивным и нерациональным применением антибиотиков. Установлено, что наличие дисбиозов влагалища у беременных представляет реальную опасность как для матери, так и для плода, способствуя увеличению числа преждевременных родов, несвоевременному излитию околоплодных вод, рождению детей с низкой массой тела, внутриутробному инфицированию плода. При этом сама беременность является фактором риска развития инфекции, вызываемой условно-патогенными микроорганизмами со слабой вирулентностью.

В связи с загрязнением окружающей среды для оценки состояния здоровья популяции прибегают к изучению репродуктивной функции женщин. Такого рода исследования обусловлены нарастанием экологической угрозы здоровья женщин и детей как наиболее чувствительных популяционных групп. При сочетанном действии вредных факторов окружающей среды суммарный токсический эффект всегда выше, чем при их изолированном воздействии. Около 10% активных химических соединений обладают мутагенной и канцерогенной активностью и представляют проблему для нынешнего и будущего поколения [7, 8].

Широкое использование различных новейших антибиотиков в лечении дисбиоза влагалища не только не дало ожидаемых результатов, но даже осложнило ситуацию: появилось большое количество резистентных штаммов, устойчивых к терапии и резко увеличилась частота развития дисбактериоза влагалища и различных дисбиотических состояний как осложнений этой терапии. Развитие дисбактериоза ведет к уменьшению количества лакто- и бифидобактерий, снижению кислотности влагалищной среды, нарушению физиологических механизмов защиты и к резкому увеличению числа рецидивов воспаления [1, 3, 5, 9].

Защитная роль физиологической микрофлоры влагалища (и в первую очередь лактобацилл) в профилактике инфекционных заболеваний и их рецидивов чрезвычайно велика. По современным представлениям, лактобациллы защищают влагалищную среду от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не только путем создания колонизационной резистентности, продукции перекиси водорода и поддержания кислой среды влагалища, но и за счет выработки широкого спектра ингибиторов метаболизма патогенной и условно-патогенной флоры (так называемых эндобиотиков). Состояние иммунной системы тесно связано с патогенезом дисбиотических нарушений. Выявлена корреляционная зависимость нарушений иммунитета, в частности, клеточного иммунитета, интерферонового статуса (альфа- и гамма-интерферона), фагоцитарного звена иммунной системы с уровнем дисбактериоза кишечника и влагалища [2, 4, 6].

Цель работы – оптимизация комбинированной терапии бактериального вагиноза с применением препаратов, обладающих антибактериальной и иммуномодулирующей активностью.

Материал и методы. Под наблюдением находились 200 беременных женщин во II и Ш триместрах, которые были разделены на 2 группы: I группа (основная) – 100 беременных с бактериальным вагинозом, проживающих в зоне «опасного» загрязнения тяжелыми металлами (свинец, кадмий, цинк), и II группа (контрольная) – 100 беременных, являющихся жительницами экологически относительно благоприятных районов с нормальным биоценозом влагалища. При анализе возрастной структуры больных с бактериальным вагинозом настораживает сравнительно равномерное распределение их по возрасту. Все группы были идентичны и по другим параметрам: числу беременностей и родов, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. У беременных I группы чаще отмечались жалобы на обильные выделения, зуд, жжение в области наружных мочеполовых органов, утомляемость. При этом одна и та же пациентка часто предъявляла одновременно ряд жалоб. В работе использовались методы исследования: микроскопия вагинальных мазков, классический микробиологический – культуральный метод, метод полимеразной цепной реакции, кольпоскопические, цитологические, иммунологические, УЗИ, КТГ, допплерометрия ФПК.

Результаты. При микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Грамму, выявляли особенности, типичные для бактериального вагиноза. В микроскопической картине вагинального мазка беременных II группы на фоне умеренной микробной обсемененности доминировал морфотип лактобацилл, а прочие морфотипы встречались как единичные в поле зрения. У беременных, подверженных влиянию металлополютантов, в 100% случаев был выявлен морфотип гарднерелл, положительный аминный тест, изменение PH>4,5 (бактериальный вагиноз). Кроме состава микрофлоры, микроскопический метод позволил оценить состояние вагинального эпителия и наличие лейкоцитарной реакции. Лейкоцитарная реакция при бактериальном вагинозе отсутствовала.

* Каф. акушерства и гинекологии Северо-Осетинской ГМА г.Владикавказ, ул. Кирова, д.56, тел. 8672-53-95-25

Культуральное исследование подтвердило полимикробную этиологию бактериального вагиноза, в этиологической структуре которого доминирует роль неспорообразующих анаэробов. Выделено 12 видов строгих анаэробов. При бактериальном вагинозе чаще выделялся Bacteroides melaninogenicus и Bacteroides vulgatus. Ранговая последовательность спектра строгих анаэробов при бактериальном вагинозе: Peptostreptococcus anaerobius, Bacteroides species, Peptococcus anaerobius, Peptostreptococcus species, Peptococcus prevotii, Peptococcus species, Bifidobacterium species и Fusobacterium nucleatum. Микробиологическое исследование выявило массивное обсеменение вагинального биотопа у женщин I группы (проживающих в зоне «опасного» загрязнения) (рис.).

При этом лактобациллы отсутствовали у 89%. Спектр факультативно-анаэробных микроорганизмов был высоким. Чаще других выделялись коагулазоотрицательные стафилококки 55,5%. Сочетание воздействия неблагоприятных экофакторов и гормональных изменений при беременности ведет к развитию вагинального дисбактериоза. Нами проведено обследование на кишечный дисбактериоз женщин с бактериальным вагинозом. Оценка состояния микробной флоры кишечника проведена до лечения, при этом у 78% обследуемых установлены изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, из которых 67% женщин проживали в зоне «опасного» загрязнения и 33% женщин – в зоне «допустимого» загрязнения.

В эксперименте, проведенном in vitro, показано, что при воздействии даже малых доз солей тяжелых металлов, формируются вторичные иммунодефицитные состояния. Проведенное нами иммунологическое исследование выявило достоверное снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета у женщин с бактериальным вагинозом, проживающих в зоне «опасного» загрязнения солями тяжелых металлов. Для сравнения эффективности различных вариантов терапии мы разделили основную группу на 2 подгруппы по 50 женщин в каждой. В I подгруппе лечение проводили 2% вагинальным кремом «Далацин». Это антибиотик группы линкозаминов, который обладает антибактериальной активностью, подавляет синтез белка в микробной клетке. Ни в одном случае при вагинальном применении 2% далацина не наблюдалось аллергических или побочных реакций на введение препарата. Во II подгруппе – комплексное лечение 2% вагинальным кремом «Далацин» с иммуномодулирующим препаратом «Кипферон». Кипферон представляет собой смесь комплексного глобулинового препарата (60 мг) и человеческого рекомбинантного альфа$_2$- интерферона (500000 МЕ). Препарат обладает антибактериальным, противовирусным и иммуномодулирующим свойствами. Применялся в виде вагинальных свечей (по 1×2 раза в день в течение 10 дней). Кроме того, женщинам обеих групп назначался эубиотик – ацилакт – для нормализации биоценоза влагалища (7-10 дней).

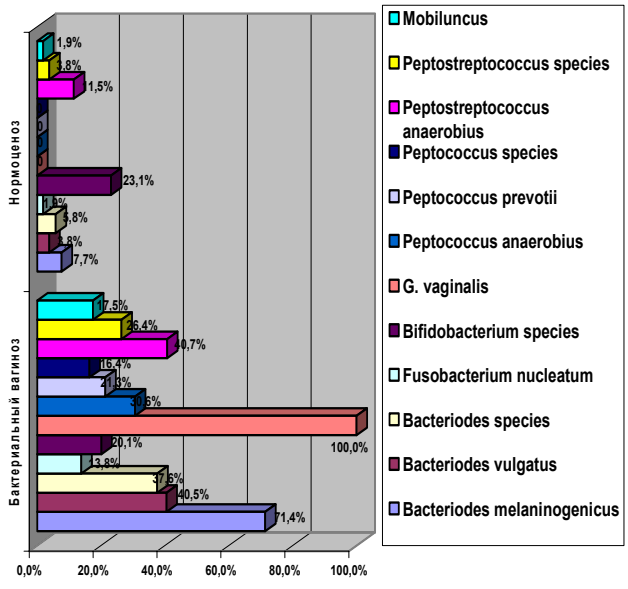


Рис. Частота выделения анаэробных бактерий при бактериальном вагинозе и нормоценозе

Изучены факторы иммунного статуса у женщин I группы после лечения без применения иммуномодулятора и на фоне приема иммуномодулятора (кипферона). У женщин после приема кипферона отмечалось достоверное повышение уровня Т-клеток, нормализация В-клеток, повышение фагоцитарной активности, а также увеличение фагоцитарного индекса.

Включение кипферона в курс лечения бактериального вагиноза оказало выраженный положительный клинический эффект. Выздоровление и нормализация лабораторных показателей отмечались у 75% пациенток I подгруппы, а у беременных, получавших кипферон, число излеченных составило 95%. Кроме того, уменьшалась длительность лечения. Критериями излечения являлись: отсутствие субъективных жалоб; нормальные выделения по количеству, консистенции, запаху; РН содержимого влагалища < 4,5; отрицательный аминотест; отсутствие ключевых клеток в мазках, окрашенных по Грамму.

Выводы. Подтверждена эффективность комбинированной терапии бактериального вагиноза с применением иммуномодулирующего препарата у беременных, подверженных воздействию металлополютантов, что будет способствовать снижению числа осложнений беременности, родов, послеродового периода и уменьшению риска внутриутробного инфицирования плода.

Литература

1. *Анкирская А.*// Акуш-во и гинекол.– 2005.– №3.– С. 10.
2. *Антонова Л.В., и др.* // Дисбактериозы и эубиотики: Тез. докл..– М., 1996.– С. 3.
3. *Берляев И.В.* Состояние микроэкосистемы влагалища у беременных и ее роль при инфекционной патологии в акушерской практике: Дис… докт. мед. наук.– СПб.– 2001.
4. *Воробьев А.А.* // Вест. РАМН.– 2002.– №4 .– С. 3–6.
5. *Воронова С.И.* // Вест. ассоц. акушер.-гинекол.– 2000.– №1.– С. 50–54.
6. *Ершов Ф.И. и др.* Система интерферона в норме и при патологии.– М., 1996.– С.135–146.
7. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз.– М., 2001.
8. *Линева О.И., Засыпкин М.Ю.*//Медицина труда.– 1999.– №3.– С. 43–45.
9. *Назарова Е.К. и др.* // Клин. лаб. диагностика.– 2003.– №2.– С. 25–32.

УДК 618.2/.3; 616.36-002

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЁННЫХ

О.К. КИРИЛОЧЕВ, М.Г.ГУЧАШВИЛИ*

Предложенный подход в трактовке печёночной недостаточности у новорождённых позволит выявлять дисфункцию печени на ранних стадиях, предупредить прогрессирование патологического процесса, получить максимальный эффект от лечения без больших экономических затрат.

Увеличивается число новорождённых с критическими состояниями, при которых одна или ряд функций организма утрачен, что требует серьёзной поддержки или искусственной замены [1]. Одним из органов, который очень часто вовлекается в патологический процесс у новорождённых, является печень [3–4]. Печёночная недостаточность у новорождённых может представлять собой следствие воздействия факторов инфекционных и неинфекционных в периоде внутриутробной жизни и после рождения. Внутриутробные инфекции и сепсис могут вызывать поражение печени с развитием гепатита и печёночной недостаточности [5]. При этом в возникновении печёночной недостаточности у новорождённых могут играть роль различные возбудители инфекций: Listeria monocytogenes, грибы рода Candida, парвовирусы, энтеровирусы, цитомегаловирус, вирус краснухи и др.

Индуцировать печёночную недостаточность могут неинфекционные заболевания: антенатальная гипоксия [4], врождённые пороки сердца со снижением сердечного выброса [6], синдром сонных апноэ [7]. Причиной печёночной недостаточности у

* Астраханская ГМА

новорождённых могут быть врождённые нарушения метаболизма [8, 9]. Врождённые нарушения окислительного фосфорилирования, т.е. нарушение митохондриальной дыхательной цепи могут вызывать печёночную недостаточность у новорождённых и детей первого года жизни. Фетальный алкогольный синдром может обуславливать развитие фиброза печени с печёночной недостаточностью [10]. Гепатит, атрезия жёлчевыводящих путей и печёночная недостаточность может сочетаться у новорождённых с хромосомными аномалиями, такими как синдром Дауна, трисомия 17-18 [11]. Спектр заболеваний, способных вызывать печёночную недостаточность у новорождённых, очень большой, при этом отсутствуют стандарты определения печёночной недостаточности, нет сведений об эпидемиологии осложнения, изучение клинических особенностей не проводилось.

Цель работы – разработка клинико-диагностических критериев степени нарушения функции печени у новорождённых.

Материалы и методы. Обследовано 124 новорождённых, с печёночной недостаточностью – 102 ребенка, из них доношенных 64 , прочие недоношены. В 21 случае заболевание закончилось летальным исходом. Контроль составили 22 ребёнка.

Отбор больных для исследования осуществлялся на основании клинико-биохимических показателей, свидетельствующих о нарушении (недостаточности) функции печени. Исходным моментом отбора больного новорождённого для исследования был показатель >25,6 мкмоль/л конъюгированного билирубина в сыворотке крови, что рассматривается как признак нарушения функции печени в любом возрасте [12]. Затем велось проспективное исследование, т.е. динамическое наблюдение за этой заранее выделенной группой больных в течение всего периода заболевания, с ежедневной клинической оценкой состояния, лабораторных показателей, инструментальных методов. Лабораторный мониторинг за функциональным состоянием печени проводился с помощью биохимического анализатора «Verno» (Италия). Определялись следующие биохимические тесты: билирубин крови, трансаминаз, общий белок, альбумины, протромбиновый индекс, щелочная фосфатаза. Из инструментальных методов исследования использовалось УЗИ печени с помощью аппарата Aloka SSD 4000 (Япония). УЗИ гепато-билиарной системы проведено 53 новорождённым.

Новорождённые с печёночной недостаточностью средней и тяжёлой степени были обследованы на содержание в сыворотке крови электролитов (калий, натрий, хлор, магний, кальций, глюкоза). Всем детям с тяжёлой степенью печёночной недостаточности проведено исследование кислотно-основного состояния крови. Для выяснения инфекционной причины печёночной недостаточности проведено обследование на первичные гепатотропные вирусы В, С и возбудители, способные вызывать поражение печени на фоне генерализованных внутриутробных инфекций. Проводилось обследование для исключения цитомегаловирусной инфекции, герпетической инфекции, микоплазмоза, хламидиоза, грибов рода Candida, листериоза, токсоплазмоза, респираторных вирусов (аденовирусной инфекции). В случаях летального исхода проводилось посмертное морфологическое исследование, которое осуществлено у 19 новорождённых. Для определения тесноты взаимосвязи между степенью тяжести печёночной недостаточности у новорождённых и соответствующих им клинико-лабораторных критериев была использована 4-польная корреляционная таблица. Измерение этой связи велось с помощью коэффициента ассоциации или тетрахорического показателя связи К. Пирсона [13,14].

Результаты. В результате исследования выявлены разнообразные причины печёночной недостаточности (16 нозологических единиц), а у части больных этиологию печёночной недостаточности выяснить не удалось. Причинами поражения печени были: внутриутробные и неонатальные инфекции (59), фетальный гепатит (14), гемолитическая болезнь и конъюгационная желтуха (16), ишемический гепатит (2). В 11 случаях причину поражения печени выяснить не удалось, несмотря на обследование. Клинико-биохимический анализ показал, что при одной нозологической форме наблюдался разнообразный характер поражения гепато-билиарной системы, отмечалась неоднородность и большие колебания функциональных показателей, различная степень тяжести печёночной недостаточности и исход. У новорождённых, особенно находящихся в критических состояниях, за короткий период времени практически невозможно было определить «локализацию» патологического процесса в печени и его характер. Клинико-биохимическое обследование нередко показывало неравномерность выпадения той или иной функции. При этом тяжёлая степень печёночной недостаточности протекала в манифестной форме, более лёгкие степени печёночной недостаточности протекали под маской основного заболевания, токсикоза и прочих осложнений. Наблюдаемые новорождённые были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести печёночной недостаточности: лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая.

Нарушение функции печени лёгкой степени встречалось у 35 новорождённых при различных заболеваниях, в том числе неуточнённой этиологии. Наиболее частой причиной её была гемолитическая болезнь новорождённых и конъюгационная желтуха (16 детей). Высокий уровень непрямого билирубина у новорождённых в результате повышенного гемолиза эритроцитов или нарушения его конъюгации оказывал токсическое действие на многие органы и ткани организма. Для неонатологов традиционным положением считается нейротоксичность непрямого билирубина. Однако известны и др. токсические эффекты этого биохимического субстрата. Непрямой билирубин, являясь липотропным веществом, в больших концентрациях обладает токсическим тканевым эффектом на почки, поджелудочную железу, сердце, изменяет реологические свойства крови. Имеются сведения, что концентрация его в сыворотке крови более 255 мкмоль/л оказывает угнетающее влияние на иммунитет [15]. Высокие концентрации непрямого билирубина вызывают нарушение функционального состояния миокарда левого желудочка, что требует соответствующей терапии [16]. Иногда указывают на возможность воздействия непрямого билирубина на мембрану гепатоцита [17]. Изменения печени у новорождённых были обусловлены токсическим действием непрямого билирубина на гепато-билиарную систему путём изменения вязко-текучих свойств жёлчи. Одной из причин, которая вызывает нарушение образования желчи, является изменение обмена холестерина в гепатоците или нарушение оттока жёлчи из жёлчных капилляров. В любом случае эти изменения при гемолитической болезни и непрямой гипербилирубинемии носили вторичный характер в результате токсического воздействия непрямого билирубина с развитием дистрофических изменений в гепатоцитах или эпителии жёлчных путей. Это состояние некоторые называют синдромом сгущения жёлчи, а в нашей интерпретации это явление трактуется как нарушение экскреторной функции печени.

У 10 детей с печёночной недостаточностью лёгкой степени этиологию заболевания выяснить не удалось. Эти новорождённые находились в стационаре с различными заболеваниями, которые сами по себе не вызывают патологию печени (задержка внутриутробного развития, недоношенность, перинатальная энцефалопатия и др.). Причина желтухи с ростом уровня конъюгированного билирубина у этих детей не выяснена, несмотря на обследование. В прочих случаях нарушения функции печени лёгкой степени выявлялись инфекционные заболевания: инфекция мочевыводящих путей (3 ребёнка), врождённый сифилис (2), цитомегалия (1), аденовирусная инфекция (1), энтероколит, обусловленный кишечной палочкой (1), гнойный менингит (1).

Клинические проявления нарушения функции печени лёгкой степени отличались малосимптомностью и протекали под маской основного заболевания. У всех детей отмечалась желтуха, иногда с лёгким зеленоватым оттенком. Всего в 4-х случаях встречалась гепатомегалия. Лабораторно у всех больных определялась конъюгированная гипербилирубинемия. При УЗИ печени визуализировались изменения в билиарной системе в виде утолщения стенок жёлчного пузыря и неоднородности его содержимого. Эти признаки свидетельствовали об изменении вязко-текучих свойств жёлчи – повышение её вязкости (сладж), реактивном состоянии жёлчного пузыря. Причины, воздействующие на печень при нарушении функции печени лёгкой степени, создавали напряжение в функционировании гепато-билиарной системы. Это приводило к нарушению синтеза, конъюгации, печёночно-кишечной циркуляции или экскреции жёлчных кислот. Любое из этих нарушений обуславливало у новорождённых изменение вязко-текучих свойств жёлчи и реактивное состояние жёлчного пузыря. В классическом понимании холестазом принято называть застой жёлчи в тканях печени, однако при лёгкой дисфункции печени в большей степени преобладал сладж жёлчи, а не её застой. Это предположение косвенно подтверждается отсутствием у большинства детей гепатомегалии и кратковременностью изменений со стороны печени.

Нарушение функции печени ср. тяжести имелось у 41 младенца. Чаще причиной была инфекционная патология: сепсис, фетальный гепатит, внутриутробная инфекция, кандидоз, инфекция мочевых путей, врождённый сифилис и др. (37). У 2 детей был ишемический гепатит, ещё в 2-х случаях этиологию заболевания выяснить не удалось. Летальный исход – 5 детей.

Нарушение функции печени средней тяжести протекало в виде печёночно-клеточной недостаточности. Эта дисфункция печени была не только нарушением экскреторной функции, но и синтеза белка, витамин-К зависимых факторов, расстройствами образования альбумина. Клинические проявления были ярко выраженными. Отмечалась желтуха, иногда смешанного характера. Окраска кожных покровов у них изменялась от лимонно-жёлтой до жёлтой с зеленоватым оттенком, за счёт увеличения конъюгированного билирубина (100% детей). Значительно чаще при этой степени функциональных нарушений печени встречалась гепатомегалия (73,1%), наблюдался геморрагический синдром (21,9%). Наиболее специфическим лабораторным критерием, наряду с увеличением конъюгированного билирубина, был рост активности трансаминаз (73,1%). Чаще отмечалось нарушение функции синтеза витамин-К зависимых факторов в виде снижения протромбинового индекса (46,2%). Изредка отмечалось снижение общего белка (19,2%) и альбуминов. При УЗИ печени у новорождённых с нарушением функции печени средней тяжести определялось изменение структурности паренхимы и усиление сосудистого рисунка за счёт мелких ветвей воротной вены. У половины из них –изменения в билиарном тракте (утолщение стенки жёлчного пузыря и визуализация его содержимого).

Несмотря на нарушение ряда функций печени при среднетяжёлой степени, многие системы гепатоцита практически продолжали выполнять свои функции, и на фоне терапии чаще отмечался благоприятный исход. Это объяснялось степенью выраженности цитологических изменений. При морфологическом исследовании у всех умерших со среднетяжёлой степенью дисфункции печени преобладали дистрофические изменения, отсутствовал некроз клеток. Степень цитолитического синдрома такова, что отсутствие грубых некробиотических изменений позволяло гепатоциту продолжать выполнять ряд функций. При клинико-патологоанатомическом анализе ни разу причиной смерти не явилась печёночная недостаточность.

Нарушение функции печени тяжёлой степени было у 26 новорождённых. Летальный исход – у 16 детей (61,5%). По сравнению с дисфункцией лёгкой и средней тяжести причиной поражения печени была только инфекционная патология (сепсис, фетальный гепатит, внутриутробные генерализованные инфекции). Нарушение функции печени тяжёлой степени протекало только в виде печёночно-клеточной недостаточности с грубыми нарушениями основных функций печени. Пациенты с этой степенью поражения печени находились в стационаре в очень тяжёлом состоянии. Клиническая картина печёночной дисфункции тяжёлой степени складывалась из симптомов и синдромов: желтуха с зеленоватым оттенком, гепатомегалия, геморрагический синдром, нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, нарушения функции головного мозга. Геморрагический синдром доминировал у 92% больных, протекал с кровоточивостью и был причиной смерти у большинства новорождённых. У 80% детей отмечалась гепатомегалия. Чаще встречался отёчный синдром (42%) и гипонатриемия (11,5%).

Биохимические показатели свидетельствовали о выраженном повреждении паренхимы печени. У 100% больных отмечалось снижение протромбинового индекса, более чем у 90% – повышение активности трансаминаз. УЗИ печени не отличалась от таковой при нарушении функции печени средней тяжести. Причиной расстройства всех жизненно важных функций печени при тяжёлой степени поражения были грубые структурные изменения в гепатоцитах. При морфологическом исследовании обнаруживались далеко зашедшие, необратимые воспалительно-дистрофические изменения в виде некроза клеток, наряду с этим присутствовала и воспалительная макрофагальная реакция, как защитный механизм на внедрение возбудителя. Макрофаги (клетки Купфера) кроме фагоцитарной активности способны запускать механизм системного воспалительного ответа с выбросом фактора некроза опухолей, интерлейкинов, арахидоновой кислоты, других цитокинов. Это способствует воздействию цитокинов на гепатоцит, вплоть до некроза. Именно эти структурные повреждения гепатоцита вели к функциональным расстройствам. Острый некроз гепатоцитов вел к нарушению синтеза факторов свёртывания и к низкой инактивации гепатоцитами активированных эндогенных прокоагулянтов. Геморрагический синдром достигал крайней степени выраженности и вел к смерти.

Прогностическим неблагоприятным фактом являлось проникновение возбудителя в печень через пупочную область (6 детей). При этом клинически наблюдалась классическая картина остро возникшей портальной гипертензии с препятствием току крови сначала в воротной вене (вне печени), затем в синусоидах (внутри печени). Первичный очаг инфекции у этих новорождённых локализовался в пупочной вене в виде тромбофлебита, а затем из пупочной области смещался в область ворот печени в результате движений абдоминальной мускулатуры, т.к. кровотока в пупочной вене нет. В дальнейшем возникал флебит воротной вены, и инфекция распространялась на внутрипечёночные сосуды, а затем – на паренхиму печени. Клиническая симптоматика воспаления воротной вены проявлялась вздутием живота и расширением подкожных вен передней брюшной стенки. Заболевание характеризовалось острым началом, молниеносным течением, летальным исходом на 5-10 день жизни в результате некротического гепатита. В 1 случае у новорождённого диагностирован гигантоклеточный гепатит. Морфологические изменения в печени в виде тотального поражения всех структур печени – гепатоцитов, билиарной системы, соединительно-тканной стромы (инфильтрации, дистрофия, некроз, изменения размеров клеток, холестаз, нарушение балочной структуры долек). Заболевание закончилось летальным исходом.

Учитывая значимые статистические величины расчётных показателей связи качественных признаков по коэффициенту Пирсона (r) можно с уверенностью утверждать, что выявленные нами клинико-диагностические критерии нарушений функции печени имеют прямое отношение к степеням тяжести данной патологии. На основании проведённого исследования нами составлена своего рода классификация печёночной недостаточности у новорождённых (табл.).

Таблица

Частота встречаемости клинико-диагностических критериев при различных степенях тяжести печёночной недостаточности у новорождённых

Симптомы, лабораторные и инструментальные критерии, %	Печёночная недостаточность		
	Лёгкая (n=35)	Ср.тяжести (n=41)	Тяжёлая (n=26)
Желтуха	100	100	100
Геморрагический синдром (r_A >0,75)	-	21,9	92
Гепатомегалия (r_A >0,75)	11,4	73,1	80
Отёки (r_A >0,75)	-	7,3	42
Спленомегалия (r_A=0,35)	-	21,9	17
Тёмно-жёлтый цвет мочи (r_A=0,35)	-	14,6	11
Гипохоличный стул	-	2,4	11
Прямая гипербилирубинемия	100	100	100
Снижение протромбинового индекса (r_A >0,75)	-	46,2	100
Повышение АЛТ, АСТ (r_A >0,75)	-	73,1	92
Непрямая гипербилирубинемия (r_A >0,75)	49	24,3	26
Гипопротеинемия (r_A >0,75)	-	19,2	23
Гипоальбуминемия (r_A >0,75)	-	2,4	26
Гипонатриемия (r_A >0,75)	-	9,6	11,5
Визуализация сосудистой системы печени при УЗИ (r_A >0,75)	2,8	71,8	100
Визуализация жёлчного пузыря, неоднородность его содержимого при УЗИ (r_A >0,75)	20	37,5	55

Выводы. Печёночная недостаточность лёгкой степени у новорождённых проявляется только нарушением экскреторной функции и является компенсированной стадией печёночной недостаточности у новорождённых. Печёночная недостаточность средней тяжести проявляется нарушением экскреторной функции, умеренной дисфункцией синтеза белка. Морфологическим субстратом цитолитического повреждения при дисфункции печени средней тяжести является дистрофия гепатоцитов. Нарушение функции печени средней тяжести является субкомпенсированной стадией печёночной недостаточности у новорождённых. Печёночная недостаточность тяжёлой степени проявляется грубыми нарушениями парциальных функций: экскреторной, белково-синтетической, синтеза витамин-К зависимых факторов, водно-электролитной. Морфологическим субстратом нарушения функции печени тяжёлой степени является субтотальный или

тотальный некроз гепатоцитов, поэтому ни одна его система не способна выполнять свои функции. Нарушение функции тяжёлой степени является декомпенсированной стадией печёночной недостаточности у новорождённых с высокой летальностью.

На основании полученных результатов исследования нами предлагается следующий алгоритм диагностики степени тяжести печёночной недостаточности у новорождённых: новорождённого с уровнем конъюгированного билирубина >25,6 мкмоль/л следует занести в группу риска по развитию печёночной недостаточности; затем для характеристики этой дисфункции печени надо провести обследование пациента для выявления начального нарушения функции печени; при наличии у новорождённого нарушения только экскреторной функции печени, проявляющейся желтухой с увеличением прямой фракции билирубина и визуализацией при ультразвуковом исследовании утолщенной стенкой жёлчного пузыря, неоднородностью его содержимого – *диагностируют печёночную недостаточность лёгкой степени;* при нарушении экскреторной и умеренной белково-синтетической функции печени, проявляющейся гепатомегалией, явлениями геморрагического диатеза, увеличением аминотрансфераз и визуализацией сосудистой системы печени при УЗИ – *диагностируют среднетяжёлую степень печёночной недостаточности;* при выявлении клинической симптоматики в виде желтухи с зеленоватым оттенком, гепатомегалии, нарушения водно-электролитного баланса, геморрагического синдрома, с выраженной кровоточивостью, сопровождающейся снижением протромбинового индекса, гипонатриемией, гипоальбуминемией – *диагностируют печёночную недостаточность тяжёлой степени* [18]. Предложенный подход в трактовке печёночной недостаточности у новорождённых позволит выявлять дисфункцию печени на ранних стадиях, получить максимальный эффект от лечения без больших экономических затрат.

Литература

1.*Антонов А.Г. и др.* // Рос. вест. перинатол. и педиатрии.– 2001.– №6.– С.12–15.

2.*Мельникова А. и др.* // Анестезиол. и реаниматол.– 2004.– №1.– С.8–12.

3.*Таболин В.А. и др.* // Педиатрия.– 1997.– №3.– С.89–94.

4.*Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и жёлчных путей: Пер. с англ.– М.: ГЭОТАР, 1999.– 860 с.

5.*Quale I.M. et al.* // Am.J.Med.– 1988.– Vol.85.– P.615–619.

6.*Gibson R.,Dudley F.*//Aust.NZ J.Med.–1984.–Vol.14.– P.822.

7.*Hickman P.E., Potter J.M.* // Aust.NZ J.Med.– 1990.– Vol.20.– P.32–37.

8.*Croffie J.M.* // Pediatrics.– 1999.– №3.– Vol.103 (3).– P.675.

9.*Интенсивная* терапия в педиатрии: Практ. рук-во / Под ред. В.А. Михельсона.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.– 552 с.

10.*Lefkowich J.et al.*//N. Engl J Med.– 1987.– Vol.307.– P.271.

11.*Alpert L.J. et al.* // N. Engl.J.Med.– 1969.– Vol.270.– P.16.

12.*Неонатология:* Пер. с англ. / Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам.– М.: Медицина, 1995.– 640 с.

13.*Власов В.В.* Введение в доказательную медицину.– М.: Медиа Сфера, 2001.– 392 с.

14.*Елисеева И.И., Юзбашев М.М.* Общая теория статистики.– М.: Финансы и статистика, 2003.– 477 с.

15.*Rola-Plesczynski M. et al*// J Pediatr.–1975.–Vol.86.– P.690.

16.*Прахов А., Гиршович Ю.* // Педиатр.– 2004.– №1.– С.23.

17.*Основы гепатологии* / Под ред. А.Ф. Блюгера.– Рига: Звайгзне, 1975.– 470 с.

18.*Пат. 2308218 РФ*. Способ диагностики степени тяжести печёночной недостаточности у новорождённых / О.К. Кирилочев.– №2006112037; Заявл. 11.04.2006; Опубл. Бюллетень ФИПС «Изобретения. Полезные модели».– М., 2007.– №29. Опубликовано 20.10.2007.

THE CLINICO-DIAGNOSTIC CRITERIUM OF HEPATIC INSUFFICIENCY IN NEWBORNES

O.K. KIRILOCHEV, M.G. GUCHASSCHVILI

Summary

The proposed approach to definition of hepatic insufficiency in newbornes allowes to reveal the liver dysfunction in early stage and to prevente the pathologic process, to receive the positive effect of treatment without economical expenses

Key words: liver dysfunction, hepatic insufficiency

УДК 618.145-007.415:615.838

КЛИНИНЧЕСКИЕ И ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕРОДОВЫМ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ СИНДРОМОМ

Е.Е. УРВАЧЕВА, А.Б. ОВСИЕНКО

Одним из распространенных заболеваний является метаболический синдром, который в гинекологии имеет название «послеродового нейроэндокринного синдрома» (ПНЭС). До конца не изучена взаимосвязь патологических проявлений ПНЭС {1–6].

Цель исследования – определение характера нарушений деятельности эндокринной и нервной систем, обменных процессов, и их взаимосвязь с менструальной и репродуктивной фукцией в механизме возникновения ПНЭС.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи наблюдались 212 женщин с олигоменореей и вторичной аменореей на фоне ПНЭС. Проводилась оценка анамнестических данных, клинического статуса, антропометрических показателей, бимануального, УЗИ,печеночные пробы, липидограмма, глюкозотолерантный тест, гормональные исследования.

Результаты. Возраст наблюдаемых женщин – от 22 до 35 лет и составил в среднем 29,5±0,8 лет. Давность заболевания от 1 до 10 лет. Начало заболевания 58,1% лиц связывали с родами, 19,3% – с медицинским абортом, 6,1% – с самопроизвольным прерыванием беременности, а 16,5% – считали результатом стресса. Основными жалобами наблюдаемых женщин являлись нарушения менструальной функции по типу олигоменореи (92,9%) и вторичной аменореи (7,1%), на фоне резкой прибавки массы тела (рис.1). Жалобы на отсутствие беременности в течение 1 года и более без использования контрацептивных средств предъявляли 55,7%. Головные боли 1-2 раза в неделю беспокоили 43,9% больных (в 3 балла по интенсивности – 19,8%, в 2 балла – 15,1%, в 1 балл – 9%). Характерны жалобы на головокружение, нарушения сна, работоспособности и памяти.

Вегетососудистые нарушения зарегистрированы у всех женщин в той или иной степени. Артериальная гипертензия I - II степени наблюдалась у трети больных. Учащение пульса и дыхания в покое, периодически возникающие колющие боли в области сердца отмечались у 21,2%. Гипотензия, вагоинсулярные кризы по типу обморочных состояний в душных помещениях, брадикардия отмечались у 21% лиц. Симпатико-адреналовые кризы периодически возникали у 23,1% женщин. У 22,2% наблюдалась повышенная раздражительность. Чувство страха, тревоги были у 23,6%, а депрессии – у 13,2% человек.

Таблица 1

Антропометрические показатели пациенток до лечения

Показатели	У здоровых	При ПНЭС	% отклонения	P
Масса тела, кг	64,6±12,7	92,1±1,55	42,6	P<0,01
ИМТ, кг/м²	22,6±2,6	34,2±0,55	51,3	P<0,01
ОТ, см	68,4±6,2	99,9±1,26	46,1	P<0,01
ОБ, см	98,5±11,7	113,7±1,37	15,4	P>0,05
ОТ/ОБ	0,76±0,04	0,88±0,1	15,8	P>0,05
Гирсутное число	4±2,8	14,3±2,4	257,5	P<0,001

Таблица 2

Состояние гормональной секреции у больных ПНЭС

Гормоны крови	Единицы	Нормативы	При ПНОЭС	P
		Репродукция, ЛФ	При аменорее и олигоменорее	
ЛГ	мМЕ/мл	2,75±1,95	3,44±0,73	
ФСГ	ММЕ/мл	5±2,8	5,36±1,33	
Пролактин	нг/мл	276±184,8	784,7±125,6	p<0,05
Эстрадиол	пг/мл	150±90,6	52,4±12,67	p<0,05
Прогестерон	нмоль/л	49,5±35,4	9,27±1,82	p<0,001
Тестостерон	нмоль/мл	2,4±1,9	3,1±0,66	
Кортизол	нмоль/мл	445±195	516,2±65,4	
Инсулин	мкМЕ/мл	12±9,7	24,4±5,35	

Все наблюдавшиеся имели гиперстеническую конституцию с развитой подкожно-жировой клетчаткой. Избыточную массу тела имели 21,4% пациенток, ожирение I степени – 43,8%, ожирение II степени – 25,9%, а ожирение III степени – 8,9%. Абдоминальное ожирение выявлено у 75,9% пациенток, а глютеофеморальное – у 28,6%. При этом среднее соотношение ОТ/ОБ составило 0,89±0,96. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил 34,0±0,5 кг/м^2 (табл. 1). У всех пациенток оценивались объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ) и вычислялся коэффициент ОТ/ОБ. ОТ составлял в среднем 99,9±1,26 см, ОБ – 113,7±1,37 см. Коэффициент ОТ/ОБ равнялся 0,88±0,1. У 93,9% больных отмечены

стрии, которые определялись на коже живота, молочных желез, поясницы и других сегментов тела. Гирсутизм выявлялся у 57,1% лиц, что подтверждалось суммарным гирсутным числом по шкале D.Ferriman, J.Galwey (1961), равным у наших больных 14,3±2,4. Отмечено у каждой 2-й пациентки гиперпигментация и негроидный акантоз в складках кожи, выпадение волос – у 49,5% , деструкция ногтей – у 41%, галакторея – у 39% больных.

Изучение анамнестических данных показало, что у исследуемых имелись частые ОРВИ и перенесенные детские инфекции. Заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе были у 25,5%, мочевыделительной системы – у 19,3%, заболевания ЛОР-органов – у 18,4% больных. У 57,1% женщин имелись хронические воспалительные заболевания гениталий, оперативные вмешательства на гинекологических органах у 8%. Наследственность отягощена нейроэндокринными заболеваниями в 38,7% случаев, доброкачественными опухолевидными процессами – в 10,4%, гинекологическими заболеваниями – в 91% случаев, нарушениями репродуктивной функции – в 26%. Родственники страдали ожирением – у 57%, сахарным диабетом 2 типа – у 40% женщин. Это указывает на конституционально-наследственную зависимость развития изучаемого синдрома.

Гипоплазия матки I-II степени отмечалась у 11,3% женщин. Небольшое увеличение одного или обоих придатков матки при пальпации было у 57,1% лиц, наличие спаечного процесса – у 58,9%. Результаты трансвагинальной сонографии органов малого таза подтвердили данные гинекологического осмотра. По данным УЗИ, структура эндометрия и яичников была не изменена у 15,6% больных. В 13,2% случаев отмечена атрезия фолликулов, у 49,1% – поликистозные изменения в яичниках, у 11,3% – гипоплазия матки. При фолликуло- и доплерометрии с цветным картированием не удалось выявить овуляцию и типичную картину изображения желтого тела. Нарушения менструального цикла: у 92,9% больных – олигоменорея, у 7,1% – аменорея

Отклонения функциональных проб печени наблюдались у 49% больных и касались увеличения активности сывороточных трансаминаз в 1,2 раза в 34% случаев, повышения показателя тимоловой пробы на 26% у трети женщин. Уровень билирубина при этом незначительно превышал норму у 21% персон. Уровень малонового диальдегида, отражающий интенсивность процессов перекисного окисления липидов, был повышен почти в 2 раза более чем у половины больных. Показатели липидного обмена были в пределах нормы лишь у 20% лиц, свидетельствуя о наличии дислипидемии у большинства женщин. Достоверным было увеличение уровня холестерина и триглицеридов у 75% женщин, а почти на треть из них – у 61% лиц. Количество общих липидов увеличивалось менее значительно, но достоверно. Атерогенные дислипопротеидемии отмечены у 72,6% человек.

Пероральный глюкозотолерантный тест установил нормогликемию (5,75±0,26 ммоль/л натощак и 6,48±0,37 ммоль/л через 2 часа) у 14,2%, нарушенную гликемию (6,4±0,32 ммоль/л натощак и 6,56±0,24 ммоль/л через 2 часа) – у 9,8% лиц, нарушение толерантности к глюкозе (6,7±0,25 ммоль/л натощак и 9,46±0,48 ммоль/л через 2 часа) – у 76%. У 2 женщин выявлено повышение базального уровня глюкозы >7,0 моль/л натощак, рост показателя через 2 часа после нагрузки глюкозой >11,1 ммоль/л. Это было расценено, как впервые выявленный сахарный диабет, и стало основанием для исключения их из исследования. Установлена прямая корреляционная зависимость между базальным и постнагрузочным уровнями глюкозы, базальным уровнем глюкозы и ИМТ, ОТ, ОБ ($p<0,05$) и обратная корреляционная связь базального уровня глюкозы с ЛПВП ($p<0,05$).

ПНЭС относится к числу заболеваний, в диагностике которых гормональные исследования не играют определяющей роли, но состояние гормонального статуса было нами изучено. Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) у части больных не отличалось от нормы, однако среднее значение ЛГ оказалось повышенным; уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) был на 7% выше нормы, а пролактина повышен у 97,2% больных в 1,7 раза, в остальных случаях – в пределах нормы. В норме соотношение ЛГ/ФСГ составляет 0,55±0,09. У наблюдаемых нами больных этот показатель составил 1,0±0,26. Уровень тестостерона в группах приближался к верхней границе нормы, и лишь у 15,1% была выявлена выраженная гиперандрогения. Концентрация инсулина была повышена у 42% лиц, имела верхнее значение нормы – у 56%, у 2% – в пределах нормы. Секреция кортизола была выше нормальных значений у 72% женщин (табл.2). Выявлена положительная корреляция ($p<0,01$) гиперандрогении с ожирением. Определялось содержание лептина, циркулирующего в плазме. Предварительно у 32 здоровых женщин определялись уровни лептина и грелина. У 72% больных ПНЭС уровень лептина превышал верхние границы показателей у здоровых женщин, а у остальных находился у верхней границы нормы; в среднем уровень лептина составил 83,1±21,1 нмоль/мл. Индекс лептин/ИМТ по составил в среднем 3,0±0,8, что говорило о наличии гиперлептинемии у наблюдаемых нами женщин. Уровень грелина в сыворотке крови оценивали натощак после 12-часового голодания. Содержание грелина в сыворотке крови в среднем было пониженным.

Заключение. Нарушения репродуктивной функции у больных ПНЭС четко сочетаются с изменениями углеводного и жирового обменов, нарушениями антропометрических показателей и гормональным дисбалансом. Обнаруженные гормональные изменения показывали, что при аменорее и олигоменорее у больных ПНЭС нарушения локализуются на гипоталамо-гипофизарном уровне, на фоне дисбаланса обратной положительной и отрицательной регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Эстрадиол – своеобразный эффектор «хронометра», запускающего гонадолиберинсекретирующую систему. У обследуемых отмечалось повышенное содержание эстрадиола на 20-22 дни цикла, что говорило о персистенции недозревших фолликулов и отсутствии овуляции. Это подтверждалось данными УЗИ, при которых выявлялось множество фолликулов небольшого диаметра и отсутствие доминантного фолликула у 77,8% больных. Достоверного роста уровня прогестерона во II фазе менструального цикла не было, что говорит об отсутствии овуляции. В большей мере при оценке состояния больных ПНЭС нами были выявлены изменения липидного и углеводного обменов, в меньшей степени определялись гормональные нарушения.

Литература

1. *Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А.* Бесплодие при нейроэндокринных синдромах.– Ташкент, 1993.
2. *Гогаева Е.В.*// Гинекология.– 2001.– Т.3, №5.– С. 174.
3. *Назаренко Т.А. и др.* Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение. М., 2004.
4. П*етунина Н.А.* Современные подходы к лечению ожирения.//Эндокринология – 2002.– Т.4, № 1.
5. *Прилепская В.Н.*//Акуш. и гин.– 2003.– №5.– С. 59–61.
6. *Серов В.К., Кан К.К.* //Акуш. и гин.– 2004.– №5.– С. 16.

УДК 618.145-007.415:615.838

САНАТОРНО-КУРОРТОНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОСЛЕРОДОВОМ НЕЙРОЭНДОКРИННОМ СИНДРОМЕ

А.Б. ОВСИЕНКО, Е.Е. УРВАЧЕВА*

Женщины с послеродовым нейроэндокринным синдромом (ПНЭС) с проявлениями в виде олигоменореи и вторичной аменореи, ожирения, эмоционально-невротических расстройств, ожирением нуждаются в восстановительном лечении. Использование только медикаментозной терапии малоэффективно, поскольку заболевание часто остаётся резистентным к лечению и, характеризуется прогрессирующим течением [7]. Поэтому необходим комплексный многокомпонентный подход к реабилитации этой категории больных. Локальные и общие метаболические нарушения и нарушения углеводного обмена послужили основанием для наших исследований и назначения минеральных вод в качестве наружного воздействия и внутреннего применения. В развитии функциональных изменений, характерных для ПНЭС, важную роль играют не только гормональные нарушения, но и патологически ориентированные обменные процессы и, прежде всего – изменения углеводного и липидного обмена. Учитывая многогранность эффектов воздействия природных вод на обменные и нейроэндокринные процессы в организме, нами в качестве

* Пятигорский ГНИИ курортологии, 357500, г.Пятигорск, пр. Кирова, 30; т. 8(87932)-3-18-61

основного бальнеофактора были предложены в терапии больных ПНЭС минеральные воды Железноводского курорта [1–7].

Цель исследования – разработка принципов и методов лечения больных с ПНЭС на базе курортных физических факторов.

Материалы и методы. Нами наблюдались 112 больных ПНЭС, получавших бальнеотерапевтическое воздействие, включающее курс ванн, гинекологических орошений минеральной водой Славяновского источника (маломинерализованная гидрокарбонатно-сульфатная натриево-кальциевая), температурой 35-37º С, экспозицией 10-15 минут. В течение всего курса санаторно-курортного лечения осуществлялся внутренний прием этой же минеральной воды, 3 раза в день за 45 мин. до еды, на фоне тренирующего режима (терренкур по 8–9 км в день, угол подъёма 1-10º) и дробного питания, для снижения повышенной возбудимости пищевого центра и уменьшения аппетита, по диете №15.

Результаты. У большинства уменьшились проявления психо-эмоциональных расстройств и вегето-сосудистых дисфункций. Уменьшались нервозность, раздражительность и утомляемость, сон становился более спокойным и беспрерывным. У всех пациенток с исходно повышенным артериальным давлением в течение периода курсовой терапии отмечалось методичное его снижение. Значительно уменьшились приступы головных болей, головокружений у наблюдаемых женщин.

После лечения у всех пациенток уменьшилась масса тела (МТ) и, соответственно, степень ожирения. Избыточная МТ после курсовой терапии была у 30,4% пациенток (до лечения у 21,4%), ожирение I степени – у 47,3% (до лечения у 43,8%), ожирение II степени – у 22,3% (исходно у 25,9%), ожирение III степени у наблюдаемых больных не определялось (исходно – 8,9%). Характер ожирения был статичным и не изменялся после лечения: абдоминальное – у 75,9%, а глютеофеморальное – у 28,6% лиц. Индекс массы тела (ИМТ) у наблюдаемых женщин после лечения составил 31,1±0,43 кг/м^2, (исходно 34,0±0,5 кг/м^2). Коэффициент ОТ/ОБ снизился с 0,89±0,96 до 0,84±0,15, что превышало норматив 0,76. После курсовой терапии нами не было зафиксировано значимое уменьшение степени выраженности стрий, однако определялось некоторое уменьшение суммарного гирсутного числа. У многих уменьшилась гиперпигментация и негроидный акантоз в складках кожи. Женщины, предъявлявшие жалобы на изменение структуры и выпадение волос на голове, деструкцию ногтей, отмечали уменьшение этих проявлений.

Таблица 1

Показатели липидного обмена

Показатель (M±m)	Значения показателей			P
	У здоровых	При ПНОЭС		
		До лечения	После леч.	
Холестерин, мМ/л	5,91±0,18	7,68±0,35	6,28±0,26	P<0,05
β-липопротеиды, г/л	3,25±0,14	5,62±0,85	3,89±0,64	P<0,01
Триглицериды, мМ/л	1,71±0,09	1,28±0,26	1,57±0,35	P<0,05
ХС-ЛПВП, мМ/л	1,56±0,11	1,31±0,44	1,48±0,29	P<0,05
ХС-ЛПНП, мМ/л	2,86±0,09	3,79±0,73	3,1±0,32	P<0,05
ХС-ЛПОНП, мМ/л	0,54±0,07	0,73±0,15	0,62±0,17	P>0,05
Коэф. атерогенности	2,48±0,12	3,15±0,72	2,6±0,18	P<0,05
Фосфолипиды, мМ/л	2,23±0,11	3,54±0,89	2,83±0,32	P<0,05
Общие липиды, г/л	5,92±0,21	7,59±0,34	6,28±0,35	P<0,05
МДА, моль/л	2,62±0,22	3,74±0,22	3,58±0,17	P>0,05

Таблица 2

Показатели перорального глюкозотолерантного теста у больных после бальнеотерапии и внутреннего приема минеральной воды

Состояние углеводного обмена	До лечения		После лечения	
	n	%	n	%
Нормогликемия	17	15,2	68	60,7
Нарушенная гликемия натощак	11	10	10	8,9
Нарушения толерант. к глюкозе	84	74,8	34	30,4

После курсовой терапии при гинекологическом исследовании гипоплазия матки соответствующая I степени отмечалась у 9,8% женщин (до лечения – у 12,5%); небольшое увеличение одного или обоих придатков матки при пальпации наблюдалось у 24,1% (до лечения – у 57,1%). Наличие спаечного процесса и связанное с этим ограничение подвижности матки и придатков сохранялось у 18,8% женщин (до лечения – у 59,8%). После лечения при сонографии проводимой трансвагинальным доступом у 4,5% определялись атретичные фолликулы (исходно у 13,4%), поликистозные изменения в яичниках сохранялись в 13,2% случаях наблюдений (исходно у 50%), гипоплазия матки – у 5,4% (исходно у 11,6%). При фолликулометрии и доплерометрии с цветным картированием изображения у 75% женщин имелась овуляция или типичная картина желтого тела.

У больных отмечена нормализация основных метаболических нарушений. Липидный обмен претерпевал существенные сдвиги, что выражалось в достоверном уменьшении уровня холестерина, общих липидов, β-липопротеидов, триглицеридов, а так же малонового диальдегида, уменьшении коэффициента атерогенности у всех исследуемых (табл. 1). После проведённого лечения нарушения углеводного обмена отсутствовали у 72% больных (табл. 2). Корреляционный анализ показал усиление гипогликемического эффекта инсулина – свидетельство улучшения гормонально-рецепторного взаимодействия на мембранах клеток, что объясняется повышением активности энтероинсулярных эндокринных взаимосвязей – снижением уровня сахара.

Ожирение при ПНЭС не является алиментарным; характер ожирения обусловлен обменными нарушениями и базируется на изменениях липидного и углеводного обмена. Можно сделать заключение о патогенетической обоснованности применения минеральных вод при ПНЭС в связи с их влиянием на показатели липидограммы, сахарной кривой и уровень инсулина.

Применяемый лечебный комплекс оказывал влияние на гормональные показатели, в основном – на гонадотропины и уровень пролактина. Секреция лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов стремилась к снижению среднего уровня (недостоверно). Особенно положительным моментом лечения является тот факт, что у 43% больных отмечалось достоверное уменьшение количества пролактина, а у остальных 57% женщин выявлялась тенденция к его нормализации, причем снижение уровня пролактина и изменение концентраций гонадотропинов были более значимыми во второй группе, при включении в лечебный комплекс иглорефлексотерапии. Колебания концентраций половых стероидов были менее существенны и не были достоверны в обеих группах. У пациенток 2-й группы с исходно сниженным количеством эстрадиола определялось его увеличение на 15%, при этом нормальные показатели достигались только в единичных случаях наблюдения; у женщин первой группы изменения уровня эстрадиола встречались значительно реже и были менее выраженными. В то же время фиксировалось и повышение уровня прогестерона – на 16%, в несколько большей мере – у больных 2-й группы. Влияние на гормональный статус больных минеральной воды в качестве наружных ванн и гинекологических орошений, а также внутренний прием минеральной воды было нейтральным и не вызывало состояния гиперэстрогении. Этот факт в терапии больных ПНЭС является исключительно положительным моментом, так как одной из основных составляющих данного синдрома является состояние хронической ановуляции, что при длительном существовании может привести к гиперпластическим процессам. Комплекс бальнеопроцедур с использованием минеральных вод и внутренним приемом минеральной воды может рассматриваться как индифферентный для половых стероидных гормонов. Количество средних величин тестостерона оставалось без существенных перемен, а количество кортизола достоверно понизилось во всех случаях наблюдения (со 115% до 106%), что демонстрировало антистрессорное влияние применяемых методов лечения и также являлось положительным аспектом лечения. Достоверным было уменьшение инсулина после курсовой терапии.

Отмечалось снижение гипергликемии за 30–90 минут по данным глюкозотолерантного теста в динамике. В конце исследования эти параметры не отличались от нормы. Данный итог лечения является важнейшим положительным аспектом проводимой терапии, так как гарантирует стабильность полученных результатов по антропометрическим показателям, а также ИМТ. Благодаря уменьшению частоты встречаемости нарушений толерантности к глюкозе после лечения в обеих группах наблюдения, практически ослабляется синдромальный «каркас» заболевания, аннулируется одна из важнейших причин ожирения у наблюдаемых женщин. При оценке электроэнцефалографических исследований отмечалось снижение медленноволновой активности, в большинстве случаев наблюдения нормализовалась реактивность коры головного мозга, а также оптимизировались межполушарные соотношения. Признаки внутричерепной гипертензии оставались только у 23% пациенток. Полученные результаты ЭЭГ косвенно позволяли предполагать тенденцию к нормализации корково-подкорковых взаимоотношений, а также ожидать норма-

лизации или тенденции к нормализации гипоталамического контроля над функционированием гипофиза. Устранение чрезмерного перенапряжения регулирующих гомеостаз систем организма прерывает «порочный круг» изучаемой патологии.

После лечения регулярные менструации отмечены у 48% больных, увеличиваясь до 54% через 1,5-2 месяца после приема курортной терапии. Олигоменорея у прочих сохранялась, однако длительность задержек менструации снизилась. Из 15 лиц с вторичной аменореей у 5 прошла менструальноподобная реакция, а у 4 – цикл восстановился в следующие 1-2 месяца, без применения медикаментозных средств. У 9 женщин из 15 после длительной паузы возобновилась менструация. Быстрота реакции на проводимую терапию находилась в прямой корреляции с давностью заболевания: чем короче был срок болезни, тем быстрее наступал клинический эффект. Данные гинекологического и УЗ-исследований показали уменьшение хронического воспалительного и спаечного процессов в малом тазу у всех лиц, наблюдавшихся по этому поводу, и наличие овуляции у некоторых из них. По группам эти показатели изменялись аналогично.

Данные катамнеза показали, что менструальная функция была не нарушена в течение 2 месяцев после лечения у 21,8% пациенток; 3-4 месяцев – у 43,6%, у 24,4% – цикл был регулярным 6-7 месяцев. Восстановления менструального цикла у остальных пациенток (10%) не было. Масса тела вернулась к исходной через 2-7 месяцев у 57,7% женщин. В течение прошедшего времени беременность наступила у 24 из 118 человек, страдавших бесплодием, 9 в I группе, а 15 – во II. У одной из них беременность прервалась в сроке 9-10 недель, у 19 – благоприятно завершилась родами, у остальных 4 человек – прогрессирует.

Заключение. Санаторно-курортное лечение в Железноводске обеспечило положительный эффект, устраняя или уменьшая нарушения менструальной и детородной функции. Бальнеотерапия оказывают стимулирующее влияние на активность регулирующих систем организма, формирez долговременныt адаптационныt реакцib обменных процеccjd и гормональных систем, способствуя hjcne активности энтероинсулярной оси и определяя оптимизацию микроциркуляции, снижение активности перекисного окисления липидов, улучшение секреторной и моторной функции деятельности органов пищеварения. Пребывание на лечении способствовало выработке навыков правильной организации двигательного режима и рационального питания.

Убедительно доказана высокая эффективность и безопасность применения разработанных методов лечения функциональных нарушений у пациенток с ПНЭС и позволили рекомендовать их включение в программу реабилитации таких больных.

Литература

1.*Вихляева Е.М. и др.* Руководство по эндокринной гинекологии.– М.: МИА.– С. 9–195.

2.*Гогаева Е.В.* // Гинекология..– 2001..– Т.3, №5..– С. 174.

3.*Кавказские* минеральные воды / Под ред. Н.Г. Кривобокова..– М.: Слово..–1994..– 304 с.

4.*Корнеева И.Е.* Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дис. … д. м. н.– М., 2003.

5.*Курортология* и физиотерапия: в 2 тт. /Под ред. В.М. Боголюбова.–М.: Медицина..– 1985.– 560 с.

6.*Назаренко Т.А. и др.* Эндокринное бесплодие у женщин: Диагностика и лечение.– М., 2004.

7.*Серов В.К., Кан К.К.* //Акуш. и гин..– 2004.– №5..– С. 16.

УДК 616; 571.1; 575. 822;612.6.03

СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Т.Ю.КАПУСТИНА, В.С.ФЁДОРОВА*

Ежегодно в России рождается 300 детей, страдающих муковисцидозом (МВ) [1]. Повышение вязкости секрета слизеобразующих желез является основным патогенетическим механизмом заболевания, приводящим к нарушениям в органах и системах, наиболее выраженным в бронхопульмональной и пищеварительной системах. В последнее десятилетие разработаны новые подходы к терапии и ранней диагностике МВ, что позволило увеличить продолжительность жизни с 5 лет в 1969 году до 23,6 лет на сегодняшний день [1]. Проблема МВ перестает быть только педиатрической. Врачам все чаще придётся сталкиваться с осложнениями МВ, одним из которых является остеопороз. Связанное с МВ снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) длительно может протекать бессимптомно [4]. Клинические проявления: боли в спине и ногах, отставание в росте, переломы диагностируются в поздней стадии заболевания. Потеря костной массы и переломы ведут к снижению качества жизни пациентов, а длительная иммобилизация при этом отрицательно сказывается на течении основного заболевания.

Материалы и объект исследования. На базе отделения медицинской генетики Российской детской кинической больницы обследовано 128 детей с МВ, 60 мальчиков и 68 девочек в возрасте от 5 до 18 лет. Все дети находились на постоянной базисной терапии по поводу основного заболевания: микрогранулированные ферменты с РН-чувствительной оболочкой в индивидуально подобранных дозировках, муколитики, урсодезоксихолевая кислота, поливитамины в возрастных дозировках.

Состояние костной ткани пациентов с МВ оценивалось путем проведения денситометрии в поясничном отделе позвоночника на уровне L2-L4. Диагноз остеопении/остеопороза устанавливался согласно критериям ВОЗ на основании показателя Z-score. В ходе исследования проводилась оценка уровня физического развития, основанная на измерении массы тела, роста, расчете масса-ростового индекса (МРИ). Оптимальным для детей с МВ является значение МРИ ≥90% [1]. Стадия полового развития определялась у детей старше 13 лет по шкале Таннера. Среди внешнесредовых факторов учитывались физическая активность и уровень поступления кальция с пищей. Потребление кальция с едой оценивалось путем анкетирования родителей с указанием количественного и качественного рациона ребенка за неделю. Оценка обеспеченности кальцием питания детей велась с учетом значений содержания кальция в пищевых продуктах и сопоставлением с данными справочных таблиц и возрастных норм.

Анализ факторов влияния факторов риска на снижение МПКТ вели методом вероятностной статистики с помощью непараметрических коэффициентов с вычислением показателя суммарной информативности фактора (СИФ). Оценка влияния факторов риска выполнена по показателю информативности Кульбака. Факт влияния факторов риска и их градаций доказывался методом Фишера и χ^2. Формировали прогностические таблицы из градаций факторов риска, статистически достоверно влиявших на развитие заболевания, в порядке их убывания [2].

На основании выявленной связи оценены 38 факторов снижения МПКТ и 89 градаций, из которых было сформировано 5 групп: 1 – медико-социальная группа, к которой относятся пол, возраст, рост, вес, уровень физического и полового развития, 2 – факторы, характеризующие течение основного заболевания, осложнений и сопутствующей патологии: степень тяжести заболевания, дыхательная и вентиляционная недостаточность, наличие цирроза печени и сахарного диабета, флора респираторного тракта, генетический диагноз, сопутствующая гастродуоденальная патология, 3 – препараты, применяющиеся для терапии МВ и его осложнений, а также для лечения сопутствующей патологии, 4 – внешнесредовые факторы, 5 – факторы, ассоциированные с клиническими проявлениями нарушений метаболизма кальция (оссалгии, кариес, наличие переломов в анамнезе).

Для лечения снижения МПКТ 26 пациентам с Z-score <-2,5 SD назначались препараты кальция и витамина Д (суточная доза составляла 1000 мг кальция и 400 мг холекальциферола), 3 пациента получали препарат в дозировке 500 мг по элементарному кальция в дозировке для профилактики на фоне системных кортикостероидов. Срок приема составил 3–12 месяцев, после чего проводили повторную денситометрию. Статистически обрабатывали данные с помощью пакета программ StatSoft6.0.

Результаты. Все обследованные имели смешанную форму МВ. Среднетяжелое течение отмечалось у 37% (48 детей), тяжёлое течение – у 63% (80 детей). В нашем исследовании МРИ у детей МВ составил 87,16%. Задержка полового развития отмечалась у 68% (45 детей) из 66 пациентов старше 13 лет. При оценке

* РГМУ, каф. детских болезнях №2, г.Москва, ул.Островитянова, 1. НКО муковисцидоза МГНЦ РАМН, ГБ№13 им.Филатова, г.Москва, ул. Зоологическая, 15, Российская детская КБ, Ленинский проспект, 117

фактического питания дефицит потребления кальция с пищей среди 76 анкетированных отмечался у 63% (48 больных), при этом установлено, что эти дети получали ≤60% от возрастной нормы, средний уровень потребляемого кальция составил по группе 612, 7 мг. Среди осложнений МВ, ассоциированных со снижением МПКТ, нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 7 пациентов, сахарный диабет I типа – у 4 больных. Цирроз печени с формированием портальной гипертензии имел место у 6 детей и у 3 детей отмечалось формирование цирроза печени, ассоциированное с хронической HCV-инфекцией. Степень дыхательной недостаточности (ДН) оценивалась клинически и по данным спирографии на аппарате Spiroanalizer ST-95. I степень ДН отмечалась у 35% (45 детей), II степень ДН – у 34% (44 ребенка), III степень ДН – у 9% (13 детей). В остальном проценте случаев явлений ДН не отмечалось.

Учитывались мутации гена MBTP. Из 84 обследованных у 69% (58 детей) определялось наличие мутации delF 508/delF 508, и 31% (26 детей) являлись компаундами по delF 508. При оценке микробного состава респираторного тракта у 52 пациентов в посеве мокроты обнаруживалась Ps. aerugnosa, у 72 – Staph. aureus. В небольшом числе случаев высевались: Stenotroph. maltophilia – у 6 детей, Acinetobacter – у 3 детей, Achromobacter – у 6 детей, B. cepacia – у 5 детей, MRSA – у 5 детей, Ralstonia piciti – у 2 детей. Важно отметить, что у детей превалировала микст-инфекция (в 94%). Гастродуоденальная патология отмечалась у 32% (41 ребенок), диагноз основывался на клинических проявлениях и подтверждался при проведении ФЭГДС. Эта группа пациентов получала антациды по 2-3 недели от 3 до 10 курсов в год. Системные кортикостероиды альтернирующим курсом (0,5 мг/кг через день) получали 29 детей в течение 1-14 лет. На постоянной терапии кортикостероидами в средних и высоких дозировках находилось 19 детей длительностью от 1 года. Из них флютиказона пропионат получали 11 детей, будесонид – 4 ребенка, беклометазон – 2 ребенка.

По нашим данным, полученным при обследовании детей с МВ, выявлены остеопороз (Z-score <-2,5 SD) у 24% (31 ребенок), остеопения (Z-score в пределах от -1 до -2,5 SD) у 21% (28 детей), нормальная МПКТ (Z-score <-1 SD) у 55% (69 детей).

Стандартизация по росту позволила установить, что снижение МПКТ можно диагностировать у 52% детей [3].

При анализе факторов риска снижение МПКТ в соответствии с СИФ выявлена следующая градация: 1 – факторы, характеризующие течение основного заболевания, осложнения и сопутствующая патология представлены в порядке убывания значимости: ДН, наличие цирроза печени, флора респираторного тракта, генетический диагноз, гастродуоденальная патология (СИФ=34%), 2 – внешнесредовые факторы: уровень физической активности, оценка потребления кальция с пищей (СИФ=31%), 3 – препараты, используемые для терапии основного заболевания и его осложнений, а также сопутствующей патологии: прием системных кортикостероидов, терапия ингаляционными кортикостероидами, антацидами (СИФ=15%), 4 – факторы, ассоциированные с клиническими проявлениями остеопенического синдрома (СИФ=12%), 5 – медико-социальная группа, к которой относятся пол, уровень физического и полового развития, антропометрические характеристики пациента (СИФ=8%).

На фоне лечения препаратами кальция и витамина Д после контрольной денситометрии оценивался показатель МПКТ. Полученные результаты МПКТ после лечения у 26 детей с остеопорозом сравнивались со значениями МПКТ, стандартизированными по возрасту [4]. У 5 детей этот показатель достиг уровня, который соответствовал норме. Уровень МПКТ у 29 детей, получающих препараты кальция и витамина Д, до лечения составил 0, 625±0,07 и после лечения 0,637±0,25 ($p<0,007$).

Выводы. У детей с МВ частота остеопении и остеопороза (52%) выше, чем у здоровых детей того же возраста (до 30% по данным [3]). Основными факторами риска снижения МПКТ у детей с МВ являются: тяжелое течение заболевания, степень дыхательной недостаточности II-III, наличие цирроза печени, высев Ps. aeruginosa из респираторного тракта, генетический диагноз delF 508/delF 508. Ограничение физической активности, отсутствие физической нагрузки, а также дефицит потребления кальция с пищей занимают второе место при оценке риска развития остеопенического синдрома. Среди лекарственных препаратов по силе влияния на снижение МПКТ отмечаются (в порядке убывания значимости) приём системных кортикостероидов длительностью от 2 лет, затем приём антацидов и терапия ингаляционными кортикостероидами. Своевременная диагностика и учёт факторов риска помогут профилактике и лечению остеопенического синдрома у детей с МВ. Терапия препаратами кальция и витамина Д является эффективной и позволяет избежать прогрессирования снижения МПКТ у детей с МВ.

Литература

1. *Капранов Н.И. и др.*Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы.– М., 2005.

2.*Румянцева Т.А.* Медико-социальное исследование детей-воспитанников дома ребенка: Дис…к.м.н.– Рязань, 2006.

3. *Щеплягина Л.А. и др* Физиология роста и развития детей и подростков.– М., Т2.– 2006.

4.*Eitan Kerem et al.* //Jof cystic fibrosis.– 2005.– 4.– P. 7–26.

УДК: 618.14-002-07-08

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА СУБИНВОЛЮЦИИ ПОСЛЕРОДОВОЙ МАТКИ

Н.Н. НАУМКИН, А.Н. ИВАНЯН, Т.И. СМИРНОВА*

Субинволюция послеродовой матки представляет актуальную проблему, что обусловлено ее связью с пуэрперальными гнойно-септическими осложнениями и кровотечениями, остающимися основными причинами материнской заболеваемости и смертности [2, 3, 5–7]. Противоречивы сведения о факторах риска, диагностических критериях и маркерах субинволюции матки, неоднозначно представлена тактика ведения родильниц с нарушениями инволютивных процессов матки [4–6, 8], что и определило цель нашего исследования: улучшение профилактики и диагностики субинволюции послеродовой матки. Для достижения намеченной нами цели было проанализировано течение послеродового периода у 150 родильниц. У 95 из них к 5-м суткам была диагностирована субинволюция матки, они составили основную группу. В контрольную группу вошли 55 женщин с физиологическим течением послеродового периода. Для диагностики воспалительных изменений тканей последа сразу после его рождения проводилась лазерная фотометрия при помощи аппарата «УНИК-01» по методике А.Н. Иваняна [1]. Коэффициенты отражения лазерного излучения тканей последа и толщину плаценты измеряли в 3 точках – в двух на периферии и в месте прикрепления пуповины. Затем вычисляли фотометрический показатель лазерного отражения плаценты (ФПЛОП):

ФПЛОП=показатель коэффициента отражения данной точки/толщина последа (мм) в данной точке

Комплексное обследование родильниц включало: оценку жалоб, анамнеза, особенностей течения настоящей беременности и родов; клиническое наблюдение в послеродовом периоде, а также общий анализ крови, бактериальный посев маточных лохий и УЗИ пуэрперальной матки – на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки, патоморфологическое исследование последов и соскобов из полости матки. По возрасту пациентки обеих групп были сопоставимы, но в основной группе женщин >35 лет было в 3 раза больше. При анализе акушерского анамнеза лиц основной группы обращает внимание большее число родов, медицинских абортов, а также индуцированных и самопроизвольных выкидышей, замершей беременности в сравнении с контрольной группой.

В основной группе по сравнению с контрольной отмечена большая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы (соответственно 30,5% и 14,5%), мочевыводящих путей (24,2% и 10,9%), желудочно-кишечного тракта (20% и 10,9%), хронического тонзиллита (35,8% и 23,6%) и гиперплазии щитовидной железы (10,5% и 7,2%), что подтверждает данные других авторов [2, 6]. Только у родильниц основной группы имел место сифилис; чаще, чем в контрольной группе наблюдались кондиломы вульвы в 1,5 раза, оперативные вмешательства на матке и придатках, нарушения менструального цикла в 2,3 раза, что позволяет рассматривать данную патологию как факторы высокого риска субинволюции матки. Анализируя осложнения настоящей бере-

* Смоленская ГМА

менности, выявлено, что неблагоприятное влияние на инволютивные процессы пуэрперальной матки анемия, гестоз, многоводие, и маловодие, внутриутробная гипоксия плода, повышающие риск реализации субинволюции в 2 раза, а также появление симптомов недостаточности кальция после 15 недель беременности. У пациенток основной группы в сравнении с контрольной течение родов чаще осложнялось несвоевременным излитием околоплодных вод (50,5% и 32,7% соответственно), безводным промежутком более 6 часов (26,3% и 10,9%), вторичной слабостью родовой деятельности (6,3% и 3,6%), быстрыми родами (16,8% и 5,5%). Слабость потуг (12,6%), дискоординация родовой деятельности (4,2%) наблюдались лишь в основной группе [6].

У пациенток основной группы чаще, чем в контрольной, наблюдались разрывы шейки матки (15,8% и 3,6%), глубокие разрывы влагалища (4,7% и 1,6%), угрожающие разрывы промежности, требующие производства эпизиотомии (40,0% и 30,9% соответственно). Т.е. риск реализации субинволюции при разрывах шейки матки повышается в 4,4 раза, а при глубоких разрывах влагалища в 2,9 раза. По средней массе тела новорожденные обеих групп были сопоставимы. Однако в основной группе отмечалось почти одинаковое число детей весом более 4000 г (12,6%) и менее 3000 г (10,5%). По массе, плацентарно-плодовому индексу последы у родильниц основной и контрольной групп не имели различий ($p>0,05$). После выхода последа проводилась лазерная фотометрия. Коэффициенты отражения лазерного излучения от тканей последа равны 0,0475-0,2224 усл. ед.

При патоморфологическом исследовании воспалительные изменения последа были выявлены в 70,5% случаев в основной и 56,4% в контрольной группе. Децидуиты – 34,7% в основной группе и 36,4% – в контрольной, интервиллузиты – 16,8% и 9,1%, хориоамнионииты – 6,3% и 1,8%, мембраниты – 10,5% и 9,1% соответственно. Плацентиты встречались лишь в основной группе (2,1%). Таким образом, повышают риск реализации субинволюции послеродовой матки плацентиты, интервеллузиты (в 1,8 раза), хориоамнионииты (в 3,5 раза). Сопоставляя результаты биофотометрии с патоморфологическими заключениями, были выработаны не только фотометрические критерии воспалительных изменений тканей последа, но и проведена оценка информативности и эффективности лазерной биофотометрии в качестве метода экспресс–диагностики воспалительных изменений тканей последа. Коэффициенты отражения лазерного излучения от тканей неизменного последа в среднем составили 0,0975±0,0044 усл.ед. В зависимости от распространения воспалительных изменений в тканях последа ФПЛОП увеличивался с 0,1335±0,0073 при децидуите до 0,1575±0,0108 при плацентите. Используя метод лазерной биофотометрии, воспалительные изменения тканей последа выявлены у 65 (68,4%) лиц основной группы и у 31 (56,4%) – контрольной, при гистологическом исследовании (70,5% и 56,4% соответственно), т.е. информативность метода лазерной фотометрии составила 97% в обеих группах.

При клиническом наблюдении за родильницами обеих групп только с 4-х суток наблюдалась субинволюция матки при измерении ВДМ у всех 100% женщин основной группы: отмечалось уменьшение ВДМ в среднем на 1,3±0,2 см/сут, а при физиологическом течении послеродового периода - на 2 см/сут [2, 5, 6]. На 4-е сутки после родов у 2/3 женщин (66,3%) основной группы лохии приобрели патологический характер: отсутствовал слизистый компонент (66,3%), сохранялись мелкие сгустки (47,4%), появлялся неприятный запах (14,7%). В общем анализе крови количество лейкоцитов в 1-е сутки послеродового периода было сопоставимо: в основной группе – 12,3±0,52 и 12,9±,41 – в контрольной; на 3-и сутки их количество уменьшилось, но в основной группе в 1,5 раза (8,3±0,22), в отличие от контрольной (11,04±2,5); на 5-е сутки в основной группе вновь отмечалось увеличение числа лейкоцитов (9,1±0,25), а в контрольной группе наблюдалось их уменьшение (7,2±0,18). Показатель СОЭ у родильниц основной группы на 1-е, 3-и, и 5-е сутки в среднем (35,4±1,07; 34,2±1,31; 33,6±0,89 мм/ч) был выше, чем в контрольной (20,3±1,55, 32,2±1,35, 29,3±1,7 мм/ч соответственно). Только к 9-м суткам пуэрперия СОЭ снижалась до 23,6±0,82 мм/ч.

Проведено бактериологическое исследование маточных лохий в динамике у всех родильниц. В основной группе частота выявления 3-х возбудителей на 1, 3, 5-е сутки пуэрперия была на одинаковом уровне (16%), наблюдалось последовательное уменьшение резидентной флоры при наличии и (или) появлении возбудителей с более высокими вирулентными свойствами (энтерококк, кишечная палочка, стрептококк), что может являться прогностическим признаком субинволюции матки. Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов [3, 6, 7]. Всем родильницам проводилось УЗИ матки в динамике. В 1-е сутки после родов передне-задний размер и ширина полости матки у пациенток основной группы в сравнении с контрольной были несколько большими (80,55±1,07 и 75,97±1,34; 15,86±0,85 и 11,23±0,91 мм соответственно), а длина и поперечный размер – меньше (120,2±1,26 и 126,6±1,54; 108,4±2,48 и 116,07±2,17 мм соответственно), и не имели явных различий к 5 суткам. Вместе с тем размер полости матки у родильниц основной группы к 5 суткам практически не изменился (15,86±0,85 и 15±0,54), в то время как в контрольной - уменьшился в 2,3 раза (11,23±0,91 и 4,88±0,33), и «шаг» уменьшения составил 2 мм/сут.

При физиологическом течении пуэрперия только у 10,9% родильниц на 1-е сутки отмечалась щелевидная полость матки, к 3-м суткам у них в 3,3 раза реже визуализировались сгустки крови и в 1,8 раз чаще эхо-признаки фибрина в сравнении с пациентками основной группы ($p<0,05$). На 5-е сутки щелевидная полость матки отмечалась лишь у 5,3% в основной и у 72,7% в контрольной группе ($p<0,05$). После тщательной оценки анамнеза, особенностей течения настоящей беременности и родов, факторов высокого риска развития ГСЗ 57 из 150 (38,0%) родильниц сразу после родов назначались антибактериальные препараты (с учетом выявленной микрофлоры) в следующих случаях: при наличии показателей лазерной биофотометрии более 0,15 у.е. (15,3%), многоводия (15,3%), ручного вхождения в полость матки (12,0%), патологической кровопотери (4,7%), глубоких разрывов влагалища (3,3%), безводного промежутка более 12 часов (1,3%). В дальнейшем у 42 (73,7%) из них была выявлена субинволюция матки, а у 15 (26,3%) – отмечалось нормальное течение пуэрперия. Среди 93 родильниц, не получавших антибактериальные препараты, у 40 (43,0%) женщин послеродовый период протекал без осложнений, и у 53 (57,0%) была диагностирована субинволюция матки. Это свидетельствует о недооценке факторов риска развития ГСЗ, значимость которых установлена в процессе анализа результатов исследования. К ним относятся: возраст >35 лет, в анамнезе выкидыши в позднем сроке и замершая беременность, пороки развития плода в предыдущих родах, осложненное их течение; недостаточность кальция, наличие патологии ССС и МВС, маловодия и внутриутробной гипоксии плода; применение в родах утеротонических средств.

Родильницам высокого риска по развитию ГСЗ назначались антибактериальные препараты с 1-ых суток после родов, проводилось лазерное воздействие со 2-х суток, при нарушении контрактильной функции матки - утеротоники с 3-х суток послеродового периода. При выявлении ранних признаков субинволюции матки проводился внутриматочный диализ охлажденными растворами: 400 мл фурациллина 1:5000, 400 мл физиологического раствора и 20 мл диоксидина. В случае неэффективности консервативной терапии на 7-8-ые сутки производилось лечебно-диагностическое выскабливание полости матки с последующим патоморфологическим исследованием соскоба полости матки [3, 6]. По результатам патоморфологического исследования соскоба из полости матки в 15,8% случаев обнаружены остатки плацентарной ткани, в 15,8% - эндометрит (в 7,9% на фоне остатков плацентарной ткани).

Субинволюцию послеродовой матки можно рассматривать как промежуточный этап физиологических инволютивных процессов, как клиническое проявление эндометрита, не реализовавшегося в случае эффективной антибиотико-профилактики. Лазерную биофотометрию надо использовать в качестве скринингового метода для выявления воспалительных изменений в тканях последа, что позволит сразу после родов не только диагностировать воспалительные изменения в последе, но и дифференцированно проводить профилактику субинволюции матки, а, следовательно, и ГСЗ в пуэрперальный период.

Выводы. Установлены достоверные факторы риска развития субинволюции матки: повторные роды; 2 и более медицинских аборта в анамнезе у первородящих; наличие патологии сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем; несвоевременное излитие околоплодных вод с длительностью безводного промежутка >6 часов, быстрые роды, слабость потуг, разрывы шейки матки. Лазерная биофотометрия оптимизирует диагностику воспалительных изменений в последе в родильном зале и позволяет дифференцированно проводить профилактику субин-

волюции матки после родов. Клиническая картина субинволюции матки характеризуется отсутствием жалоб, каких-либо отклонений и (или) нарушений общего состояния родильниц.

Прогностическими маркерами субинволюции матки считаем: показатели лазерной биофотометрии от тканей последа выше 0,15 у.е.; уменьшение размеров полости матки ≤1 мм/сут, по данным УЗИ в динамике; выявление у родильницы 3-х и более микроорганизмов к 5-м суткам послеродового периода. У 15,8% родильниц с эндометритом, по данным гистологического исследования соскоба из полости матки, не выявлено особенностей беременности и родов. В послеродовом периоде у них имелись достоверно большие размеры полости матки, по данным УЗИ, без тенденции к уменьшению, несмотря на комплексное лечение.

С целью профилактики отдаленных пуэрперальных осложнений рекомендовано использовать предложенную лечебно-диагностическую тактику ведения послеродового периода, включающую 4 этапа. I этап – при формировании групп различного риска по нарушению инволютивных процессов пуэрперальной матки необходимо учитывать выявленные факторы риска развития субинволюции матки. II этап – для своевременной и ранней диагностики субинволюции матки целесообразно применять лазерную фотометрию последа непосредственно в родильном зале с его последующим гистологическим исследованием, УЗИ матки в динамике, бактериологическое исследование маточных лохий. III этап – при динамическом наблюдении за родильницами рекомендовано учитывать выявленные прогностические маркеры нарушений инволютивных процессов матки. IV этап – родильницам с высоким риском ГСЗ целесообразно: назначение антибактериальных препаратов с 1-ых суток пуэрперия; применение утеротоников, обоснованное анализом факторов, плохо влияющих на состояние сократительного аппарата матки; при появлении признаков субинволюции матки и удовлетворительном состоянии родильницы оправдана консервативная тактика (проведение антибактериальной терапии и внутриматочного диализа в течение 3-х дней) до 6-х суток послеродового периода; при неэффективности терапии, при выявлении эхографических признаков остатков плацентарной ткани рекомендовано инструментальное выскабливание полости матки под контролем гистероскопии с патоморфологическим исследованием соскоба.

Литература

1.*Крюковский С.Б.* Послеоперационные гнойно-септические осложнения в акушерстве (прогнозирование, профилактика, ранняя диагностика и терапия): Дис. …д-ра. мед. наук.– М., 2002.– 266 с.

2.*Маевская Н.Ф., Абрамченко В.В.* // Мат-алы II Всерос. междисципл. научно-практ. конф.– Петрозаводск, 2004.– С. 92.

3*Орджоникидзе Н.В. и др.* // Акуш. и гинекол.– 2004.– № 5.– С. 3–5.

4.*Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В.* // Мат-лы YII Рос. форума «Мать и дитя».– М., 2005.– С. 236.

5.*Стрижова Н. и др.* // Акуш. и гинекол.– 2005.– №1.– С. 30.

6.*Стрижаков А.Н. и др* Физиология и патология послеродового периода.– М.: Династия, 2004.– 120 с.

7.*Partlow DB et al.* // J Miss State Med Assoc.– 2004.– Vol. 45(3).– P. 67–70.

8.*Sokol ER et al.* // J Matern Fetal Neonatal Med.– 2004.– №2.– P. 95–99.

УДК 611.671-018.7-078

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЖЕНЩИН И РОЛЬ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА И КОЛОНИЗАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВЛАГАЛИЩА (ОБЗОР)

М.А. СВИРИДОВ, И.И. ДОЛГУШИН*

80% инфекций человека начинается с колонизации открытых частей тела – кожи и слизистых оболочек полостей, общающихся с внешней средой. Доля инфекционных заболеваний, заражение которыми происходит через слизистые оболочки, превалирует в сравнении с болезнями, при которых заражение возникает контактным путем через кожу.

Слизистая влагалища является экологической нишей, в которой постоянно вегетирует большое количество различных видов бактерий, вирусов, грибов как у практически здоровых людей, так и у больных. Любое серьезное нарушение местного или общего иммунитета может спровоцировать их активацию. Микроорганизмы, попавшие на слизистую оболочку, должны на ней закрепиться (адгезироваться), преодолев ряд защитных приспособлений хозяина. На реализацию адгезивного потенциала в системе «микроорганизм – эпителиоциты» могут оказывать влияние многие факторы как со стороны возбудителя, так и со стороны организма хозяина. Вот почему изучение морфофункциональных особенностей вагинальных эпителиоцитов женщин и колонизационной резистентности влагалища представляет теоретический и практический интерес. Слизистая влагалища покрыта многослойным плоским эпителием, представленным базальными, промежуточными и поверхностными (или функциональными) клетками. В нем на протяжении всей жизни женщины (а в особенности в репродуктивном возрасте) происходят изменения, обусловленные колебаниями секреции гормонов яичников, фазами менструального цикла и беременностью. Наибольшая толщина эпителия с максимальным содержанием гликогена отмечается у женщин детородного периода в середине менструального цикла. Морфологически эпителий влагалища представлен 5-7 слоями клеток. Наиболее глубокий, базальный слой состоит из цилиндрических клеток с овальными ядрами. Выше, в несколько рядов, располагаются полиэдрические клетки, соединенные друг с другом подобно клеткам шиповатого слоя эпидермиса толстой кожи. Над ними находится несколько слоев уплощенных клеток, содержащих гликоген. Самый поверхностный пласт включает несколько слоев еще более уплощенных клеток с ядрами, всегда содержащих большое количество гликогена, особенно во время овуляции [1,2]. Во время менструального цикла происходит неполное ороговение эпителия.

Эпителий влагалища гормонозависим. Под действием эстрогенов происходит рост и созревание многослойного плоского эпителия, синтез гликогена, продукция слизистого секрета в шейке матки, которые выполняют барьерную функцию, преграждая путь повреждающему агенту (специфической или неспецифической инфекции), препятствуя развитию инфекционного процесса. Влияя на созревание эпителия, женские половые гормоны контролируют экспрессию поверхностных свойств эпителиоцитов и образование лигандов, способствующих адгезии клеток гриба. Эстрогены оказывают влияние и на строение эпителия [3]. Прогестерон тормозит созревание эпителия. Под его действием происходит цитолиз и десквамация эпителия с высвобождением в просвет влагалища гликогена [4]. У женщин, принимающих контрацептивные средства (часто с высоким содержанием эстрогенов), изменяется толерантность к глюкозе, что создает благоприятные условия для развития инфекции [5–7].

Влияние эстрогенов и прогестерона происходит опосредованно, через фермент – лактатдегидрогеназу. Эстрогены так же, как и воспаление, приводят к повышению активности этого фермента, пролиферации клеток эпителия [8]. По мере созревания клеток обменные процессы замедляются и верхний слой, представленный нежизнеспособными клетками, подвергается физиологической десквамации [9]. Слущенные клетки в норме являются энергетическим субстратом для микрофлоры, так как содержат гликоген, а точнее, его мономерную субъединицу – глюкозу, которая участвует в брожении, обеспечивая энергетические и пластические процессы. Процессы физиологического созревания эпителиоцитов, их слущивания и толщина поверхностного слоя находятся под контролем гормонов яичников [10]. В постменопаузальном периоде вследствие дефицита эстрогенов и других обменных изменений инволютивного характера структура влагалища в значительной степени изменяется, что приводит к повышенному риску инфицирования и развития урогенитальных инфекций [9]. Слизистая влагалища формирует физический и экологический барьер, который препятствует проникновению патологических агентов внутрь организма [1]. Увлажненность составляет специфику защитного барьера слизистых. Влагалищная жидкость, формируя вязкий слой, связывает патогены и способствует их удалению. Постоянный ее ток сверху вниз также ведет к элиминации заносимых из внешней среды микроорганизмов. У здоровых женщин в просвете влагалища ежесуточно

* Челябинская ГМА, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64. Кафедра микробиологии, тел. (351) 232-74-56

скапливается 0,5-2,0 мл жидкости, представляющей собой секрет цервикальных желез, эндометрия и эндосальпинкса, больших желез преддверия влагалища и скиниевых желез, а также транссудат кровеносных и лимфатических сосудов. Но железы в слизистой оболочке влагалища отсутствуют, поэтому не следует называть влагалищную жидкость секретом.

Во влагалищной жидкости, состоящей на 98% из жидкого компонента, в норме обнаруживаются клетки влагалищного эпителия, незначительное количество лейкоцитов, бактерии, молочная кислота [9]. Постоянство состава влагалищной жидкости поддерживается сбалансированным взаимодействием систем организма, что в целом и обеспечивает гомеостаз. При отсутствии каких-либо заболеваний процесс образования влагалищного содержимого относительно постоянен и количественно составляет в сутки от 0,76±0,004 до 4,5±0,12 мл. Химический состав вагинальной жидкости разнообразен и включает воду, неорганические соли, муцин, белки, углеводы, жирные кислоты, мочевину, лизоцим. Глюкоза образуется в результате гидрологического расщепления гликогена, который в норме в большом количестве содержится в клетках поверхностного слоя эпителия влагалища и является (наряду с мочевиной вагинальной жидкости) одновременно питательным субстратом для микроорганизмов и веществом, определяющим ее электролитный баланс [9]. Молочную кислоту и др. жирные кислоты продуцируют вагинальные эпителиоциты организма хозяина [10]. Эти кислоты образуются из углеводов в результате жизнедеятельности лакто- и бифидобактерий [9, 10] и обеспечивают поддержание кислотности влагалищного содержимого. В норме pH соответствует кислому диапазону и находится в пределах 3,8-4,5.

Электролиты, представленные ионами Na^+, K^+, Mg^{2+} и хлоридами, оказывают регулирующее воздействие на транссудацию веществ через слизистую оболочку влагалища. Сам процесс транссудации носит пассивный характер, в то время как эпителий влагалища активно реабсорбирует ионы Na^+ и воду, вследствие чего формируется трасвагинальная разница потенциалов - один из важнейших биофизических показателей влагалища, во многом определяющий физиологические соотношения количества вагинальной жидкости и состава ее микрофлоры. Выявленные в вагинальной жидкости халид-ионы (хлориды, иодиды, тиоционаты), миелопероксидаза нейтрофилов и пероксидаза эозинофилов, а также перекись водорода, продуцируемая лактобациллами, определяют кислородзависимую бактерицидность и вирицидность вагинальной жидкости. Количество белка во влагалищной жидкости незначительное и зависит от состояния слизистой оболочки влагалища. Существенных отличий в его содержании у здоровых женщин и женщин, подвергшихся операции с удалением матки, не выявлено, что свидетельствует о транссудационном его происхождении. При электрофоретическом разделении определяется альбумин, α-1-антитрипсин, α-2-гаптоглобин, α-2-макроглобулин, β-липопротеиды, церулоплазмин, а также иммуноглобулины классов A, G, M, лактоферрин и трансферрин. Лактоферрин и трансферрин прочно связывают железо, ограничивая к нему доступ бактерий. Эти белки представляют собой самостоятельную систему естественного иммунитета [11]. Особенно важно присутствие во влагалищной жидкости лактоферрина, поскольку этот белок сохраняет способность удерживать железо в кислом диапазоне pH, характерном для влагалищной жидкости. α-2-гаптоглобин, α-2-макроглобулин, β-липопротеиды и иммуноглобулин класса M, вероятно, продуцируются железами эндометрия, поскольку эти белки при электрофоретическом разделении не обнаружены у женщин, подвергшихся гистерэктомии. IgA и IgG поступают во влагалище из крови [12] и частично синтезируются в слизистой влагалища. При кандидозном вульвовагините противокандидозные антитела имеют двоякое происхождение. Преобладание титров специфических антител во влагалищной жидкости над сывороточными говорило об их местном синтезе, а рост соотношения уровня IgG и сывороточного IgA в цервиковагинальных смывах указывало на пропотевание элементов из сыворотки крови. У здоровых женщин основная масса противокандидозных антител в смывах из влагалища относилась к IgA при обострении кандидозного вульвовагинита – к IgG.

У здоровых женщин в содержимом влагалища имеются IgA, sIgA, IgG, но нет IgM. При бактериальном вагинозе зарегистрировано уменьшение концентрации IgA, sIgA, IgG и увеличение концентрации IgM [2]. На модели мышей было показано, что количество секретируемых IgA и IgG уменьшается в присутствии эстрадиола и прогестерона, а на модели крыс была продемонстрирована роль эстрогена в колонизации влагалища *C.albicans* [6]. Как видно из вышеизложенного, роль иммуноглобулинов велика, поскольку они участвуют в формировании неспецифического иммунитета влагалища и обеспечивают защиту от болезнетворных микроорганизмов. Антиадгезивная функция биологических жидкостей связана с тем, что растворенные в них макромолекулы физиологически активных веществ взаимодействуют с лигандами микроорганизмов, меняют свойства поверхностных структур бактериальных клеток и создают стерические препятствия для связывания с рецепторами клеток-мишеней [13]. Уровень аминокислот в вагинальном содержимом близок к значениям в плазме крови, и только концентрация глютаминовой кислоты и цистеина имеют тенденцию к повышению. Вагинальная среда воздействует на микрофлору, обеспечивая определенные соотношения различных микроорганизмов [14], при этом микрофлора, в свою очередь, способна регулировать вагинальную среду [9].

В вагинальной жидкости здоровых женщин находятся микроорганизмы, которые играют важную роль в поддержании здоровья во все периоды ее жизни. Они обеспечивают колонизационную резистентность половых путей [14, 15], тесно взаимодействуя между собой и клетками вагинального эпителия. Под термином колонизационная резистентность понимают совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих предотвращение заселения организма хозяина посторонними микроорганизмами. Колонизационная резистентность включает комплекс специфических факторов местного иммунитета, к которым принадлежат ингибиторы микробной адгезии, биоцидные и биостатические вещества секретов, нормальная микрофлора, антитела [16]. Бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища женщины, характеризуются большим разнообразием и определенными соотношениями между видами, относящимися как к облигатной (индигенной, постоянно обитающей) микрофлоре, характерной для здоровых женщин, так и к транзиторной (случайной) ее части. Индигенная микрофлора доминирует по численности популяции, хотя количество представляющих ее видов невелико (95% общего числа микроорганизмов составляют лактобациллы – автохтонные обитатели влагалища, участвующие в формировании микробиоценоза и определяющие состояние колонизационной резистентности в отличие от видового разнообразия транзиторных микроорганизмов, общая численность которых в норме не превышает 3-5% от всего пула [17]. Транзиторные микробы не способны к длительному пребыванию в генитальном тракте и не вызывают патологического процесса до тех пор, пока защитные механизмы организма-хозяина, включающие в себя и его нормальную микрофлору, могут обеспечить свою барьерную функцию, препятствующую избыточному размножению экзогенных микроорганизмов и внедрению их в слизистую оболочку стенки влагалища [10].

По мнению ряда авторов, в микробиоценозе женского репродуктивного тракта наиболее важную роль играют лактобациллы [18], которые у 96% здоровых женщин являются перекись-продуцентами [19] и рассматриваются как фактор стабильности микрофлоры влагалища [20, 21]. Выстилая сплошным слоем стенку влагалища и взаимодействуя при этом со всеми поверхностными рецепторами эпителиоцитов, они представляют барьер для аллохтонных микроорганизмов, предупреждая возможную в последующем адгезию патогенных бактерий к эпителиальным клеткам; продуцируют бактериоцины и бактериоциноподобные (лактоцидин, ацидолин, лактоцин B) вещества, вещества с микробоцидным и фунгицидным действием[21]. В норме представители индигенной молочнокислой микрофлоры препятствуют колонизации эпителиальных клеток патогенными бактериями как in vitro, так и в условиях in vivo. В ряде независимых исследований показано, что лактобактерии успешно конкурируют за сайты прикрепления, находящиеся на вагинальных эпителиоцитах, с условно-патогенными дрожжевыми грибами *C.albicans* [23].

Низкие значения pH во влагалище играют важную роль в механизме контроля качественного и количественного состава вагинальной микрофлоры [9, 10]. В то же время для жизнедеятельности самих лактобактерий окружающая среда, имеющая pH 4,0-4,5, является оптимальной [10], в ней значительно увеличивается адгезивность лактобацилл и бифидобактерий. Бифидобактерии, являясь интенсивными кислотопродуцентами, также способны адгезироваться на эпителиоцитах влагалища и ингибиро-

вать условно-патогенные бактерии in vitro [10, 14]. Эти свойства вместе со способностью продуцировать бактериоцины, лизоцим, спирты, стимулировать интерферонообразование, препятствовать распаду секреторного иммуноглобулина (IgA) обеспечивают им участие в поддержании колонизационной резистенции во влагалище по отношению к патогенным микроорганизмам [4]. Кроме лакто- и бифидобактерий в формировании низких значений pH вагинальной среды участвуют вагинальные эпителиальные клетки, продуцирующие молочную кислоту и др. жирные кислоты, входящие в состав вагинальной жидкости. При рождении вагинальные секреты девочек имеют кислые значения, хотя во влагалище нет лактобактерий и других микроорганизмов.

Дрожжевые грибы рода *Candida* могут присутствовать во влагалище здоровых женщин, особенно сексуально активных [14]. Наиболее часто обнаруживаемым видом является *C.albicans* (до 30%). Бессимптомная колонизация влагалища *C.albicans* встречается у 15-20% молодых, небеременных женщин и женщин в пременопаузе [10]. Дрожжевые грибы во влагалище обычно находятся в небольших количествах (меньше 10^3 КОЕ /мл); в смывах с гениталий, полости рта, содержимом желудка у здоровых – в количестве до 10^2 КОЕ/мл. Для колонизации влагалища достаточно введения в него всего лишь 10^2 клеток *C.albicans*, в то время как высеваясь в количествах 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала, *C.albicans* может не вызывать развития патологического процесса. Частота выявления дрожжевых грибов рода *Candida* повышается при беременности и, по данным разных авторов, колеблется от 19,9 до 50,8% [24]. Грибы рода *Candida* обнаружены у 71% рожениц, причем 80% – *C.albicans.* Высокую частоту колонизации влагалища грибами рода *Candida* во время беременности связывают с изменением гормонального баланса из-за увеличения продукции эстрогенов и прогестерона, физиологической супрессией клеточного иммунитета, происходящей у беременных и направленной на исключение отторжения развивающегося плода, что создает благоприятные условия для роста и размножения дрожжевых грибов [14]. Вагинальная жидкость у беременных, у принимающих гормональные контрацептивы и у женщин контрольной группы одинаково стимулирует рост *Candida spp.* В эксперименте эстрогены способствовали кандидозной колонизации влагалища и росту количества и состава вагинальной микрофлоры [3], хотя доказательств прямого влияния гормонов на рост вагинальной флоры нет. Итоги исследований позволяют характеризовать вагинальную микроэкосистему как динамичную и многокомпонентную по своему видовому составу.

Литература

1. *Хэм А., Кормак Д.* Гистология.– М, 1983.– Т.4.
2. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис… д-ра мед. наук.– СПб, 1995.
3. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* // Иммунопатология, аллергология, инфектология.– 2004.– №1.– С.6–14.
4. *Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш.* // Гинекология.– 2002.– Т.4, № 4.– С. 189–195.
5. *Белянин В.Л., Аравийский Р.А.* // Проблемы мед. микологии.– 2001.– №2.– С. 33–38.
6. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз.– М, 2001.
7. *Гинекология* от пубертата до постменопаузы / Под ред. Э.К. Айламазяна.– М, 2006.
8. *Pupponen R., et al.* // Gynecol. Obstet. Invest.– 1983.– Vol.16, №3.– P. 412–416.
9. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз.– СПб, 2001.
10. *Коршунов В.М.и др.* Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: уч. пос.– М, 1999.
11. *Пол У.* Иммунология.– М, 1989.– Т.3.
12. *Беляков И.М.* // Иммунология.– 1997.– №4.– С.7–13.
13. *Еропкина Е.М., Афиногенов Г.Е.* // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.– 1994.– №2.– С. 110–114.
14. *Кафарская Л.И. и др.* // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.– 2002.– №6.– С. 91–99.
15. *Б.И. Медведев и др.* Нормальная микрофлора женских половых органов и программа микробиологического обследования при инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваниях: уч.-метод. пос. для врачей и студентов.– Челябинск, 2001.
16. *Рязанцев С.В. и др.* // Вестник оториноларингол.– 2000.– №3.– С. 60–64.
17. *Назарова Е.К. и др.* // Антибиотики и химиотерапия.– 2002.– Т.47, №4.– С. 34–42.
18. *Черкасов С.В.* // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.– 2006.– №4.– С. 100–105.
19. *Мирзабалаева А.К.* // Вопр. гинекол., акуш-ва и перинатол.– 2005.– Т. 4, №5-6.– С. 139–144.
20. *Прилепская В.Н. Байрамова Г.Р.* // Вест. Рос. асс. акушеров-гинекол.– 1996.– №3.– С. 40–42.
21. R*ossel-Goffeng A. et al*. // Acta. Obstet. Gynecol. Scand.– 1996.– Vol.75, №6.– P.520–525.
22. *Osset J. et al.* // J. Infect. Dis.– 2001.– №3.– P. 485–491.
23. *Pybis V., Onderdonk A.B.* // J. Infect. Dis.– 1997.– Vol.175, №2.– P.406–413.
27. *Simoes J.A. et al*. // Infec. Liseases Obstet. Ginecol.– 1998.– Vol.6, №3.– P.129–133.

MORPHO-FUNCTIONAL FEATURES OF VAGINAL EPITHELIAL CELLS IN WOMEN AND OF ROLE NORMAL MICROFLORA IN FORMATION OF A MICROBIOCENOSIS AND COLONIZATION OF A VAGINA RESISTANCE (REVIEW)

M.A. SVIRIDOV, I.I. DOLGUSHIN

Summary

Most of the human infections start with colonization of the nakel parts of a body - skin and mucosa of cavities connectting with an environment. The vagina mucosa is an ecological “niche” where there are constantly many different kinds of bacteria, viruses, fungi both in practically healthy people, and in patients. In the review it is shown morfo-functional features of vaginal epithelial cells in women and barrier function of vagina normal microflora capable to prevent an exuberant multiplying of exogenic microorganisms and invasion them in vagina wall mucosa.

Key words: vaginal epithelial cells, normal microflora, vagina

УДК 618.39-021.3-097-085

СОДЕРЖАНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СОХРАНЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ю.В.НАЧАРОВ, Т.М.СОКОЛОВА, А.В.УСОВА*

Когда рождаемость резко снижена, а смертность населения превалирует над рождаемостью, проблема привычного невынашивания, в том числе и недонашивания беременности остается одной из актуальных проблем современного акушерства и государства в целом. 15–20% всех клинически диагностированных беременностей заканчивается спонтанным прерыванием. В Российской Федерации прерывается каждая пятая желанная беременность, что приводит не только к медицинским, но и демографическим потерям – в стране не рождается 180 000 желанных детей. Риск повторного выкидыша после двух имевших место выкидышей составляет 24%, после трех – 30%, четырех – 40%. Невынашивание беременности, оказывая отрицательное влияние на рождаемость, обусловливает значительное повышение уровня перинатальной заболеваемости и младенческой смертности. Недоношенность составляет 40-80% в структуре причин перинатальной смертности, при этом с ней связаны 50% случаев мертворождений, 60-70% ранней неонатальной и 67-75% детской смертности [5]. Невынашивание беременности представляет собой полиэтиологический симптомокомплекс, в развитии и реализации которого принимают участие важнейшие системы организма женщины [5, 9]. Немаловажная роль в обеспечении нормального течения беременности отводится иммунной и эндокринной системам, между которыми существует тесная взаимосвязь. Одним из основных гормонов, продуцируемых во время беременности, является прогестерон.

Прогестерон является главным гормоном беременности. Он необходим для завершения секреторной трансформации эндометрия и его подготовки к имплантации эмбриона, а затем для развития и сохранения беременности, поддерживает гестационную иммуносупрессию [1, 14]. В первые три месяца беременности прогестерон продуцируется яичниками, а затем - плацентой. Общепризнано, что недостаточный синтез прогестерона яичниками является частой причиной угрозы прерывания беременности на сроке до 12 недели. [1, 9]. Но мало исследований недостаточности синтеза прогестерона в плаценте, при угроза прерыва-

* Новосибирский ГМУ

ния беременности в более поздние сроки беременности, что приводит к неполному блокированию α-адренорецепторов и окситоцинового эффекта простагландина F2a, в результате чего сократительная активность матки усиливается.

Важную роль в развитии патологии беременности отводят иммунным нарушениям. Физиологическое течение беременности ассоциировано с формированием иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. Одним из механизмов формирования толерантности является цитокин-опосредованная супрессия, которая обусловлена доминированием Th2/Th3 цитокинов [10]. В то же время доминирование Th1 цитокинов сопряжено с патологическим характером гестации, в частности преждевременным прерыванием беременности [3, 15]. Иммунологичесие аспекты невынашивания беременности, в 40–50% случаев проявляются в виде патологических изменений на различных уровнях иммунной системы, а также неадекватной реакцией организма матери на отцовские антигены (аллогенный иммунный ответ). Не менее интересны вопросы взаимосвязи иммуннологических факторов невынашивания беременности с гормональными, когда приходиться решать задачи от диагностики и лечения лютеиновой недостаточности до иммунологии невынашивания [4, 5, 11]. Взаимодействие эндокринной и иммунной систем обеспечивают цитокины, которые могут непосредственно участвовать в высвобождении ряда гормонов [3, 7, 15]. В последнее время большинство исследователей проявляют интерес к изучению роли цитокинов при физиологической и осложненной беременности [2, 7]. Прогестерон блокирует и подавляет активацию и пролиферацию цитотоксичных Tx1, активность естественных киллеров, а также выработку провоспалительных цитокинов, в связи с чем этот гормон рассматривается как естественный иммунодепрессант [2, 7]. Тем не менее наблюдаемая неоднозначность, а подчас и противоречивость результатов говорят как о сложности

Цель работы – изучение уровня и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных с угрозой преждевременного прерывания на фоне лечения.

Материал и методы исследования. Обследовано 36 беременных, стаявших на учете в консультацию МУЗ КДЦ им. Гумилевского и поступивших в отделение патологии беременности того же учреждения с признаками угрозы прерывания беременности (тянущие боли в низу живота и в области поясницы, кровяныстые выделения из половых путей, разной интенсивности). Контролем служили 15 женщин с нормально протекающей беременностью – контрольная группа. Всем беременным с угрозой прерывания беременности проводилась комплексная терапия, включающая в себя спазмолитические (преимущественно но-шпа, магне B_6, свечи с папаверином, баралгин), метаболические (актовегин, аскорбиновая, фолиевая кислота, кокарбоксилаза), кровоостанавливающие (дицинон, викасол) и другие средства. Из них 15 беременным с угрозой прерывания беременности была проведена комплексная сохраняющая терапия без назначения прогестерона – 2-я группа (группа сравнения) и 21 беременным проводилась вместе с комплексной терапией гормональная терапия (натуральным прогестероном – утрожестаном 200 мг два раза в день вагинально 7-10 дней, затем доза постепенно снижалась и прием утрожестана продолжался по 100 мг два раза в день до 35–36 недели беременности – 3-я группа (основная группа). Группы были репрезентативны по возрасту (средний возраст 28,3 ± 2,11 лет), сроку беременности 28,3 ± 2,01 недель. Всем беременным женщинам проведены общеклинические и специальные методы исследования, ультразвуковое исследование, а также лабораторные методы определения цитокинов и гормонов в плазме крови.

У всех пациенток из локтевой вены был проведен забор крови в количестве 10 мл в сухую центрифужную пробирку (центрифугировали при 1500 об/мин 7-10 минут на центрифуге ОПН-3). Слой образовавшейся сыворотки использовали для постановки реакций. Исследования выполнялись на тест-системах ProCon IL1-beta, ProCon IL4 производства ООО "Цитокин" С-Петербург по инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 340 в при длине волны 450 нм. Для определения концентрации интерлейкинов в анализируемых образцах строился калибровочный график по «средним» оптической плотности каждого стандартного раствора.

Результаты. Проведенные исследования показали, что при физиологической беременности уровень ИЛ-1β в сыворотке крови женщин составил 58,3 ± 3,59 пг/мл, ИЛ-4 111,4 ± 5,34 пг/мл и соотношение ИЛ-1β/ИЛ-4 0,54 ± 0,051 пг/мл (табл. 1).

У пациенток 2-й группы содержание ИЛ-1β в сыворотке крови была выше в 3,7 раза по сравнению с пациентками 1-й группы. При этом концентрация ИЛ-4 была значительно (на 50%) ниже, чем у пациенток 1-й группы (P<0,05). Соотношение ИЛ-1β/ИЛ-4 достоверно, по сравнению с группой женщин с нормально протекающей беременностью в 6,1 раза выше.

Таблица 1

Особенности содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток с угрозой преждевременного прерывания беременности на фоне применения утрожестана

Группы пациенток	Исследуемые показатели			
	Срок беременности (недели)	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-1β/ИЛ-4
1-я (n = 15) контрольная группа	30,8 ± 2,33	58,3 ± 3,59	$111,4 \pm 5,34^{3}$	$0,54 \pm 0,051^{3}$
2-я (n = 15) группа сравнения	27,9 ± 1,14	$214,3 \pm 10,9^{1,3}$	$56,2 \pm 2,16^{1}$	$3,29 \pm 0,16^{1,3}$
3-я (n = 21) основная группа	29,5 ± 0,97	$124,7 \pm 4,29^{1,2,3}$	$73,1 \pm 2,99^{1,2,3}$	$1,73 \pm 0,063^{1,2,3}$

Примечание: 1 – обозначены значения достоверно отличающиеся от значений в группе пациенток с нормально протекающей беременностью; 2 - обозначены значения достоверно отличающиеся от значений в группе пациенток с угрозой преждевременного прерывания беременности + сохраняющая терапия; 3 - обозначены значения достоверно отличающиеся от средних нормативных значений

Угроза преждевременного прерывания беременности сопровождается значительным повышением провоспалительного цитокина и снижением противовоспалительного. Это в свою очередь способствует активации цитотоксических иммунных реакций, что может привести к «отторжению» плаценты и/или плода [7]. Применение стандартной терапии без использования гормональных препаратов (прогестинов) не приводило к нормализации соотношения интерлейкинов, регулирующих клеточное и гуморальное звенья иммунной системы, что является фактором риска преждевременного прерывания беременности [6].

У беременных 3-й группы концентрация ИЛ-1β в сыворотке была почти в 2,1 раза выше – чем у женщин с нормально протекающей беременностью. В тоже время на фоне применения утрожестана содержание данного цитокина у женщин с угрозой преждевременного прерывания беременности был на 42% ниже, чем у женщин 2-й группы (P<0,05). Уровень противовоспалительного цитокина – ИЛ-4 у женщин этой группы был достоверно ниже (на 34%) чем у женщин 1-й группы и становился (на 30%) выше по сравнению со значениями, определенными в 2-й группе (P<0,05). Соотношение ИЛ-1β/ИЛ-4 у беременных, получавших утрожестан, было достоверно выше в 3,2 раза – по сравнению с женщинами 1-й группы. Однако соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в этой группе значительно снижалось (на 47%) по сравнению со значением, определенном у беременных 2-й группы. Применение препарата прогестеронового ряда снижало содержание интерлейкина-1β и в большей степени повышало уровень ИЛ-4, что может привести к снижению активности цитотоксических лимфоцитов и тем риска преждевременного прерывания беременности. Повышение уровня противовоспалительного цитокина блокирует образование провоспалительных, в частности ИЛ-1β, повышенные концентрации которого способствуют активации клеточного звена иммунной системы, что оказывает эмбриотоксическое действие или способствует преждевременному прерыванию беременности [8,13].

Осложнения второй половины гестации обусловлены иммунными дисфункциями, развивающимися на фоне снижения прогестерона, способного индуцировать Th1→Th2/Th3 переключение [4]. Назначение прогестерона или его аналогов, например, утрожестана, в первой половине беременности при угрозе невынашивания позволяет сохранить беременность [9]. Учитывая данные о нарушении цитокиновго баланса при привычном невынашивании беременности, полагаем, что коррекция цитокиновго статуса может предотвращать развитие поздних осложнений, в частности, преждевременного прерывания беременности [12].

Заключение. Применение утрожестана беременным с угрозой преждевременного прерывания беременности способствовало снижению активации иммунной системы по Т-хелпер 1-му пути и активации по Т-хелпер 2-му, что снижает активацию системы

фагоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Это снижает риск прерывания беременности. Положительное влияние утрожестана заключалось в прогестеронзаместительном действии и в его влиянии на соотношение Th-1/Th-2 и увеличении количества противо- и снижению провоспалительных цитокинов.

Литература

1. *Агаджанов А.А.* // РМЖ.– 2003.– Т. 11.– № 1.– С.7–11.
2. *Бапаева Г.Б., Мамедалиева Н.М.* // Пробл. репрод.– 2005.– Т. 11, № 5.– С.93–96.
3. *Володин Н.Н. и др.* // Педиатрия.– 2001.– № 4.– С.72–77.
4. *Гузов И.И.* // Новости приклд. иммунол. аллергол.– 2003.– № 7.– С.3–6.
5. *Жук С.И. и др.* // Здоров'я України.– 2007.– № 5/1.– С.3–5.
6. *Овсянникова Т.В. и др.* // Consilium medicum.– 2004.– Т. 6, № 2.– С.24–28.
7. *Радзинский В.Е. и др.* // Consilium medicum.– 2004.– Т. 6, № 6.– С.39–42.
8. *Прямкова Ю.В., Самсытина Г.А.* // Педиатрия.– 2007.– Т. 86, № 1.– С.7–14.
9. *Пустотина О.А.* // Трудный пациент.– 2005.– № 9.– С.3.
10. *Хаитов Р. и др.* Иммунол.– М.: Медицина, 2000.– 430 с.
11. *Хамадьянов У.Р. и др.* // Вопр. гинек. акуш. перинат.– 2004.– № 1.– С.90–94.
12. *Шербавская Э.А.* // Проб. репрод.– 2003.– № 3.– С.49.
13. *Choi B.C. et al.*// Hum. Reprod.– 2000.– Vol. 15, Suppl 1.– P.46–59.
14. *Genazzani A. et al.* // Акуш. гинекол.– 2003.– № 1.– С.13.
15. *Raphupathy R. et al.* // Hum. Reprod.– 2000.– Vol. 15.– P.713–718.

УДК 618.38-002; 616-007.92

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПУПОВИНЫ ПЛОДА

Ж.О. АБДУЛАЕВА

Диагностика патологии пуповины и выбор метода родоразрешения имеет большое значение в снижении перинатальной заболеваемости и смертности. К патологии пуповины относится обвитие вокруг шеи и частей тела плода, истинный узел, короткая пуповина, патология сосудов. Обвитие пуповины вокруг частей тела плода является частым осложнением беременности. Частота его колеблется от 15 до 38% и в 7,7-21,4% случаев является причиной асфиксии новорожденного, в 1,7-4,3% – причиной мертворождаемости и в 1,5-1,6% – постнатальной смертности. Признаки хронической гипоксии у детей, родившихся с тугим обвитием пуповины, выявляются в 2 раза чаще, а признаки острой гипоксии – в 11 раз чаще. Исход родов для плода зависит от своевременной диагностики этой патологии. Короткость пуповины в результате многократных обвитий вокруг шеи и тела плода ведет к увеличению мертворождаемости, преждевременных родов и отслойке плаценты. Относительная короткость пуповины из-за тугого обвития может быть причиной тромбоза артерий пуповины. При патологии пуповины являются затяжные роды (7,4-9,5%) из-за удлинения второго периода родов и гипоксия плода и асфиксия новорожденного. Пороки развития пуповины наблюдаются в 13,3% всех родов. Наибольшее значение для плода при этом имеют оболочечное прикрепление, абсолютная короткость канатика и грыжи пуповины [1–7]. Внедрение в акушерскую практику высокоинформативных технологий – эхографии, допплерометрии, кардиотокографии, цветного допплеровского картирования (ЦДК) до конца не решило вопрос о критериях анте- и интранатальной диагностики патологии пуповины, пренатальной подготовки и выбора метода родоразрешения.

Цель исследования – улучшение исходов гестации для плода, снижение перинатальных потерь.

Материалы и методы. Женщины распределены так: I группа – 110 беременных с патологий пуповины; II – 50 женщин без акушерской патологии; III – 50 женщин, диагноз патологии пуповины у которых установлен ретроспективно.

Для оценки состояния фетоплацетарного комплекса (ФПК) проводились УЗИ плода и плаценты, допплерометрия сосудов матки и плода, радиоиммунологическое исследование концентрации плацентарного лактогена и эстриола. О состоянии плода судили по данным биофизического профиля плода (БФПП), который включал 5 показателей, определяемые по УЗИ, и результаты нестрессового теста, полученные при кардиомониторном исследовании. Максимальная оценка по всем параметрам составляет 12 баллов. УЗИ проводили на аппарате АЛОСА СДД (Япония), кардиотокографическое исследование проводилось на аппарате «Fetal Monitor Hewlett Pachard Uiridia Series 50-xm» непрямым способом. В связи с тем, что точность определения патологии пуповины существенно снижается по мере увеличения временного интервала от момента исследования до момента родов, с целью более точной диагностики этой патологии, ЦДК было проведено в ближайший период перед родоразрешением.

Полученные данные обрабатывались на IBM PC /AT с помощью программного продукта Microsoft Excel с использованием методов параметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического, средней ошибки значения. Все полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостат». Различие показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с использованием арксинус преобразования Фишера и учетом поправки на непрерывность к сравниваемым долям. Две выборки считались принадлежащими к разным генеральным совокупностям при $p<0,05$. Проводился корреляционный, регрессивный и дискриминантный анализ по Фишеру. Оценка достоверности результатов в группах осуществлялась с помощью критерия согласия и критерия различия.

Изучение детородной функции женщин: первобеременных было 112 (52,34%), повторнобеременных – 102 (47,66 %). Одни или двое родов были у 87,85 % женщин, ≥3 родов – у 12,15% (табл. 1).

Таблица 1

Распределение беременных по числу родов (абсолютное число и %)

Число родов	I группа		II группа		III группа		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-2	96	86,49	48	92,31	44	86,27	188	87,85
3-4	13	11,71	4	7,69	6	11,76	23	10,75
>5	2	1,80	0	0	1	1,96	3	1,40

Таблица 2

Осложнение настоящей беременности у обследованных женщин

Патология	1 группа		2 группа		3 группа	
	N	%	N	%	N	%
Угроза прерывания беременности	63	57,27	9	17,30	25	48,07
Ранний токсикоз	23	20,90	8	15,38	11	21,15
Крупный плод	21	19,09	3	5,76	2	3,84
Перенашивание	6	5,45	3	5,76	2	3,84
Узкий таз 1 степени	5	4,54	2	3,84	3	5,76
Гестоз :	29	26,36	7	13,46	14	26,92
Нефропатия 1 степени	15	51,72	3	42,86	7	46,67
Нефропатия 2 степени	12	41,37	2	28,57	5	33,33
Нефропатия 3 степени	1	3,44	1	14,29	1	6,67
Преэклампсия	2	6,89	1	14,29	2	13,33
Эклампсия						
Рубец на матке	5	4,54	4	7,69	1	1,92
Rh и АВО-конфликт	19	17,27	6	11,53	8	15,38
Многоводие	27	24,54	5	9,61	6	11,53
Маловодие	13	11,81	3	5,76	1	1,92
Тазовое предлежание	11	10	2	3,84	3	5,76
Предлежание и выпадение петель пуповины	1	0,9	-	-	1	1,92

Наиболее частыми осложнениями настоящей беременности оказались гестоз (26,36%), угроза прерывания беременности (57,27%), многоводие (24,54%) в 1 группе, во 2 группе – угроза прерывания беременности (17,3%), ранний токсикоз (15,38%), гестоз (13,46%) и в 3 группе – угроза прерывания беременности (48,07%), гестоз (26,92%), ранний токсикоз (21,15%) (табл.2).

Таблица 3

Виды патологии пуповины

Патология пуповины	1 группа	2 группа	3 группа
Обвитие пуповины	98(89,09%)		45(86,54%)
Истинный узел	7(6,42%)		3(5,77%)
Абсолютная короткость	4(3,67%)		3(5,77%)
Извитость и перекручивание	1(0,92%)		-
Аномалия сосудов	-		1(1,92%)

Наиболее частой патологией пуповины явилось её обвитие – 89,09% в I и в III – 86,54%; на 2 месте – истинный узел в 1

группе (6,42%) и в 3 группе – истинный узел и абсолютная короткость канатика с одинаковой частотой (5,77%) (табл.3).

Результаты. Спонтанные роды были у 55,45% беременных I группы, 69,23% – II и 65,38% I группы. При этом процент индуцированных родов в I группе выше (16,36% против 15,38% и 11,53% соответственно), что объясняется дифференцированной подготовкой к родам беременных. Родостимуляция проводилась внутривенным капельным введением окситоцина и простагландинов. Кесарево сечение сделано 31(28,18%) беременной в 1 группе, 8 (15,38%) – во II группе и 12 (23,08%) – в III группе. Акушерские щипцы наложены в 1 случае (0,9%) ввиду упорной слабости потуг. Надвлагалищная ампутация матки произведена в 2 случаях (1,81%) в I группе и в 1 случае (1,92%) – в III группе. Показания: гипотоническое кровотечение (2) и приращение плаценты (1). Экстирпация матки произведена в I группе в 1 случае (0,9%) ввиду кровотечения и ДВС-синдрома.

Таблица 4

Методы родоразрешения

Роды	1 группа	2 группа	3 группа
Самостоятельные	61(55,45%)	36(69,23%)	34(65,38%)
Индуцированные	18(16,36%)	8(15,38%)	6 (11,53%)
Кесарево сечение	31(28,18%)	8 (15,38%)	12(23,08%)
Акушерские щипцы	-	-	1(1,92%)

Первое место среди показаний к кесареву сечению занимает тазовое предлежание (19,35%) в 1 группе, во 2 группе – отягощенный акушерский анамнез (ОАА) (рубец на матке после кесарева сечения – 37,5%) и в 3 – острая гипоксия плода (25%).

Таблица 5

Показания к кесареву сечению у обследованных

Показания	1 группа	2 группа	3 группа
ОАА (рубец на матке после кесарева сечения)	4 (12,9%)	3(37,5%)	1 (8,33%)
Неэффективность лечения гестоза	3 (9,67%)	-	-
Преждевременная отслойка плаценты	1 (3,22%)	1(12,5%)	1 (8,33%)
Упорная слабость родовой деятельности	3 (9,67%)	1(12,5%)	2(16,66%)
Миопия высокой степени	1 (3,22%)	-	1 (8,33%)
Тазовое предлежание	6(19,35%)	2(25%)	2(16,66%)
Переношенная беременность	2 (6,45%)	-	1 (8,33%)
Предлежание и выпадение петель пуповины	1 (3,22%)	-	1 (8,33%)
Острая гипоксия плода	4 (12,9%)	1(12,5%)	3 (25%)
Обвитие пуповины	2 (6,45%)		2(16,66%)
Крупный плод	3 (9,67%)	-	-
Сужение таза	3 (9,67%)	1(12,5%)	-
Предлежание плаценты	1 (3,22%)	-	-

Живыми родились 110 детей в 1 группе, из них 6 детей из двойни, во 2 группе – 52 детей и в 3 группе – 51. Масса новорожденных варьировала от 3000 г до 4700 г в 1 группе, во 2 группе – от 2900 г до 4100 г и в 3 группе- от 2800 г до 3900 г. При этом переношенными были 6(5,45%) новорожденных из 1 группы, 3(5,76%) – из 2 группы и 2(3,84%) – из 3 группы. Кроме того, 21(19,09%) новорожденный из основной группы, 3(5,76%) – из контрольной группы и 2(3,84%) - из группы сравнения оценены при рождении как крупные. Маловесные для гестационного срока новорожденные составили 7,27%, 5,77% и 5% соответственно. Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте составила 7,1±1,2 балла, на 5 минуте – 8,2±0,9 баллов в 1 группе; 7,7±1,3 и 8,7±1,4 балла во 2 группе; 6,6±1,1 и 7,9±1,2 балла в 3 группе. Течение раннего неонатального периода осложнилось у 38(34,5%) новорожденных основной группы, у 11(21,2%) в контроле и 24(47,1%) в группе сравнения.

Таблица 6

Частота осложнений у новорожденных

Осложнения	1 группа	2 группа	3 группа
Гипоксия перинатальная	16(14,5%)	3(5,7%)	9(17,6%)
Гипоксически-травматическое повреждение ЦНС	6(5,4%)	1(1,9%)	8(15,6%)
Синдром дезадаптации	4(3,6%)	3(5,7%)	2(3,9%)
Незрелость	3(2,7%)	1(1,9%)	1(1,9%)
Перезрелость	4(3,6%)	1(1,9%)	3(5,8%)
Респираторный дистресс-синдром	2(1,8%)	1(1,9%)	4(7,8%)
Гемолитическая болезнь	1(0,9%)	1(1,9%)	-
Аспирационная пневмония	1(0,9%)	-	1(1,9%)
Пупочная грыжа	1(0,9%)	-	-

Среди осложнений и заболеваний новорожденных ведущее место во всех группах занимает перинатальная гипоксия: 14,5%, 5,7%, 17,6% соответственно. Затем следуют травма ЦНС – 5,4% в основной и 15,6% в группе III и синдром дизадаптации – 5,7% во II. Сравнительный анализ показал, что частота осложнений у новорожденных в III значительно преобладает по всем приведенным показателям. В III группе в 1 случае (19,23%0) роды завершились интранатальной гибелью плода, причиной которой явилась острая циркуляторная гипоксия, вследствие тугого обвития пуповины вокруг шеи плода и наличия истинного узла пуповины. 1 (19,6%0) новорожденный из III группы умер в раннем неонатальном периоде вследствие гипоксически-травматического поражения ЦНС и респираторного дистресс-синдрома. Перинатальная смертность составила 38,83‰, заболеваемость – 34,5%, 21,2% и 47,1% соответственно. Становится очевидным, что несвоевременная диагностика патологии пуповины плода приводит к неблагоприятному исходу беременности и родов.

Выводы. Патология пуповины – фактор высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности. Ведущее место среди причин интранатальной гибели плода занимает истинный узел пуповины и тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода. Своевременная пре- и интранатальная диагностика патологии пуповины снижает перинатальную заболеваемость и смертность.

Литература

1.*Агеева М.И.* Допплерометрические исследования в акушерской практике.– М: Видар, 2000.– С.112.

2.*Савельева Г.М.* // Вест. Рос. Ассоц. акуш. и гинекол.– 1998.– №2.– С. 101–104.

3. *Серов В.Н. и др.* Руководство по практическому акушерству.– М.: МИА, 1997.– 439 с.

4. *Богданова Ю.М. и др.* // Здравоохр. Башкортостана.– 1998.– № 3.– С.44.

5. *Будько В.Н. и др.*//Акуш. и гинекол.– 1998.– №10.– С. 36.

6. *Бычков В.И.и др.*/ Акуш-во и гинекол.– 1999.– № 6.– С. 6.

7. *Alexander J.M et al.*// Obstet Gynecol.– 2001.– Vol. 97(6) .– P.911.

618.14 – 002: 618.19 – 008.846

К ВОПРОСУ О ХИМИЧЕСКОМ СОСТАВЕ ЖЕНСКОГО МОЛОКА У ЖЕНЩИН С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ И ПОСЛЕРОДОВЫМ ЭНДОМЕТРИТОМ

З.АБУЕВА*

Грудное молоко является наиболее оптимальной пищей для ребенка раннего возраста. В состав молока входят >100 компонентов: вода, белки, молочный сахар и молочный жир, минеральные вещества, витамины, гормоны, ферменты, иммунные комплексы и др. Все они легко усваиваются ещё несовершенной пищеварительной системой грудного ребенка благодаря своей алиментарной специфичности и содержанию пищеварительных ферментов. Во всём мире, в том числе и в нашей стране, отмечено снижение частоты грудного вскармливания, что связано с отказом от кормления и с ростом частоты гипогалактии. Вместе с тем результаты эпидемиологических исследований выявили наличие тесной связи между длительностью лактации и состоянием здоровья женщин и детей. Состав, свойства грудного молока, его количество меняются в течение всего периода лактации, в зависимости от состояния здоровья женщины, её питания режима сезона года, потребностей ребёнка.

Цель – анализ ряда показателей химсостава грудного молока у лиц с послеоперационным и послеродовым эндометритом.

Материалы и методы. Обследовано 65 родильниц в раннем послеродовом периоде. Из них 33 родильницы с послеродовым эндометритом (основная группа) и 32 родильницы с физиологическим течением пуэрперия (группа контроля). Химический состав зрелого молока исследовали на 5-6 день лактации. Общий белок определяли рефрактометрическим методом, белковые фракции – методом электрофореза на бумаге, молочный сахар – рефрактометрическим методом, кислотность молока – методом титрования по Тернеру, активную кислотность pH – колориметр-

* Дагестанский научный центр РАМН, dnc_ramn@mail.ru

рическим методом на универсальном колориметре ЭР-74. Витамин А – колориметрическим методом, витамин Е – реакцией с железо-дипиридиловым реактивом, витамин С – реакцией с 2,6-дихлорфенолиндофенолом. Исследование микроэлементов проводили методом пламенной спектрофотометрии на ПФ «Фляда – 4». методом атомной абсорбции на «Хитачи – 208».

Результаты. Одной из характеристик женского молока является белковый состав. Белки женского молока представлены лактоальбуминами, лактоглобулинами и казеином, содержащими полный набор незаменимых аминокислот; казеин появляется в переходном молоке с 4-5 дня лактации, и объем его постепенно повышается. При изменении белкового состава женского молока отмечаются замедление прибавки массы веса ребенка, нарушение психомоторного развития, снижение иммунореактивности организма. Greимуществом женского молока является близость его белков по качественному составу к белкам сыворотки крови. В грудном молоке содержатся мелкодисперсные белки альбумины, которые легко усваиваются в пищевом тракте ребёнка.

Таблица 1

Содержание белка и общих белковых фракций

Состав белка, г/л	Группа контроля n=33	Основная группа n=32
Общий белок	15,36+- 0,8	12,7 +- 0,8
Фракции белков альбумины:	49,2+- 3,4	48,0+- 6,0
Альфа-глобулины	233,1+- 21,0	226,0+- 26,0
Бета-глобулины	224,3+- 9,0	230,0+- 10,9
Гамма-глобулины	447,35+- 18,4	535+- 36,0

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, заметно снижение общего количества белка, которое можно объяснить снижением его содержания в крови. В сыворотке крови здоровых людей белка содержится 68-85 г/л, у здоровых родильниц его количество несколько ниже (61-72 г/л). При нормальном течении послеродового периода к концу 1-й недели уровень белка достигает обычного уровня здоровых небеременных женщин.

У больных эндометритом после родов содержание белка ниже, чем у здоровых родильниц. Уменьшение количества общего белка в молоке родильниц с эндометритом объясняется воспалительным процессом в послеродовом периоде, связанным с необходимостью усиления иммунного ответа на осложненный ранний неонатальный период у новорожденных. Повышенный уровень глобулиновой фракции в молоке коррелировал с лейкоцитозом в сыворотке крови обследуемых женщин. Рост уровня глобулинов связан с возрастанием титра специфических антител. Содержание минеральных веществ в грудном молоке, например, кальция, железа, фосфора, магния, цинка, калия и фтористых соединений мало зависит от рациона питания женщины, и количество их в молоке ниже, чем в любом его заменителе.

Соотношение кальция к фосфору в грудном молоке 2:1 способствует более эффективному всасыванию кальция, а более высокое содержание фосфора в коровьем ведет к его лучшему всасыванию, что в результате служит причиной дефицита кальция у детей. Высокая биологическая ценность железа, содержащегося в грудном молоке, является результатом ряда взаимодействий между компонентами грудного молока и организмом ребенка. В кишечнике ребёнка всасывается до 70% железа, содержащегося в женском молоке, по сравнению с 30% – в коровьем, и лишь 10% – в заменителях грудного молока. Дети, находящиеся на грудном вскармливании не нуждаются в дополнительном потреблении железа, а для находящихся на искусственном вскармливании необходимо его добавочное поступление.

У детей, вскармливающихся грудным молоком с низким уровнем меди, чаще отмечались дисгармоничное физическое развитие, упорные клинические проявления перинатального поражения ЦНС. Выявлена взаимосвязь дефицита меди и цинка в грудном молоке с развитием ребёнка и заболеваемостью энтероколитом и рахитом. Сниженные уровни селена, цинка, магния и железа в молоке вели к отставанию в физическом и психомоторном развитии. Железодефицитная анемия очень редко встречается у детей, находящихся на грудном вскармливании в течение 6-8 мес жизни. Подтверждается взаимосвязь между содержанием гемоглобина и сывороточного железа у ребёнка, которое зависело не только от обеспеченности матери железом, но и от содержания в грудном молоке цинка, магния и селена.

Существует отличие между микроэлементами, содержащимися в женском молоке и заменителях грудного молока. Ребёнок, вскармливаемый грудью, подвержен меньшему риску недостаточности или избытка микроэлементов. Медь, кобальт и селен в женском молоке содержатся в больших количествах, чем в коровьем. Гипохромная анемия и неврологические отклонения, связанные с малым содержанием меди в грудном молоке, встречается только у искусственно вскармливаемых детей. Высокая потребность в микроэлементах в первые месяцы жизни удовлетворяется молозивом и молоком.

Таблица 2

Содержание макро- и микроэлементов в женском молоке

Элементы в мг %	Здоровые родильницы	Родильницы с эндометритом
Железо	0,15	0,086+ 0,0
Медь	0,04	0,031+ 0,0
Никель		0,0051+ 0,0
Цинк	0,2	0,330+ 0,03
Марганец		0,0052+ 0,0
Кобальт		0,014+ 0,0
Литий		0,0077+ 0,0
Свинец		0,112+ 0,0
Кальций	33	36,38 + 2,72
Калий	59,06	58,72+ 2,80
Натрий	37,50	26,55+ 1,16
Магний	3,6	1,33+ 0,03
Фосфор	15	13,5+ 0,19

Изучая состав микроэлементов у больных с эндометритом, приходишь к выводу, что, например, содержание калия не меняется как в плазме, так и в эритроцитах, соответственно содержание его в молоке остаётся постоянным. Уровень натрия, в отличие от калия, в 1-е сутки заболевания повышается, затем содержание его в плазме уменьшается. В работе [5] отмечали тенденцию к снижению содержания натрия в эритроцитах параллельно улучшению состояния больных. Острый период эндометрита сопровождался задержкой натрия в организме. При улучшении состояния больных отмечается нормализация содержания натрия. Исследованиями ряда авторов показан феномен низкой концентрации железа в молоке кормящих женщин.

Низкое содержание железа в молоке, по-видимому, не может обеспечить потребности развивающегося организма в этом биометалле, необходимого для нужд эритропоэза и синтеза многочисленных железосодержащих белков и ферментов, особенно. Если грудное вскармливание продолжается свыше 6 месяцев, когда, как правило, собственные запасы депонированного железа истощаются. Содержание магния снижается, что, по-видимому, объясняется, низким количеством магния в сыворотке крови после родов. Уровень цинка в грудном молоке в 1-ю неделю лактации содержит самые высокие концентрации, которые могут значительно колебаться.

Молоко является важным источником витаминов, играющих существенную роль в нормальном развитии ребёнка. Содержание витаминов в женском молоке почти всегда соответствует потребностям ребёнка, при условии обеспечения адекватной диеты матери. Молозиво в 2-10 раз богаче ретинолом и каротином и в 2-3 раза богаче витамином С, чем зрелое молоко. Содержание витамина С в молоке зависит от рациона матери.

Жирорастворимый витамин Е и С участвуют в окислительных процессах и обеспечивают антиоксидантную защиту. Рост концентрации витамина Е говорит о включении механизмов антиоксидантной защиты организма при воспалительном процессе. Антиоксидантная система молока предотвращает активацию свободно-радикального окисления и обеспечивает защиту тканей организма новорожденного и слизистой оболочки его кишечника от действия кислородных радикалов.

Выводы. Общее количество молока при послеродовом и послеоперационном эндометрите не изменяется. Отмечается снижение общего количества белка, повышение глобулиновой фракции. Так как предикторами дефицитных состояний у ребёнка являются низкое содержание микронутриентов в сыворотке крови матери, недостаточная концентрация микронутриентов в грудном молоке, которые могут оказать неблагоприятное воздействие на физическое и психомоторное развитие ребёнка, возникает необходимость пренатального назначения ВМК. Рост концентрации витамина Е (антиоксиданта) способствует адаптации к неблагоприятным факторам внешней среды (патогенные микроорганизмы), несмотря на ослабленный организм матери.

УДК 618.1

ИЗМЕНЕНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

М.А. ПРИВАЛОВА*

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают ведущую позицию в структуре гинекологической патологии. Отмечается рост числа воспалительных заболеваний репродуктивных органов, что является следствием изменения полового поведения, урбанизации и возросшей миграции населения. По данным ВОЗ, риск ВЗОМТ в возрасте 15-19 лет составляет 1 из 8, а воспаление тазовых органов является причиной 20-30% случаев госпитализации из-за гинекологических проблем. Всего в мире воспалительными заболеваниями гениталий страдает 11% женщин репродуктивного возраста, около 1 млн. болеет воспалительными заболеваниями гениталий ежегодно и из них 20-30% госпитализируется в больницы. В структуре ВЗОМТ большой удельный вес имеет хроническое воспаление придатков матки (ХВПМ), что составляет 74,6-92,7%. У 40-85% больных ХВПМ приводит к бесплодию, у 15% – к внематочной беременности, которая вызывает необратимые изменения в половых органах. ХВПМ ведет к нарушению проходимости маточных труб в 15-85% случаев. У 40-43% больных ХВПМ приводит к нарушению менструального цикла, до 54% – вызывает расстройства сексуальной функции, стойкий болевой синдром у 21-80% женщин, что ведет к расстройствам психического и физического здоровья. Осложнения ВЗПМ отмечены в 67,7% случаев: в виде пиосальпинксов и тубооварильных образований (22,5%), пельвиоперитонита и перитонита (45,2%).

Эпидемиологическая ситуация в России за последние 30 лет по инфекциям, передающихся половым путем (ИППП) приняла угрожающий характер [4]. В развитых странах Европы, начиная с 1960 г., заболеваемость ИППП возросла примерно в 3 раза и в последние 10 лет стабилизировалась на уровне 10-13 на 1000 женщин в год. Наиболее значительное повышение заболеваемости выявлено в возрастных группах 18-24 и 25-29 лет.

Таблица

Видовой состав микрофлоры выделенной из цервикального канала у пациенток с хроническим сальпингоофоритом (ХСО) и женщин контрольной группы

Микроорганизмы	Пациентки с ХСО в стадии обострения N = 85		Пациентки с ХСО в стадии ремиссии N = 65		Контрольная группа практически здоровых женщин N = 50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Lactobacillus spp.	43	56,5	33	50,8	47	94
Bifidobacterium spp.	27	31,8	24	36,9	31	62
Corynebacterium spp.	36	42,4	37	56,9	30	60
Staphylococcus spp.	39	45,9	19	29,2	4	8
Streptococcus spp.	16	18,8	9	13,8	4	8
Enterobacteriacea	17	20	10	15,4	2	4
Peptostreptococcus spp.	28	32,9	16	24,6	10	20
Bacteroides spp.	15	17,6	14	21,5	6	12
Fusobacterium spp.	6	9,2	5	7,7	6	12
Escherichia coli	20	23,5	14	21,5	3	6
Candida albicans	25	29,4	18	27,7	7	14
Gardnerella vaginalis	66	77,6	30	46,2	1	2
Trichomonas vaginalis	33	38,8	24	36,9	3	6
Chlamidia trachomatis	20	23,5	12	18,5	5	10
Ureaplasma urealiticum	36	42,4	9	13,8	3	6
Mycoplasma hominis	42	49,4	21	32,3	4	8

На современном этапе происходит «омоложение» воспалительных процессов органов малого таза у женщин. Из всех больных с сальпингитом 70% - женщины моложе 25 лет, 75% – не рожавшие, при этом даже после однократного воспалительного заболевания придатков матки частота бесплодия составляет от 5% до 18%, доходя до 80% при трехкратных эпизодах обострения салышнгоофорита. Высказывается тревога в связи с ростом ИППП у подростков. Этому способствуют возрастные особенности организма; характер репродуктивного поведения: раннее начало половой жизни, неустойчивость сексуальных отношений, недостаточное соблюдение гигиенических требований; безответственное отношение к своему здоровью, свойственное этому возрасту. Основными причинами возникновения воспалительных заболеваний у женщин считают трансмиссивные заболевания (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, микогшазмоз, генитальный герпес); внутриматочную контрацепцию (повышается риск развития ХВПМ в 3-9 раз); внутриматочные лечебно-диагностические манипуляции, включая искусственное прерывание беременности; оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза [1, 3].

По данным ВОЗ, важнейшими возбудителями ВЗОМТ являются анаэробно-аэробные микроорганизмы (25-60%), Neisseria gonorrhoeae (25-50%), Chlamidia trachomatis (25-30%), Mycoplasma hominis (до 15%). Среди анаэробов наиболее часто встречались бактероиды (57%), пептострептококки (33%), Veillonella (27%), клостридии (17%). Наши данные приведены в табл. Из этогох следует, что в отделяемом цервикального канала при воспалительных процессах придатков матки уменьшено содержание эубиотической флоры (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.), а их место занимает условно патогенная и патогенная микрофлора, в частности Gardnerella vaginalis, Corynebacterium spp., Escherichia coli и кандидозная инфекция.

Вместе с тем у практически здоровых женщин нередко отмечается латентное носительство не только условно патогенной, но и патогенной флоры, особенно хламидийной инфекции. Эти лица являются «резервом» для пополнения группы больных с воспалительными процессами гениталий при дальнейшем нарушении процессов саногенеза женской половой системы и ослаблении иммунитета. В настоящее время возрастает роль условно-патогенной и смешанных инфекций, что и подтверждается нашими исследованиями, согласуясь с литературными данными [2,4]. Одной из причин затяжного течения воспалительного процесса матки и придатков и частого рецидивирования заболевания является несостоятельность защитных систем организма, которая проявляется в изменении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижении показателей неспецифической резистентное. Поэтому для правильного лечения ХВЗОМТ важное значение имеет стимуляция иммунного гомеостаза и неспецифической резистентности как всего организма, так и «местного иммунитета» слизистых репродуктивного тракта. Местный иммунитет имеет большое значение в предупреждении различных заболеваний, контроле нормальной микрофлоры, в ограничении проникновения во внутреннюю среду организма различных антигенов. Однако механизмы общей и местной иммунной защиты при ХВЗОМТ изучены недостаточно.

Поэтому большое внимание стали уделять цитокинам – низкомолекулярным белковым регуляторным веществам. Цитокины – собирательное название для растворимых (белковых и полипептидных) гормоноподобных иммуномодуляторов, синтезируемых и секретируемых активированными лимфоцитами (лимфокины), моноцитами/макрофагами (монокины) и другими клетками иммунной системы (эндотелиальными, костномозговой стромы, фибробластами). Они играют роль медиаторов при иммунном ответе и других физиологических и патологических процессах в организме.

Выделяют более 50 цитокинов, что обуславливает трудности в их классификации. Исходя из биоэффектов, принято разделять: интерлейкины – регуляторные факторы лейкоцитов. Ныне изучено 17 интерлейкинов; интерфероны – цитокины с преимущественно противовирусной активностью; факторы некроза опухоли, оказывающие иммунорегуляторное и прямое цитотоксическое действие; колониестимулирующие факторы – гемопоэтические цитокины (гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный, макрофагальный колониестимулирующие факторы); хемокины (хемоаттрактанты и активаторы лейкоцитов – макрофагальный воспалительный протеин-1, моноцитарный хемотаксический протеин-1 и др.); факторы роста (факторы роста фибробластов, гепатоцитарный, эпидермальный, инсулиноподобный ФР, фактор роста нервов). Наиболее хорошо изучен класс интерферонов и фактор некроза опухолей. Цитокины также условно делят на антивоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) и провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-11-бета, ИЛ-12, ИФН-альфа, ИФН-гамма, ФИО, ГМ-КСФ). В ходе иммунной реакции цитокины регулируют все звенья иммунной системы, сопровождающие иммунный ответ: размножение и дифференцировку предшественников и самих иммунокомпетентных клеток, представление антигена, пролиферацию антигенсенсибилизированных лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки, Т-лимфоцитов в функционально различные Т-

* Тверь, ТГМА

клетки; регулируют функцию макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и тучных клеток.

Цитокины выполняют ведущую роль в регуляции активности и синхронизации действия иммунокомпетентных клеток, принимают участие в активации воспалительного процесса (провоспалительные цитокины), осуществляют привлечение клеточного инфильтрата (хемокины), регулируют рост, пролиферацию и дифференцировку клеток (ростовые факторы), останавливают воспаление (противовоспалительные цитокины). Поэтому изучение роли цитокинов в клинике хронического воспаления придатков матки приведет к улучшению эффективности диагностики и лечения воспалительных заболеваний женской половой системы, тем самым влияя на репродуктивное здоровье женщины.

Литература

1.*Адаскевич В.П.* Инфекции, передаваемые половым путем.– М.: Мед. книга. 1999.– 414 с.

2.*Занько С.Н. и др.* Хронические воспалительные заболевания придатков матки.–Витебск, 1998.– 205 с.

3.*СавичеваА.М., Башмакова М.А*. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия.– Н. Новгород: НГМД, 1998.– 182 с.

4.*Mendez L.E. et al.* // Infect Dis Obstet Gynecol.– 1998.– Vol. 6.– P. 138–140.

УДК 618.3-056.52

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА И РИСК ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Л.Д. БЕЛОЦЕРКОВЦЕВА, Т.М. ВАСЕЧКО, Е.Н. ЕРЧЕНКО, Л.В. КОВАЛЕНКО*

Ожирение является одним из видов серьезной экстрагенитальной патологии, часто вызывающей отягощение течения беременности, родов и раннего послеродового периода [1, 2, 3]. Высокая частота встречаемости акушерской патологии объясняется нарушением адаптивных и компенсаторно-защитных механизмов, расстройством деятельности регуляторных систем, дискоординацией нейрогуморальных соотношений, развитием клинико-дисметаболического синдрома и синдрома иммунологической дисфункции, возникающих при ожирении [4, 5].

Учитывая высокую частоту нарушения репродуктивной функции, осложнений беременности, родов, метаболических изменений, патологии новорожденных у больных с ожирением, можно полагать, что оно не является особенностью морфотипа, его следует рассматривать как синдром с системными изменениями функциями ЦНС и эндокринных органов на мембранно-клеточном уровне [6]. Одновременно с нарушением липидного обмена происходят нарушения углеводного и водно-электролитного обмена, рост активности перекисного окисления липидов и системные изменения клеточных мембран [7].

Ожирение матери повышает риск развития хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного за счет раннего формирования фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Исследования ряда авторов подтвердили связь между дискоординацией метаболизма при ожирении у матери и плацентарной дисфункцией, проявляющейся развитием, хронической фетоплацентарной недостаточности [8].

Одним из механизмов развития хронической ФПН при ожирении является накопление в структуре липидного слоя мембран эритроцитов продуктов перекисного окислении липидов: малонового альдегида, диеновых коньюгат и шиффовых оснований. Указанные изменения в большей ст. представлены у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением. У женщин с ожирением выявлено накопление трудноокисляемых фракций липидов (сфингомиелина и холестерола), уменьшение содержания легкоокисляемых фракций фосфолипидов (фосфотидилсерина, фосфотидилэтаноламина) в структуре мембран эритроцитов. Данный процесс приводит к уменьшению пластичности клеток, снижению числа инсулиносодержащих эритроцитов и чувствительности специфических мембранорецепторов к прогестерону, специфическим медиаторам вегетативной нервной системы: адреналину и ацетилхолину преимущественно у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением [6].

Эндокринные нарушения, характерные для ожирения, влияют на фетоплацентарное кровообращение, способствуя развитию патологии плаценты (формирование кист, мелкоочаговых инфарктов, кальцинатов и т. д.). Частота развития дизадаптационого синдрома у новорожденных достигает 68%, а удельный вес асфиксии нарастает по мере увеличения массы плода [9]. Фетоплацентарная недостаточность является важнейшей проблемой современной перинатологии. Основными проявлениями фетоплацентарной недостаточности являются гипоксия и внутриутробная задержка роста плода, которые ведут к нарушению деятельности его ЦНС и др. органов, сопровождаются снижением адаптации в раннем неонатальном периоде, а в последующем могут приводить к нарушению психомоторного и интеллектуального развития детей [10]. У беременных с ожирением не установлены патологические факторы, обусловливающие развитие гипоксии плодов у беременных с избыточной массой тела.

Цель исследования – изучить состояние углеводного и жирового обмена у беременных с ожирением и выявить влияние метаболических нарушений на состояние плода.

Материалы и методы. Наблюдалось 157 беременных женщин: 45 женщин – с избыточной массой тела, 50 – с ожирением I ст., 19 – с ожирением II ст. и 11 – с ожирением III ст. (основная группа – ОГ); контрольную группу (КГ) составили 32 пациентки с нормальным весом. Средний возраст обследованных составил 27,9±0,4 лет. Расчет индекса массы тела проводили по формуле G. Brey (1978) в первом триместре, без учета прибавки веса во время беременности. Из исследования исключены лица с симптоматическим генезом ожирения, многоплодной беременностью и прегестационным сахарным диабетом I и II типа.

Таблица 1

Показатели липидного состава крови во II триместре беременности (M±m, min-max)

Группа	ОХС ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ХСЛПОНП ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ТГ ммоль/л	КА
КГ	6,12±0,35 (4–9,1)	4,03±0,29 (2,6–6,6)	0,66±0,07 (0,37–1,23)	1,43±0,1 (0,9–2,0)	1,45±1,16 (0,82–2,71)	3,42±0,32 (2,2–5,4)
Избыточная масса тела	5,51±0,16 (3,4–7,2)	3,44±0,14 (1,5–5,4)	0,7±0,04 (0,31–1,24)	1,45±0,07 (0,7–2,4)	1,56±0,09 (0,7–2,8)	3,12±0,24 (2,0–6,2)
Ожирение I ст.	5,51±0,22 (3,5–7,8)	3,14±0,16 (1,8–4,6)	0,99±0,10* (0,34–2,0)	1,52±0,19 (0,6–4,4)	2,15±0,22* (0,74–4,47)	3,44±0,39 (1,43–8,1)
Ожирение II ст.	5,25±0,39 (3,7–7,4)	2,82±0,22 (1,7–3,7)	0,71±0,10 (0,46–1,3)	1,82±0,24 (0,6–2,8)	1,56±0,22 (1,02–2,87)	2,55±0,34 (2,0–5,0)
Ожирение III ст.	5,37±0,45 (3,9–7,4)	2,99±0,25 (2,0–3,8)	1,08±0,22* (0,46–1,8)	1,35±0,15 (0,9–2,0)	2,39±0,49* (1,02–4,03)	2,91±0,17 (2,2–3,6)

Примечание. *– Здесь и далее различия между КГ и сравниваемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Исследовали плазмы венозной крови натощак с определением показателей липидограммы во II (14-28 недель) и III (29-38 недель) триместрах беременности. Содержание липидов крови определяли на аппарате «Vitalab Flexor» (США) с реактивами фирмы «La Roche»: липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) – гомогенным методом, общий холестерин (ОХС) и триглицериды (ТГ) – энзиматическим колориметрическим методом; уровень липопротеидов очень низкой плотности высчитывали по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2. Коэффициент атерогенности КА=(ОХС–ЛПВП)/ЛПВП.

Определяли уровень глюкозы натощак в каждом триместре беременности. У всех пациенток при взятии на учет и/или в 24-28 недель беременности проведен скрининг-тест с нагрузкой 50 г глюкозы per os с последующим определением уровня глюкозы венозной плазмы через 1 час (по показаниям проводили ретестирование в 32-34 недели при наличии факторов риска). Критерием измененного скрининга считали уровень глюкозы более 7,8 ммоль/л через час после нагрузки. Средний уровень глюкозы за предыдущие три месяца оценивали с помощью гликозилированного гемоглобина. Определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и через час после нагрузки глюкозой.

* 628408, Тюменская область, г. Сургут, проспект Ленина 1, СурГУ, мед-институт, каф. акушерства и гинекологии, Клинический перинатальный центр»: 628415, Тюменская область, г. Сургут, ул. Губкина, д. 1

Инсулинорезистентность оценивалась по гликемическим индексам Caro (глюкоза плазмы/ИРИ) и HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment Resistance Index = (глюкоза плазмы х ИРИ)/22,5). Исследовали уровень микроальбумина (МА) мочи как маркера эндотелиальной дисфункции во II триместре беременности.

Таблица 2

Показатели липидного состава крови в III триместре беременности

Группа	ОХС ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ХСЛПОНП ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ТГ ммоль/л	КА
Контрольная	6,78±0,27 (4,5–9,7)	3,84±0,24 (2,1–6,7)	1,05±0,07 (0,5–1,7)	2,04±0,08 (1,0–2,6)	2,34±0,15 (1,3–3,78)	2,54±0,16 (1,95–5)
Избыт. масса тела	6,29±0,21 (4,3–9,1)	3,57±0,19 (1,1–6,4)	1,16±0,07 (0,45–2,0)	1,81±0,09 (0,9–2,8)	2,60±0,16 (1,0–4,5)	2,84±0,18 (0,9–4,6)
Ожирение I ст.	6,0±0,21 (4,4–7,6)	3,29±0,18 (1,5–5,3)	1,00±0,09 (0,37–2,1)	1,83±0,09 (1,2–2,6)	2,30±0,20 (0,95–4,63)	2,57±0,19 (1,1–5,3)
Ожирение II ст.	5,67±0,31 (4,1–6,9)	3,08±0,32 (1,4–4,7)	1,13±0,13 (0,6–1,9)	1,72±0,09 (1,3–2,3)	2,51±0,31 (1,34–4,37)	2,46±0,23 (2,0–4,5)
Ожирение III ст.	6,2±0,63 (4,1–7,8)	3,93±0,58 (1,86–5,0)	1,41±0,23 (0,8–2,2)	1,04±0,30* (0,5–2,2)	3,12±0,50* (1,86–4,89)	6,9±2,2* (2–12,4)

Концентрацию глюкозы плазмы определяли на аппарате «Vitalab Flexor» (США) гексокиназным методом с использованием реактивов фирмы «BioCon» (Германия). Уровень HbA1c в капиллярной крови и МА мочи определяли на цветном автоматическом рефлектометре «NycoCard READER II» с использованием тест-систем. Диапазон нормальных значений HbA1c – 3,5–6,3%. Нормальные показатели для МА: 5-20 мг/л. Начиная с 12 недель беременности, в каждом триместре оценивали уровень гормонов фетоплацентарного комплекса (ФПК) (плацентарный лактоген, эстриол, прогестерон, кортизол, α-фетопротеин). Исследование уровня инсулина и гормонов ФПК вели на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal Lab» (Италия) с использованием реактивов фирм «Diagnostic System Laboratories», «BCM Diagnostics» (США), «Monobind Inc.» (США), «Diagnostics Biochem Canada Inc.» (Канада), «Bioserv Diagnostics» (Германия). Оценка детей при рождении шла по шкале В. Апгар (1953). Для оценки роста, массы тела детей использованы центильные таблицы К. Полячека и Г.М. Дементьевой (1981), которые сопоставимы с таблицами Л.Ю. Любченко и соавт. (1967); Н.К.Р. Робертона (1998). Всем новорожденным постнатально проводилось определение газового состава, кислотно-щелочного состояния, уровня глюкозы оксигенированной пуповинной крови, исследование вели спектрофотометрическим методом, используя газоанализатор «Radiometer ABL 700» (Дания).

Статистическую обработку результатов вели с помощью пакета программ STATISTICA for Windows, версия 6.0. Сравнение проводили на основании выборочных средних значений (M), медиан (Me), стандартной ошибки среднего (m) и стандартного отклонения (σ), используя критерий Стьюдента (для величин, близких к колокообразному распределению); коэффициент ранговой корреляции Спирмена, критерий Фридмана (для показателей, не соответствующих Z-нормальному распределению). Достоверными считали различия при $p<0,05$. При трактовке данных, полученных при определении уровня плацентарных и фетальных гормонов, использовали перцентильный метод. За норматив принимали «коридор» в пределах с 25-го по 75-й перцентиль [11].

Результаты. Повторнородящих в ОГ было 55%, в КГ – 30%. Прибавка веса при беременности была наименьшей у беременных с ожирением III ст., составив 6,4±1,0 кг, у лиц с избыточной массой тела – 12,5±0,6 кг, при ожирении I ст. – 11,3±0,9 кг, у беременных с ожирением II ст. 9,3±1,3 кг, в КГ – 13,5±0,9 кг.

Течение беременности у 94% женщин ОГ осложнилось гестозом (при ожирении III ст. – у 100%), классический вариант гестоза был у 37% из них (причем при ожирении II ст. – у 47%, а при ожирении III ст. – у 73%), среди них средней ст. тяжести – у 14%. В КГ гестоз отмечался у 81% женщин, у 15% из них – классический вариант легкой ст. Гемодинамические нарушения (ГДН 1А/Б) в системе «мать – плацента – плод» выявлены у 18% женщин ОГ, при ожирении III ст. изменения кровотока были у каждой 2-й. В КГ – ГДН 1А у 12,5% пациенток.

Среди лиц ОГ 38% получали лечение по поводу угрозы прерывания беременности, 17% – поводу анемии; в КГ – 30% и 5% соответственно. Многоводие диагностировано у 18% беременных ОГ, в контрольной группе был один (3%) случай многоводия. Маловодие отмечалось у 9% женщин ОГ и у 12% – КГ. Гиперплазия плаценты имела место у 11% пациенток ОГ и у 9% – в КГ. Течение беременности осложнилось развитием гестационного сахарного диабета у 13 (10%) женщин ОГ, у 1 (3%) –КГ. Запоздалыми были роды у 4% пациенток ОГ, в КГ – у 9%. Преждевременные роды были в 2,4% случаев в ОГ.

Путем кесарева сечения родоразрешены 37% лиц ОГ: в плановом порядке (рубец на матке, ягодичное предлежание, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, гестоз) – 22%. Роды осложнились дистрессом плода в 6% случаев, развитием аномалий родовой деятельности – у 8%. В КГ 20% пациенток родоразрешены путем кесарева сечения в плановом и планово-экстренном порядке, по поводу дискоординации родовой деятельности – в 1 (3%) случае. У лиц с ожирением выявлены достоверно более высокие уровни липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов в венозной плазме, что является результатом их повышенной продукции и сниженной элиминации из циркуляции на фоне инсулинорезистентности, свойственной беременности. Показатели содержания ЛПОНП во II триместре составили у лиц с ожирением I ст. 0,99±0,10 ммоль/л, III ст. – 1,08±0,22 ммоль/л, в КГ – 0,66±0,07 ммоль/л (табл. 1). При прогрессировании беременности дислипидемические изменения усиливались, в т.ч. и в КГ: в III триместре уровень триглицеридов у лиц с ожирением I ст. составил 2,30±0,20 ммоль/л, II ст. – 2,51±0,31, при морбидном ожирении – 3,12±0,50, в КГ – 2,34±0,15 (табл. 2). Показатели липидограммы у пациенток с избыточной массой тела достоверно не отличались от значений в КГ.

Таблица 3

Параметры углеводного обмена у беременных (M±m, Me±σ, min-max)

Группа	Концентрация глюкозы венозной плазмы натощак, ммоль/л			Скрининг-тест с 50 гр. глюкозы, Концентрация глюкозы ч/з 1 час, ммоль/л	ИРИ (инсулин) натощак в сроке 10-18 недель, мкМЕ/мл	ИРИ натощак в сроке 19-28 недель, мкМЕ/мл	ИРИ натощак в сроке 29-39 недель, мкМЕ/мл	ИРИ через 1 час после нагрузки глюкозой (50 гр.), мкМЕ/мл
	Триместр							
	I	II	III					
КГ	3,9±0,2 3,8±0,6 3,3-5,3	3,8±0,1 3,8±0,4 3,1-4,2	4,0±0,2 4,1±0,8 2,3-5,2	4,8±0,3 4,8±1,2 3,0-7,0	17,7±5,5 13,5±15,5 2,0-50,0	13,9±2,5 12,0±7,5 6,0-25,0	17,7±2,3 16,9±8,0 7,0-32,9	40,2±8,2 30,4±27,1 11,0-97,7
Избыточная масса тела	4,3±0,1 4,3±0,4 3,5-5,1	4,2±0,1 4,4±0,7 2,8-6,0	4,0±0,3 3,8±0,9 2,9-5,9	5,2±0,2 5,1±1,4 2,8-9,0	14,1±2,0 14,0±8,3 2,0-31,0	18,7±2,2 18,7±9,7 4,0-39,0	30,0±8,1 20,6±32,3 6,4-137,8	65,6±15,1 36,5±75,3 8,8-364,3
Ожирение I ст.	4,6±0,2 4,5±0,9 3,0-7,6	4,2±0,2 4,3±0,7 3,0-5,1	4,8±0,2 5,0±0,6 3,9-5,6	5,9±0,3 5,5±2,1 2,9-12,1	15,7±3,9 12,0±13,1 3,0-40,0	15,2±1,8 14,5±5,7 8,0-25,0	24,5±3,9 21,7±12,8 9,0-51,0	91,2±15,2* 67,4±74,5 8,8-276,1
Ожирение II ст.	4,2±0,3 4,1±0,8 3,0-5,7	4,2±0,2 4,5±0,7 3,1-5,2	4,8±0,3 5,0±0,8 3,4-5,9	6,1±0,4 6,2±1,5 3,3-8,4	12,5±7,5 12,5±10,6 5,0-20,0	31,2±13,7 15,1±36,2 4,0-107,0	20,4±2,0 21,9±3,5 16,4-23,0	100,6±14,1* 108,0±42,2 44,0-170,0
Ожирение III ст.	5,0±0,4* 4,9±0,9 4,0-6,5	4,6±0,3* 4,5±0,7 3,9-5,7	4,0±0,1 4,1±0,1 3,9-4,1	5,1±0,3 5,2±0,9 3,3-6,2	15,8±2,8 15,8±3,9 13,0-18,5	17,8±4,4 15,3±10,9 5,0-34,3	34,4±12,3 21,0±27,6 19,0-83,1	46,6±10,3 44,5±25,3 18,0-82,3

Медиана гликемии натощак была выше у лиц с ожирением, по сравнению с контролем (табл. 3). Рост уровня глюкозы венозной плазмы выше нормы (через час после нагрузки >7,8 ммоль/л) при проведении скрининг-теста с 50 г глюкозы отмечался у 14 (17,5%) лиц с ожирением, у 10 (22%) – с избыточной массой тела и у 4 (12,5%) – в контрольной группе (табл. 3). У 12 (9,6%) пациенток ОГ диагностирован гестационный сахарный диабет (ГСД), потребовавший инсулинотерапии в 4 случаях (33%). В КГ ГСД диагностирован у 1 беременной 22 лет с отягощенной наследственностью по сахарному диабету 2 типа, достичь компенсации у пациентки удалось диетой, без инсулинотерапии.

Таблица 4

Индексы инсулинорезистентности в течение беременности (M±m, Me±σ, min-max)

Группа	Индекс Caro	Индекс HOMA-IR	Индекс Caro	Индекс HOMA-IR	Индекс Caro	Индекс HOMA-IR	Индекс HOMA-IR после Нагрузки глюкозой	Индекс HOMA-IR после нагрузки глюкозой
В сроке	10-18 недель		19-28 недель		29-39 недель		24-28 нед.	32-36 нед.
Контрольная	0,51±0,21 0,30±0,59 0,08-1,90	3,33±1,02 2,40±2,87 0,34-8,44	0,35±0,05 0,35±0,15 0,15-0,55	2,42±0,46 2,24±1,38 0,88-4,44	0,27±0,05 0,22±0,16 0,09-0,57	2,92±0,38 2,66±1,31 1,24-5,99	6,52±1,88 7,22±4,99 2,0-15,98	14,85±7,79 7,84±13,49 6,31-30,39
Избыточная масса тела	0,50±0,13 0,29±0,55 0,13-2,25	2,59±0,39 2,47±1,63 0,40-6,48	0,34±0,05 0,26±0,23 0,11-0,95	3,33±0,38 3,51±1,67 0,68-6,4	0,26±0,04 0,24±0,16 0,02-0,67	5,94±1,09 4,63±4,36 2,29-17,7	13,36±3,36 7,83±12,59 1,56-47,36	23,42±10,64 9,08±35,27 2,29-123,05
Ожирение I ст.	0,52±0,15 0,35±0,49 0,11-1,53	2,94±0,74 2,03±2,47 0,53-7,47	0,31±0,04 0,31±0,14 0,14-0,58	2,83±0,39 2,54±1,25 1,52-4,85	0,24±0,04 0,25±0,13 0,10-0,50	4,99±0,82 4,80±2,71 1,8-11,33	31,78±7,47 21,51±25,89 9,10-84,76	17,15±4,25 13,13±14,71 1,37-47,74
Ожирение II ст.	0,44±0,23 0,44±0,32 0,21-0,66	2,23±1,50 2,23±2,12 0,73-3,73	0,38±0,16 0,26±0,43 0,03-1,30	5,88±2,28 2,68±6,04 0,9-16,64	0,21±0,04 0,24±0,06 0,13-0,25	3,77±0,69 3,17±1,20 2,99-5,16	23,50±4,71 19,03±9,08 16,43±37,26	40,39±12,91 48,67±22,36 15,07-57,42
Ожирение III ст.	0,28±0,02 0,28±0,03 0,26-0,31	3,13±0,82 3,13±1,16 2,31-3,95	0,37±0,11 0,30±0,27 0,15-0,90	3,97±1,31 3,19±3,21 1,0-9,91	0,19±0,04 0,20±0,09 0,06-0,30	7,57±3,11 4,81±6,95 3,8-19,94	11,16±3,08 10,10±7,56 3,23-22,68	25,81±9,11 9,12±5,51 8,10-38,30

При анализе уровня иммунореактивного инсулина натощак в I и II триместрах достоверных различий между группами нет. В III триместре уровень инсулина натощак при ожирении I ст. – 24,5±3,9 мкМЕ/мл, при III ст. – 34,4±12,3 мкМЕ/мл, в контроле – 17,7±2,3 мкМЕ/мл. Уровень инсулина через 1 час после нагрузки глюкозой был наиболее высоким у лиц с ожирением (91,2±15,2 мкМЕ/мл – при ожирении I ст., 100,6±14,1 – при ожирении II ст.), а в КГ – 40,2±8,2 мкМЕ/мл (табл. 3). По индексу Caro инсулинорезистентность выявлена у всех дам в III триместре, наиболее выражена при ожирении III ст. (0,19±0,04). По индексу HOMA-IR инсулинорезистентность характерна для лиц с морбидным ожирением с I триместра, во II – для всех лиц с повышенным индексом массы тела, более явная – при ожирении II и III ст. (табл. 4).

Таблица 5

Значения HbA1c во время беременности (M±m)

Группа	HbA1c в конце I триместра	HbA1c в конце II триместра	HbA1c в конце III триместра
Контрольная	5,11±0,04	5,18±0,04	5,15±0,06
Избыточная масса тела	5,12±0,10	5,03±0,07	4,88±0,11
Ожирение I ст.	4,80±0,07	5,14±0,11	5,04±0,11
Ожирение II ст.	4,85±0,14	5,34±0,13	4,93±0,10
Ожирение III ст.	5,10±0,10	4,90±0,16	5,12±0,08

Таблица 6

Микроальбумин мочи во II триместре, мг/л (M±m, min-max)

Группа	Микроальбумин мочи
Контрольная	7,8±1,4 5-28
Избыточная масса тела	7,8±1,0 5-27
Ожирение I ст.	7,7±0,8 5-19
Ожирение II ст.	6,8±0,9 5-12
Ожирение III ст.	11,8±2,7 5-32

Достоверных различий в показателях HbA1c выявлено не было (табл. 5). Даже у лиц с гестационным сахарным диабетом уровень HbA1c во II триместре чаще не превышал нормальных значений. HbA1c недостаточно информативен как маркер начальных изменений углеводного метаболизма у беременных, что согласуется с [12]. Значимых различий в уровне микроальбумина мочи в группах выявлено не было. Рост уровня МА >20 мг/л отмечалось у 2 пациенток (1,5%) ОГ: у одной беременной с избыточной массой тела и у одной – с ожирением III ст.; а также в одном случае (3%) – в КГ (табл. 6).

При оценке массы и роста новорожденных оказалось, что чем больше вес матери, тем выше вероятность развития макросомии плода: у 50-56% лиц с избыточной массой и ожирением вес детей при рождении превышал средние величины для гестационного срока. Хотя и в КГ центильные показатели свидетельствуют о тенденции роста частоты рождения крупных детей. Гипотрофия плода имела место у 4 (5%) лиц с ожирением, в КГ и у лиц с избыточной массой тела случаев гипотрофии не было.

При изучении гормонов фетоплацентарной системы по уровню плацентарного лактогена достоверных различий между группами не выявлено. У лиц с гестационным сахарным диабетом со 2-го триместра концентрация плацентарного лактогена ≥95 перцентильного уровня. Не было достоверной корреляции между уровнем плацентарного лактогена и весом новорожденных. У лиц с избыточной массой тела и ожирением в 1-м триместре беременности нормальные перцентильные значения эстриола (25-75 перцентиль) отмечены у 47–30–20% соответственно. Со 2-го триместра у 47% лиц с избыточной массой тела, у 29% – с ожирением I ст. и 19% лиц с ожирением II-III ст. уровень эстриола ≤25 перцентилей. В 3-м триместре медиана перцентильного уровня эстриола при избыточной массе тела равна 19,0±39,3, при ожирении I ст. – 23,0±40,2, при ожирении II-III ст. – 27,0±26,6; в КГ – 30,0±39,9 (Me±σ).

Уровень прогестерона в 1-м триместре у большинства был в пределах нормы. Со 2-го триместра замечен спад <25 перцентилей уровня прогестерона у 26% беременных с избыточной массой тела, у 69% лиц с ожирением I ст. и у 59% –II-III ст. В 3-м триместре в ОГ дефицит прогестерона усиливался: у лиц с избыточной массой тела в 94% случаев уровень гормона ≤25 перцентилей, но различия с КГ статистически недостоверны. При ожирении I ст. медиана перцентильного уровня прогестерона составила 8,0±4,4: у всех в 3-м триместре концентрация гормона ≤20 перцентилей, ср.уровень прогестерона составил 218,1±10,7 нмоль/л. У беременных с ожирением II-III ст. в 80% наблюдений в 3-м триместре концентрация гормона была <10 перцентилей, в 20% случаев – <20 перцентилей, средний уровень прогестерона равен 208,7±14,0 нмоль/л, различия с КГ значимы (p<0,05).

Перцентильный уровень α-фетопротеина вариабелен во всех группах. Со 2-го триместра у 46% беременных с ожирением I ст. и у 24% – с II-III ст. шло снижение уровня гормона <25 перцентилей. В 3-м триместре низкие значения α-фетопротеина были у 63% лиц с избыточной массой тела, у 54% – с ожирением I ст. и у 44% – с ожирением II-III ст.. Уровень кортизола у большинства лиц с ожирением и избыточной массой тела в I-II триместрах ниже общепопуляционного. Во 2-м триместре у 53% лиц с избыточной массой тела, у 57% с ожирением I ст. и у 75% с ожирением II-III медиана кортизола <25 перцентильного уровня.

В 3-м триместре абсолютные значения кортизола составили 738,4±52,5 нмоль/л у пациенток с избыточной массой тела, 673,4±69,4 нмоль/л – при ожирении I ст., 608,6±68,6 нмоль/л – при морбидном ожирении; в КГ – 779,6±119,9 нмоль/л. В состоянии асфиксии средней ст. родились 3 (4,6%) ребенка у пациенток ОГ, в КГ случаев асфиксии не было. Роды осложнились выходом мекония в амниотическую жидкость у 12 (18%) лиц с избыточной массой тела и ожирением и у одной (3%) – из КГ (табл. 5).

Показатели уровня глюкозы в пуповинной крови новорожденных в ОГ превышали значения в КГ. Наиболее высокий уровень был у новорожденных от матерей с гестационным диабетом и при ожирении. У детей от матерей с избыточной массой тела и ожирением в 39% случаев уровень глюкозы пуповинной крови ≥6,4 ммоль/л, достигая в 1-м случае 16,8 ммоль/л; в КГ – у 7 (22%) ≤8,5 ммоль/л. Гипогликемия (1,7-1,8 ммоль/л) с лактатацидозом была у 1-й больной с ожирением I ст. (роды осложнились развитием дистресса плода, аспирацией мекония) и у одной – с ожирением III ст. (гипотрофия плода II ст., ишемия мозга).

Заключение. Беременных с ожирением надо рассматривать как группу риска по реализации нарушений углеводного обмена во время беременности. С ростом индекса массы тела увеличивается риск перехода физиологической инсулинорезистентности, свойственной беременности, в патологическую, растет частота дислипидемических изменений, что ведет к осложнениям беременности и метаболическим нарушениям. Беременные с ожирением составляют группу риска по фетоплацентарной недостаточности, макросомии плода, фетопатии, что способствует нарушению адаптации и росту заболеваемости детей тучных матерей.

Литература

1.*Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.– М.: Триада-Х.– 2003.

2.*Попов А.Д.* // Мат-лы Всерос. научно-практ. конф. «Медицинские технологии в охране репродуктивного здоровья женщины». – Екатеринбург.– 2003. – С. 161–165.

3.*Стрижова Н. и др.*// Акуш. и гинекол.–2004.– №6.– С. 22.

4.*Пшеничникова Е.Б.* // Мат-лы VII Рос. форума «Мать и Дитя».– М., 2005.– С. 215.

5.*Jensen D.M. et al.* // Diabetes Care.– 2005.– Vol. 28, №9.– P. 2118-2122.

6.*Макаренко Л.В. и др.* // Мат-лы Всерос. научно-практ. конф. «Нерешенные проблемы перинатальной патологии». – Нижневартовск, 2005.– С. 245–247.

7.*Мкртумян А.М.* // Гинекол.– М.: Медиа Медика.– 2004.– № 4.– С. 164.

8.*Ожирение/* Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова.– Спб., 2003.

9.*Архипов В.В., Каюкова Г.Ф.* // Здравоохранение Башкортостана.– 1999.– № 3 .– С. 33–34.

10.*Ирышков Д.С., Тишин В.Ю.* // Мат-лы VIII Рос Форума «Мать и дитя».– М., 2006.– С. 99–100.

11.*Краснопольский В.И., Федорова М.В. с соавт.* // Вест. Рос. асс. акуш.-гинекол.– 1999.– № 4.– С. 119–125.

12.*Аметов А.С. и др.* Гестационный сахарный диабет.– Ярославль, 1995.

УДК 612.844-057.875

СПАЗМ АККОМОДАЦИИ, КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ДИЗАДАПТАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ КУРСАНТОВ ВУЗА.

Е.А.ГОРНОСТАЕВА*

Ведущая роль в изменениях состояния здоровья, функционального состояния организма и социально-психологической сферы в процессе обучения, военного труда, военно-профессиональной подготовки принадлежит адаптации к новым условиям жизнедеятельности [1, 2]. Уровень и адекватность приспособления организма к новой среде является условием освоения будущей профессии. Это ведет к напряжению адаптационно-компенсаторных систем организма обучающихся, которое может вести к срыву адаптации и снижению умственной и физической работоспособности [3]. Зрительная работоспособность служит одним из критериев адаптации к учебной нагрузке и устойчивости к утомлению. В условиях физического переутомления у эмметропов возникает миопическая установка глаз, в условиях низкой освещенности эмметропический на свету глаз преображается в миопический (приобретает «темновой фокус»). Усиление рефракции рассматривается как одно из проявлений реакции организма на неблагоприятные факторы эндо- и экзогенной природы, поэтому речь можно вести не столько о спазме, сколько о вегетативной дисфункции с преобладанием влияния симпатоадреналовой системы. Учитывая, что вопросы рефрактогенеза изучаются в основном у детей и подростков, изучали аномалии рефракции среди курсантов Саратовского филиала военного артиллерийского университета (СФ ВАУ).

Цель работы – изучение закономерностей адаптации зрительной сенсорной системы в условиях выполнения зрительно-напряженных работ курсантов 1-о курса СФ ВАУ.

Обследовано 156 курсантов СФ ВАУ. Ежегодно изучались острота зрения, рефракция (путем скиаскопии и рефрактометрии), состояние оптических сред и глазного дна, общепринятыми методиками, измерение внутриглазного давления при физических нагрузках и в покое по А.Н.Маклакову (1884-85) и с помощью индикатора внутриглазного давления ИДГ-02 «ПРА». Проведен анкетный опрос >200 курсантов, при анализе результатов которого проводился учет лиц, не имеющих наследственной отягощенности и ранее не отмечающих у себя патологии рефракции.

Выявлены астенопические явления у 95% обучающихся. Среди них чувство утомления глаз, боль в области надбровных дуг отмечают все курсанты с астенопией. Тяжесть в голове и глазах, покраснение глаз, рези, слезотечение при зрительных нагрузках – 62%, затуманивание зрения, двоение, трудность фиксации одной точки, темные и цветные пятна перед глазами – 30%. В единичных случаях у курсантов «рябит в глазах», им «тяжело смотреть», наблюдается головокружение, тошнота – 7 человек. При этом на старших курсах возрастает число жалоб у каждого. Субъективно считают, что за время обучения острота зрения снизилась 43% опрошенных начальных курсов. Среди курсантов IV курса 72% отмечают ухудшение зрения.

При обследовании лиц с астенопическими жалобами отмечены различные виды клинической рефракции. Среди курсантов I курса слабая гиперметропия отмечена в 62% , эмметропия – в 24%, миопия – в 13% случаев, что соответствует нормальному распределению рефракции. Увязывать имеющийся высокий процент астенопии среди учащихся I курса следует с влиянием экзогенных факторов. На IV курсе слабая гиперметропия выявлена в 3%, эмметропия – в 21%, миопия – в 76% случаев. Прогрессирование близорукости ~ до 3.5Д. При циклоплегии и контрольном осмотре эмметорпия отмечена у 86% 4-курсников. Это указывает на преобладание предспазма и нестойкого спазма аккомодации, функциональных нарушений над истинной миопией.

Для анализа работоспособности цилиарной мышцы использовали методику определения запаса относительной аккомодации, который у перво- и второкурсников составил до 1.0Д –9%, до 2.0Д – 45%, до 3.0Д – 32%, до 4.0Д – 14%, к 4-му году обучения: 1.0Д – 36%, 2.0Д – 28%, 3.0Д – 26%, 4.0Д – 10% (при норме 5.0Д). При зрительной работе на близком расстоянии важна величина соотношения положительной и отрицательной частей аккомодации, в норме она составляет 2:1. У обследованных это соотношение составило 1:1(0.5). Рост числа курсантов с малым запасом относительной аккомодации в 1.2 раза, снижение компенсаторных возможностей глаза при неблагоприятных условиях приведет к состоянию предспазма и спазма аккомодации.

Имеющиеся санитарно-гигиенические условия усиливают зрительную нагрузку при обучении, способствует удлинению синдрома болезненной адаптации курсантов I курса развитию вегетативной дисфункции, тем самым, стимулируя нарушения рефракции. На основе концепции о патогенетическом значении ослабленной аккомодации в происхождении миопии, связанной со зрительной работой на близком расстоянии, разработаны меры профилактики близорукости и ее прогрессирования путем воздействия на аккомодационный аппарат глаз с помощью физических упражнений и медикаментозных средств. Предложена методика длительной раздельной циклоплегии для курсантов с малым запасом относительной аккомодации. В течение 3 дней проводились инстилляции 1% раствора атропина сульфата по 1 капле два раза в день, сначала в один глаз. Далее следовала пауза 8 дней, после чего инстилляции выполнялись в другой глаз. Затем следовало повторение цикла. Так достигалось купирование и профилактика спазма аккомодации, не нарушался учебный процесс (в связи с отсутствием двустороннего мидриаза). Состояние зрительной сенсорной системы на этапе появления астенопических жалоб и снижения работоспособности, проявляющихся слабостью аккомодации, можно расценить как дизадаптацию к обучению. Дальнейшее продолжение интенсивных зрительных нагрузок, действующих на фоне расстроенных механизмов адаптации зрительного анализатора, приводит к ускоренному росту и растяжению оболочек глазного яблока с формированием истинной миопии [4]. В процессе адаптации к обучению развивается астенопия, прогрессирует близорукость, что требует оптимизации режима труда и отдыха для курсантов первого курса, профилактические мероприятия должны включать в себя последовательные комбинации способов повышения резервов адаптации.

Литература

1. *Онищенко А.Н.* Физиологическое обоснование технологии оптимизации функционального состояния организма слушателей военно-медицинских вузов средствами физической подготовки: Дис...докт.мед.наук.– Саратов, 2005.

2. *Коршевер Н.Г.* Физиологическая оценка адаптации и прогнозирования успешности профессионального обучения и становления военных специалистов: Дис...д.м.н.– Самара 1995.

3. *Севрюкова Г.А.*Физиологические аспекты адаптации студентов вуза к условиям профессионального обучения.: Дис. …докт.мед.наук.– Астрахань, 2005.

4. *Жаров В.В. и др.* // 8-й съезд офтальмологов России: Тез. докл.– М., 2005.– С.689.

* Саратовский Военно-медицинский институт

УДК: 616 – 052 + 618.173] - 08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ВАЗИЛИП» ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ЖЕНЩИН С ЦЕФАЛГИЯМИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

И.А. КЛОПОВА, О.Ю. МАРКОВА, М.В. МОРОЗОВА*

Последние десятилетия возрос интерес к метаболическому синдрому (МС), который включает в себя абдоминальное ожирение, дислипидемию, повышение артериального давления (АД), инсулинорезистентность и предрасположенность к тромбозам [6, 8, 9]. В общей популяции распространенность МС высока и приобретает характер эпидемии [1, 5]. Частота встречаемости МС равна 7-46% среди взрослых. Лидируют по распространенности МС США, часто синдром встречается в северных европейских странах [7, 10].

Общепринятыми критериями постановки диагноза МС служат рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США (АТР III):

Таблица 1

Критерии МС

Компоненты	критерии
Артериальная гипертензия (АГ)	> 130/85 мм рт. ст.
Абдоминальное ожирение	ОТ/ОБ > 102 для мужчин и > 89 для женщин
Дислипидемия	триглицериды >1,69 ммоль/л; ХС ЛПВП <1,04 ммоль/л для мужчин и < 1,29 ммоль/л для женщин
Нарушение углеводного обмена	глюкоза натощак > 6,1 ммоль/л

При наличии 3 из приведенных критериев устанавливается диагноз МС [4]. Во всех странах ожирение чаще встречается у женщин, чем у мужчин, причем за последние 20 лет частота ожирения среди женщин увеличилась в 2 раза, достигая в климактерическом периоде до 49%. Современная женщина около трети своей жизни проводит в состоянии перименопаузы и именно в этом возрасте отмечается высокая распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа и ожирения. При дефиците эстрогенов нарастают изменения липидного обмена с атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки, ожирением и развитием устойчивой артериальной гипертонии (АГ). Увеличение массы тела в климактерии приводит к формированию т.н, менопаузального метаболического синдрома (ММС), основные проявления которого – абдоминальное ожирение, дислипидемия и нарушение углеводного обмена [3]. Одним из звеньев патогенеза ожирения при ММС является замедление базального метаболизма на фоне дефицита половых гормонов. Критерии ММС: абдоминальное ожирение (окружность талии >88 см, соотношение окружности талии к окружности бедер >0,8); гипертриглицеридемия; снижение уровня холестерина, ЛПНП; рост уровня АД до 130/85 мм рт. ст.; нарушения углеводного обмена.

Цель – изучение эффективности, гиполипидемической активности, безопасности применения препарата «Вазилип» при МС у женщин с цефалгиями в климактерическом периоде.

Материалы и методы. В 3-месячное открытое контролируемое исследование были включены 34 женщины в возрасте 41-55 лет, проходивших стационарное лечение в отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК) №2 МУЗ «ГКБ №3» г. Иваново. В жалобах у обследуемых превалировали головные боли (ГБ). Исходя из общепринятых клинических параметров, у обследованных диагностировались ГБ сосудистого генеза. Диагноз МС выставлен на основании пара- и клинических критериев (табл. 1). Перед началом исследования и через 12 недель проводились стандартный соматический и неврологический осмотры; оценка ГБ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); реоэнцефалография (РЭГ), транскраниальная ультразвуковая допплерография (УЗДГ); определение липидного профиля: общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов (ТГ); нейропсихологическое тестирование по методу «10 слов».Для оценки достоверности изменений были использованы парный и непарный критерии Стьюдента (Microsoft Office Excel 2003). Различия величин, при которых $p<0.05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты. Поводом для поступления обследуемых в стационар послужили у 45,5% женщин – преходящие НМК (транзиторные ишемические атаки – ТИА), у 54,5 % – кризовое течение хронических нарушений мозгового кровообращения. Средние цифры АД при поступлении 150±7,6 / 91,4±5,7 мм рт. ст. Все указывали на возникновение АГ или ее прогредиентное течение после 40 лет. Средний уровень холестерина составлял 7,43±2,3 ммоль/л. По данным реоэнцефалографии и ультразвуковой транскраниальной допплерографии, в 100% случаев выявлено атеросклеротическое поражение сосудов каротидного бассейна в сочетании с нарушениями в венозном русле, преимущественно в вертебробазилярном бассейне.

Пациенткам с учетом показаний и противопоказаний назначался *вазилип* (КРКА, Словения), являющийся *дженериком симвастатина*, в суточной дозе 20 мг, однократно, вечером [2]. На фоне приема *вазилипа* в течение 12 недель шло субъективное улучшение самочувствия у обследованных, снижение АД и оценки интенсивности ГБ по ВАШ, субъективное и объективное (тест «10 слов») улучшение кратковременной памяти (табл. 2). За 12 недель эпизодов ТИА и обострений хронических нарушений мозгового кровообращения не отмечалось.

Таблица 2

Динамика уровней ВАШ, теста «10 слов», АД

Показатели	Исходно	Через 12 недель
ВАШ (баллы)	9,2 ± 0,3	7,4 ± 0,7
«10 слов»	5,6 ± 0,3	8,4 ± 0,6
САД мм рт.ст.	150 ± 7,6	140 ± 4,5
ДАД мм рт.ст.	91,4 ± 5,7	90,3 ± 4,6

По лабораторным данным, также произошли статистически значимые улучшения в липидном профиле пациенток.

Таблица 3

Динамика уровней липидов крови

Показатели (ммоль/л)	Исходно	Через 12 недель
ОХС	6,92 ± 1,01	4,73 ± 0,75
ЛПНП	4,81 ± 0,91	2,97 ± 0,1
ЛПВП	1,17 ± 0,26	1,23 ± 0,19
ТГ	1,8 ± 1,02	1,24 ± 0,46

Исходя из данных РЭГ и УЗДГ, снижение степени атеросклеротического поражения церебральных сосудов, по данным РЭГ и УЗДГ, с выраженной до умеренной – у 50% пациенток и у 46,67% – с умеренного до незначительного снижения уровня холестерина. На протяжении всего исследования не отмечены побочные эффекты от препарата.

Заключение. Прием нового гиполипидемического препарата – *дженерика симвастатина – вазилипа* вызывает: субъективное улучшение самочувствия у женщин в климактерическом периоде с МС и сосудистыми цефалгиями; снижение уровня ОХС, атерогенного ЛПНП и достижение у подавляющего большинства больных их целевого уровня; снижение объективной количественной оценки ГБ; снижение цифр артериального давления; объективное улучшение кратковременной памяти; увеличение антиатерогенных ЛПВП. Препарат класса статинов «вазилип», должен быть включен в схему лечения метаболического синдрома у женщин с цефалгиями сосудистого генеза в климактерическом периоде.

Литература

1. *Адашева Т.В.* // Лечащий врач.– 2003.- № 10.– С. 5–7.

2. *Бубнова М.Г. и др.* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2003.- № 1.– С. 38–45

3. *Григорян О.Р.* // Справочник поликлинического врача.– 2006.– № 1.– С. 61–63.

4. *Задионченко В.С. и др.* // Справочник поликлинического врача.– 2006.– № 1.– С. 64–68.5. *Успенский Ю.П. и др.* // Трудный пациент.– 2006.– Т.4, № 12.– С. 46–51.

6. *Despros J.* // Eur. Heart. J.– 2006.- № 8.– P. 4–12.

7. *Ford E.S.* // Diabets Care.– 2003.- № 26.– P. 75–81.

8. *Haffner S.* // Am. J. Med/.– 2006.– № 119.– P. 3–9.

9. *Reaven G.M.* // Diabets.– 1988.– Vol. 37.– P. 1595–1607.

10. *Yusuf S. et al.* // Lancet.– 2005.– № 366.– P. 1640–1649.

* Ивановская ГМА; 153000 г. Иваново проспект Ф. Энгельса, 8 (4932) 32 – 90 – 65; ГКБ № 3; 153000 г. Иваново ул. Постышева

УДК 616.995.132.8

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСОКАРОЗА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Г.Е. ХОЛОДНЯК*

Токсокароз – заболевание, вызываемое миграцией личинок *Toxocara canis*, с длительным рецидивирующим течением и полиорганными поражениями. Источником инвазии являются собаки, пораженность которых токсокарами достигает 90%, Проблема связана с высокой численностью собак при абсолютном несоблюдении правил их содержания, что приводит к загрязнению внешней среды, высокому риску инфицирования и стабильно высокой заболеваемости детей. Яйца *Toxocara canis* в желудке освобождаются от оболочки, затем личинки внедряются в слизистую тонкой кишки, в сосуды с последующей миграцией в печень, сердце, легкие, головной мозг, глаза и другие органы. Морфологически в печени, почках, миокарде, мозге образуются гранулемы, в центре которых располагаются личинки. Возможно развитие системных васкулитов. Ведущее значение в развитии проявлений болезни имеют аллергические реакции.

В Тульской области высокая распространенность токсокароза. Среди впервые обследованных в период 2001–2006 гг. (3081 человек) антитела к *Toxocara canis* выявлены у 728 пациентов (пораженность 23,6%). В то же время диагноз был установлен только у 194 из 728 (26,6%) серопозитивных пациентов, у 6,3% обследованных. Диагностика токсокароза очень сложна ввиду полиморфизма и неопределенности клинических проявлений. Своевременный диагноз и назначение специфической терапии скорее исключение, чем правило.

Клинические проявления токсокароза у детей имеют свои особенности, более затрудняющие диагноз. Неопределенность анамнеза, жалоб и стадийности клинической картины, которая маскируется симптомами общей интоксикации, вынуждают прибегать к многочисленным лабораторным исследованиям, консультациям специалистов различного профиля. Клинические проявления инвазии часто маскируются сопутствующими заболеваниями или обострением предшествующих. Признаки поражения печени приводят таких пациентов в отделение гепатитов. Интерпретация данных лабораторного обследования ребенка должна быть осторожной. Объективными причинами ложноположительных или ложноотрицательных результатов серологических исследований могут быть возрастные и индивидуальные особенности иммунологического статуса [1–5].

Цель работы – определение алгоритма диагностики токсокароза в повседневной практике педиатра.

Не решена проблема терапии токсокароза у детей, не разработаны схемы, учитывающие терапевтическую эффективность противогельминтного действия, переносимость и нежелательные эффекты различных препаратов и их сочетаний. Не определен комплекс патогенетической терапии, учитывающий особенности возраста, выраженность органных поражений и аллергических реакций, иммунного ответа ребенка.

Исходя из требований повседневной клинической практики по диагностике и лечению токсокароза у детей, поставлены задачи: определить алгоритм клинико-лабораторной диагностики; с этой целью: оценить факторы риска заболевания; изучить и систематизировать клинические варианты; изучить характер и степень поражения печени при токсокарозе; оценить диагностическую значимость иммунологических реакций у больных с различными органными поражениями. А также изучить клиническую эффективность и побочные эффекты антигельминтных препаратов «Мебендазол» и «Альбендазол»; определить оптимальную схему терапии в зависимости от тяжести клинических проявлений, возраста, иммунного статуса ребенка; в процессе длительного динамического наблюдения за пациентами определить прогноз заболевания.

Объем и методы исследования. В период с 2000 по 2007 год под наблюдение Тульского детского гепатологического центра поступил 181 ребенок в возрасте от 1 год 11 месяцев до 16 лет с диагнозом направившего учреждения «токсокароз?». Поводом для направления на стационарное обследование служили характерные симптомы болезни или их сочетания. У 165 (91,2%) детей была эозинофилия, у 131 (72,4%) – абдоминальный синдром, чаще сопровождавшийся увеличением размеров печени, у 105 (58 %) – постоянно рецидивирующий легочной синдром, у 36 (19,9%) – поражение кожных покровов. В результате клинико-лабораторного обследования диагноз подтвержден нами у 133 детей. 48 детей составили группу сравнения.

Методы исследования. В рамках сплошного скринингового обследования у всех детей с предварительным диагнозом «токсокароз?» изучался эпидемиологический анамнез, проводилось комплексное обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Этиологическое подтверждение предусматривало обнаружение в сыворотке крови антител к токсокарам методом ИФА. Использовалась тест-система Тиаскар-стрип («Вектор-БЕСТ», Новосибирск). Оценивали биохимические показатели крови: общего билирубина и его фракций, общего белка, белкового спектра, активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ряда иных показателей. Иммунный статус больных изучали в тестах клеточного и гуморального иммунитета. УЗИ органов брюшной полости и допплерографию сосудов печени и селезенки проводили на аппаратах «Алока-630» (Япония) и «Лоджик-7» фирмы «Дженерал Электрик» с конвексным датчиком, имеющим частоты 5,0-6,0 МГц. Рентгенологическое обследование вели на аппарате мощностью 50 кВт, КРД-СМ 50/125-1 «Спектр Ап» В рамках дифференциально-диагностического поиска назначали дополнительные анализы, включая реакции RW и микрореакции с кардиолипидным антигеном, маркеры вирусов гепатитов anti-HCV и HBs Ag, anti-HIV. При необходимости спектр исследований расширяли по клиническим показаниям (исключение паразитозов, вирусных и бактериальных инфекций).

Статистическую обработку результатов вели по критерию Стьюдента по программе Microsoft Statistica, Statson, версия 6.0, с расчетами средней и ошибки средней (M+m), критерия Пирсона и др. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования. Дети с токсокарозом проживали в городе Туле – 89 человек (67%), в районных центрах и в сельской местности Тульской области – 44 (33%). У всех детей в сыворотке крови выявлены антитела к токсокарам: в титре 1:800 и более у 132, 1:400 - только у одного. Среди больных преобладали мальчики – 85 (64%), девочек было 48 (36%) . Возрастной состав детей от 1 года 11 месяцев до 16 лет (табл. 1).

Таблица 1

Половозрастная характеристика больных токсокарозом

Возраст	Девочки (n =48)	Мальчики (n=85)	Число больных 133
1-3 года	13	13	26
4-6 лет	13	26	39
7-9 лет	5	25	30
10-12 лет	10	16	26
13-15 лет	7	5	12

Среди больных высока доля детей младшего возраста от 1 до 3 лет составили 19,5%, от 1 до 6 лет – 48,9 %. С 4 лет статистически достоверно преобладание среди больных мальчиков ($p<0,001$) (табл. 2). В эпидемиологическом анамнезе 105 из 133 (79%) детей были верифицированы сведения о геофагии и наличии в доме собаки, причем факторов риска инфицирования у мальчиков достоверно больше ($p<0,007$).

Клиническая характеристика. Глазная форма обнаружена офтальмологом у одного ребенка, смешанная форма (поражение глаз с инвазией внутренних органов) верифицирована у 5. Висцеральная форма токсокароза диагностирована у 127 (95,5%) детей. У больных были выражены различные клинические проявления и/или их сочетания: бронхолегочный синдром, поражение печени, рецидивирующая лихорадка, аллергический дерматит, лимфоаденопатия, астено-вегетативный синдром и др. (табл. 3). У 50 из них (39,4%) определяющим был бронхолегочной синдром, у 61 (48,0%) – поражение печени, у 16 (12,6%) – прочее. Поражение бронхолёгочной системы диагностировано у 50 (39%) детей. Среди них 14 (28%) девочек, 36 (72%) мальчиков. Бронхиальная астма диагностирована у 9 (18%)мальчиков, у одной (2%) девочки. Показатель титра антител к токсокарам в ИФА у детей с преимущественным поражением бронхолегочной системы составил от 1:800 до 25 600. Чаще встречался показатель 1:800 –у 21 (42%) ребенка, титр 1:1600 – у 13 (26%), 1:3200 – у 7 (14%), 1:6400 – у 5 (10%), 1:12800 – у 2 (4%), 1:25600 – у 2 (4%). Брон-

* Детский гепатологический центр. ДГБ № 3, Тула

холегочной синдром подтверждался рентгенологическим исследованием: у 13 (26%) больных – картина бронхолегочной инфильтрации, у 12 (24%) – эозинофильные инфильтраты, у 25 (50%) – усиление легочного рисунка. Бронхолегочный синдром у 27 (54%) детей сопровождался субфебрильной температурой, у 14 (28%) – гепатомегалией, у 6 (12%) – дерматитом, У 41 (82%) выявлена эозинофилия, у 4 (8%) – лейкоцитоз, у 6 (2%) – анемия.

Таблица 2

Эпидемиологический анамнез детей в зависимости от пола, возраста и способа заражения

	Девочки n=38			Мальчики n=67		
Возраст	Геофагия	Наличие собаки	Геофагия, Наличие собаки	Геофагия	Наличие собаки	Геофагия, Наличие собаки
1-3 года n=23 (21,9%)	4	0	8	5	1	5
4-6 лет n=35 (23,3%)	2	4	7	10	5	7
7-9 лет n=22 (20,9%)	1	2	1	6	11	1
10-12 лет n=19 (18,1%)	1	4	1	2	6	5
13-16 лет n=6 (5,7%)	1	2	0	0	2	1

Таблица 3

Частота клинических и лабораторных признаков у детей с подтвержденной висцеральной формой токсокароза

Признаки	Количество абс %
Бронхолегочный синдром	50 38,5
Гепатомегалия и/или повышие АЛТ.АСТ	61 45,9
Лимфаденопатия	30 24,0
Рецидивирующая лихорадка	42 33,0
Кожные проявления	37 29,0
Анемия	19 15,0
Лейкоцитоз	23 18,0
Эозинофилия периферической крови	105 83,0

Поражение печени отмечено у 61 больного токсокарозом (45,9%), в том числе у 35 (57%) мальчиков и 26 (43%) девочек. Среди больных этой группы частые эпизоды болей в животе отмечались у 28 (46%) детей, субфебрилитет у 25 (41%), лимфоаденопатия у 11 (18%), Гепатомегалия пальпаторно и эхографически диагностирована у 43 (70%) из них. В этой группе детей констатировано повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ до 2 норм у 18 (30%), повышение активности щелочной фосфатазы у 58 (95%), диспротеинемия за счет повышения χ-фракции глобулинов – у 52 (85%). Изменения периферической крови отмечены у 46 (75,4%): анемия – у 5 (8%), лейкоцитоз – у 4 (6,6%), эозинофилия – у 41 (67,2%), анемия и лейкоцитоз – у 2 (3,2%),. повышение СОЭ – у 11 (18%). Титр антител к токсокарам у больных с признаками поражения печени составил от 1:800 до 1: 25 600 (табл. 4). У 21 больного (34,4%) титр составил 1:800. У 40 (65,6%) определен высокий уровень специфических антител - от 1: 1600 до 1: 25 000, максимально высокие титры (1: 25 600) – почти у 10% детей (у 6 из 61).

Таблица 4

Титры антител у детей с поражением печени (n = 61)

Титр АТ в ИФА	Девочки	Мальчики	Всего %
1:800	8	13	21 34,4
1:1600	4	10	14 23,0
1:3200	2	6	8 13,1
1:6400	5	3	8 13,1
1:12 800	4	0	4 6,6
1:25 600	3	3	6 9,8

Эхографически у 35 из 61 (57%) обследованных по поводу увеличения печени подчеркнут сосудистый рисунок, у 10 (16%) выражена мелкозернистость структуры паренхимы, у 8 (13%) нарушено соотношение долей. Рост размеров селезенки отмечен у 10 (16%) обследованных. При дуплексном сканировании сосудов печени и селезенки отмечали ускорение кровотока и умеренное расширение воротной вены, рост объемного кровотока по печеночной и воротной венам, печеночной и селезеночной артериям, у 7 (14%) лиц выявлен 3-фазный тип кровотока, у 11 (18%) – периваскулярная инфильтрация сосудов.

Клиническая эффективность антигельминтных препаратов. После постановки диагноза «токсокароз» лечение велось в стационаре детского гепатологического центра в блоке для детей с паразитарными заболеваниями, с обеспечением регулярного наблюдения и повторных плановых госпитализаций. Эффективность терапии оценивали на основании клинических признаков, нормализации содержания эозинофилов, снижения титров (до 1:400 и ниже) или элиминации антител к токсокарам. В истории болезни и в карте индивидуального наблюдения больного регистрировались все побочные эффекты препаратов, проводилась их оценка и при необходимости модификация схемы лечения. Мы сравнивали эффективность вариантов базисной терапии с использованием в качестве ларвицидных средств *альбендазола* и *мебендазола* (табл.5). *Альбендазол* назначали в суточной дозе 10 мг/кг массы тела в два приема в течение 10 дней, *мебендазол* в суточной дозе 5-10 мг/кг массы тела в течение 10 дней. По показаниям проводили повторные курсы терапии, корригировали патогенетичскую терапию.

Альбендазол получали 72 ребенка. До лечения титры антител составляли от 1:1 600 до 1:25 600. Положительный результат после первого курса терапии отмечен у 60 (83,3%) человек. Это подтверждено клиническими данными, снижением титра антител в 2-3 раза, снижением количества эозинофилов в среднем в 1,5 раза. У 12 человек (16,7%) снижения титров не отмечено, но уменьшилось в 2 раза процентное содержание эозинофилов. После второго курса (60 человек) у всех больных наступило дальнейшее снижение титра антител, у 24 (40%) из них антитела не обнаружены (исходный титр от 1:1 600 до 3 200), констатировано выздоровление. У 36 лиц (60%) нормализовалось содержание эозинофилов. Третий курс лечения получили 36 (50%) человек (первоначальный титр антител от 1: 3200 до 25600). После лечения у 30 (83,3%) из них наступило выздоровление, антитела не обнаружены. При приеме *альбендазола* побочного действия нет, переносимость хорошая.

*Вермок*с получали 33 ребенка. До лечения титры антител составляли от 1:800 до 1: 1 600. После первого курса лечения положительный результат, в том числе снижение титра антител и процентного содержания эозинофилов, отмечен у 21 (63,6%) больных. У 12 (36,4%) человек снижения титров антител не было. После второго курса лечения *вермоксом* (15 пациентов) у 9 (60%) зафиксировано дальнейшее снижение титров антител. Третий курс получили 9 (27,3%) детей. После лечения у трех детей антитела не обнаружены (исходный титр 1:800), у 6 титр антител оставались прежними: от 1:800 до 1: 1600.

После завершения 1-го курса лечения *альбендазолом* и *мебендазолом* выздоровление не наступило ни у кого. После завершения 2-го (и при необходимости 3-го) курса клиническое выздоровление с элиминаций специфических антител констатировано у 90% получавших альбендазол и у 12,5% – мебендазол. Более высокая эффективность альбендазола статистически достоверна ($p<0,007$). Во время лечения вермоксом у 6 (18,2%) больных имелось побочное действие: тошнота, снижение аппетита, субиктеричность кожи и склер, повышение общего билирубина до 2 норм за счет непрямой фракции. С учетом показаний пациенты получали различные варианты комплексной терапии, включающей гепатопротекторы (урсофальк, гепабене), ферменты (фестал, панкреатин, креон), с учетом рекомендаций аллерголога – иммунокорригирующие (полиоксидоний, ликопид) и антигистаминные препараты (супрастин, зиртек) с выраженным клиническим эффектом.

Выводы. Диагноз токсокароза требует тщательной оценки анамнеза, клинических и лабораторных данных, консультативной помощи педиатров смежных специальностей. Висцеральная форма токсокароза диагностирована нами у 127 детей. Подтверждением диагноза служило обнаружение в динамике специфических антител в диагностических титрах(от 1: 800 до 1: 25 600). В эпидемиологическом анамнезе у 105 из 133 (79%) детей отмечен пикацизм в виде геофагии и/или в доме находилась собака, факторов риска инфицирования у мальчиков достоверно больше ($p<0,007$). У 50 (39,4 %) больных висцеральным токсокарозом определяющим был бронхолегочной синдром, у 61 (48,0%) – поражение печени, у остальных 16 (12,6%) – различные клиниче-

ские проявления и/или их сочетания (аллергический дерматит, лимфоаденопатия, астено-вегетативный синдром, стойкий субфебрилитет и другие). У больных с бронхолегочным синдромом при первичном исследовании титра к токсокарам чаще встречался показатель 1:800. Титр антител к токсокарам у больных с признаками поражения печени составил от 1:800 до 1: 25 600 (табл. 4). Чем выше титр антител к токсокарам, тем чаще преобладают поражение печени и абдоминальные боли**,** при более низких титрах специфических антител доминирует поражение бронхолегочной системы. Поражение печени при токсокарозе документируется у 46% больных, соответствует давности и степени тяжести заболевания и может характеризоваться признаками диссеминированного эозинофильного гранулематоза, токсического гепатита, постнекротического фиброза. В схему терапии показано включение препаратов, корригирующих иммунитет (ликопид, полиоксидоний), по показаниям – гепатотропных средств, антигистаминных препаратов

Литература

1.*Бабаченко И.В. и др.* // Педиатрия.– 2002.– Т.22.– С41–43.
2.*Лысенко А.Я. и др.* Токсокароз М.,2002.– С.23–28.
3.*Лысенко А.Я. и др.* Клиническая паразитология.– Женева: ВОЗ, 2002.– 734 с.
4.*Московская И.А.*// Болезни печени у детей.– Тула, 2007.– 509 с.
5. *Мельникова Л.И.*// Мат-лы 1-ой межд. юбил. конф.– Томск, 2001.– С 51–53.

УДК 618.2/.3; 616.36-002

ДИНАМИКА КОНЦЕНРАЦИИ АНТИТЕЛ К СТРУКТУРНЫМ И НЕСТРУКТУРНЫМ БЕЛКАМ HCV У ДЕТЕЙ С УГРОЗОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А. МОСКОВСКАЯ, В.А. НАУМОВА, В.Н. НЕРОНОВ, В.Н. ГРАЖЕВСКИЙ, Г.Е. ХОЛОДНЯК, С.И. ВИННИКОВА, Н.В. РЫБАКОВА, О.И. САВКИНА, И. В. МАКСИМОВА*

Этиологическая диагностика вирусного гепатита С основана на обнаружении в сыворотке крови специфических маркеров вируса гепатита С: антител anti-HCV и маркера репликации – вирусной рибонуклеиновой кислоты RNA HCV. С целью обнаружения антител, образующихся в ответ на переданную новорожденному и реализованную инфекцию, мы определяли в динамике концентрацию anti-HCV IgG к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С. Структурный core белок формирует *нуклеокапсид* вируса. Неструктурные белки NS 3-5 ответственны за репликацию вируса. На появление этих белков иммунная система отвечает синтезом специфических антител anti-HCV IgG core и anti-HCV IgG NS 3-5. Серологическими методами дифференцировать «материнские» и «собственные» антитела младенца, которые синтезируются именно его иммунной системой в ответ на вертикальную инфекцию, невозможно. На фоне элиминации материнских антител при реализации врожденной инфекции ребенок формирует свои антитела, концентрация которых нарастает, что может служить признаком инфицированности и необходимости экстренной противовирусной терапии.

Оценка динамики велась по индивидуальным и по средним значениям показателей. Учитывая отличие распределения от нормального, центральные тенденции показателей представляли в виде медиан, в качестве меры изменчивости (рассеивания) использовали квартили (Q25, Q75) и размахи (min, max). Показатели рассматривали сгруппированными по месячным или 3-месячным возрастным периодам. Примерно до возраста 9 месяцев у детей в среднем показатели уменьшаются, а затем растут. Для выявления причин этого всех детей разделили на 3 группы в зависимости от исхода: 1 – «здоровые» (дети с элиминацией специфических антител в возрасте до 18 месяцев); 2 – «латентные» (транзиторная виремия с минимальными клиническими проявлениями и исходом в выздоровление и острый гепатит С с исходом в выздоровление); 3 – «хроники» (исход в хронический гепатит С). Медианы, квартили и размахи показателей детей в трехмесячных периодах: В 1 группе (без перинатального инфицирования HCV) – снижение показателей до референсных к возрасту 10 месяцев. В 3 группе (ХГС): спад показателей в первые 4 месяца (за счет элиминации материнских антител), затем рост до исходных уровней с колебаниями в пределах высоких значений.

Анализ зависимости центральных тенденций (медиан и средних) и индивидуальных значений показателей от возраста детей показал, что в общем виде эта зависимость у детей в группах 1 и 2 может быть представлена в виде схематизированной кривой, состоящей из трех участков (рис.).

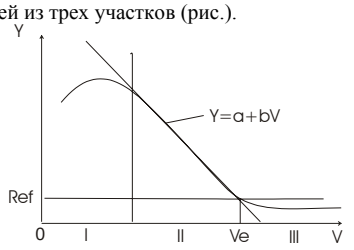


Рис. Анализ зависимости индивидуальных значений показателей от возраста детей

Участок I кривой нелинейный, иногда происходит некоторое увеличение показателя до максимального значения. Продолжительность первого участка обычно составляет 2-3 месяца после рождения ребенка. На участке II происходит систематическое уменьшение показателя до значения, близкого к норме. Анализ многочисленных графиков показал, что на этом участке зависимость показателя от возраста может быть аппроксимирована прямой, пересекающей горизонтальную линию референсного значения (предельного значения нормы) в точке с абсциссой, которую назвали условным возрастом элиминации показателя Ve. Границей II участка зависимости показателя от возраста может быть значение 8–12 месяцев. На участке III кривая плавно изменяется, асимптотически приближаясь к постоянному значению для здоровых и выздоравливающих детей – к норме.

В группе 3 явно выраженных перечисленных участков зависимости показателя от возраста нет. Показатели снижаются, но медленнее, чем у детей 1 и 2 групп. У ряда детей вместо уменьшения уровня показателя наблюдается их увеличение, по крайней мере, в пределах периода обследований этих детей. Для оценки условного возраста элиминации показателя каждого ребенка, по данным результатов обследований этого ребенка, методом наименьших квадратов построили уравнения регрессии. В результате получили массивы значений условного возраста элиминации как случайной величины. Другим вариантом оценки возраста элиминации у детей разных групп может быть построение уравнения регрессии по значениям исследуемого показателя у всех детей этих групп. Такие уравнения регрессии используют больший объем информации, так как для их построения используются и те результаты обследования детей, по которым невозможно было построить идивидуальные уравнения регрессии (мало данных).

В группах детей 1 и 2 выделены возрастные интервалы, в пределах которых принималось линейным изменение значений показателей core и NS в среднем и определялись оценки коэффициентов уравнений регрессии. По установленным оценкам коэффициентов регрессии вычисляли условный возраст элиминации:

$$Ve = \frac{Ref - a}{b},$$

где Ref (Ref_core и Ref_NS) – референсные значения для core и NS (= 1). Уравнения регрессии и ожидаемый срок элиминации по средним значениям демонстрируют статистически достоверную разницу в динамике anti-HCV IgG core и anti HCV IgG NS 3-5 (7 месяцев – для здоровых, 11 месяцев – для детей с транзиторной виремией, >31 месяца – при исходе в хронический гепатит С.

Выводы. У детей 1 и 2 групп средние значения показателей концентрации anti-HCV IgG core NS с возрастом уменьшаются до референсных значений (<1,0 о.е.) У детей 3 группы в первые месяцы жизни также отмечено уменьшение средних значений показателей, но с возраста 6-8 месяцев эти значения увеличиваются, затем периодически снижаются, но не достигают референсных значений и периодически вновь повышаются. Отличие переменной anti- HCV Ig NS 3-5 в группах 1 и 2 статистически значимо, что подтверждает правомерность установления диагноза и назначения терапии при минимальных клинико-лабораторных проявлениях инфекции для предупреждения исхо-

* Центр детской гепатологии (Детская горбольница № 3), Лаборатория диагностики вирусных гепатитов и ВИЧ (ГБ № 10), ТулГУ

да в ХГС. При оценке тех же показателей по общим уравнениям получены аналогичные результаты. Динамика показателя концентрации специфических антител к не- и структурным белкам HCV может служить подтверждением реализации перинатальной инфекции и назначения противовирусной терапии.

УДК 616-084; 616.36-002

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Г.Е.ХОЛОДНЯК, В.П.ВАСИЛЬЕВ, Ч.С.ПАВЛОВ, Р.С.ТРИФОНОВА, Л.А.УЛЬЯНОВА, В.А. КИРДЕЕВА, Ю.Ю.КУЗЬКО*

Предложен опыт организации и работы кабинета профилактики врожденных вирусных гепатитов в составе гастроэнтерологического центра. Проанализировано прогностическое значение для вертикальной трансмиссии различных маркеров вирусов гепатитов В, D (дельта), С. Установление диагноза определяло тактику ведения беременной с выявленными в скрининге HBsAg и/или anti-HCV, ведения и вскармливания новорожденного. В программе профилактики перинатального инфицирования младенцев в плане подготовки к планируемой беременности женщинам, больным хроническими вирусными гепатитами, рекомендуется комплексная противовирусная терапия. Перинатальная передача вируса гепатита В(HBV) и гепатита С (HCV) ребенку может происходить внутриутробно, во время родов или в постнатальный период [1]. Если инфицирование женщины вирусом гепатита В наступает в третьем триместре беременности, риск заболевания новорожденного может достигать 25-67 % [2]. Важное прогностическое значение имеет обнаружение HBe Ag. У детей, рожденных женщинами, у которых обнаружены одновременно HBs Ag и HBe Ag, документировано формирование персистирующей HBs-антигенемиии в 100%, у рожденных женщинами с HBsAg и anti-HBe, в 10% случаев [3]. Принципиальные различия в исходах инфицирования HBV новорожденных в зависимости от обнаружения у матери HBe Ag или anti-HBe дают основание считать их определение достоверным критерием прогноза.

При вирусном гепатите С установленными можно считать факторы риска вертикальной трансмиссии HCV: обнаружение у беременной женщины RNA HCV, высокая вирусная нагрузка [4], генотип 1. В городе Туле эпидемиологическая ситуация по гепатитам В и С у рожениц остается напряженной. У женщин, родивших младенцев с 1999 года по 2006 год, HBs-антигенемия учтена в 345 случаях. Реализация перинатальной HBV-инфекции зарегистрирована за этот период у 5 детей. Тяжесть прогноза при врожденном гепатите В, угроза развития тяжелой клинической формы острого или хронического гепатита, возможность антенатального инфицирования и неэффективность иммунопрофилактики, требуют организации помощи женщинам с маркерами HBV для подготовки к беременности и родам.

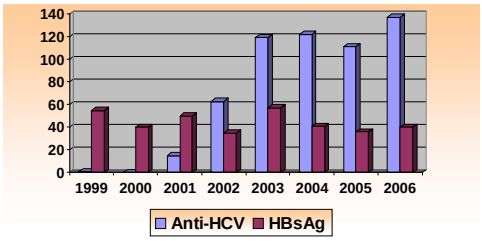


Рис. Результаты первичного скрининга на анти-HCV и HBsAg женщин, родивших младенцев в 1999–2006 гг. (абсолютные цифры)

Перинатальный механизм инфицирования приобретает значение и при HCV-инфекции. Интенсивность эпидемического процесса в период 1997–2002 гг. определялась возрастной группой 15–30 лет, в основном подростками, пострадавшими от применения наркотических средств. С 2001 года из их числа увеличивается количество женщин, родивших младенцев на фоне HCV-инфекции, чаще впервые выявленной во время скрининга беременной, по 2006 год учтено 574 случая.

В связи со стабильно высоким уровнем инфицированности беременных вирусами гепатитов В и С и риском их вертикальной трансмиссии новорожденным актуальность проблемы становится все более значимой. Управлением здравоохранения города Тулы утверждены мероприятия по профилактике перинатальных гепатитов. В соответствии с приказом «О мерах по совершенствованию работы городского гастроэнтерологического центра горбольницы № 7» утверждена новая штатно-организационная структура центра – кабинет профилактики перинатальных (врожденных) гепатитов (КППГ). В штатное расписание введены должности врача-инфекциониста и медицинской сестры кабинета профилактики врожденных гепатитов. Инфекционист-гепатолог кабинета прошла специальную подготовку. В КППГ подлежат направлению женщины фертильного возраста с маркерами вирусных гепатитов. При необходимости использования специальных методик (определение репликативной активности вирусов, вирусной нагрузки, генотипа и других) материал забирается и в течение трех-четырех часов на основании действующего договора доставляется коммерческим медицинским центром в Центр молекулярной диагностики ЦНИИЭ МЗ РФ (Москва).

На кабинет возложено решение следующих задач: консультативный прием беременных по направлению врачей ЛПУ Тулы; оказание консультативной помощи в стационарах (по заявке инфекционных отделений, отделений патологии беременных и других); подготовка женщин с положительными маркерами вирусов гепатитов к планируемой беременности (в том числе проведение противовирусной терапии с целью снижения/подавления репликативной активности вируса); профилактическая и организационно-методическая работа; ведение учетно-отчетной документации. Приказом Управления здравоохранения определен порядок направления в стационары нуждающихся в госпитализации женщин. Обеспечена преемственность в работе кабинета профилактики врожденных вирусных гепатитов, учреждений службы родовспоможения, детского гепатологического центра, детских поликлиник.

Одна из задач кабинета – установление диагноза у женщин, направленных по поводу обнаружения маркеров вирусов гепатитов. С этой целью собирается эпидемиологический анамнез, оцениваются клинические анализы, активность АЛТ и АСТ. В случае обнаружения HBs Ag определяются также DNA HBV, HBe Ag, anti-HBe, в случаях положительных anti-HCV исследуется RNA HCV и генотип. По показаниям проводится УЗИ печени и селезенки, дуплексное сканирование. После обследования (при постановке на учет и на 30 неделе беременности) инфекционистом-гепатологом кабинета выдается диагностическое заключение с рекомендациями по тактике ведения беременной, ведения и вскармливания новорожденного. В 2003-2006 гг. под нашим наблюдением находилась 351 беременная с маркерами вируса гепатита С, у 223 из них антитела anti-HCV выявлены впервые в скрининге во время беременности. Маркер репликации вируса RNA HCV обнаружен у 156 (45%) лиц. У 5 женщин (1,4%) наряду с маркерами гепатита С выявлены и маркеры HBV. Коинфекция (HCV и HIV) учтена у 37 (10,5%), положительная реакция Вассермана – у 15 (4,3%), туберкулез – у 2 (0,6%) женщин. На прием психотропных препаратов указала 41 (11,7%) женщина. У 15 (4,3%) женщин хроническим гепатитом С болен супруг. Отсутствовала связь с HCV-инфекции с такими осложнениями, как угроза прерывания беременности (96 женщин, 27,3%), водянка (49–14%), гестоз (36 – 10,2%), пиелонефрит (40–11,4%), анемия (53–15%). У 32 (9%) пациенток беременность закончилась преждевременными родами, у 37 (10,5%) были оперативные роды. Принято считать, что инфицированность вирусами гепатитов не влияет на течение и исходы беременности, не увеличивает риска самопроизвольных абортов, не ведет к учащению врожденных уродств. Однако наличие активности хронического заболевания печени, стадия (гепатит, цирроз) определяют риск возникновения осложнений течения самой беременности и неблагоприятных исходов для плода, в т.ч. трансмиссию вирусов. По данным [5], при активном хроническом вирусном гепатите, особенно на стадии цирроза печени, отмечается риск развития гестоза, недонашивания беременности, повышена перинатальная смертность.

Женщинам фертильного возраста, больным хроническим вирусным гепатитом, по показаниям до планируемой беременности должна проводиться противовирусная терапия, что поможет

* Упр-е здравоохранения, гепатологический центр ДГБ №3, ГЦСЭН,Тула, Гастроэнтерологический центр ГБ № 7,; ММА им. И.М.Сеченова

снизить риск перинатального инфицирования младенца. Во время лечения и в течение 6 месяцев после противовирусной терапии женщина должна соблюдать правила контрацепции.

Приводим примеры из нашей практики, говорящие об эффективности терапии хронического вирусного гепатита С до запланированной беременности в программе профилактики перинатального инфицирования младенцев.

Юлия поступила в детский гепатологический центр в возрасте 16,5 лет по поводу обнаружения антител к вирусному гепатиту С, повышения активности АЛТ и АСТ. В анамнезе: около 4 лет назад перенесла гепатит неуточненной этиологии. При поступлении состояние средней тяжести. Жалобы на повышенную утомляемость, периодические боли в правом подреберье. Склеры субиктеричны. Печень из-под реберного края выступает на 2-3-2 см плотновата, чувствительна при пальпации. Селезенка у реберного края.

Результаты обследования. Активность АЛТ и АСТ по величине более 4 норм, anti-HCV положительные, RNA HCV обнаружена, генотип 3а. Маркеров вирусов гепатита В, HIV нет. УЗИ печени: размеры увеличены, эхоплотность умеренно повышена, гистоплотность паренхимы 21 ед., нижний правый угол закруглен. V. portae – 0,8 см. Больная направлена в Клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х.Василенко ММА им. И.М.Сеченова, где проведена пункционная биопсия печени. Индекс гистологической активности равен 10 баллов по Knodell. После обследования назначена противовирусная терапия: реаферон-ЕС по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, рибавирин ежедневно. Через месяц нормализовались печеночные ферменты, через 3 месяца RNA HCV отсутствует. Через год после терапии наступила беременность. На 5 и 30 неделях беременности anti-HCV положительны, RNA HCV не обнаружена, показатели АЛТ и АСТ в пределах нормы. Беременность закончилась самопроизвольными родами. Родилась девочка с массой 3 250,0 г. Учитывая, что у мамы отсутствует RNA HCV, рекомендовано грудное вскармливание.

В возрасте 1 месяца ребенок и мать обследованы в детском гепатологическом центре, одновременно научным сотрудником НИИ вирусологии РАМН Кистеневой Л.Б. исследован иммунологический статус. У матери: anti-HCV положительны, RNA HCV не обнаружена, активность АЛТ и АСТ в норме; при иммунологическом исследовании показатели Т-лимфоцитов, Т-хелперов, CD-8 клеток, ИРИ, CD-54 – в норме, апоптоз CD-95 умеренно повышен. Длительность наблюдения за матерью после противовирусной терапии 3 года. На протяжении этого периода anti- HCV IgG core, NS положительны в низкой концентрации, маркер репликации вируса не обнаруживается, активность АЛТ и АСТ в норме, иммунологический статус без особенностей. Констатирован стойкий вирусологический ответ на лечение.

У ребенка в возрасте 1, 3 и 6 месяцев биохимические пробы в пределах возрастной нормы, anti-HCV положительны, RNA HCV не обнаружена; при иммунологическом исследовании в 1 и 3 месяца отмечено незначительное повышение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, в 9 месяцев – возрастная норма. УЗИ печени и селезенки без особенностей. Элиминация anti- HCV констатирована в 9 месяцев. При динамическом наблюдении в возрасте 3 лет девочка остается здоровой. Таким образом, адекватная комплексная противовирусной терапия женщины обеспечила профилактику врожденной инфекции вируса гепатита С у ребенка.

Ольга 28 лет, медработник, обследована в детском гепатологическом центре вместе с новорожденной дочерью.. Впервые антитела к вирусу гепатита С обнаружены у женщины до наступления настоящей беременности, однако инфекционистом она не наблюдалась, противовирусную терапию не получала. Девочку приложили к груди в родильном зале, грудное вскармливание получала в течение трех недель.

Результаты обследования матери: активность АЛТ повышена до 5 норм, АСТ до 2 норм; anti- HCV- положительные, RNA HCV обнаружена, генотип 1 b, иммунологическое исследование – повышено содержание лимфоцитов, CD- 95, снижен показатель Т-хелперов.

Результаты обследования ребенка: активность АЛТ-5,0 ммоль/л (норма до 0,68), АСТ-1,8 ммоль/л (норма до 0,4); anti HCV- положительные, RNA HCV обнаружена, генотип 1 b; иммунологическое исследование – снижено процентное содержание общего числа лимфоцитов, Т-хелперов, индекс CD4/CD8 -0,8%, что характеризует глубокий иммунодефицит. Данные УЗИ – размеры печени увеличены, эхоплотность умеренно повышена, индекс первого сегмента изменен. Диагноз ребенка в процессе динамического наблюдения: хронический гепатит С (перинатальный), высокая активность, фаза репликации (RNA HCV) обнаружена, генотип 1 b.

Факторы, которые оказывают влияние на то, будет ли инфицирован ребенок, нуждаются в дальнейшем уточнении. В частности, сведения о роли грудного вскармливания противоречивы, обсуждаются вероятные механизмы передачи вируса, их оценка остается неопределенной. С нашей точки зрения, необходимо учитывать неоднозначность анализируемых анамнестических данных. Возможны в одном и том же случае в различных ситуациях ответы матери от «исключительно грудное вскармливание» до «ни разу не прикладывался к груди» и подобные им. Наш клинический опыт позволяет сформулировать практические рекомендации. Степень риска перинатального инфицирования новорожденного определяется фазой репликации вируса гепатита у женщины во время беременности. Риск вертикальной передачи вируса гепатита В особенно высок в случаях, когда у женщины одновременно с HBs Ag обнаруживается HBe Ag. При обнаружении anti-HCV необходимо сразу же и на 30 неделе беременности провести исследования на маркер репликации вируса гепатита С - RNA HCV. Пациенткам с хроническим гепатитом с 30 недели беременности можно рекомендовать виферон – единственный препарат интерферона, разрешенный к применению в акушерской практике. Женщинам с маркерами репликации вирусов гепатитов рекомендуется отказ от грудного вскармливания новорожденных. Учитывая, что у 7% детей, рожденных больными ХГС и инфицированных перинатально, формируется хронический гепатит, надо информировать мать о риске перинатального инфицирования и об отсутствии показаний для прерывания беременности. Все дети, рожденные женщинами с маркерами вирусов гепатитов, должны наблюдаться в детском гепатологическом центре с возраста 1-2 месяца. Активная профилактика вертикальной трансмиссии (комбинированная противовирусная терапия больной хроническим вирусным гепатитом) возможна до наступления планируемой беременности.

Литература

1.*Балаян М.С., Михайлов М.И.* Энциклопедический словарь: вирусные гепатиты.– М., 1999.– 301 с.

2.*Шехтман М.М.* // Акуш-во и гинекол.– 2000.– №4.– С 3–6.

3.*Кузин С.Н.* Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ: Автореф. дис… докт. мед. наук.– М., 1998.– 52 с.

4.*Latifa T.F.et al.*// Hepatol.– 2001.– Vol. 34, № 2.– P.223–229.

5.*Игнатова Т.М. и др.* Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения.

УДК 616.36-002

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕРТИКАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С (HCV)

И.А.МОСКОВСКАЯ*

Сформулированы факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С со стороны матери и показатели реализации перинатальной передачи у ребенка. Статистически значимы: обнаружение у матери RNA HCV (p=0,041), генотип 1 (p<0,00001). Для реализации перинатальной передачи у ребенка высоко значимы обнаружение RNA HCV (p<0,00001), генотип 1 (p<0,00000), повышение концентрации специфических антител к структурным и неструктурным белкам HCV, повышение активности АЛТ и/или АСТ

В последнее время изменились взгляды на механизмы реализации инфекций, традиционно определяемых, как «вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителей». Важная роль в заболеваемости вирусными гепатитами детей первого года жизни принадлежит вертикальной трансмиссии от матерей [1]. Перинатальная передача вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV) от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально во время ухода за новорожденным и/или грудного вскармливания [2]. На практике установление факта передачи HCV новорожденному – сложная задача. Подтверждение или исключение инфицирования ребенка определяет тактику его ведения, индивидуальный календарь прививок, прогноз. По данным обзоров мировой литературы, единого подхода к диагностике трансмиссии вируса от матери в исследованиях нет. Вертикальная трансмиссия HCV от матери ребенку констатирована в случаях персистенции anti-HCV у новорожденного по истечении 12-месячного возраста или выявлении RNA HCV, хотя бы однократно, до 18 месяцев. В ряде исследований проводилась диагностика вертикальной трансмиссии, например, определение anti-HCV у новорожденного по достижении 18-месячного возраста, детекция RNA HCV в возрасте 6 месяцев, определение RNA HCV, по крайней мере, дважды уровня аминотрансфераз или перекрестных генотипов материнских и детских штаммов. Спонтанный

* Центр детской гепатологии (Детская горбольница № 3)

клиренс вертикальной HCV-инфекции, иногда интерпретируемый как транзиторная виремия, был определен, как сероконверсия сывороточной RNA HCV, выявленной хотя бы однократно, и последующая RNA HCV-негативность, которая может сопровождаться ростом активности аминотрансфераз в период RNA HCV-позитивности и последующим исчезновением anti-HCV [3]. Результаты исследований носят ретроспективный характер и документируют частоту перинатального инфицирования.

На практике педиатр поставлен перед необходимостью ранней диагностики, определяющей терапевтические мероприятия, календарь профилактических прививок и прогноз у каждого ребенка с угрозой реализации перинатальной HCV-инфекции. Под нашим наблюдением находились дети, рожденные женщинами с маркерами HCV инфекции. Информация о детях и их матерях заносилась в электронную базу данных. При проведении статанализа в базе имелись сведения о 408 детях и 389 матерях. Статобработку данных вели в среде пакета Statistica (StatSoft, USA).

Факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С от матери и показатели реализации перинатальной передачи у ребенка сформулировали по протоколу анализа перинатального гепатита С, проведенного Department of Neonatal Medicine - Hepatitis C RPA Newborn Care Protocol Book Royal Prince Alfred Hospital [5]. Персистенция anti-HCV констатирована у всех детей. Обнаружение перинатальной передачи у ребенка оценивалось через RNA HCV, генотип, повышение активности АЛТ и/или АСТ, факторы риска вертикальной трансмиссии HCV со стороны матери – через ее RNA HCV, генотип, активность АЛТ, сопутствующие инфекции (вирусами герпеса, CMV, HIV, Lues), наркозависимость, способ родоразрешения.

Для дифференциации «материнских антител» от антител, образующихся в ответ на переданную новорожденному инфекцию, определяли в динамике концентрацию суммарных антител классов IgM и IgG к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С [4]. Кроме того, оценивали взаимосвязь *RNA HCV* и показателей АЛТ и АСТ ребенка. Большинство переменных принимают в основном бинарные значения.

В частности, переменные *RNAreb* и *RNAM* (RNA HCV ребенка и матери соответственно) принимают значения «–» – RNA отрицательная и «+» – RNA положительная; переменные *CMVM, LuesM, HIVM* (инфекции CMV, Lues, HIV у матери) значения «–» – инфекция не обнаружена, «+» - инфекция обнаружена; *Kes* – кесарево сечение («–» – не проводилось, «+» – проводилось); *NarkM* – наркозависимость матери («–» – нет, «+» – да); *ALT1M* – признак повышенной активности АЛТ у матери («0» – АЛТ ≤ 1,0 ммоль/л, «1» – АЛТ > 1). Переменная *GenM* принимает значение «g1», если у матери был обнаружен генотип 1a или генотип 1b и значение «g23», если был обнаружен генотип, но не 1a или 1b. Для оценки зависимости RNA HCV ребенка от перечисленных факторов построили таблицы сопряженности переменной *RNAreb* с переменными соответствующих факторов.

Учитывая то, что каждую дихотомическую переменную можно считать порядковой переменной, тесноту парной взаимосвязи RNA HCV ребенка с каждым из факторов риска оценили с помощью коэффициента ранговой корреляции *R* Спирмена. Результаты анализа парной сопряженности *RNAreb* с переменными факторов см. в табл. 1.

В результате анализа парной сопряженности эффекта с факторами (табл. 1) можно предположить наличие статистически значимой на уровне 0,05 взаимосвязи RNA HCV ребенка (переменная *RNAreb*) с факторами: RNA HCV мамы (*RNAM*), ее инфекцией вирусом герпеса (*GerpM*) и генотипом (*GenM*).

Влияние положительной RNA HCV у матери. Из табл. 1 следует, что в группе из 42 детей, мамы которых имели отрицательную *RNAM*, только у одного ребенка наблюдалось *RNAreb*+, что составило 2,4% (0%; 9,3%). Доверительный интервал для вероятности накрывает ноль, следовательно, оценка вероятности положительной RNA HCV у ребенка при отсутствии таковой у матери не может быть признана статистически значимой. В группе из 164 детей, у мам которых обнаружена *RNAM*+, у 31 ребенка тоже наблюдалось *RNAreb*+, что составило 18,8% (12,3%; 25,5%). Границы 95% доверительного интервала не накрывают ноль, следовательно, оценка вероятности передачи RNA HCV от матери ребенку (оценка риска вертикальной передачи RNA HCV) уже может быть признана статистически значимой по крайней мере на 5% уровне значимости.

Таблица 1

Анализ сопряженности *RNAreb* с переменными факторов риска

Переменные факторов		Число детей с *RNAreb*		Оценка вероятности *RNAreb*+			Разность оценок вероятности			*P* для критерия		Корреляция по Спирмену	
				P, %	Границы 95% ДИ *P*, %		|Δ|, %	Границы 95% ДИ Δ, %					
		+	-		*L*	*H*		*L*	*H*	Пирсона	Фишера	*R*	*p*
RNAM	+	31	133	18,9	12,3	25,5	16,5	4,2	28,9	***0,01***	***0,01***	0,184	***0,008***
	-	1	41	2,4	0	9,3							
HIVM	+	5	21	19,2	6,6	39,4	7,3	0	21,1	0,25	0,20	0,071	0,251
	-	27	209	11,4	7,0	15,9							
LuesM	+	3	10	23,1	5,0	53,8	11,4	0	29,8	0,22	0,20	0,076	0,221
	-	29	220	11,6	7,3	16,0							
GerpM	+	2	3	40,0	5,3	85,3	28,3	0	57,4	***0,05***	***0,05***	0,118	*0,056*
	-	30	227	11,7	7,4	16,0							
CMVM	+	2	4	33,3	4,3	77,7	21,6	0	48,2	0,11	0,16	0,099	0,111
	-	30	226	11,7	7,4	16,0							
ALT1M	+	15	113	11,7	5,4	18,1	0,1	0	8,8	0,98	1,00	-0,002	0,980
	-	11	82	11,8	4,2	19,4							
NarkM	+	5	34	12,8	0	25,8	0,7	0	11,9	0,90	1,00	0,008	0,901
	-	27	196	12,1	7,4	16,8							
Kes	+	1	20	4,8	0,1	23,8	8,1	0	22,8	0,28	0,48	-0,067	0,279
	-	31	210	12,9	8,2	17,5							
GenM	g23	2	20	9,1	1,1	29,2	29,4	5,4	53,3	***0,014***	***0,017***	0,315	***0,014***
	g1	15	24	38,5	20,7	56,2							

Примечание: полужирным курсивом выделены значения $p \leq 0{,}05$ и соответствующие им переменные

Высокую статистическую значимость зависимости RNA HCV у ребенка от факта обнаружения RNA HCV у его матери подтверждают следующие тесты: разность оценок рисков вертикальной передачи RNA HCV составляет 16,5% и может быть признана статистически значимой; при проверке значимости сопряженности *RNAM* и *RNAreb* по критерию Пирсона получено значение p=0,008, по точному критерию Фишера – p=0,007; коэффициент ранговой корреляции Спирмена (табл. 1) между *RNAM* и *RNAreb* составляет R=0,235, p = 0,008. По всем тестам оценка риска вертикальной передачи RNA HCV от матери ребенку статистически значима.

Влияние генотипа RNA HCV на риск вертикальной передачи. Генотип HCV исследовали у 61 матери (табл. 1). Из них у 39 (64%) определен генотип 1. RNA HCV положительна у 38% (20,7%; 56,2%) из 39 детей, родившихся у женщин с генотипом 1, и у 9% (1,1%; 29,2%) из 22 детей, рожденных женщинами с другим генотипом. Разность оценок рисков статистически значима 29,4%. Критерию Пирсона соответствует p=0,014, точному критерию Фишера p=0,017. Коэффициент Спирмена R между *RNAM* и *RNAreb* составляет 0,315, p=0,014. Вероятность вертикальной передачи ВГ при генотипе 1 у мамы статистически значимо выше по сравнению с генотипом не 1.

Влияние инфекции HIV у матери. Оценка вероятности передачи HCV ребенку составляет 19,2% при обнаружении у матери HIV и 11,4%, если инфекция HIV не обнаружена (табл. 1). Разность оценок рисков статистически не значима 29,4% (0%; 21,1%). По критерию Пирсона p = 0,25, по точному критерию Фишера p=0,20. Коэффициент Спирмена R=0,07, p=0,25. Статистически значимого прямого влияния инфекции HIV у матери на риск обнаружения RNA HCV у ребенка не установлено.

Влияние наркозависимости матери. Оценка риска передачи ребенку HCV при отсутствии наркозависимости матери составляет 12,1%. Оценка риска передачи ребенку HCV от наркозависимой матери, то риск почти не увеличивается (12,8%). По всем тестам влияние наркозависимости матери на риск трансмиссии HCV ребенку статистически не значимо ($p > 0{,}9$).

Влияние активности АЛТ >1,0 ммоль/л у матери. Риск передачи HCV ребенку почти одинаков при повышенной и нормальной активности АЛТ у матери (11,7% и 11,8% соответствен-

но). Влияние роста активности АЛТ >1 ммоль/л на риск обнаружения RNA HCV у ребенка незначимо по всем тестам ($p > 0,980$).

Влияние факторов с учетом их взаимосвязанности на риск вертикальной передачи HCV. Тесноту и значимость взаимозависимости переменных факторов риска в общей совокупности и в группах детей с RNAreb+ и RNAreb- попарно оценили с помощью коэффициента R Спирмена. Объем выборки n составлял 249–407 пар значений факторов. Переменная RNAM статистически значимо взаимосвязана с переменными ALT1M ($R = 0,451$, $p < 0,00001$), GenM ($R = 0,306$, $p < 0,0001$) и HIV ($R = 0,125$, $p = 0,046$). Наркозависимость NarkM матери статистически значимо взаимосвязана с инфекцией вирусами HIVM ($R = 0,474$, $p < 0,0001$), LuesM ($R = 0,256$, $p < 0,0001$). Инфицированность матерей вирусом иммунодефицита HIVM взаимосвязана с инфекцией LuesM ($R = 0,244$, $p < 0,0001$). Подтверждена взаимосвязь между сопутствующими инфекциями GerpM и CMVM ($R = 0,454$, $p < 0,0001$). Установленные взаимосвязи факторов учтены при их включении в модель, описывающую зависимость эффекта RNAreb от факторов.

Для оценки степени комплексного влияния перечисленных факторов с учетом их взаимозависимости на *RNAreb* воспользовались методом дискриминантного анализа. В результате дискриминантного анализа установлено, что с учетом взаимозависимости факторов наибольшее влияние на *RNAreb* оказывают: *RNAM* (p=0,042), *GerpM* (p=0,003), *HIVM* (p=0,048). В меньшей степени *RNAreb* объясняется факторами *LuesM* (p=0,156), *Kes* (p=0,119), *ALT1M* (p=0,159). Остальные переменные не включены в модель из-за их слабой взаимосвязи с *RNAreb* и/или тесной взаимосвязи с др. факторами, уже включенными в модель.

Таблица 2

Результаты пробной классификации детей по модели

Кол. детей с RNAreb	по модели		Число совпадений
из наблюдений	+	-	
-	3	164	98,2%
+	6	20	23,1%
Всего	9	184	88,1%

Тестирование полученной модели по выборке (табл. 2) показало, что прогнозируемый исход *RNAreb* совпадает с фактическими значениями в ~88,1% случаев. Вероятность реализации перинатальной HCV инфекции оценена у 408 детей.

Таблица 3

Возраст детей при первом обследовании

Возраст *Vzm*, мес.	Число детей	Процент.детей
0<=Vzm<3	230	56,37
3<=Vzm<6	113	27,70
6<=Vzm<9	39	9,56
9<=Vzm<12	7	1,72
12<=Vzm<15	6	1,47
15<=Vzm<18	4	0,98
18<=Vzm	9	2,21
Всего	408	100,00

Впервые обследовано в возрасте до 3 месяцев 230 (56,37%) детей, в первом полугодии – 343 ребенка (84%). Исследования маркеров HCV, биохимические анализы проводили в динамике по показаниям, как правило, 1 раз в 3 месяца. Методом ПЦР RNA HCV и генотип исследовали в Центре молекулярной диагностики ЦНИИЭ МЗ РФ. В возрасте до 3 месяцев обследовано 24% детей, из них у 13% RNA HCV обнаружена. В возрасте 3-6 месяцев обследовано 30% детей, процент положительных результатов 11, в возрасте ≥18 месяцев процент положительных результатов 44.

Отношение количества исследований с *RNAreb+* и *RNAreb-* в возрастных периодах 0<= *Vzm*<6 и 6<=*Vzm*<12 мес. отличается статистически значимо (p<0,001). В более старшем возрасте (12<=*Vzm*<18 мес. и старше) отличие этой пропорции статистически не значимо (p<0,452). Инфекционный процесс при вертикальной трансмиссии HCV формируется у ребенка в течение первого полугодия, хронический гепатит с преобладанием фазы репликации HCV формируется в возрасте до 1 года.

Корреляция показателей АЛТ и АСТ у детей. Показатели активности АЛТ и АСТ имели несимметричное распределение, отличающееся от нормального. Поэтому значения показателей прологарифмировали, что приблизило распределения к нормальному закону. Коэффициент корреляции между АЛТ *log* и АСТ *log* равен 0,85 при n=1264. Коэффициент корреляции статистически высоко значим (p<0,0001). Синдром цитолиза выявляется при превышении возрастных значений для АЛТ и АСТ.

Таблица 4

Количество исследований RNAreb в возрастных периодах

Возраст, мес.	*RNAreb-*			*RNAreb +*			Всего *RNAreb*	
	Абс.	% по строке	% по столбцу	Абс.	% по строке	% по столбцу	Абс.	% по столбцу
До 3	102	90,27	26,49	11	9,73	12,94	113	24,04
От 3 до 6	125	89,29	32,47	15	10,71	17,65	140	29,79
От 6 до 9	67	88,16	17,40	9	11,84	10,59	76	16,17
От 9 до 12	38	86,36	9,87	6	13,64	7,06	44	9,36
От 12 до 15	18	75,00	4,68	6	25,00	7,06	24	5,11
От 12 до 18	7	63,64	1,82	4	36,36	4,71	11	2,34
18 и более	28	45,16	7,27	34	54,84	40,00	62	13,19
Всего	385	81,91	100,00	85	18,09	100,00	470	100,00

Взаимосвязь активности АЛТ и АСТ у ребенка с обнаружением RNA HCV. Приняв за референсные значения активности АЛТ и АСТ соответственно 1,1 и 0,9 ммоль/л, образовали для каждого ребенка признаки повышенной активности ферментов – переменные *ALTR, и ACTR,* которые равны «+» – АЛТ (АСТ) у ребенка превышало референсное значение и «–» – в противном случае. Результаты непараметрического анализа взаимосвязи переменных *RNAreb, ALTR,* и *ACTR* приведены в табл. 5.

Таблица 5

Оценка взаимосвязи между переменными *RNAreb, ALTR,* и *ACTR*

Переменные	*N*	*R* Спирмена	*p*
RNAreb & ALT1R	262	0,175	0,005
RNAreb & ACT08R	262	0,160	0,009
ALT1R & ACT08R	407	0,619	0,000

Между обнаружением у ребенка RNA HCV и повышением активности ферментов наблюдается статистически значимая взаимосвязь. Взаимосвязь существует и между переменными *ALTR,* и *ACTR* ($p < 0,0001$). Учитывая значимость взаимосвязи, надо расценивать повышение активности ферментов у детей с угрозой реализации перинатальной инфекции как показание к необходимости подтверждения вертикальной трансмиссии HCV для своевременного назначения противовирусной терапии.

Последствия. Исход. Из 408 детей с угрозой реализации перинатальной HCV инфекции у 112 в возрасте <12 месяцев обнаруживались anti-HCV, и диагноз еще не был верифицирован. Из числа детей с установленным диагнозом (n=296) признаков перинатального инфицирования не было у 179 (60,49%), транзиторная инфекция с последующей элиминацией маркеров *HCV* – у 93 (31,49%), клиника острого гепатита С – у 10, из них у 4 – с выздоровлением и элиминацией маркеров HCV, у 6 – переход в ХГС. У 20 детей (6,76%) сформировался ХГС.

Вмешательство. Кесарево сечение проведено у 34 (8,7%) из 389 матерей. В одном случае из 21 наблюдалась положительная RNA HCV, что составило 4,8% (0%, 23,8%). Если операции не было, то оценка вероятности вертикальной передачи HCV – 12,9% (8,2%; 17,5%). Разность оценок вероятности равна 8,1% (0%; 22,8%). По критерию Пирсона p=0,28, по точному критерию Фишера p=0,48. Коэффициент Спирмена R=-0,07, p=0,28. Влияние кесарева сечения на вероятность вертикальной трансмиссии RNA HCV статистически незначимо.

Выводы. С учетом взаимозависимости факторов можно считать, что наибольшее влияние на вертикальную трансмиссию RNA HCV ребенку оказывают: RNA HCV матери, генотип 1*a* и 1*b*, инфекция матери вирусом герпеса, вирусом иммунодефицита HIV, Lues. Статистически не значимы: способ родоразрешения, кесарево сечение, наркозависимость, повышение активности АЛТ>1,0 ммоль/л. Корреляция показателей активности АЛТ и АСТ ребенка статистически высоко значима. В случае принятия за референсные значения активности АЛТ>1,1, АСТ>0,9 ммоль/л взаимосвязь между наличием у ребенка *RNA HCV* и ростом активности ферментов статистически значима. Результаты анализа факторов риска могут быть использованы в процессе диагностики реализации или высокой степени риска вертикальной передачи *HCV* для своевременного проведения противовирусной терапии и предупреждения трансформации в хронический гепатит С.

Литература

1.*Шехтман М.М* // Акуш-во и гинекол.– 2000.– № 4.– Р.3–6.

2.*Балаян М.С., Михайлов М.И.* Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты.– М., 1999.– 301 с.

3.*Latifa T.F.et al.*// Concise Review. Hepatology.– 2001.– Vol. 34.– № 2.– С. 223-229.

4.*Московская И.А. и др.* Рос.ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.– 2005.– Т. XV, № 1.– С. 21.

5.Department of Neonatal Medicine - Hepatitis C RPA Newborn Care Protocol Book Royal Prince Alfred Hospital, 2003.

УДК. 001.575:616-037:616.12-09.72: (“756”):616.127-005.8

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДВУХЛЕТНЕГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ЭПИЗОД ОБОСТРЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

О.И. БОЕВА*

В ходе проспективного исследования проведена сравнительная оценка влияния ряда клинико-анамнестических факторов, полиморфизма генов эндотелина-1, эндотелиальной синтетазы оксида азота, ангиотензинконвертирующего фермента, фибриногена, липопротеинлипазы и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов в течение 24 месяцев после эпизода обострения ИБС.

Несмотря на значительный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), в течение 30 дней после эпизода обострения ИБС умирает 6–7% больных, а 12-месячный рубеж не переживают 12–14 человек из 100 [2, 5]. В связи с развитием и внедрением в клиническую практику методов генетического типирования в последние годы большое внимание уделяется поиску генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС [3, 8]. Однако большинство клинических исследований, посвящённых изучению связи полиморфных маркеров генов-кандидатов с развитием и течением ИБС, построены по принципу «случай-контроль» и не являются проспективными, а их результаты достаточно противоречивы [4, 6, 7].

Цель – выявление предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и создание математической модели прогнозирования исходов у больных ИБС в течение 24 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В ходе проспективного исследования у 280 больных ИБС проводили сравнительную оценку влияния ряда клинико-анамнестических параметров [2], полиморфизма генов эндотелина-1 (*EDNI)*, эндотелиальной синтетазы оксида азота (*NOS3*), ангиотензинконвертирующего фермента (*ACE*), фибриногена (*FBG*), липопротеинлипазы (LPL) и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (*ITGB3),* а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови, на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов (сердечной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии) в течение 24 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС). Под наблюдением было 280 больных (226 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 33 до 72 лет (средний возраст 57,4±8,6 лет), госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома. Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением пациентов, страдающих тяжёлой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации. Включение в исследование осуществлялось после клинико-биохимической стабилизации состояния больных. Лечебная тактика в период исследования была идентична у всех пациентов, соответствовала общепринятому стандарту. Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве. Группы больных имели сходный социально-экономический и этнический состав. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Генотип определяли с помощью полимеразной цепной реакции [1]. Концентрацию оксида азота (ОА) в сыворотке крови определяли калориметрическим методом с использованием тест-набора Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», USA). Для подсчёта содержания нитрата вычисляли разность концентраций общего и эндогенного нитритов. Концентрацию активного эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови устанавливали иммуноферментным методом с помощью тест-набора «Biomedica ENDOTELIN (1-21)» («Biomedica Gruppe», Австрия). Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ SPSS 13.0 for Windows. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg. Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивали по методу Каплана – Мейера. Математическое моделирование прогноза велось на основе логистического регрессионного анализа. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты. За период наблюдения конечных точек достигли 116 человек, в том числе умерло 20 больных. В 14 случаях причиной смерти оказался острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 5 больных – острая коронарная недостаточность, 1 пациент погиб в результате прогрессирования застойной сердечной недостаточности. У 84 пациентов отмечалось прогрессирование стенокардии; 54 человека перенесли ОИМ, причём в 2 случаях – неоднократно. У 6 больных диагностировано нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения. Однократное обострение ИБС в течение периода наблюдения отмечалось у 30% больных. Дважды конечные точки были достигнуты в 11,4% случаях. В течение первых 12 месяцев конечных точек достигли 60 человек, т.е. примерно половина (51,7%) пациентов с неблагоприятным течением ИБС и каждый четвёртый (21,4%) из всей наблюдаемой когорты. Аналогичные соотношения благоприятного и неблагоприятного течения ИБС зафиксированы на втором году наблюдения. Достоверно большая частота развития нефатального ИМ отмечена в течение первого года наблюдения (40% против 25%, $p=0,04$) Частота летальных исходов также оказалась достоверно выше в первые 12 месяцев (23,3% против 10,7%, $p=0,02$). Результаты анализа риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение 24 месяцев после ОКС в зависимости от наличия ряда клинико-анамнестических характеристик представлены в табл. 1. Более высокий риск достижения конечной точки в виде развития нефатального ИМ, эпизода нестабильной стенокардии и сердечной смерти имели мужчины, пациенты, страдающие атеросклерозом периферических артерий, артериальной гипертензией, с инфарктом миокарда в анамнезе, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 54%, сахарным диабетом, а также больные ИБС, переживающие индивидуально значимую психотравмирующую ситуацию.

При выполнении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная достоверная связь между количеством факторов кардиоваскулярного риска ($r=0,5$, $p=0,001$), артериальной гипертензией ($r=0,4$, $p=0,01$) и частотой эпизодов дестабилизации ИБС в течение 24 месяцев. При оценке данных эхокардиографического исследования установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом показатель ФВ ЛЖ ниже по сравнению с больными, не достигшими конечных точек (47,1±10,6 против 55,3±6,9, $p<0,04$), а также в сравнении с умершими пациентами. Учитывая спектр клинико-анамнестических параметров, продемонстрировавших достоверную ассоциацию с неблагоприятным течением ИБС, проанализирована предиктивная значимость сочетания ряда факторов сердечно-сосудистого риска. Со значительным повышением риска сердечно-сосудистых событий вообще, и сердечной смерти в частности, достоверно связано сочетание не менее 4 факторов риска. В первом случае ОШ составило 4,32 (95% ДИ 2,02; 8,14, $p=0,001$), а во втором – 2,3 (95% ДИ 1,06; 5,61, $p=0,02$). Вероятность стабильного течения ИБС в течение 24 месяцев после перенесённого ОКС, рассчитанная по методу Каплана – Мейера, была достоверно ниже у мужчин ($p=0,02$), в случаях ассоциации коронарной патологии с атеросклерозом периферических артерий ($p=0,07$), индивидуально значимой психотравмирующей ситуацией ($p=0,03$), ФВ ЛЖ < 50% ($p=0,02$) и наличием более 4 факторов сердечно-сосудистого риска ($p=0,04$). Наиболее ранние и частые эпизоды дестабилизации течения ИБС характерны для больных ОКС с подъёмом сегмента *ST* на ЭКГ, лиц моложе 45 лет, с пониженной ФВ ЛЖ и в состоянии стресса. Женский пол и высокий уровень физической активности ассоциированы с ростом вероятности двухлетней выживаемости после ОКС. Был проведен анализ течения ИБС в зависимости от гаплотипов полиморфных маркёров *ID* гена *ACE, G894T* и *VNTR*

* Ставропольская ГМА

по интрону 4 гена *NOS3, G5665T* гена *EDN1, G455A* гена *FGB, A1127G* гена *LPL и A1/A2* гена *ITGB3*.

Таблица 1

Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода у больных ИБС в течение 24 месяцев после ОКС в зависимости от присутствия ряда факторов сердечно-сосудистого риска

Клинико-анамнестические показатели	Не достигли КТ (n=164), n (%)	Достигли КТ (n=116), n (%)	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p (χ^2)
Пол: мужчины женщины	126 (81,7) 35 (18,3)	100 (79,3) 19 (20,7)	2,65	1,38 5,12	0,005
Возраст старше 55 лет	29 (33)	12 (20,3)	0,52	0,24; 1,13	0,09
ИМ в анамнезе	66 (40,2)	70 (60,3)	2,26	1,39; 3,67	0,001
Отягощённый семейный анамнез	126 (23,2)	84 (27,6)	1,26	0,73; 2,18	0,4
Атеросклероз периферических артерий	20 (12,2)	28 (24,1)	2,29	1,22; 4,31	0,009
Артериальная гипертензия	90 (54,9)	88 (75,9)	2,58	1,53; 4,37	<0,001
Сахарный диабет,тип 2	13 (7,9)	25 (21,6)	1,03	0,52; 2,06	0,008
Нарушение ритма и проводимости сердца в анамнезе	60 (36,6)	48 (41,4)	1,22	0,75; 1,99	0,4
Табакокурение	79 (48,2)	63 (54,3)	1,28	0,79; 2,06	0,31
Депрессия за последний год	80 (48,8)	52 (44,8)	0,85	0,53; 1,38	0,51
Психологические потрясения за предыдущий год	44 (26,8)	40 (34,5)	1,44	0,86; 2,4	0,17
Состояние стресса	126 (76,8)	102 (87,9)	2,2	1,13; 4,28	0,02
Высокая физическая активность	25 (15,2)	5 (4,3)	0,25	0,09; 0,67	0,004
Низкая физическая активность	74 (45,4)	52 (44,8)	0,97	0,6; 1,58	0,92
ИМТ > 25 кг/м^2	54 (32,9)	32 (27,6)	0,78	0,46; 1,31	0,34
Гиперлипидемия	102 (62,2)	80 (69,0)	1,35	0,82; 2,24	0,24
Нарушение сердечного ритма и проводимости в период ОКС	60 (36,6)	50 (43,1)	1,31	0,81; 2,13	0,27
ФВ < 54%	58 (41,4)	62 (55,4)	1,75	1,06; 2,89	0,02
ФВ < 50%	56 (44,8)	54 (52,4)	1,36	0,81; 2,29	0,25
ФВ < 40%	10 (8,0)	8 (7,8)	0,97	0,37; 2,55	0,5
Q-ОИМ	54 (32,9)	32 (27,6)	0,78	0,46; 1,31	0,91
ОКС с подъёмом сегмента *ST*	56 (35)	36 (31,0)	0,83	0,5; 1,39	0,49
ОКС без подъёма сегмента *ST*	35 (22,0)	34 (29,3)	1,47	0,85; 2,54	0,16
Повышение тропонина Т	68 (41,5)	38 (32,8)	0,69	0,42; 1,13	0,14

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Среди больных, не достигших конечных точек за 24 месяца наблюдения, преобладали лица с генотипом *II* гена *ACE* (табл. 2). Процент носителей *DD* варианта был в 4 раза выше среди больных, имевших неблагоприятные исходы. Пациенты с *ID* генотипом встречались одинаково часто в обеих группах. На основании этих данных можно заключить, что носители *DD* варианта полиморфного маркёра *ACE* имели достоверно высокий шанс достижения конечных точек в течение 24 месяцев после ОКС (ОШ 6,59, с 95% доверительным интервалом (ДИ) 3,6; 12,14), тогда как для больных с генотипом II наиболее вероятным было благоприятное течение заболевания (ОШ 0,23, 95% ДИ 0,13; 0,45). Число эпизодов нестабильности, приходящихся на 1 лицо у носителей *D* аллеля, было выше, чем у лиц с генотипом *II*. Уровень значимости различий p составил 0,03 при сравнении *ID* и *II* генотипов (0,94 против 0,52) и 0,02 при сравнении гомозиготных носителей аллелей *D* и *I* (1,1 против 0,52).

Достоверно более высокая вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выявлена среди гомозигот по аллелю *T* полиморфного маркёра *G894T* гена *NOS3* (ОШ 4,56, ДИ 1,95; 10,7), и по аллелю *G* полиморфного маркёра *G5665T* гена *EDN1* (ОШ 1,77 ДИ 1,08; 2,91), по сравнению с носителями других вариантов генотипов. Повышение шансов стабильного течения ИБС отмечено у гетерозигот *ab* полиморфного маркёра *4a/4b* гена *NOS3* (ОШ 0,53, ДИ 0,3; 0,94) и обладателей *GT* варианта полиморфного маркёра G5665T гена *EDN1* (ОШ 0,53, ДИ 0,32; 0,88) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода у больных ИБС в течение 24 месяцев после ОКС в зависимости от генотипов генов-кандидатов

Генотип	Не достигли КТ (n=164), n (%)	Достигли КТ (n=116), n (%)	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p (χ^2)
ACE (I/D)					
II	60 (36,6)	14 (12,1)	0,23	0,13; 0,45	<0,001
ID	81 (49,4)	58 (50,0)	0,74	0,46; 1,19	0,21
DD	18 (11,0)	52 (44,8)	6,59	3,6; 12,14	<0,001
NOS3 (G894T)					
GG	70 (42,7)	38 (32,8)	0,65	0,4; 1,07	0,09
GT	86 (52,4)	56 (48,3)	0,85	0,53;1,36	0,5
TT	8 (4,9)	22 (19,0)	4,56	1,9; 10,7	<0,001
NOS3 (4a/4b)					
4a4a	14 (8,5)	18 (15,5)	1,97	0,9; 4,14	0,07
4a4b	50 (30,5)	22 (19,0)	0,53	0,3; 0,94	0,03
4b4b	100 (61,7)	76 (65,5)	1,21	0,7; 1,99	0,44
EDN1 (G5665T)					
GG	88 (53,7)	78 (67,2)	1,77	1,08; 2,91	0,02
GT	72 (43,9)	34 (29,3)	0,53	0,32; 0,88	0,01
TT	4 (2,4)	4 (3,4)	1,43	0,35; 5,83	0,62
FGB (G455A)					
GG	64 (57,1)	44 (53,7)	0,87	0,49; 1,54	0,6
AG	24 (23,8)	24 (31,2)	1,45	0,75; 2,83	0,27
AA	24 (23,8)	14 (18,2)	0,71	0,34; 1,49	0,37
LPL (A1127G)					
AA	160 (97,6)	114 (98,3)	0,7	0,13; 3,88	0,69
AG	4 (2,4)	2 (1,7)	–	–	–
ITGB3 (A1/A2)					
A1A1	44 (26,8)	30 (25,9)	0,95	0,55; 1,63	0,86
A1A2	38 (23,2)	26 (22,4)	0,96	0,54; 1,69	0,88
A2A2	6 (3,7)	4 (3,4)	0,94	0,26; 3,4	0,93

Вероятность отсутствия неблагоприятных исходов (по методу Каплана – Мейера), в группе больных с *II* вариантом составила 2,3 и достоверно превышала аналогичные показатели в группах с *ID* (2,3 против 1,35, p<0,001) и *DD* (2,3 против 0,72, p<0,001) генотипами. Не было выявлено достоверной связи между содержанием ЭТ-1 и двухлетним прогнозом течения ИБС. Корреляционный анализ подтвердил отсутствие ассоциации между концентрацией ЭТ-1 и средним количеством КТ, приходящихся на больного, а также временем до наступления первой конечной точки. У больных, имевших на протяжении двух лет после ОКС неблагоприятный исход, уровень ОА был достоверно ниже, чем при стабильном течении заболевания (51,4±17,3 против 62,7±19,4, p<0,05). Рост уровня ОА у лиц с благоприятным течением ИБС может носить компенсаторный характер с сохранностью эндотелиальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Отсутствие роста уровня нитрата после коронарной катастрофы позволяет заподозрить истощение вазорегуляторных функций эндотелия, способствующее прогрессированию заболевания.

Мужской пол, пониженная фракция выброса ЛЖ, артериальная гипертензия, наличие атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета и инфаркта миокарда в анамнезе, хроническая психотравмирующая ситуация, наряду со снижением при ОКС плазменного уровня оксида азота, *DD* вариантом гена *ACE* и *TT* генотипом полиморфного маркёра *G894T* гена *NOS3* являются предикторами неблагоприятного течения ИБС с неоднократными периодами дестабилизации в течение двух лет после перенесённого острого коронарного синдрома.

Стабильное течение болезни и более высокая выживаемость свойственны женщинам, лицам, имеющим высокий уровень физической активности и генотип *II* гена *ACE*. Отсутствие связи полиморфных маркеров генов *FGB, LPL* и *ITGB3* с исходами ИБС не исключает роли полиморфизма этих генов в развитии и прогрессировании заболевания. При помощи многомерного нелинейного регрессионного анализа нами была построена экспоненциальная математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность наступления неблагоприятного исхода на основании выделенных признаков.

Структура модели включает коэффициенты регрессии, оценку их значимости, уравнение прогноза, уровень значимости модели и стандартную ошибку прогноза. В табл. 3 представлены регрессионные коэффициенты (b) для включённых в модель факторов. Константа уравнения прогноза – b_0 равна 8,061. Вероятность (P) наступления неблагоприятного исхода для конкретного пациента может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+e^{-z})$, где e – математическая константа, равная 2,72, а z=8,061-1,61×АГ^1-0,081×Возраст (в годах)-0,582×ИМ в анамнезе^2-1,977×*ACE*^{3}-1,233×*NOS3*^{4}-0,824× *EDN1*^{5}

Таблица 3

Коэффициенты регрессии для факторов, определяющих прогноз после ОКС

Прогностический фактор	Регрессионный коэффициент *b*	Уровень значимости *p*
Артериальная гипертензия	-1,61	<0,001
Возраст	-0,081	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	-0,582	0,073
DD вариант гена *ACE*	-1,977	<0,001
TT вариант гена *NOS3*	-1,233	0,022
GG вариант гена *EDN1*	-0,824	0,014

Примечания: 1 – при наличии АГ в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0; 2 – при наличии ИМ в анамнезе в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0; 3 – при *DD* варианте гена *ACE* в формулу подставляется 1, при *II* и *ID* вариантах – 0; 4 – при *TT* варианте гена *NOS3* в формулу подставляется 1, при *GG* и *GT* вариантах – 0; 5 – при *GG* варианте гена *EDN1* в формулу подставляется 1, при *GT* и *TT* вариантах – 0. После расчета *P* полученный показатель умножается на 100 и выражается в процентах риска неблагоприятного исхода у конкретного больного. Вероятность безошибочного прогноза составила 76,4%, при уровне статистической значимости для модели в целом менее 0,01.

Заключение. Развитие атеросклероза и ИБС есть результат взаимодействия известных внешних факторов, и, возможно, ряда неизвестных пока, а также генетически предопределенных состояний. Это следует учитывать при анализе влияния полиморфизма того или иного отдельно взятого гена на развитие и течение заболевания. Большая часть данных об ассоциации генов кандидатов с факторами риска ИБС и самой ИБС получена на белых мужчинах, но не распространяется на женщин или, например, на другие расовые или этнические группы. Часто результаты исследования одного полиморфного маркера на различных группах больных противоречивы. Сложные взаимодействия между самими генами также определяют большие трудности в проведении генетического анализа и правильной оценке его результатов. Связь с заболеванием находят при комбинации полиморфных маркеров у одного человека, но не для отдельно взятого гена. Ассоциация существует среди факторов риска ИБС. Наличие избыточной массы тела обуславливает более высокие цифры артериального давления [21], антиатерогенная значимость ЛВП снижается у лиц с ожирением. Индивидуальный подход в оценке комплекса генетических и клинико-анамнестических факторов риска является лучшим способом прогнозирования течения ИБС. Предложенная клинико-генетическая математическая модель прогнозирования является иллюстрацией этого положения. Дальнейшее исследование генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС представляется перспективным, но требует большой осторожности при формировании репрезентативной выборки и комплексной оценке влияния факторов риска.

Литература

1.*Минушкина Л.О. и др.* // Кардиол.– 2005.– № 1.– С. 41.
2.*Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* // Кардиол.– 2000.– № 6.– С. 7–11.
3.*Alvarez R. et al.* // Nitric Oxide.– 2001.– Vol.5, № 4.– P. 343.
4.*Buhler K. et al.* // Pharmacogen Genomics.– 2007.– Vol.17, № 10.– P. 77–83.
5.*Bertrand M.E. et al.* // Eur Heart J.– 2002.– Vol.23.– P. 1809.
6.*Casas J.P. et al.* // Circulation.– 2004.– Vol.109.– P. 1359.
7.*Colomboa M.J. et al.* // Cardiol.– 2006.– Vol.105.– P. 246.
8.*Yoon Y. et al.* // Clin Chem.– 2000.– Vol.46, № 10.– P. 16260.

CLINICOGENETIC MODEL OF TWO-YEAR PROGNOSIS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

O.I. BOYEVA

Summary

Prognostic value of clinicobiochemical and anamnestic parameters, polymorphism of *ACE*, *NOS3*, *EDN1*, *FGB*, *LPL* и *ITGB3* genes, plasma concentrations of endotheline-1 and nitric oxide was assessed in 280 coronary heart disease patients during 24 month after acute coronary syndrome (ACS). The revealed complex of predictors was used for creating of identification model for high risk of adverse clinical evolution during two years after ACS.

Key words: acute coronary syndrome, two-year prognosis

УДК 577.3

СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

М.М. САЛТЫКОВА*

В работе дается обзор современных моделей электрической активности сердца, наиболее перспективных для применения их в клинической практике. Акцентируется внимание на существовании в электрокардиографии закономерностей, которые пока не находят отражения в моделях.

Интерес к моделированию электрической активности сердца возник вместе с появлением электрокардиографии [1], задачей его является установлении взаимосвязей между основными закономерностями изменения кардиопотенциалов, известными в электрофизиологии и в электрокардиографии. Первая простейшая модель была предложена W. Einthoven [1] в начале XX века и представляла собой одиночный диполь, помещенный в однородный бесконечный проводник. В 50-60 гг. активно использовался подход к моделированию, основанный на представлении эквивалентного генератора сердца в форме точечного диполя [2], и при этом многие авторы по-прежнему рассматривали тело как однородный бесконечный проводник. В последующие годы были построены модели с более близким к действительности представлением об электрических источниках в сердце, их стали рассматривать, как распределенные по области сердца с достаточно большой протяженностью и представлять в форме двойного слоя с осевой плотностью дипольного момента пропорциональной производной восходящего участка потенциала действия (фаза 0). В работах, учитывающих ограниченность тела и его электрическую неоднородность, использовались сферические модели всего тела, легких и др. органов, т.е. торс рассматривался как ряд вложенных сфер, пространство между которыми считалось однородным [3]. Наиболее известны детальная модель Bayley и Berry, учитывающая влияние внутриполостной крови, перикарда, легких, скелетной мускулатуры, кожи и подкожного жира [3], а также модель Brody [4] для оценки влияния электрической неоднородности сердца за счет наличия внутриполостной крови. Результаты, полученные D.A. Brody, были обобщены для оценки влияния размеров полостей сердца [5] и получили название «эффект Brody». Исследователи [6, 7 и др.] отмечали изменения, противоположные эффекту Brody. K. Ishikawa с соавт. В [7] наиболее детально проанализирована значимость этого эффекта для ЭКГ человека. Развитие компьютерной техники позволило использовать модели сердца, учитывающие анизотропию волокон, особенности потенциала действия кардиомиоцитов в миокарде, а модели торса с более близкими к реальности размерами и расположением органов [8-10]. Все это позволило уменьшить ошибки при оценке кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела [3]. Работы последнего десятилетия направлены на создание моделей электрической активности сердца, позволяющих анализировать детальное расположение реальных источников тока и их характеристики. В применении этих моделей на практическое можно выделить два направления: анализ траектории волны возбуждения в миокарде предсердий и желудочков с целью выявления возможных морфологических особенностей, ответственных за нарушения ритма и проводимости, и анализ состояния кардиомиоцитов (гипертрофия, некроз, ишемическое поражение) в покое и при нагрузке во время проведения функциональных проб и холтеровского мониторирования.

Анализ траектории волны возбуждения в миокарде. В конце XX века учеными [8] был предложен метод, названный ими ECGI (ElectroCardioGraphic Imaging), позволяющий детально восстанавливать траектории распространения по эпикарду процессов возбуждения (деполяризация) и восстановления исходного электрического состояния (реполяризация). ECGI является результативным объединением и развитием подходов, предложенных M.S. Spach. и R.C. Barr [9] к построению эпикардиальных карт распределения потенциалов (epicardial potential map) по электрокардиограммам, зарегистрированным на поверхности торса, и подходов, предложенных S.J. Walker, D. Kilpatric [10] и P. Colli Franzone [11], основанных на использовании данных

* ФГУ Российский кардиологический НПК, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, 121552 Москва, ул. Черепковская 15А, т. (495) 414 64 05, e-mail marinams2002@mail.ru

компьютерной томографии торса и метода регуляризации по Тихонову [12] при построении матрицы перехода от потенциалов на поверхности тела к эпикардиальным потенциалам. В современном варианте ECGI [13] на торсе пациента фиксируется жилет, в который вмонтировано 224 электрода, регистрирующих соответствующее число электрокардиосигналов. Далее проводится компьютерная томография, что позволяет получить точную пространственную картину сердца и других органов грудной клетки относительно электродов. Поскольку легкие, кости, скелетная мускулатура и жировые слои имеют различную электропроводность, их размеры и расположение относительно электродов имеют важное значение при построении передаточной матрицы. В основе математического реконструирующего аппарата лежит дискретизация уравнения Лапласа, которое позволяет вычислить электрические потенциалы в области между сердцем и поверхностью тела – в электропроводной среде, не содержащей источников тока. Применение 2-й теоремы Грина, методов граничных элементов и конечных элементов при учитывании негомогенности торса, а также регуляризации по Тихонову позволяет построить матрицу перехода от потенциалов на поверхности тела к эпикардиальным потенциалам. Необходимо отметить, что ослабление и сглаживание, которое происходит при распространении электрокардиопотенциалов от эпикарда через органы и ткани грудной клетки к поверхности торса делает задачу восстановления траектории распространения волны возбуждения по эпикарду некорректной, что обуславливает использование методов регуляризации для получения устойчивого решения.

Для того, чтобы продемонстрировать адекватность метода и высокую пространственную разрешающую способность, авторы провели успешные эксперименты, помещая изолированное сердце собаки в гомогенный [14] и негомогенный [15] (с имитируемыми внутренними органами) сосуды, сходные по размерам и электрическим свойствам с торсом человека. Кроме того, была проверена устойчивость решения при подаче на вход шума и некоторой ошибки в позиционировании электродов относительно сердца [14]. В модельных экспериментах и во время процедуры pacing mapping с помощью катетера подавались импульсы в зоны миокарда и эпикарда и с помощью ECGI определялась их локализация [13]. Для правого желудочка точка активации (pacing site) определялась в пределах 7 мм, а для левого – 11 мм. Все проведенные эксперименты продемонстрировали достаточно высокую точность и устойчивость модели. Однако, говоря о клиническом применении ECGI, необходимо отметить мнение W.M. Smith и R.C. Barr [16], которые обратили внимание на то, что несмотря на доказательство адекватности модели, значимость ее для практической диагностики и лечения нарушений ритма не вполне ясна. Настолько точная локализация аритмогенных зон требуется только для проведения инвазивных лечебных процедур, основанных на введении катетера в полость предсердия, а полная неинвазивность ECGI при этом теряет свою ценность. Современные подходы позволяют идентифицировать аритмогенные зоны, используя эндокардиальное картирование с помощью электродов, введенных в полость желудочков или предсердий. Для получения результатов по ECGI используются компьютерные томограммы, что затрудняет широкое клиническое использование. Однако авторы предполагают модифицировать методику, заменив данные компьютерной томографии грудными рентгенограммами, зарегистрированными в двух плоскостях [13]. Наиболее адекватной сферой применения ECGI будет анализ эффективности антиаритмической терапии, а также скрининг и идентификация пациентов со склонностью к развитию аритмий.

Несколько более простой подход был использован группой исследователей из Инсбрука [17] для картирования распространения возбуждения по миокарду предсердий. Они использовали 62 канала ЭКГ, данные магнитно-резонансной томографии и упрощенную изотропную модель миокарда для реконструкции последовательности активации. Адекватность модели была проверена на данных 4 пациентов. Зоны ранней активации выявлялись с точностью не менее 10 мм. Работы других групп исследователей [18] пока более далеки от клинического использования.

Анализ состояния кардиомиоцитов. Хотя ECGI достаточно точно может описывать зону некроза миокарда [14], но не может служить для оценки зон ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб или холтеровсеком мониторировании, так как изменение положения тела и напряжение мышц брюшного пресса приводит к смещению положения сердца и органов грудной клетки относительно электродов, а для адекватного использования ECGI требуется точная пространственная картина. Для выявления гипертрофических изменений миокарда он также неинформативен, поскольку при гипертрофии не меняется траектория хода возбуждения. Наиболее точными из используемых в клинической практике для этих целей методов являются стресс-эхокардиография и УЗИ сердца, но эти методы далеко не всегда могут давать удовлетворительные результаты из-за плохой визуализации камер сердца при ряде анатомических особенностях (ожирение, вертикальная позиция сердца и др.) и они являются весьма дорогостоящими. Поэтому электрокардиография остается наиболее распространенным методом оценки состояния миокарда и тысячи врачей ежедневно решают обратную задачу электрокардиографии (оценка состояния миокарда по значениям потенциалов, зарегистрированным на поверхности тела), используя для этого в основном эмпирический опыт и интуицию. Использование моделирования электрической активности сердца для оценки состояния кардиомиоцитов пока не эффективно [19].

Имитационное моделирование. Для того, чтобы понять биофизические механизмы, которые определяют распределение потенциалов на торсе при распространении возбуждения по сердечной стенке, проводят имитационное моделирование (прямая задача электрокардиографии). Основу большинства таких моделей составляет подход W.T. Miller и D.B. Geselowits [20], при котором сердце рассматривается как трехмерный массив из 4000 точек, каждая из которых представляет собой дипольный источник, а торс – 1426 плоских треугольников, объединенных в фигуру, сходную с торсом человека. Сердце разбито на 23 региона, а соответствующее объединение диполей дает мультидипольную модель сердца. В течение сердечного цикла трансмембранный потенциал кардиомиоцитов меняется, а, значит, меняются и соответствующие дипольные источники. Из электрофизиологии известно, что в условиях ишемии уменьшается величина, скорость нарастания и длительность потенциала действия. Эти данные заложены в модель. Кроме того, добавлена задержка активации в точках пораженного региона: самая большая в центре, а к периферии спадает как квадрат расстояния. В точках зоны некроза при имитации инфаркта миокарда потенциал действия отсутствует. Начальная модель Миллера – Гезеловица не учитывала анизотропию миокардиальных клеток, т.е. тот факт, что скорость распространения возбуждения в продольном направлении выше, чем в поперечном. Современные авторы представляют миокард как совокупность миллионов возбудимых единиц, потенциал действия каждой из которых строится обычно в соответствии с моделью Noble 98 или Luo-Rudy [21], хотя некоторые авторы попрежнему рассматривают десятки или сотни возбудимых единиц и существенно более простую дипольную модель [23]. Возбудимые единицы объединяются в несколько десятков возбудимых областей, каждая из которых рассматривается как 2 синцития, разделенных возбудимой мембраной. Такой подход позволяет учесть анизотропию миокардиальных волокон путем введения в соответствующие уравнения тензора проводимости [13, 23], их спиралеобразное расположение в пространстве, прогрессивное укорочение длительности потенциалов действия от эндокарда к эпикарду и от верхушки к основанию, а также изменения внутри- и внеклеточного сопротивления и ионных токов при ишемическом поражении миокарда. При моделированиии торса с учетом расположения внутренних органов строятся цифровые модели, использующие либо данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии, полученные в [13, 24], либо виртуальный анатомический атлас человека [25].

Группа исследователей из Окленда в Новой Зеландии проводит работы по введению факторов электромеханического сопряжения и деформации миокарда в модель электрической активности сердца [18]. Пока построена только 2-мерная модель – горизонтальный срез торса (на уровне 4 межреберья) с учетом его негомогенности и анизотропии миокарда, а потенциалы на поверхности тела анализируются в отведении v2, входящем в систему ЭКГ-12. Авторы предполагают создать 3-мерную модель.

Клинического применения предлагаемые модели не находят и используются в основном в обучающих программах, позволяющих относительно схематично демонстрировать динамические изменения ЭКГ при ишемии, инфаркте миокарда той или иной локализации и при некоторых изменениях входящих и выходящих ионных токов [25]. По мнению авторов, причина столь ограниченной сферы приложения состоит в необходимости мощ-

ных суперкомпьютеров для построения детальной модели, необходимой для клинического использования [26], а также в отсутствии подходящего для широких исследований подхода к построению передаточной матрицы с учетом торса конкретного человека [16]. Использование для этого компьютерной и магнитно-резонансной томографии слишком дорого, а трехмерное УЗИ, хотя и дешевле (но все равно весьма дорогостоящее), не позволяет получить всю необходимую информацию для построения матрицы перехода; е дешевое рентгеновское обследование не позволяет пока получить нужную точность. Для более быстрого и эффективного решения этих проблем группы исследователей из разных стран создали совместный проект «Physiome»[27].

Моделирование гипертрофических изменений миокарда. Предложенные модели электрической активности миокарда при гипертрофии [28-30] пока недостаточно информативны. Они не учитывают того факта, что увеличение площади поверхности мембраны гипертрофированного кардиомиоцита происходит без изменения количества натриевых каналов [31], обеспечивающих деполяризацию, т.е. плотность тока – один из существеннейших параметров модели- падает. Кроме того, известно [31], что падает и скорость нарастания амплитуды потенциала действия, и скорость распространения возбуждения по миокарду. Связать эти факты с нарастанием потенциалов на поверхности тела при гипертрофии миокарда в рамках существующих моделей электрической активности сердца не удается. Возможной причиной этого является использование слишком упрощенных подходов, при которых не учитывается влияние гемодинамических изменений на величину потенциалов на поверхности тела. Поскольку электропроводность крови и других биологических жидкостей значительно выше, чем остальных органов и тканей грудной клетки, то уменьшение их количества в миокарде в процессе изометрического сокращения и систолического сжатия неизбежно влияет на распределение потенциалов. Необходимо отметить, что рядом авторов [32] предлагается так называемая гемодинамическая электрокардиография – методический подход, основанный на оценке параметров центральной гемодинамики по длительности комплекса QRS, а также интервалов PQ, QT и др. на обычной электрокардиограмме. Доказательство адекватности подходов и их экспериментальное подтверждение в литературе отсутствует.

Сердечная гемодинамика, перераспределение жидких сред организма и моделирование электрической активности миокарда. Впервые значимость влияния сердечной гемодинамики на распределение кардиоэлекторических потенциалов на поверхности тела определена E. Lepeschkin [33]. Он полагал, что вольтаж QRS может возрастать за счет увеличения отношения вне- и внутриклеточного сопротивлений при повышении давления в желудочке. Количество венозной и капиллярной крови в пространстве между мышечными волокнами связано обратной зависимостью с внутримиокардиальным давлением, и, очевидно, что при увеличении диастолического растяжения снижается просвет сосудов и, соответственно, повышается внеклеточное сопротивление. Этот автор считал, что быстрое возрастание систолического давления должно вызывать ускоренное систолическое изгнание внутримиокардиальной крови, что также приведет к повышению внеклеточного сопротивления. Возможно также, что преходящие изменения вольтажа QRS при резком падении артериального давления обусловлены этими механизмами. Дальнейшие исследования подтвердили эти предположения. Начало фазы асинхронного изометрического сокращения приходится на 40-60 мс от начала комплекса QRS на ЭКГ [34]. В этот момент начинается выдавливание крови и интерстициальной жидкости из определенных зон миокарда, что меняет его электропроводность. Если на начальном этапе распространения возбуждения по миокарду характеристики распределенного источника тока зависят от времени только за счет изменения во времени потенциала действия миокардиальных клеток, то, начиная с 40-60 мс после начала возбуждения желудочков, они оказываются зависимыми от времени за счет начинающегося сокращения уже деполяризованных клеток. При систолическом сжатии меняется форма сердца и расстояние от его поверхности до электродов. В [35] показали на двумерной модели значимость влияния факторов электромеханического сопряжения и деформации миокарда на электрические потенциалы на поверхности тела.

Кроме динамического изменения электропроводности миокарда в течение сердечного цикла на распределение потенциалов на поверхности тела влияет и изменение электропроводности органов и тканей грудной клетки при перераспределении биологических жидкостей внутри организма (отеки, изменения положения тела и т.д.). Причем оба эти фактора тесно связаны между собой поскольку перераспределение биологических жидкостей влияет на объем циркулирующей крови, который в свою очередь существенно влияет на сердечную гемодинамику. Исследования, проведенные различными авторами в условиях, вызывающих перемещение некоторого количества биологических жидкостей из органов и тканей грудной клетки, показали увеличение вольтажных показателей QRS [36–40]. При этом наиболее значимые изменения приходятся на вторую половину комплекса QRS, т.е. начало изометрического сокращения миокарда левого желудочка и наиболее выражены в отведениях на передней поверхности грудной клетки. При уменьшении кровотока в зоне ишемии при стенозе или спазме коронарных артерий наряду со снижением амплитудных и скоростных характеристик потенциала действия, обусловленных изменением трансмембранных ионных токов, меняется и внеклеточная электропроводность, что может давать свой вклад в парадоксальное увеличение амплитуды зубца R на ЭКГ в течение экспериментальной ишемии [41] и при проведении нагрузочных проб у лиц с ИБС [42].

Изучение механизмов динамики кардиоэлектрических потенциалов при непрерывных длительных наблюдениях (24-48 часов) и нагрузочных пробах, которые являются обязательными при обследовании больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и создание моделей электрической активности сердца с учетом изменений в гемодинамике и электропроводности органов и тканей грудной клетки остается одной из наиболее актуальных задач, поскольку несмотря на быстрое развитие ультразвуковых и магнитно-резонансных методов исследования, они не могут заменить электрокардиографию в этих условиях.

Литература

1. *Einthoven W. et al.*. // Pflueg Arch.– 1913.–Vol.150.– P.275.
2. *Gulrajani R.M. et al.* The forward problem of electrocardiography /Comprehensive electrocardiology. Theory and practice in health and disease / Ed. Macfarlane PW, Lawrie TDV.– New–York–Oxford–Beijing–Frankfurt–SaoPaolo–Sydney–Tokio–Toronto: Pergamon Press, 1989.– P. 197–236.
3. *Раш С., Нельсон К.* Влияние электрической неоднородности и анизотропии тканей грудной клетки на поле сердца / Теоретические основы электрокардиологии / Под ред К.В.Нельсона. Д.В.Гезеловица: Пер. с англ.– М.: Медицина, 1979. С. 373–409.
4. *Brody D.A.* // Circulation Res.– 1956.– Vol.4.– P.731–738.
5. *Rudy Y., Plonsey R.* // J Electrocadiol.–1980.–Vol.13.– P. 79.
6. *Amoore J.N.* // J Electrocardiol.–1985.– Vol.18.– P.71–76.
7. *Ishikawa K. et al.* // Am. Heart. J.– 1979.– Vol. 97.– P.5–11.
8. *Oster H. S.. et al.* // Circul.– 1997.– Vol.96.– P.1012–1024.
9.. *Spach M.S. et al.* // Circul.– 1977.– Vol.55.– P.268–278.
10.*Walker S., Kilpatric D* // Circ Res.– 1987.– Vol.61.– P.504.
11. *Colli-Franzone P. et a*l.// Math Biosci.–1985.–Vol.77.– P.353–396.
12. *Тихонов А.Н., Арсенин В.Я.* Методы решения некорректных задач.– М.: Наука, 1974.– 224 с.
13. *Ramanathan C. et al.* // Nat Med.– 2004.– Vol.10.– P.422.
14. *Burnes J E. et al.* // Circulation.– 2000.– Vol.101.– P.533.
15. *Ramanathan C, Rudy Y.* // J Cardiovasc Electrophysiol.– 2001.– Vol.12.– P.241–252.
16. *Smith W.M., Barr R.C.* // J Cardiovasc Electrphysiol.– 2001.– Vol.12.– P.253–255.
17. *Morde R.. et al.* // J Cardiovasc Electrphysiol.– 2003.– Vol.14.– P. 712–719.
18. *Pullan A.J. et al.* // J Electrocardiol.– 2003.– Vol.36(Suppl).– P.63–67.
19. *Dössel O.* // IJBEM – 2000, Vol.2.– №2; httm://ee.tut.fi./rgi/ijbem/volume2/number2/toc.htm
20. *Miller W..Gezelowitz D.*// Circ.Res.–1978.– ol. 43.– P.301.
21. *Noble D. et al.* // Can. J. Cardiol.– 1998.– Vol.14.– P.123.
22. *Luo C.–H., Rudy Y.* // Circ Res.– 1994.– Vol.746.– P.1071.
23. *Dube B. et al.* // J. Electrocardiol.– 1996.– Vol. 29.– P.91.
24. *Ackerman M.* // Proceedings of the IEEE.– 1998.– Vol. 86.– P.504–511.
25. CESLab cardiac electrophysiological simulation package , http://www.cesinst.com.
26. *Noble D*. // Science.– 2002.– Vol. 295(5560).– P.1678.
27. *Crampin E. et al.* // Exp Physiol.– 2003.– Vol. 89.– P.1–26.
28. *Szathmary V., Ruttkay–Nedecky I.* // J Cardiovasc Electrophysiol.– 2006.– Vol.17.– P.1020–1025.

29. *Баум О.В., Волошин В.И., Попов Л.А.* // Биофизика – 2006.– Т.51.– С.1069–1086.

30. *Шлыгин В.В., Максимов Г.В.* // Биофизика.– 2006.– Т.51.– С.354–357.

31. *Тен Эйк Р.Е., Бассет. А.Л.* Гипертрофия миокарда и изменение электрической активности кардиомиоцитов. / Физиология и патофизиология сердца в 2 т. / Под ред. Н.Сперлакиса.– М.:Медицина, 1988.– Т.2.– С. 168–200.

32. *Вечеркин В.А.* // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.– 2005.– Т. 4, №4.– С.426–427.

33. *Лепешкин Е.* Влияние физиологических условий на факторы передачи, связывающие токи сердца и потенциалы на поверхности тела / Под ред К.В.Нельсона. Д.В.Гезеловица: Пер. с англ.– М.: Медицина, 1979.– С. 168–196.

34. Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. В сер.: «Рук–во по физиологии».– Л., «Наука», 1986.– 640 с.

35. *Smith N.P. et al.* // J Cardiovasc Electrophysiol.– 2003. Vol. 14(Suppl).– P. S203–S209.

36. *Madias J.E. et al.* // A.N.E.– 2005.– Vol. 10.– P.288–296.

37. *Saltykova M. et al.* // A.N.E.– 2003.– Vol. 8.– P.321–332.

38. *Салтыкова М.М. и др.* // Кардиол. вестник.– 2007.– Т. 2, № 1.– С.32–36.

39. *Салтыкова М.М. и др.*// Тер. архив.– 2007.– №. 4.– С.18.

40. *Rudy Y. et al.* // Circulation.– 1982.– Vol.65.– P. 440–445.

41. *David D., et. al.* // Circulation.– 1981.– Vol.63.– P.1364.

42. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Функциональные пробы в кардиологии.– М.: МЕДпресс-информ. 2003.

MODERN MODELS OF ELECTRIC HEART ACTIVITY AND ITS ROLE IN ELECTROCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS

M.M. SALTYKOVA

Summary

This article reviews the modern models of electric heart activity, which are most suitable (perspective) for using in practical medicine. The existence of regularities in electrocardiography, which are not reflected in the models is carried out.

Key words: electrocardiographic diagnosis

УДК 612.332:616.33-002.44(076)

АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

М.И. ЛИТЮШКИНА*

Язвенная болезнь – одно из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Отсутствие существенной тенденции к снижению заболеваемости, часто рецидивирующее течение, тяжесть осложнений вынуждают исследователей уточнять этиологические и патогенетические аспекты язвенной болезни и рассматривать это заболевание как одно из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Язвенная болезнь рассматривается большинством авторов как заболевание целостного организма, что подразумевает системность реагирования на воздействие «причинного» фактора, а также на вызванное этим фактором (или факторами) поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Причинами возникновения дефектов пищеварения у гастроэнтерологических больных могут быть нарушения структуры ворсинок, ультраструктуры щеточной каемки энтероцитов, пролиферативной способности эпителия тонкой кишки, ферментативного слоя внутренней поверхности кишки и сорбционных свойств клеточных мембран. В системе органов пищеварения выполняют чрезвычайно важные функции ферменты. Без их участия не могли бы осуществиться ни секреция, ни процессы полостного и мембранного пищеварения, ни абсорбция, ни ускоренная диффузия и активный транспорт питательных веществ в кровь, ни иммунные ответы. Панкреатические ферменты (амилаза, трипсин, липаза) секретируются клетками поджелудочной железы, поступают вместе с ее соком в тонкую кишку, где адсорбируются на апикальной поверхности кишечных клеток. Собственно кишечные ферменты синтезируются в самих кишечных клетках и затем встраиваются в их апикальную мембрану. Ферментный состав апикальной плазматической мембраны постоянно обновляется за счет включения в мембрану вновь синтезированных в цитоплазме энтероцитов ферментов.

Собственно кишечные ферменты представляют собой трансмембранные интегральные гликопротеиды, каталитический центр которых расположен с наружной стороны мембраны. К ним относятся аминопептидаза М, которую часто называют аланинаминопептидазой, дисахаридазы, моноглицеринлипаза, щелочная фосфатаза и олиго- и дипептидазы.

Щелочная фосфатаза осуществляет гидролиз однозамещенных фосфорных эфиров, ряда спиртов и фенолов, участвует в процессах де - и фосфорилирования, в обмене нуклеотидов, фосфорных соединений и имеет отношение к активному транспорту через клеточные мембраны слизистой оболочки тонкой кишки. Оптимальная активность щелочной фосфатазы проявляется при pH 9-10. Благодаря высокой концентрации щелочной фосфатазы в кишечном содержимом и слизистой оболочке тонкой кишки кишечник надежно защищен от проникновения в энтероциты фосфорилированных соединений, которые нарушают слаженность обменных процессов в клетке.

Во фракции щеточной каймы локализовано 20-80% трипептидазной и и вся тетра-, пента- и гексапептидазная активность. Основным ферментом, участвующим в заключительных этапах гидролиза белков в зоне щеточной каймы, принято считать аланинаминопептидазу – интегральный фермент, реализующий мембранное пищеварение и отщепляющий нейтральные и основные аминокислоты у большой группы субстратов, обладающий высокой специфичностью. В настоящее время в литературе существует мнение о двойственном механизме гидролиза пептидов: в щеточной каемке и в цитозоле. Глицил -L- лейциндипептидаза локализуется преимущественно в цитозоле энтероцита и расщепляет дипептидные мостики. Дипептидазы выполняют пищеварительно-трофическую, пищеварительно-барьерную и каталитическую функции. Кишечная мальтаза представлена макромолекулярным комплексом из 5 мальтаз, из которых 2 обладают сахаразной активностью. Считается, что мальтазная активность энтероцита тесно связана с транспортом глюкозы. Клинические исследования говорят о том, что при патологии кишечника нарушения регуляторных свойств ферментов имеются на ранних стадиях заболевания и нарастают по мере его прогрессирования.

Характерной особенностью всякого живого организма является то, что он представляет собой саморегулирующую систему, отвечающую на различные воздействия как единое целое. Это достигается взаимосвязью и взаимоподчиненностью всех процессов, в нем происходящих. Сведения об анатомических и физиологических исследованиях свидетельствуют о существовании между органами прямых и опосредованных нервно-гуморальных связей, из-за которых при заболевании одного из органов могут развиваться нарушения функции в других.

Материалы и методы исследований. Клинические исследования проводились в период с 2001 по 2007 год. За это время обследовано 152 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в возрасте от 16 до 82 лет, находившихся на лечении в медико-санитарной части завода «Резинотехника» и МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Саранска. Из них мужчин – 119, женщин – 33. Все пациенты были разделены на две группы (в каждой по 76 человек): с осложнением язвенной болезни в анамнезе и с неосложненным течением заболевания. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей из числа добровольцев в возрасте от 18 до 39 лет (29 ± 10 лет), которые не предъявляли жалоб со стороны пищеварительной системы и по результатам последующего обследования у них не имели патологических изменений в исследуемых органах.

В группу больных с осложненным течением заболевания включены лица с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ранее перенесшие осложнения (кровотечение, перфорацию). У 23 (30%) больных осложнения были в течении 1 года, предшествующего данному исследованию, у 8 (10%) – давностью до 10 лет и у 44 (60%) – более 10 лет назад. За медицинской помощью они обратились в связи с рецидивом язвенной болезни, обострением сопутствующих заболеваний (гастрит, холецистит) и для прохождения планового врачебного осмотра. Осложнения язвенной

* ГОУВПО «Мордовский госуниверситет», Россия, Саранск

болезни лечили консервативными и оперативными методами. Консервативными методами кровотечение было остановлено у 31 больного, оперировано по поводу перфорации – 27 и кровотечения – 17 пациентов. Спектр выполненных оперативных вмешательств был разнообразен. Использовали как паллиативные методы (ушивание язвы) – у 23 больных, так и радикальные (резекция желудка по Бильрот I, Бильрот II, различные виды ваготомии) - у 21 пациента. Группу больных с неосложненным течением составили пациенты язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, проходившие стационарное и амбулаторное лечение (n = 28), а также больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после проведенного медикаментозного лечения, в фазу клинико-эндоскопической ремиссии (n=47). В данное исследование не включались лица перенесшие в прошлом кишечные инфекции с признаками хронического энтерита, а также с диагностированным демпинг-синдромом.

При проведении общеклинического исследования, включающего в себя тщательный опрос с выяснением жалоб, анамнеза заболевания и физикальные методы обследования, особое внимание уделялось выявлению клинических симптомов нарушенных кишечных функций. Из дополнительных методов кроме обязательного лабораторного минимума проводились эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, биохимические анализы крови (билирубин, АлАТ, АсАТ, белок и белковые фракции, холестерин, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, амилаза крови, электролиты плазмы: K, Na, Ca), анализ кала на скрытую кровь, по показаниям − ультразвуковое исследование печени, желчных путей, поджелудочной железы, копрограмма, бактериологическое исследование кала.

Состояние кишечного пищеварения изучалось по определению активности мембраносвязанных ферментов: мальтазы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы М и мембраноцитозольной глицил-L-лейциндипептидазы, а также уровня белка в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), полученной путем биопсии при проведении эндоскопического исследования. Исследование активности кишечных ферментов и содержания белка в СОТК проведено в Лаборатории физиологии питания Института физиологии РАН им. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург).

Определение мальтазной активности тонкой кишки. Использован глюкозооксидазный метод Dahlqvist (1964), модифицированный А. М. Уголевым, Н. Н. Иезуитовой, предназначенный для специфического количественного определения глюкозы. Принцип метода заключается в том, что глюкозооксидаза катализирует окисление глюкозы кислородом воздуха до глюконовой кислоты. В ходе реакции образуется перекись водорода в эквимолярных количествах. Она разлагается пероксидазой, а выделившийся атомарный кислород окисляет добавленный к реактивной смеси хромогенный кислородный акцептор.

Определение активности глицин-L-лейциндипептидазы. Использован метод А. М. Уголева, Н. М. Тимофеевой, основанный на определении глицина, освобождающегося при действии пептина на субстрат, имеющий в составе глицин. Глицин разлагается под действием хлорамина, образуя формальдегид, который обнаруживают реакцией с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты. Экстинкция растворов определялась на ФЭКе при длине волны 565 нм.

Определение активности аланинаминопептидазы. Использован метод Farr. et al., 1968 В качестве субстрата использовался 0,75М. раствор DL-L-аланин-нафтиламида с соляной кислотой. Смесь субстрата с гомогенатом инкубировалась при температуре 37°С. Реакция прерывалась добавлением 2 мл 0,4 М раствора соляной кислоты. Экстинкция растворов определялась на спектрофотометре «Specord UV VIS» при длине волны 1 : 22,2нм через 30 мин после прибавления к инкубационной смеси 2 мл раствора диметиламинобензальдегид.

Определение активности щелочной фосфатазы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определялась по методу Кинга и Армстронга. Этот метод основан на определении n - нитрофенола, освобождающегося при гидролизе 0,6 мМ раствора паранитрофенилфосфата, используемого в качестве субстрата. Ферментативная реакция останавливалась добавлением 0,2 н раствора NaOH. Экстинкции определялись на спектрофотометре «Specord UV VIS» при длине волны 405 нм.

Определение содержания белка в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки. Содержание белка в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки проводилось по методу Lowry O. H. Его состояние в энтероцитах характеризует состояние метаболизма кишечного эпителия. Метод основан на образовании с реактивом Фолина окрашенных продуктов ароматических аминокислот и биуретовой реакции на пептидные связи. Полученную окраску колориметрировали на ФЭКе с красным светофильтром против контрольной пробы. Концентрацию белка в опыте определяли по калибровочной кривой, основанной на концентрации белка и разведениях очищенного альбумина сыворотки крови человека (в1 мл – 200 мкг белка

Результаты. Современные клинические проявления язвенной болезни нередко отличаются от традиционно описываемых в литературе. У больных с осложненным течением язвенной болезни боли умеренной интенсивности в эпигастрии наблюдались лишь у 18% больных. В остальных случаях отмечалась атипичная симптоматика по месту локализации, вследствие сочетанного поражения органов пищеварения. Так, боли в эпигастрии, но с распространением больше влево у 26% больных могли свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы, боли в эпигастрии и правом подреберье (6%) – о сопутствующем заболевании печени или желчного пузыря, в эпигастрии и околопупочной области (18%) – о болезнях тонкой кишки. Боли изолированно локализовались в левом и правом подреберьях (12%) при сопутствующей патологии толстой кишки. Боли иррадиировали с места своего возникновения у 6% больных в поясничную область, у 2% – в область сердца и в 4% случаев имели опоясывающий характер. Безболевое течение отмечено у 4% больных. По времени появления преимущественно наблюдались голодные боли (28%), а также ночные (11%), которые, как правило, носили жгучий характер, сопровождались изжогой и купировались приемом пищи. Реже встречались ранние (9%) и поздние (3%) боли. Они сочетались с чувством тяжести и распирания в подложечной области. Частыми проявлениями желудочной диспепсии у больных с осложненным течением язвенной болезни были тошнота – у 45% и рвота – у 48%. Рвота сразу после еды отмечалась у 15% пациентов, через 3 часа после еды и на высоте боли – у 23%, при этом боль после рвоты ослабевала или проходила. Рвота пищей, съеденной накануне, наблюдалась у 10% пациентов, что свидетельствовало о стенозе привратника. В рвотных массах была примесь слизи и желчи. Развитие осложнений язвенной болезни приводит к изменениям функционального состояния тонкой кишки, что создает предпосылки для прогрессирования заболевания. Признаки мальдигестии, такие как периодическая диарея, неустойчивый стул, метеоризм, урчание в животе, боли в околопупочной области встречались у 63% больных с осложненным течением и 41% с неосложненным течением заболевания. Разнообразные сочетания таких симптомов, как снижение массы тела, не связанное с ограничением питания, слабость, быстрая утомляемость, трофические расстройства (сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей) и гиповитаминозы (бледность слизистых оболочек, повышенная ломкость капилляров кожи, кровоточивость десен), обусловленные расстройством всасывания в тонкой кишке, встречались соответственно у 78% и 43% пациентов.

У больных с осложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с длительностью заболевания менее 10 лет симптомы малдигестии наблюдались в 55% случаев, а малабсорбции – в 67%. С увеличением стажа язвенной болезни свыше 10 лет частота данных симптомов увеличилась до 70% и 90% соответственно. У больных с неосложненным течением язвенной болезни при заболевании <10 лет симптомы малдигестии отмечались в 30%, а симптомы малабсорбции – в 37% случаев.

Развитие осложнений язвенной болезни, независимо от проведенного оперативного вмешательства, приводит к изменениям функционального состояния тонкой кишки, что создает предпосылки для прогрессирования заболевания и присоединения сопутствующих патологических состояний. По результатам наших исследований, у больных с осложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки наблюдались наиболее низкие значения гидролитической активности тонкой кишки, что обусловило наиболее частую встречаемость клинических симптомов нарушения основных кишечных функций и процессов мембранного кишечного пищеварения у этих пациентов. Активность глицил-L-лейциндипептидазы в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки была снижена на 75%, мальтазы – на 74%, аланинаминопептидазы – на 73%, щелочной фосфатазы – на 63% и белка – на 51% по сравнению с контролем.

Судить о нарушении мембранного этапа кишечного пищеварения при язвенной болезни, не сопоставляя его показатели с клиническими проявлениями, было бы недостаточным. Нарушения функциональной активности тонкой кишки наиболее выражены у больных с осложненным течением язвенной болезни при наличии симптомов нарушенных кишечных функций в клинической картине заболевания. При сравнении активности ферментов у больных с осложненным и неосложненным течением язвенной болезни, имеющих признаки нарушенных кишечных функций, более выраженное снижение гидролитической активности наблюдалось у пациентов с осложненным течением заболевания: глицил-L-лейциндипептидазы на 41% и белка – на 16%. По сравнению с контрольной группой, активность ферментов у больных с осложненным течением заболевания, имеющих клинические симптомы нарушенных кишечных функций, была снижена: мальтазы – на 83%, щелочной фосфатазы – на 75%, аланинаминопептидазы – на 89%, глицил-L-лейциндипептидазы – на 84%, белка – на 59%. При отсутствии в клинической картине заболевания симптомов нарушенных кишечных функций наблюдалось снижение, по сравнению с контрольными данными, активности кишечных ферментов: мальтазы – на 48%, щелочной фосфатазы – на 50%, аланинаминопептидазы – на 71%, глицил-L-лейциндипептидазы – на 69%, белка – на 45%.

Результаты динамического наблюдения за больными с осложненным течением язвенной болезни свидетельствуют о наличии симптомов кишечной диспепсии и в период обострения (64%), и в период ремиссии заболевания (78%).

В период рецидива заболевания до начатого лечения наблюдалось снижение активности всех ферментов в обеих исследуемых группах, что связано с истощением компенсаторных механизмов и срывом компенсаторных возможностей регуляторных систем. Это наглядно показывает, что при каждом обострении наиболее выраженно реагирует поверхностная зона энтероцита. Наряду с изменением гидролитической активности наблюдалось уменьшение содержания белка в слизистой оболочке тонкой кишки, что также приводит к ослаблению резистентности слизистой оболочки тонкой кишки и нарушению ее регенерации. У больных с осложненным течением язвенной болезни в период обострения по сравнению с контролем, снизилась активность мембраносвязанных ферментов: мальтазы – на 81%, щелочной фосфатазы – на 67%, аланинаминопептидазы – на 57%, глицил-L-лейциндипептидазы – на 55%.

Наиболее часто в схемах лечения больных использовались следующие препараты: блокаторы H_2-рецепторов гистамина (ранитидин 300 мг/сут. или фамотидин 40 мг/сут.), невсасывающиеся антациды в общепринятых дозах (альмагель, фосфалюгель, маалокс, гастал, гелусил-лак и др.), ингибиторы протонной помпы (омепразол 20−40 мг, лансопразол 30 мг, нексиум 20 мг, париет 20 мг / сут.), средства с цитопротективным механизмом действия (Де-нол, сукральфат, сайтотек), а также антигеликобактерная терапия (амоксициллин, метронидазол, кларитромицин).

После лечения в фазу клинико-эндоскопической ремиссии было выявлено дальнейшее снижение активности всех исследуемых ферментов и белка у пациентов с осложненным и неосложненным течением язвенной болезни. У пациентов с осложненным течением заболевания в фазу клинико-эндоскопической ремиссии, по сравнению с контрольными данными, отмечено снижение гидролитической активности тонкой кишки: мальтазы – на 83%, щелочной фосфатазы – на 72%, аланинаминопептидазы – на 82%, глицил-L-лейциндипептидазы – на 76% и белка – на 53%.

Отсутствие положительной тенденции к повышению активности ферментов кишечного гидролиза на фоне проведенной терапии может быть обусловлено побочным воздействием лекарственных препаратов, входящих в эррадикационные схемы. Медицинская литература по вопросу воздействия антибактериальных препаратов, используемых в лечении хеликобактериоза, на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта носит разрозненный и противоречивый характер. Поэтому до сих пор актуальны до конца не решенными вопросы доз и комбинаций препаратов, а также частоты проявляющихся побочных реакций в зависимости от наличия основной и сопутствующей патологии.

Несмотря на существенные успехи медикаментозной терапии, значимость хирургического лечения не снижается. Проведенное оперативное вмешательство по поводу осложнения язвенной болезни (кровотечение, перфорация) негативно сказывается на функции тонкой кишки, о чем свидетельствует снижение активности ферментов, расположенных на поверхности энтероцита, у оперированных пациентов, по сравнению с неоперированными больными: щелочной фосфатазы – на 24%, аланинаминопептидазы – на 31%, и содержание белка – на 13%. После проведенного оперативного вмешательства по поводу осложнения язвенной болезни развиваются нарушения пищеварительно-транспортных функций тонкой кишки, нарушаются структура ворсинок, ультраструктура кишечных клеток, а следовательно, и состояние мембранного гидролиза и структура клеточной мембраны.

При выборе оперативного вмешательства необходимо учитывать, что после ушивания язвенного дефекта активность кишечных ферментов выше, чем после радикальных операций (резекция желудка, ваготомия, пилоропластика): мальтазы – на 16% и белка – на 17%. После выполненных паллиативных (ушивание язвы) операций у больных с осложненным течением язвенной болезни при сравнении с контрольной группой наблюдалось снижение мальтазы на 72%, щелочной фосфатазы – на 67%, аланинаминопептидазы – на 55% , глицил-L-лейцилдипептидазы – на 4%, белка – на 15%. После радикальных операций при сравнении с контрольной группой, активность ферментов щеточной каймы уменьшилась: мальтазы – на 88%, а также щелочной фосфатазы – на 64%, аланинаминопептидазы – на 56%, глицил-L-лейциндипептидазы – на 13%, содержание белка – на 32%.

Вопросы влияния язвенного анамнеза на функцию сопряженных органов пищеварения, в том числе тонкой кишки, актуальны ввиду хронического, циклического, рецидивирующего и склонного к прогрессированию течения этого распространенного и непознанного заболевания. Характер и степень изменений активности ферментов тонкой кишки у больных с осложненным течением язвенной болезни зависят от длительности заболевания. По сравнению с контролем, у пациентов с осложненным течением заболевания и длительностью язвенного анамнеза <10 лет активность мальтазы была <76%, щелочной фосфатазы – на 67%, аланинаминопептидазы – на 81%, глицил-L-лейцилдипептидазы – на 70%, белка – на 47%; более 10 лет – мальтазы – на 79%, щелочной фосфатазы – на 70%, аланинаминопептидазы – на 84%, глицил-L-лейциндипептидазы – на 75%, белка – на 48%.

Заключение: развитие осложнений язвенной болезни и проведенные оперативные вмешательства отражаются на клинической симптоматике дальнейшего течения заболевания. В значительном числе случаев она характеризуется появлением симптомов, указывающих на развитие нарушений основных кишечных функций. Энтеральные симптомы обусловлены снижением активности кишечных ферментов, осуществляющих мембранный этап пищеварения. Функциональные признаки нарушения кишечного пищеварения наблюдаются на ранних стадиях развития заболевания и прогрессируют у больных при развитии осложнений язвенной болезни. После оперативных вмешательств, проведенных по поводу осложнений язвенной болезни угнетается функция тонкой кишки. Это создает предпосылки для прогрессирования заболевания, появления сопутствующих патологических состояний и обусловливает снижению эффективности лечения. При выборе оперативного вмешательства необходимо учитывать, что после ушивания язвенного дефекта активность кишечных ферментов выше, чем после резекции желудка.

Литература

1. *Еремина Е.Ю, Ткаченко Е.И.* Язвенная болезнь.- Саранск: Ковылк. тип., 2006.– 106 с.
2. *Еремина Е.Ю.* Системные проявления болезней органов пищеварения.-Саранск: Красн. Окт., 2003.– 200 с.
3. *Циммерман Я.С.* Очерки клинической гастроэнтерологии. – Пермь: Изд-во Перм ун-та, 2001.– 336 с.
4. *Яицкий Н.А.и др.* Язвы желудка и 12-перстной кишки.. – М.: МЕД пресс-информ, 2002.– 376 с.
5. *Васильев Ю.В.* // Consilium Medicum (прилож.).– 2003.– № 1.– С. 7–10.
6. *Кравцова Т.* // Рос. гастроэнтер. ж.–2000.– №1.– С. 35.
7. *Крылов А.А.* // Клин. медицина.– 2000.–. № 1.– С. 23.
8. *Минушкин А.Н., Елизаветина Г.А* // Consilium Medicum (прилож.).– 2003.– №3.— С. 7–10.
9. *Охлобыстин А.В.*//Библ-ка РМЖ.–2001.–Т.3, №2.– С.51
10. *Bytzer P. , Teglbjaerg P.S.* // Am. J. Gastroenterol .– 2001 .– Vol. 96.– P. 1409–1416.

УДК 618.1

ПРИРОДНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КУРОРТА СОЧИ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Р.С. ЛАДАНОВ, И.И. ПОСПЕЛОВ*

Частота воспалительных заболеваний женских половых органов, по данным [1], продолжает расти: среди гинекологических больных 75% составляют женщины активного репродуктивного возраста, причем >50% из них еще нерожавшие. Фармакотерапия не может в полной мере обеспечить ликвидацию морфофункциональных нарушений воспалительного генеза в репродуктивной системе, в связи с чем сохраняется актуальность разработки методов немедикаментозной восстановительной коррекции специфических функций женского организма.

Талассотерапия – общепризнанный лечебный фактор, который широко используется на всех мировых морских курортах. Дозированное использование аэро- и гелиотерапии, морских купаний обеспечивает повышение уровня защитно-приспособительных реакций гомеостаза, потенцирует клинические эффекты параллельно применяющихся природных и преформированных физических факторов. Грязелечение является распространенным методом использования природных факторов. Терапевтическое действие пелоидов обусловлено местным воздействием биологически активных веществ, которые в процессе процедуры проникают в кожу и накапливаются там, усиливая метаболизм подлежащих тканей, повышая возбудимость и проводимость нервных проводников кожи. Лечебные грязи оказывают обезболивающий, рассасывающий, противовоспалительный эффекты. Пелоидотерапия снижает активность экссудативного и инфильтративного процессов, уменьшает спаечный процесс в анатомических структурах, усиливает гормональную функцию яичников, улучшает гемодинамику органов малого таза.

Большинство здравниц курорта Сочи использует привозную лечебную грязь из различных регионов. При этом курорт располагает значительными запасами иловых грязей (2,6 млн. тонн иловых грязей в Имеритинской низменности). Экономически невыгодно транспортировать лечебную грязь, когда имеются ее местные запасы. Исследования химического состава этих грязей показали, что они относятся к слабосульфидным, слабосоленым грязям. Адлерская грязь отличается низкой засоренностью, высоким показателем влагоемкости, теплоемкости и теплоудерживающей способности, она обладает бактериостатическим и бактерицидным свойством. Сочинским НИИ курортологии и физиотерапии еще в 1971 году разработан метод обогащения адлерской грязи сероводородной водой, что повысило ее лечебные свойства. Сероводородные воды снижают активность экссудативного и инфильтративного компонентов воспаления, дают фибринолитический эффект, усиливают гормональную активность яичников, нормализуют гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимосвязи, стимулируют симпатоадреналовую систему и глюкокортикоидную активность надпочечников, повышают защитно-приспособительные реакции организма, обладают десенсибилизирующим действием.

Цель исследования – разработка и апробация метода предгравидарной подготовки гинекологических больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОТ) в стадии стойкой ремиссии, основанного на применении природных физических факторов курорта Сочи.

Материал и методы исследования. Всего было обследовано и пролечено в гинекологической клинике НИЦ КиР Росздрава (г.Сочи) 270 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями тазовых органов, осложненных бесплодием в 85% случаев. Основную группу исследования составили 170 женщин, которые на фоне талассопроцедур (в щадящем тренировочном режиме, с постепенным увеличением длительности и степени физической нагрузки) получали электрофорез лечебной грязи в сочетании с общими сероводородными ваннами и влагалищными орошениями. С третьего дня от поступления больной на лечение ей назначали гальванопелоидотерапию на область гипогастрия и пояснично-крестцовую область на уровне L4-S2 позвонков продолжительностью процедуры 20 минут. Для отпуска процедур использовали аппарат «Поток-1» и электроды площадью 12×14 см. Электрод со знаком (-) помещался надлонно, сила тока устанавливалась в пределах 0,05–0,1 мА/см² и регулировалась по индивидуальным ощущениям пациентки, продолжительность процедуры составляла 20 минут. На следующий день проводили сероводородные влагалищные орошения по Ягунову с постоянной концентрацией (150 мг/л) сероводорода, температурой воды 39-40°С, длительностью 10-15 минут, через 20 минут после которых проводили общие сероводородные ванны при изменяющейся концентрации сероводорода в синусоидальном режиме (50-100-150-100-50-100-150-100 мг/л сероводорода), температуре воды 36-37°С, 6-15 минут. Процедуры проводили через день, на курс по 8 общих и местных бальнео- и по 10 физиопроцедур.

Контролем служили 100 женщин с ХВЗОТ, не получавших в ходе восстановительного лечения гальванопелоидотерапию.

С целью объективизации результатов исследованию анализу была подвергнута динамика основных биохимических и иммунологических показателей, результаты клинического и гинекологического исследований, динамика психовегетатвного статуса, уровней адаптационных реакций, данных реовазографии и кардиоинтервалографии. Для обработки результатов использовался статистический метод в рамках доверительных границ, установленных с вероятностью безошибочного прогноза p=0,95 и более при $t \geq 2$. Для оценки статистической связи полученных результатов использовался корреляционный метод.

Результаты исследования. В конце лечения больные обеих групп отмечали улучшение общего состояния. Анализ предъявляемых жалоб выявил благоприятные сдвиги у всех больных, причем субъективные сдвиги отмечались уже к 10-12 дню пребывания. Боли внизу живота и в пояснично-крестцовой области к концу лечения прекратились у большинства пациенток. Из 35,6% пациенток, страдавших дисменореей у 44,4% женщин очередные менструации прошли безболезненно. Уменьшение кровопотери во время менструаций в конце лечения отмечено у всех больных. По данным влагалищного обследования, в конце лечения исчезновение и размягчение спаек зарегистрировано у 85% женщин основной группы и у 54,5% лиц контрольной группы, бимануальное исследование в конце лечения стало безболезненным в 89% и 64,5% случаев соответственно.

Функциональная активность яичников улучшилась у лиц, получавших электрофорез грязи с общими сероводородными ваннами и влагалищными орошениями: число больных с 2-фазным менструальным циклом в конце лечения выросло с 9,5% до 47,6% (в контроле – с 13,3% до 26,6%), а с монофазным циклом уменьшилось с 42,8% до 14,3% (в контроле – с 53,3% до 13,3%). Позитивная динамика адаптационных реакций, показателей психоэмоционального состояния, функциональной активности ВНС, показателей гемодинамики также была более выражена в основной группе.

Достоверных различий в динамике биохимических и иммунологических показателей отмечено не было: под влиянием примененных лечебных комплексов снижалось напряжение в системе перекисного окисления липидов у 84% женщин, отмечался иммуномодулирующий эффект, нормализация соотношений Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций. Клиническая эффективность лечения в обеих группах была высокой: со значительным улучшением в основной группе было выписано 20% женщин (в контроле –7,4%), с улучшением – 72% (в контроле – 61,7%) больных, с небольшим улучшением – 8% (в контроле – 22,2%) пациенток. Отдаленные результаты, полученные при анкетировании 150 респонденток, в течение 18 месяцев после санаторно-курортного этапа восстановительного лечения, указывали, что среди пациенток основной группы беременность наступила в 42% случаев, протекала нормально и закончилась срочными родами у 64,7% женщин из числа забеременевших. В контроле беременность наступила только в 27% случаев, осложнилась внематочной беременностью у 4 женщин, невынашиванием беременности – у 7 больных, значительно чаще течение беременности и родов было осложнено акушерской патологией. Уровень перинатальной патологии среди рожениц из состава основной группы был в 2.4 раза ниже, чем в контрольной.

Выводы. Включение гальванопеллоидотерапии в комплексное восстановительное лечение больных с ХВЗОТ потенцирует эффекты талассотерапии и сероводородных бальнеопроцедур, оказывает благоприятный эффект на психонейроэндокрин-

* НИЦ курортологии и реабилитации Росздрава, г.Сочи

ную регуляцию репродуктивной системы, обеспечивает повышение уровня фертильности данной группы гинекологических больных, обладает протективным эффектом в отношении акушерской и перинатальной патологии, что позволяет рекомендовать данный метод в качестве ингредиента комплексной предгравидарной подготовки у женщин активного репродуктивного возраста, имевших в анамнезе хроническим воспалительные заболевания органов малого таза.

Литература

1. *Кулаков В.И. и др.* // Мат-лы конгр. «Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней».– М., 2000.– С. 678–680.

УДК 616.3112-002

БАЛЬНЕО- И ПЕЛИОДОТЕРАПИЯ В ЗДРАВНИЦАХ АНАПЫ ХРОНИЧЕСКИХ ГИНГИВИТОВ У ДЕТЕЙ ИЗ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ

Д.С.-О. АНАГИЕВ*

Актуальность исследования состоит в прямой корреляционной зависимости между ухудшающимися показателями экологического неблагополучия территорий ряда субъектов РФ [1] и статистическими выкладками последних 5 лет, свидетельствующих о росте заболеваемости хроническими гингивитами у детей из этих же регионов. По сведениям исследователей из Санкт-Петербургской государственной медицинской педиатрической академии [2] одонтогенные инфекции являлись одной из причин заболеваемости детей из экологически неблагополучных территорий Северо-Западного и Уральского Федеральных округов России не только хроническими гингивитами (32,3 случая в 2002 году и 35,8 случаев в 2006 году на 1000 зарегистрированных больных детей с диагнозом, установленным впервые в жизни), но и в целом болезнями органов пищеварения (болезненность детей в указанных регионах РФ в 2000 году 102,14, а в 2006 уже 108,91 на 1000 детского населения). Существующий анализ соматических заболеваний у детей [3–4] позволяет утверждать, что хронические гингивиты играют определяющую роль в возникновении хронических гастритов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, других поражений ЖКТ в детском возрасте. Как показали наши наблюдения и обследования детей, прибывших в течение последних 5 лет на санаторно-курортное лечение в детский санаторий «Бимлюк» Росздрава (под наблюдением находилось 757 детей в возрасте 8-12 лет, прибывших в период 2003-2008 годов из экологически неблагополучных климатогеографических зон России), 97% детей, страдающих различными соматическими заболеваниями, имели воспалительную патологию полости рта (в т.ч. хронические гингивиты различной степени выраженности у 36,9% обследованных детей). Одновременно в Методических указаниях от 12.12.1999 №99/231 «Медицинские показания и противопоказания для санаторно-курортного лечения детей» не существует раздела, связывающего проблемы санаторно-курортной реабилитации лиц с хроническими болезнями органов пищеварения и аспектами диссеминации у них хронических гингивитов. Это обусловило социальную востребованность научных изысканий по избранной проблеме.

Цель исследования – объективизация показателей биохимического и иммунного статуса (при реабилитации в здравницах Анапы) детей, страдающих хроническими гингивитами, этиопатогенетически связанными с проживанием этих пациентов в экологически неблагоприятных регионах России. При этом базой исследования являлся детский санаторий «Бимлюк» Росздрава, где различные формы хронических гингивитов (десквамативные, гиперпластические или простые маргинальные, т.е. относящиеся по Международной статистической классификации болезней к 4-значной рубрике К 05.1 по МКБ-Х) клинически купировались с помощью следующих реабилитационных мероприятий: 1) авторских модификаций питьевых режимов (3 раза по 180 мл за 35-40 мин. до еды подогретой на водяной бане до t^o=23-25°C) природной минеральной воды «Анапская» скважины №3-Э (табл. 1); 2) применения названной минеральной воды в виде ультразвуковых ингаляций высокодисперсными омагниченными аэрозолями на отечественном аппарате ингаляционной терапии TUR USI 50 с магнитной насадкой в виде кольцевого магнита при продолжительности вдыхаемой смеси 3 минуты и курсе лечения 10 процедур ч/день; 3) гингивального фонофореза отжима лечебной грязи Кизилташского лимана (курорт Анапа) с содержанием кальциевого и хлоридно-натриевого ионного состава грязевого раствора в пределах 45 г/дм^3, плотностью тока 0,2-0,4 вт/см^2, курсовой кратностью до 8 процедур, ч/день; 4) магнитолазерной фототерапии на гелиево-неоновом отечественном лазере АГ-201-03 «U» при использовании низкоинтенсивного некогерентного красного света (ННКС) с длиной волны 0,6-0,9 мкм и плотностью потока мощности на пораженные участки десен 30-50 мВт/см по 10-12 процедур на курс; 5) талассопроцедур (по второму режиму умеренно-интенсивного воздействия после недельной адаптации и использования режима слабого воздействия). Описывая методику назначения климатопроцедур следует подчеркнуть, что аэротерапия проводилась в виде: а) пребывания пациентов на воздухе в одежде, в движении, покое; б) сна в климатопалатах пляжа на свежем воздухе; в) воздушных ванн и прогулок у моря. Морские купания проводились по режимам слабого и умеренного воздействия в сочетании с гимнастикой, различными играми, свободным плаванием в акватории лечебного пляжа.

Ионный состав природной минеральной воды «Анапская», скважины №3-Э: минеральная вода малой минерализации, хлоридно-сульфатная натриевая, слабо щелочная. Утвержденные запасы – 43 м^3/сут.; использование: промышленный разлив, лечебное питье в бювете. По ГОСТ 13273-88 наиболее приближается к XIV группе Феодосийскому типу питьевых лечебно-столовых минеральных вод. Формула ионного состава $M3{,}2\frac{Cl34(HCO_3^- + CO_3^{2-})17\ SO_4^{2-}49}{Na98}pH8{,}6$

Предложенные схемы лечения реализовывались у больных детей основной группы (ОГ, n=279). Полученный терапевтический эффект сравнивался с данными контрольной группы (КГ, n=278) детей 8-12 лет, проходивших за минувший 5-летний период стандартное лечение (антибиотики, фторированные пасты, полоскание полости рта настоями шалфея, календулы, сертифицированные фармакопрепараты, содержащие фитонциды, обладающие дезинфицирующим, противовоспалительным или антибактериальным действием; и др.) в детских МУЗ г. Анапы по поводу аналогичных нозологических форм гингивитов. Преимущества авторских методик восстановительной терапии детей, страдающих гингивитами представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Сравнительная динамика показателей ПОЛ и АОЗ

Средний показатель за 2003-2007 г.г.	ОГ n=279, p<0,05		КГ n=278, p<0,05	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$ДК_{(г)}$	0,78±0,01	0,83±0,01	0,77±0,02	0,78±0,01
КД и $СТ_{(г)}$	0,09±0,01	0,14±0,01	0,09±0,01	0,10±0,01
$ДК_{(и)}$ ед. И О	0,50±0,01	0,57±0,01	0,49±0,02	0,51±0,02
КД и $СТ_{(и)}$	0,31±0,02	0,25±0,01	0,30±0,02	0,29±0,01
ЦП, мг/дл	30,7±1,1	36,3±1,2	30,4±3,8	31,7±1,7
α-ТФ, мкмоль/л	12,3±0,1	14,6±0,1	12,2±0,1	12,9±0,1

Примечание: Индексами (г) и (и) обозначены соответственно гептановая и изопропанольная фазы липидного экстракта

Предложенные нами инновации в восстановительном лечении больных детей, страдающих гингивитами, приводили к нормализации у них уровня церулоплазмина (ЦП) и содержания а-токоферола (а-ТФ) в сыворотке крови (табл. 1). Для этой цели использовался реактив Эммери – Энгель с поправкой на оптическое поглощение каротинов. Одновременно у больных детей из ОГ после курса санаторно-курортной реабилитации повышался уровень гептанэстрагируемых кетодиенов и сопряженных триенов, уровень которых вырос в 1,6 раза относительно исходных значений при поступлении в здравницы. Аналогичная динамика у больных КГ практически не имела позитивной тенденции. В табл. 2 представлен иммунокорригирующий эффект реализованных в 2003-2007 гг. схем лечения, проявляющийся нормализацией показателей концентрации иммуноглобулинов. Анализ индивидуальных значений Тх показал, что у 71,9% больных количество Тх было исходно повышено в среднем до 69,24±0,10% (p<0,05).

* НИЦ курортологии и реабилитации (г. Сочи)

Процентное содержание Тс в среднем до 19,45±0,25 ($p<0,05$) исходно зарегистрировано у 78% больных детей. В процессе восстановительного лечения у больных ОГ с исходным повышением содержания Тх этот показатель снизился с 45,07±0,3% ($p<0,05$) до 15,49±0,12. При анализе индивидуальных колебаний уровня Тс в динамике установлено, что у 63,2% больных ОГ и у 26,7% КГ по завершению курса терапии этот показатель оказался в пределах нормы.

Таблица 2

Иммунокорригирующий эффект предложенных схем восстановительного лечения

Показатели	Общее число (n=557)		Норма
	ОГ (n=279, p<0,05)	КГ (n=278, p<0,05)	
IgA, г/л	2,41±0,09 / 2,13±0,02	2,41±0,08 / 2,38±0,03	2,12±0,05
IgM, г/л	1,52±0,07 / 1,25±0,08	1,58±0,06 / 1,48±0,04	1,23±0,08
IgG, г/л	26,03±0,13 / 17,96±0,21	26,91±0,15 / 25,32±0,14	18,06±0,54
Тх, %	69,24±0,10 / 45,07±0,3	62,21±0,04 / 59,12±0,07	45,18±0,86
Тс, %	19,45±0,25 / 15,49±0,12	19,28±0,03 / 18,31±0,12	15,41±0,13
Тх/Тс	3,55±0,14 / 2,91±0,03	3,23±0,04 / 3,22±0,01	2,93±0,12

Примечание: в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после

Вывод. После лечения у больных ОГ имелась тенденция к нормализации иммунного гомеостаза, выраженная в отношении IgA, IgG и Т-лимфоцитов. Снижение этих изначально повышенных показателей, характеризующих состояние иммунной системы, подтверждает иммуномодулирующий эффект восстановления детей, страдающих хроническими гингивитами.

Литература

1. *Маймулов В.Г. и др.* Методические проблемы оценки факторов окружающей среды.– СПб.: ПИТЕР, 2006.– 115 с.

2. *Юрьев В.К.*// Новый экологический вестник.– 2006.– №2.– С.37–39.

3. *Циммерман Я.С.*.//Рос. ж. гастроэнтерол.,гепатол.– 2003. – № 5 (прил. 5). – С. 64–65.

4. *Щербаков Д.Б. и др.* // Науч. вестник курортов рос. Причерноморья.– 2007.– №2.– С.107–109.

УДК 617.765-002

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗДРАВНИЦАХ И УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

А.В. МАЛАФЕЕВ*

Актуальность поднятой проблемы подчеркивается тем, что по данным ВОЗ количество больных сахарным диабетом (СД) в мире достигло 194 млн., в России зарегистрировано более 5 млн. человек. По прогнозам [3] к 2010 году общее число больных достигнет 7 млн. человек в России и около 230 млн. в мире. Однако истинная заболеваемость сахарным диабетом по подсчетам ряда западных специалистов [1] выше в 4 раза. При первичном выявлении СД от 10 до 30% больных имеют диабетическую ретинопатию, нефропатию и др. осложнения. По данным ВОЗ, среди страдающих СД ежегодно регистрируется >15 млн. слепых, большую часть из которых составляют [2] больные с диабетической ретинопатией (ДР). Поражение сетчатки глаза на ранних стадиях протекает безболезненно, и пациент может не замечать снижения зрения, а при обращении нередко имеет место уже 2-я и 3-я стадии ДР. При СД 1 типа при длительности заболевания 2 года ДР выявляется у 2-7% больных; через 10 лет – у 50 %; при длительности заболевания >15 лет – у 75-98%. В 65% случаев развивается пролиферативная форма ДР. В группе пациентов с СД 2 типа частота развития ДР составляет 29% при стаже СД <5 лет и 78% – при длительности СД >15 лет. Использование консервативных методов лечения ДР (ангиопротекторы, антиоксиданты, ферменты, пептидные биорегуляторы) дает положительный эффект только при непролиферативной стадии ретинопатии, а в случае развития пролиферативной стадии на первое место выходит эндовитреальная хирургия с обязательным этапом санаторно-курортной реабилитации (для чего в рамках нашего исследования использовались сочинские здравницы «Ставрополье» и «Волна»). Учитывая социальную значимость своевременного выявления и лечения диабетических осложнений в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» создано и успешно функционирует отделение витреоретинальной хирургии «Диабет глаза» (табл. 1). В условиях отделения больные проходят лечение офтальмолога, эндокринолога, кардиолога. Проводится обучение больных в рамках « Школы диабета».

Таблица 1

Системность восстановительного лечения в учреждениях здравоохранения и здравницах Кубани больных ДР

Патология, приведшая к развитию ДР	2004	2005	2006
СД I тип	460	475	716
СД II тип	1305	1245	1377
СД, впервые выявленный	*)	92	243
Всего	1765	1720	2093
% от общего потока пациентов в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза»	14,7%	14,7%	17,4%

*)- Данные за 2004 год не учитывались

Патогенетически обоснованным методом лечения пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) являются особые формы восстановления зрения у больных ДР, включающие субтотальную закрытую витрэктомию (СЗВ) и лазеркоагуляцию сетчатки в необходимом объеме (табл. 1). Широкое внедрение в восстановительное лечение перфторорганических соединений и эндолазеркоагуляции значительно расширило возможности офтальмохирургов и улучшило прогноз лечения пациентов с ПДР. Сохранение максимально возможного зрения при этой патологии остается актуальной проблемой. Наиболее серьезные послеоперационные осложнения СЗВ, ведущие к слепоте, возникают в первые месяцы после операции. Для профилактики этих осложнений нами был использован санаторный этап предоперационной подготовки и послеоперационной курортной реабилитации в этих же здравницах пациентов с ПДР. Иммуномодулирующий и метеорезистентный эффект восстановительного лечения в здравницах больных с названной офтальмопатологией формировался режимами слабого и умеренно интенсивного воздействия гелиопроцедур, теплыми (при t ≥23º) и индифферентными (при t=21-22º) воздушными ваннами, а также морскими купаниями по оригинальной методике. Системотропный инсулинпродуцентный эффект у больных диабетической ретинопатией обеспечивался щадящей методикой назначения сероводородных ванн Мацестинского месторождения (50-100 мг/л, 36ºС, 6-8-10-12 мин. по нарастающей, N 10, ч/день) и процедурами лечебного питья гидрокарбонатной натриевой магниево-борной фтористой природной минеральной воды «Пластунская», что включало в установочный период (в первую неделю) употребление минеральной нативной воды в теплом виде при tº ≤22 º по 160-180 мл 3 раза в день за 30-40 мин. до еды. При хорошей индивидуальной переносимости объем воды рос до1,2-1,5 литра в сутки 4-5 раз в день. К концу лечения объем воды снижался в день до 700-800 мл при этой же tº. При гипертензивной ДР в виде гипотензивного питьевого протектора использовалась природная минеральная вода «Сочинская», диуретический эффект которой обусловлен её ср. минерализацией и химсоставом (гидрокарбонатно-хлоридная, щелочная, йодная, борная с повышенным содержанием фтора).

Группы А и В представляли собой рандомизированные наблюдаемые контингенты пациентов (от 40 до 60 лет; мужчин 46,7%, женщин 53,3%)(табл. 2). Отличие во врачебной тактике (при условии проведения идентичных офтальмохирургических вмешательств) состояло в том, что пациентам группы А проводились в период 2003-2007 годов санаторные этапы предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации, пациентам группы В санаторно-курортное лечение не предлагалось. При

* НИЦ курортологии и реабилитации (г. Сочи); Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза»

этом у пациентов группы А такие постоперационные осложнения (на фоне ДР), как прогрессирование рубеоза радужки или отслойка сетчатки встречались реже, чем у пациентов группы В.

Таблица 2

Сравнительная характеристика преимуществ использования санаторных этапов предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных пролиферативной диабетической ретинопатией в здравницах Сочи

Осложнения после восстановительных офтальмооперативных вмешательств	Группа А n=282, p<0,05	Группа В n=282, p<0,05
Кровоизлияния в полость глаза	n=22 или 7,8%	n=41 или 14,5%
Транзиторная гипертензия	n=19 или 6,7%	n=28 или 9,9%
Прогрессирование рубеоза радужки	n=2 или 0,7%	n=4 или 1,4%
Отслойка сетчатки	n=1 или 0,35%	n=3 или 1,05%
Всего:	n=44 или 15,6%	n=76 или 26,9%

Вывод. Предложенные нами схемы санаторно-курортной предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных ПДР в здравницах Сочи эффективны и на статистически достоверном уровне наблюдений (p<0,05) позволяют снизить общий уровень постоперационных осложнений в 1,7 раза. Предлагаемые нами технологии восстановительного лечения больных ПДР унифицированы, просты для освоения медперсоналом учреждений здравоохранения и санаториев, поэтому рекомендуются для внедрения на территории Краснодарского края и в других рекреационных зонах России.

Литература

1. *Melhem M.F., Craven P.A.* // J Am Soc Nephrology.– 2002.– Vol. 13(1).– P. 108–116.

2. *Крутенков О.А., Евграфов В.Ю.* // Мат-лы II Евро-Азиатской конф. по офтальмохирургии.– Ч. 2, разд. 6–12. – Екатеринбург, 2001.– С.326–327.

3. *Дедов И.И., Фадеев В.В.* Введение в диабетологию: Руково для врачей.– М.: Берег, 2007.– 200 с.

УДК 618.33; 618.531/.532

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД КУБАНИ И МОРСКИХ ПРОЦЕДУР ПРИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ВОДНО-СОЛЕВОГО РАВНОВЕСИЯ У ПОСТОЯННЫХ ЖИТЕЛЬНИЦ СОЧИ НА РАННИХ СРОКАХ ИХ БЕРЕМЕННОСТИ.

Л.М. НЕСВАТ*

Актуальность темы исследования определяется разнородностью причин возникновения ранних токсикозов беременности, среди которых видные отечественные и зарубежные гинекологи [1–5] выделяют такие факторы риска, как гиподинамию, курение, нарушение питания, артериальную гипертензию и иные причины, способствующие развитию гипоксии плода и нарушениям в системе гемостаза. Однако в контексте обнаружения причин осложненной беременности часто акцент смещается в сторону токсемий беременных (Р 00.0 по МКБ-Х), связанных с утомлением из-за переживания беременными стрессонасыщенных ситуаций или состояний, связанных с эмоционально-информационной перегруженностью общения (R 68.8 по МКБ-Х), с нарушениями водно-солевого равновесия (О 21.1 по МКБ-Х). При этом [4] считает нужным выделить среди причин ранних токсикозов беременности нарушения обмена веществ: истощение запаса углеводов; дегидратацию; нарушения водно-солевого равновесия.

Цель исследования – разработка авторских схем немедикаментозной коррекции нарушений основных клинико-физиологических констант беременных (постоянных жительниц Сочи) при ранних токсикозах у них. В качестве баз исследования выступали МУЗ Сочи «Городской перинатальный центр», а также сочинские санатории «Волна» и «Ставрополье», где в рамках целевой региональной программы «Здоровое материнство» использовались потенциальные возможности лечебных физических природных факторов курорта Сочи для коррекции нарушений водно-солевого равновесия при ранних токсикозах беременности. При этом учитывались теоретические разработки ученых Сочинского НИЦ курортологии и реабилитации (С.Н. Мамишев, К.А. Георгиади-Авдиенко, Н.Т. Рыжков, В.П. Утехина, Т.В. Мельникова, М.П. Коновалова, М.И. Завора, 2005), которые неоднократно подчеркивали, что ионный состав минеральных вод Кубани может выполнять превалирующую функцию в регулировании кислотно-щелочного равновесия. Натрий входит в состав тканевых жидкостей и крови, поддерживает осмотическое соотношение между клеткой и окружающей средой, принимает участие в процессах нервного возбуждения и мышечного равновесия. Поступая в организм с минеральной водой, натрий быстро всасывается в кровь и соединяется с белками и другими органическими веществами. Калий является составной частью клетки и внеклеточной среды, участвует в образовании гликогена, влияет на проводимость сердечной мышцы, способствует уменьшению отеков и др. Кальций уплотняет клеточную мембрану и снижает ее проницаемость, играет роль в свертываемости крови. Хлор входит в состав тканевой жидкости и крови, содержится в органах и тканях. Железо стимулирует образование эритроцитов и гемоглобина, являясь общеукрепляющим средством.

Наблюдалось 280 постоянных жительниц Сочи в возрасте 20–40 лет, страдающих нарушениями водно-солевого равновесия (проявляющихся в виде чрезмерной рвоты беременных в сроке до 22-х полных недель). В лабораторных условиях анализировался в сыворотке крови уровень кальция (с помощью унифицированного метода M. Borros по цветовой реакции с креозолфталеинкомплексоном) и магния (по методу V. Chromy при определении магния в цветовой реакции с магоном). В обеих реакциях кальций и магний давали яркое красно-фиолетовое окрашивание, сравниваемое по специальной шкале интенсивности окраски в зависимости от концентрации этих элементов в сыворотке крови. Активность ферментов трансмембранного транспорта поливалентных связок ионов Na^+-K^+; Mg^{2+}; Ca^{2+} (АТФ-аз) в мембранах эритроцитов изучали по методу А.М. Казенного и соавт. (1994).

Коррекцию водно-солевого равновесия при ранних токсикозах беременности осуществляли с помощью авторских режимов лечебного питья сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой магниевой слабощелочной природной минеральной воды слабой минерализации «Горячеключевская» (формула ионного состава: $M0,5\frac{Cl11(HCO_3^- + CO_3^{2-})64\ SO_4^{2-}25}{Na49Ca37Mg14}pH7,6$) по следующей методике: утром – до 150 мл; перед обедом – до 200 мл; перед ужином вновь до 150 мл в теплом виде при t^o=20-23° С в течение ≥4 недель с момента появления признаков ранних токсикозов. По нормативам эта вода относится к столовым минеральным водам, для которых нет ограничений в суточной и курсовых дозах потребления. Дефицит названных ионов компенсировался в первой половине беременности назначением морских процедур (табл. 2).

Морские процедуры принимались по индивидуальным схемам назначения солнечных и воздушных ванн (табл. 1).

В комплексе процедур воздушные ванны подразделялись в зависимости от t^o на теплые (t>22ºС), индифферентные (t=21-22ºС), прохладные (t=17-20ºС), умеренно-холодные (t=15-16ºС); по аэродинамическому воздействию на аэростатические (при штиле), слабо- (при скорости ветра до 1м /с), средне- (1-4 м/с и сильнодинамические (>4 м/с); по гигрометрическим условиям на сухие (при относительной влажности <55%), умеренно сухие (56-70%), влажные (71-85%) и сырые (>85%).

Клиническое значение роста концентрации магния и кальция в сыворотке крови говорит о замедлении процессов нормального внутриматочного развития плода (табл.2), что в итоге может привести к гестозам 2-й половины беременности. Поэтому использование природных физических лечебных факторов в виде минеральных вод и особого режима морских процедур при ранних токсикозах беременности является одним из факторов коррекции плацентарного кровообращения, что обусловлено нормализацией активности ионных АТФ-аз в мембранах эритроцитов беременных при правильном использовании курортной терапии. Об этом говорит динамика показателей АТФ-зависимого ионного транспорта в эритроцитах наблюдаемых жительниц Сочи, когда на сроке беременности до 10 недель удавалось снизить проявления ферментативной ионной Ca^{2+}-недостаточности и ферментативно-ионной Na^+-K^+- или Mg^{2+}-избыточности. Под влиянием авторских схем восстановительной терапии изначально повышенный уровень Mg^{2+}-АТФ-азы в сыворотке крови наблюдаемых беременных снизился до 4,1±0,2 нмоль/мл, а уровень Na^+-K^+-АТФ-азы – до 3,7±0,1 нмоль/мл (при изначальных параметрах

* НИЦ курортологии и реабилитации, г. Сочи

соответственно 5,5±0,3 нмоль/мл и 4,3±0,2 нмоль/мл). Одновременно уровень Ca^{2+}-АТФ-азы, сниженный до восстановительного лечения в здравницах (7,6-7,8 нмоль/мл) на фоне беременности до 10 недель и после этого срока, нормализовался после немедикаментозной коррекции, достигнув уровня 9,2-9,3 нмоль/мл.

Таблица 1

Назначение морских процедур для коррекции водно-солевого равновесия при ранних токсикозах беременности

Ингредиентов талассотерапии	Режимы назначения
Обтирания	В течение 1-3 дней в теплое время года или ежедневно в холодное полугодие t° морской воды 20-22° (в зимнее время - подогревать), продолжительность процедуры - 5 минут (всю I половину беременности).
Влажные укутывания простынями, Смоченными морской водой	В период до 20 недель беременности в зимний период при t° подогретой морской воды 27-28°10-12 процедур. Начинать с 5 мин. постепенно увеличивая до 15 минут.
Морские купания	При выраженных признаках ранних токсикозов беременным по режиму слабого воздействия теплые (t° 20-24°; 1-2-5 минут), а при относительно выраженных признаках токсикозов I половины беременности дни – по режиму умеренно-интенсивного воздействия (теплые - 15-20 минут; умеренно-теплые - 5-12 минут, прохладные 1-3 минуты).

Таблица 2

Динамика показателей АТФ-зависимого ионного транспорта в эритроцитах беременных при реализации авторских схем немедикаментозной коррекции нарушений водно-солевого равновесия

Биохимические показатели сыворотки крови	Постоянные жительницы курорта Сочи ($n_{общ}$=280, p<0,05)			
	на сроке беременности до 10 недель (n=140)		на сроке беременности 11-20 недель (n=140)	
	до процедур	после	до процедур	после
1. Активность ионных АТФ-аз в мембранах эритроцитов				
1.1. Na^+-K^+ АТФ-аза (N=3,6-3,8 нмоль/мл)	4,3±0,2	3,7±0,1	4,5±0,3	3,9±0,1
1.2. Mg^{2+}-АТФ-аза (N=4,0-4,2 нмоль/мл)	5,5±0,3	4,1±0,2	5,4±0,2	4,2±0,1
1.3. Ca^{2+} -АТФ-аза (N=9,2-9,5 нмоль/мл)	7,8±0,4	9,3±0,1	7,6±0,3	9,2±0,2
2. Уровень кальция сыворотки крови при цветовой реакции с крезолфталеинкомплексоном по методу M. Borros (N=2,3-2,5 ммоль/л)	3,6 ±0,3	2,3±0,1	3,7±0,2	2,4±0,2
3. Уровень магния сыворотки крови при цветовой реакции с макогоном по методу V. Chromy (N=2,6-2,75 ммоль/л)	3,9±0,2	2,7±0,1	4,0±0,1	2,8±0,1

Выводы. Предложенные схемы лечебного питья природной слабощелочной сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой магниевой минеральной воды «Горячеключевская» (скважины 1Р месторождения Горячий Ключ Краснодарского края) являются эффективной формой коррекции нарушений водно-солевого равновесия у женщин с ранними токсикозами беременности. В определении тактики врачебных назначений немедикаментозной коррекции клинико-биохимических проявлений токсемии беременных важную роль играют морские процедуры, включая плавание по щадящей методике, или обтирания кожи беременных морской водой, богатой ионами натрия, калия, кальция и магния, являющихся приоритетами коррекции водно-солевого равновесия при токсикозах 1-й половины беременности.

Литература

1.*Кулаков В.И.* // Акуш. и гинекол.– 2002.– №2.– С.4–7.

2.*Серов В.Н.* Диагностика и терапия плацентарной недостаточности.– М.: Академия, 2006.– 212 с.

3.*Савельева Г. и др.*// Акуш. и гинекол.– 2005.– №3.– С.3–5.

4.*Eskes T. K.* // Eur J of Obstetrics & Gynecol and Reprod Biol.– 2001.– Vol.95.– P.206–212.

5.*Okonofua F.E.etal.* // Int. J. Gynecol. Pathol.– 2006.– Vol. 28, № 2.– P. 143–147.

УДК 617.765-002

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНЫХ И МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СХЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ИНВОЛЮЦИОННОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ

Е.Е. СОГОЛОВСКАЯ*

Официальные материалы Центра ВОЗ по профилактике устранимой слепоты [3] указывают на то, что распространенность центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии (ЦИХД) по мировому показателю обращаемости в медицинские учреждения в среднем составляла с начала XXI века до 300 случаев на 100 тыс. населения. По данным [1], в России этот показатель составляет 15 случаев на 1000 населения, хотя в ежегодной (в период 2003-2007 годов) структуре сосудистой патологии глаза ЦИХД занимает до 41,3% от числа офтальмообращаемости в муниципальные учреждения здравоохранения. Если ранее ЦИХД была в 86,8% прерогативой людей старше 70 лет, то за последние 5 лет отмечается [2] снижение в 28,1% случаев возрастного порога наступления данной офтальмопатологии до 57-60 лет. Одновременно указывает на корреляционную связь между случаями возникновения ЦИХД у пациентов и наличием у них различных нозологических форм офтальмогерпеса с первичной локализаций патологического процесса в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха и хориокапиллярах макулярной области, где наиболее часто наблюдаются сухая или атрофическая форма ЦИХД, которая характеризуется атрофией пигментного эпителия. Реже бывает экссудативная «влажная» форма инволюционной дистрофии сетчатки с характерным быстрым ухудшением остроты зрения из-за развития неоваскулярных мембран, фиброваскулярных рубцов и кровоизлияний в сетчатку и стекловидное тело. Сформированы методом непреднамеренного отбора 3 рандомизированные (по возрасту, полу, профпринадлежности и клиническим проявлениям) группы лиц, страдающих ЦИХД.

1-й группе больных ЦИХД (n=279, p<0,05) в ходе лечения на экссудативных или экссудативно-геморрагических стадиях процесса (в т.ч. при наличии субретинальной неоваскулярной мембраны – СНМ) велась лазеркоагуляция по классической методике (ЛККМ) для удаления отёка макулярной области или разрушения СНМ. Перспективны фотодинамическая терапия, транспупиллярная термотерапия и коагуляция фидерных сосудов.

2-я группа больных ЦИХД (n=278, p<0,05) получала после лазеркоагуляции в виде антиоксидантной терапии препарат ««СТРИКС»». Нарушение антиоксидантной системы защиты организма играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, в т.ч. дистрофии сетчатки. Антиоксидантная терапия широко представлена в офтальмологической практике, в том числе в лечении инволюционного витрео-ретинального синдрома. Широко используются витамин А (бета-каротин), С, Е (токоферол), цинк, селен, тауфон, эмоксипин, гистохром и др. В лечении ЦИХД сетчатки применялся препарат «СТРИКС»: комплекс экстракта черники и бета-каротина. Он имеет антиоксидантные свойства, связывая свободные радикалы и защищая клетки от повреждения активными формами O_2, обладает иммуномодулирующим действием. Курс лечения – 2 мес., доза 82,4 мг экстракта черники и 12 мг концентрата бета-каротина 2 раза в день.

Таблица 1

Динамика показателей ПОЛ и АОЗ

Показатели интенсивности процессов ПОЛ и ответных реакций в системе антиоксидантной защиты.	Группы наблюдения в здравницах-базах исследования в 2003-2007 годах больных ЦИХД (n=838)					
	1-я группа n=279		2-я группа n=278		3-я группа n=281	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	После лечения
МДА эритроцитов, нмоль/л*	47,1±1,8	45,7±1,6	48,1±1,2	44,3±3,2	47,9±1,1	44,2±0,7
МДА липидов *	22,3±1,1	20,4±1,2	22,7±1,5	18,1±1,3	22,6±1,2	17,6±0,9
Общ. липиды г/л)**	2,26±0,17	2,43±0,2	2,69±0,18	2,46±0,1	2,53±0,19	2,47±0,2
Каталаза, мккат/л*	30,5±3,3	32,4±2,1	41,0±3,4	33,9±2,9	35,2±3,1	31,6±2,2
Среднемолекулярные пептиды усл.ед.**	0,288±0,02	0,279±0,01	0,364±0,03	0,298±0,01	0,302±0,02	0,278±0,01
Диеновые конъюгаты, отн. ед.*	3,12±0,35	4,01±0,31	3,52±0,27	4,29±0,29	3,51±0,2	4,28±0,1
Церулоплазмин, г/л*	0,321±0,01	0,298±0,01	0,342±0,02	0,299±0,01	0,318±0,01	0,297±0,01

Примечание: достоверность различий обозначена - * p<0,05; ** p<0,001.

* НИЦ курортологии и реабилитации (г. Сочи); Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза».

3-я группа пациентов, страдающих ЦИХД (n=281, p<0,05), спустя 4 мес. после ЛККМ направлялась в сочинские санатории «Волна» и «Ставрополье» для постоперационного восстановительного лечения. Модифицированный подход к режиму дозирования солнечных ванн базировался на индивидуальном определении у них эритемной дозы при помощи биодозиметра Далфельда – Горбачева с параллельной регистрацией напряжения солнечной радиации (по пиранометру) и ее интенсивности (по автоматическому УФ-дозиметру на основе серийного спектрофотометра ОФД-1). На основании полученных результатов для медсестер лечебных пляжей были разработаны памятки с указанием рекомендуемых часов приема (в различные месяцы) процедур гелиотерапии для этих больных, а сами режимы назначения вносились лечащим врачом в санаторно-курортную книжку пациента, исходя из наличия у него различных типов реакции сосудов кожи (гипо-, нормо-, гиперреакции) на гелиопроцедуры. Учитывая прямую корреляционную связь между интенсивностью снижения зрения у больных ЦИХД и наличием у них сопряженно протекающих процессов слабовидения (как ответа на имевшееся ранее герпетическое поражение хориоретинальных тканей), 3-й группе больных на фоне талассопроцедур рекомендовался фонофорез 0,2 Вт/см^2 с полуданом на глазное яблоко.

Обсуждая лечебно-профилактическую значимость физиопроцедур для больных ЦИХД, следует подчеркнуть, что эффективным физическим фактором, увеличивающим проницаемость хориокапилляров макулярной области для лекарственных препаратов, растворы которых помещают в глазную ванночку, является ультразвук. Применение ультразвука с терапевтической целью основано на его поглощении в тканях глазного яблока. При поглощении ультразвука происходит активация обменных, репаративных процессов, увеличивается проницаемость тканевых мембран, ускоряется рассасывание инфильтратов. Терапевтическим методом применения ультразвука при глазных заболеваниях оказался фонофорез, позволяющий сочетать лечебное действие ультразвука и лекарственного препарата и создавать терапевтическую концентрацию последнего в тканях глазного яблока. У больных ЦИХД с поражением стромы в результате фонофореза 0,01% водного раствора полудана и инъекции глазного яблока роговичный синдром исчезает после 3-4 процедуры.

Таблица 2

Итоговая оценка офтальмохарактеристик у больных ЦИХД

Больные ЦИХД (p<0,05)	Острота зрения	Поле зрения	КЧСМ
1-я группа ЛККМ	0,31±0,02 0,38±0,04	386±10 418±20	31,4±1,0 34,3±0,9
2-я группа ЛККМ+ «СТРИКС»	0,32±0,03 0,39±0,02	385±10 433±20	31,5±1,0 35,8±0,8
3-я группа ЛККМ+талассо-процедуры+фонофорез по авт. методикам	0,30±0,05 0,43±0,01	379±10 469±25	32,0±0,6 36,9±0,5

Примечание: в числителе – данные до лечения, а в знаменателе – после

Изначально сниженный в пределах 3,12-3,51 отн. ед. уровень диеновых конъюгатов и одновременно повышенный уровень МДА эритроцитов (47,1-48,1 нмоль/л) достоверно нормализовались во 2-й и 3-й группах до 4,28-4,29 отн.ед. и 44,2-44,3 нмоль/л (табл. 1). Характеристики ПОЛ и АОЗ в 1 группе нормализовать не удалось. Комбинация в схемах восстановительного лечения талассопроцедур и фонофореза позволила в сочетании с ЛККМ добиться в 3-й группе не только улучшения остроты зрения у больных ЦИХД более чем в 1,4 раза, но и расширить поля зрения и оптимизировать критическую частоту слияния мельканий. При этом использование только ЛККМ у пациентов с аналогичной офтальмопатологией позволяло оптимизировать названные офтальмохарактеристики на 50-60% ниже, чем это удавалось в авторских схемах реабилитации больных ЦИХД (в т.ч. в здравницах Кубани).

Литература

1.*Гусаревич О., Фурсова А.* // Новый вест. реабилитолога.– 2008.– №1.– С.28–31.

2.*Шамшинова А.М., Волнов В.В* Функциональные методы исследования в офтальмологии.– М.: Медицина.– 2006.– 414 с.

3.*Fleisher L. et al.*// Graef. Arch. Clin. Exper Ophthalmol.– 2005.– Vol.233.– №2.– P. 94–100.

УДК 616.36

ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУНООТВЕТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПРИ САНАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ОТДЕЛЕНИЯХ «МАТЬ И ДИТЯ» НА КУРОРТЕ СОЧИ ПО ПОВОДУ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Е.С. ЭПП*

Актуализация темы обусловлена тем, что общее количество пациентов (как взрослых, так и детей) с болезнями органов пищеварения существенно возросло в России с начала XXI века, составив на 01.01.2008 в суммарном исчислении 5 млн. 127 тыс. чел. [2], хотя ещё в 2000 году аналогичный показатель по данным официальной статистики МЗ РФ составлял 4 млн. 698 тыс. чел. [1]. Указанное В.А. Черешнев и др. [3] закономерно связывают с диссеминацией среди различных групп населения неправильного питания, с пристрастием к спиртному, курением, гиподинамией, неблагоприятными экологическими факторами, снижением государственного контроля за качеством производимых (в т.ч. импортируемых) пищевых продуктов. При этом [4] указывают, что рецидивирующее течение болезней органов пищеварения в 64,9% случаев (при недостаточно продуктивной врачебной тактике, сопряженной с легкомысленным отношением больного к собственному здоровью) приводит к хроническим формам течения названной патологии, что в 20-22% неизбежно оканчивается инвалидностью. Известные бальнеологи и курортологи российского Причерноморья (К.А. Георгиади-Авдиенко, О.Ш. Куртаеви др.) указывают на низкую социальную востребованность ряда геленджикских, хадыженских и сочинских месторождений природных питьевых минеральных вод в восстановительном санаторном лечении больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения (на фоне того, что геополитические причины сегодня не позволяют россиянам в полной мере воспользоваться для лечения подобных заболеваний минеральными водами Грузии или стран Балтии). Последнее компенсируется функционированием на курорте Сочи отделения «Мать и дитя» при санатории «Юность», где с 2003 года проводится реабилитация взрослых и детей с патологией органов пищеварения в семейном анамнезе.

Цель – обоснование сочетанного использования природных хлоридно-гидрокарбонатных, натриевых, слабощелочных борных или йодных (с повышенным содержанием фтора) минеральных вод Сочи в схемах восстановительного лечения взрослых и детей в возрасте 7-12 лет с хроническими гастритами (К 29.3; К 29.4; К 29.5 по МКБ-Х) в семейном анамнезе. Базой исследования выступало открытое с 2004 г. отделение «Мать и дитя» сочинского санатория «Юность», где проходил в период 2004-2008 гг. восстановительное лечение изучаемый контингент лиц (табл. 1).

Таблица 1

Сводная характеристика больных

Перечень единиц наблюдения	Кол-во	Методы восстановительной терапии
1. Основная группа 1.1. Пациенты с хроническим поверхностным гастритом (К 29.3 по МКБ-Х) 1.2. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом (К 29.4 по МКБ-Х) 1.3. Пациенты с хроническим (антральным или фундальным) гастритом неуточненным (К 29.5 по МКБ-Х) в т.ч. взрослых=139; детей=139 чел.	n=278 в т.ч. n=96 n=92 n=90	Реализация в 2004-2008 годах авторских схемвосстановительного лечения, включающих использование талассо-процедур и питьевой бальнеотерапии с природными минеральными водами месторождения «Пластунское» (Центральный район курорта Сочи по месту дислокации базы исследования).
2. Контрольная группа в т.ч. взрослых=139; детей=139 чел.	n=278	Восстановительное лечение на этих же базах исследования по действующим стандартам санаторно-курортного лечения, не предусматривающим задействование местных питьевых минеральных вод.

Интенсивность иммунного ответа на H. pylori оценивали при помощи качественного теста BM-Test Helicobacter pylori (Boehringer Manheim, Германия). Параллельно определяли концентрацию специфичных к H. pylori антител класса IgG в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов ImmunoComb© II Helicobacter pylori IgG

* НИЦ курортологии и реабилитации (г. Сочи); отделение «Мать и дитя» сочинского санатория «Юность».

(«Orgenics» Израиль) с последующей регистрацией на рефлектометре CombScan™ по методике N.J. Talley et al.). Указанное соотносилось с исследованием иммуноглобулинов класса A, M, G по Manchini методом радиальной иммунодиффузии в геле. Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка вели путем УЗ-мониторинга на «Aloka SSD 6590» по методике З.А. Лемешко.

В рамках реабилитации применялись воды «Пластунская», «Жемчужина Сочи» и др. с формулой ионного состава $M1{,}6\frac{Cl2(HCO_3^- + CO_3^{2-})97}{Na99}pH9{,}1$. Предусматривалось назначение этой природной минеральной воды по следующей методике: а) при пониженной секреторной функции желудка – по 150 мл. одной из названных минеральных вод в подогретом виде (до 35-40°С) 3 раза в день за 15 минут до еды в течение 20-дневного курса лечения; б) при нормальной секреции желудка по 200 мл. одной из названных минеральных вод в подогретом виде (до 35-40°С) 3 раза в день за 40 минут до еды в течение 20-дневного курса лечения; в) при повышенной секреторной функции желудка по 250 мл. одной из названных минеральных вод (до 35-40°С) 3 раза в день за 1,5 часа до приема пищи в течение 20-дневного курса лечения. При пониженной секреции желудочного сока эти минеральные воды рекомендовалось пить медленно, небольшими глотками; при повышенной секретной функции желудка рекомендовалось пить быстро, чтобы обеспечить интенсивный переход лечебной природной минеральной воды в кишечник.

Таблица 2

Системное изменение иммунологических показателей

Характеристики иммунного статуса	Основная группа n=278, p<0,05		Контрольная группа n=278, p<0,05	
1. Интенсивность иммунного ответа на Helicobacter pylori с помощью качественного экспресс-ВМ-теста «Boehringer Mannheim» (Германия)	Суммарный атипичный иммунный ответ при поступлении в здравницу у 91,3% пациентов (в т.ч. у 57,2% резко повышенный, у 20,9% - умеренно повышенный и у 13,2% сниженный). После лечения по авторским схемам – нормализация иммунного ответа у 81,7% пациентов.		Сохранение суммарного атипичного иммунного ответа после лечения по традиционным методикам санаторно-курортной реабилитации (без использования местных природных минеральных питьевых лечебных вод) у 61,9% больных хроническим гастритом, поступивших в базы исследования.	
2. Изменение специфичных к H.pylori антител класса IgG в сыворотке крови, выявленное методом твёрдофазного иммуноферментного анализа при помощи экспресс-наборов ImmunoComb© и последующей регистрацией на рефлексотометре CombScan по методике N.J. Talley .	Суммарный атипичный ответ при поступлении в здравницу у 92,7% пациентов, в т.ч. резко выраженный (высший) уровень роста антител класса IgG у 47,4% пациентов, среднеповышенный (2-ой уровень роста) у 28,5% и малоповышенный (3-й уровень роста) у 16,8% пациентов. После лечения по авторским методикам – нормализация уровня антител класса IgG у 86,4% пациентов.		Сохранение повышенного уровня антител класса IgG суммарно у 52,2% больных после лечения по традиционным методикам, в т.ч. резковыраженный уровень роста показателя продолжал оставаться у 8,2% выписанных из здравниц больных, среднеповышенный уровень показателя отмечался у 18,5%, а у 25,5% пациентов регистрировался при выписке 3-й уровень роста антител класса IgG.	
3. Контроль иммуноглобулинов по Manchini (традиционная методика) г/л	до лечения	после	до лечения	после
IgA	3,4±0,1	2,8±0,1	3,3±0,2	3,1±0,1
IgG	16,9±0,3	13,1±0,2	16,8±0,4	14,8±0,1
IgM	3,3±0,2	2,7±0,1	3,3±0,1	3,1±0,1

Предложенные нами восстановительные технологии (с обязательным задействованием гидрокарбонатных натриевых, щелочных, борных, йодных природных питьевых минеральных вод Сочи с повышенным содержанием фтора) эффективно способствовали позитивному изменению интенсивности иммунного ответа организма пациентов на Helicobacter pylori, когда использование в условиях здравниц качественного экспресс-ВМ-теста «Boehringer Mannheim» (Германия) выявило при выписке суммарную нормализацию совокупного иммунного ответа у 81,7% пациентов основной группы (табл. 2). При этом почти у 62% больных хроническим гастритом из контрольной группы (n=278, p<0,05), получавших лечение без использования местных природных питьевых лечебных вод даже при выписке сохранялся атипичный иммунный ответ. Это достоверно коррелировало с изменением уровня специфичных к H.pylori антител класса IgG в сыворотке крови, что при твердофазном иммуноферментном анализе с помощью экспресс-наборов ImmunoComb© и последующей регистрацией на рефлексотометре CombScan позволило констатировать нормализацию иммуноответа у 86,4% лиц основной группы, а у более половины больных контроля тот же показатель при выписке из здравниц практически не изменился. Подобное подтверждено при контроле иммуноглобулинов по традиционной методике Manchini.

Вывод. Социальная востребованность открытия санаторных отделений «Мать и дитя» в бюджетных здравницах Росздрава для реабилитации больных хроническими гастритами обусловлена статистически подтвержденными фактами превалирования этой патологии в ряде субъектов РФ в структуре заболеваемости по группе болезней органов пищеварения. Геополитические причины сегодня не дают россиянам в полной мере воспользоваться для лечения минеральными водами стран Балтии или Грузии, включая случаи контрафакта (т.е. заведомой подделки под известную торговую марку) минеральных лечебных питьевых вод типа «боржоми». Использование экспресс-методов контроля иммунного статуса больных выявило при выписке суммарную нормализацию совокупного иммунного ответа (в т.ч. уровня показателей специфичных к Helicobacter pillory антител класса IgG в сыворотке крови) у 81,7% пациентов основной группы, а у 61,9% больных контроля без использования местных природных питьевых минеральных вод даже при выписке сохранялся атипичный иммунный ответ.

Литература

1.*Ивашкин В. Т., Шептулин А. А.* Избранные лекции по гастроэнтерологии.– М.: Медпресс, 2001.– 260 с.

2.*Златкина А. Р.* Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения.– М.: Медицина, 2007.– 200 с.

3.*Черешнев В.А.*// Блокнот практ. гастоэнтерол.–2006.– №2.–С.74–79.

4.*Гриневич В.Б. и др.* // Гедеон Рихтер в СНГ.– 2001.– № 1.– С. 34–66.

УДК 612.663.5

РОЛЬ СИСТЕМНОЙ ТАЛАССОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

И.И. ЦЕЛУХИН*

По сведениям официальной российской медстатистики, в структуре болезней мужских половых органов бесплодие (N 46 по МКБ-Х) занимает третье место (29,7%) после гиперплазии (30,1%) и других воспалительных неспецифических болезней предстательной железы (30,5%), выявленных при обращаемости населения РФ за последние 5 лет в муниципальные учреждения здравоохранения. Обилие существующих медикаментозных схем лечения мужского бесплодия [1–4] не гарантирует достаточного эффекта восстановительного лечения названной патологии. Поэтому ряд врачей сочинских здравниц (Б.Л. Винокуров, А.В. Криничанский Ф.Ф. Эксузян) эффективно использовали в практике санаторного лечения мужчин с бесплодием отдельные приемы аэро- и гелиотерапии, сопряженные с физиотерапией. Однако до настоящего времени в литературе нет свидетельств системного (комплексного) использования физических природных факторов Сочи для реабилитации больных, страдающих мужским бесплодием.

Цель исследования – обоснование эффективных схем талассотерапии в комплексном восстановительном лечении и профилактике мужского бесплодия (N 46 по МКБ-Х). При этом единицами наблюдения являлись сформированные методом непреднамеренного отбора рандомизированные группы больных, страдающих мужским бесплодием. При этом пациентам 1-й группы наблюдения (n=278) в консультативном отделении поликлиники УВД г. Сочи проводилась по поводу олигоспермии. КВЧ-терапия по авторской методике и ряд медикаментозных схем лечения, предусмотренных действующим Стандартом поликлинической реабилитации. 2-й группе лиц (n=280) назначался этап санаторно-курортной реабилитации, включая методики талассотерапии, использованные в 2003-2007 годах при этапном восстановительном лечении в здравницах Сочи больных олигоспермией: гелио-

* НИЦ курортологии и реабилитации (г. Сочи)

терапия (одномоментные и прерывистые, общие и местные естественные солнечные ванны или искусственное УФО); морские процедуры (обтирания морской водой; укутывания во влажные простыни, смоченные морской водой; окунания и морские купания); аэротерапия (пребывание на воздухе в одежде, сон на свежем воздухе в климатопалатах, воздушные ванны); ландшафтотерапия на приморских курортах (прогулки у моря с дозированной физической нагрузкой, ближний туризм и т.д.).

Таблица 1

КВЧ-терапия при мужском бесплодии

Последовательность	I	II	III	IV
Количество сеансов (в среднем)	2-3 2	3-5 4	3-5 4	2-3 2
Место приложения облучателя	рукоятка грудины	лобковая кость	крестец S IV -V	рукоятка грудины

Аэро-, гелио-, морские процедуры применялись во 2-й группе наблюдения с КВЧ-терапией, для чего использовалась установка «Явь-1» с рабочей длиной волны 5,6–7,1 мм при плотности потока 10 мВт/см^2, с режимом частотной модуляции около фиксированной рабочей частоты в полосе ±50 МГц. При этом КВЧ-терапия застойной предстательной железы отличается от таковой при хроническом простатите. Положение больного во время процедуры на спине, затем – на животе. Рупор установки плотно прикладывается на соответствующий участок тела (грудину, лобковую кость, крестец). Длительность процедуры – 30 мин. Курс лечения 10–12 процедур (при хроническом простатите до 15). Последовательность мест приложения облучателя указана в табл.1. Подобное поэтапное распределение места воздействия ЭМИ КВЧ обусловлено целесообразностью повышения иммунных свойств организма, что осуществляется воздействием на зону активации иммунной защиты организма – на рукоятку грудины на 1 (2 процедуры) и IV этапах. Область лобка считается рефлексогенной зоной предстательной железы, поэтому на II-м этапе на эту область назначаются в среднем 4 процедуры по 30 мин. Область IV и V позвонков соответствует зоне Захарьина – Геда, имеющей нервно-рефлекторные связи с промежностью и предстательной железой. Поскольку в рамках исследования был выявлен факт сопряженности олигоспермии с наличием у 76,8% этих же больных (постоянно проживающих на курорте Сочи) проявлений диффузного эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, всем пациентам 2-й группы методом экспериментального отбора природных минеральных вод Сочинского курорта (с повышенным содержанием йода) была избрана для включения в индивидуальные схемы восстановительного лечения питьевая минеральная вода «Сочинская» скважины № 2-РМ Сергей Поле: минеральная вода средней минерализации, гидрокарбонатно-хлоридная натриевая, щелочная, йодная, борная, с повышенным содержанием фтора, XXIII-а группа, тип «Сочинский» питьевых лечебно-столовых минеральных вод. Формула ионного состава $M6{,}7\frac{Cl53(HCO_3^- + CO_3^{2-})46}{Na99}pH8{,}6$. Промышленное освоение месторождения осуществляется с 1990 года (в последние годы по скважине № 2-РМ отбирается около 27,3 % запасов). Больным контрольной группы подобные питьевые минеральные воды не назначались, ограничивая их схему восстановительного лечения в здравницах приёмом общих йодобромных ванн по стандартным методикам (на фоне отказа от гелиотерапевтических процедур). Курс психотерапии по Б.Д. Карвасарскому (индивидуальные беседы, разъяснения, внушения) включал как для больных основной, так и контрольной групп наблюдения 10-12 занятий продолжительностью от 30 мин до 1 часа.

Исчисление продолжительности воздушных ванн предусматривало режим слабого воздействия, который использовался на начальных этапах восстановительного лечения. Режим слабого воздействия для приема воздушных ванн рекомендовался тем лицам, у которых были признаки снижения иммунного статуса. При хорошей клинической эффективности процедур пациенты постепенно переводились на режим умеренно-интенсивного воздействия, а при выписке из базы исследования (в случае позитивной динамики клинико-морфологических и функциональных характеристик, включая гормональный, иммунный и психофизиологический статус) подобные пациенты переводились на режим интенсивного воздействия аэротерапевтических процедур.

Таблица 2

Санационный эффект использования схемы талассопроцедур

Показатели	Норма	До лечения	После лечения	Спустя 1 год
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	≥ 30	15,5±1,2 / 15,6±1,3	26,7±1,1 / 31,7±0,9	27,2±0,6 / 32,4±0,5
Подвижность общая, %	≥50	22,7±1,1 / 22,6±1,0	40,4±0,2 / 51,2±0,3	39,9±0,1 / 51,8±0,2
Подвижность активная, %	≥25	9,2±1,4 / 9,4±1,2	19,8±0,4 / 26,7±0,2	19,9±0,2 / 27,2±0,3
Показатели нормальной морфологии (%)	≥50	27,7±1,8 / 27,2±1,6	33,9±0,1 / 53,2±0,3	42,6±0,6 / 54,0±0,5
Лимонная кислота (ммоль/мл) биохимическое исследование	35,5-35,8	38,4±1,6 / 38,3±1,3	37,3±0,2 / 35,9±0,1	37,8±0,1 / 35,7±0,1
Объем предстательной железы (см^3) УЗИ	15-20	26,4±0,8 / 26,3±0,9	23,8±0,2 / 20,7±0,1	23,5±0,2 / 19,6±0,3

В числителе – пациенты 1-й группы, проходившие лечение по стандартным медикаментозным методикам на поликлиническом этапе наблюдения; в знаменателе – больные 2-й группы, лечившиеся по авторским методикам, включая талассопроцедуры

Включение в систему восстановительного лечения талассопроцедур по вышепредставленным методикам позволило получить хороший терапевтический эффект у больных с мужским бесплодием на санаторном этапе их реабилитации. При этом подвижность сперматозоидов (при нормализации их концентрации в 1 мл эякулята) оказалась >25% (активные формы) лишь у пациентов, проходивших дополнительно талассолечение на фоне стандартных методов физиотерапии и медико-фармакологического воздействия (табл. 2). Это подтверждается данными УЗИ, позволяющими идентифицировать нормализацию объема предстательной железы (спустя 1 год после лечения).

Выводы. Наличие в схемах индивидуальных врачебных назначений процедур талассотерапии по авторским методикам позволяло почти вдвое увеличивать подвижность сперматозоидов в эякуляте больных, страдающих мужским бесплодием. Предложенные нами методы восстановительной терапии обеспечивали рост более чем на 1/3 от исходного числа сперматозоидов с нормальной морфологией и их концентрацией в эякуляте после реабилитации. Позитивная динамика сперматогенеза устойчиво сохранялась в течение года, а стандартные схемы медикаментозной терапии не обладали пролонгированным эффектом.

Литература

1.*Тиктинский О.Л.* Методы профилактики олигоспермии: Метод. реком., утв. Пробл. комис. МЗ РФ.– М., 1998.– 21 с.

2.*Нехорошев М.П., Самохин А.В.* // Сексопатол.– 2000.– №3.– С.87–89.

3.*Кобзарев А.П.* // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.– 2002.– №4 (регион. вып.).– С.61–62.

4.*Ламокова З.И.* Физические природные лечебные курортные факторы Черноморского побережья Кубани в комплексном восстановительном лечении больных с сексуальными дисфункциями.– Сочи: Изд-во СГУТиКД, 2004.– 125 с.

УДК 616.248

АЭРОИОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

К-М.О. МИНКАИЛОВ, Э.К. МИНКАИЛОВ, Ш.Г. КУРБАНОВА, А.Д. МИНКАИЛОВА*

Основными методами лечения больных бронхиальной астмой (БА) являются терапия ингаляционными бронходилататорами короткого и пролонгированного действия, длительная антивоспалительная терапия кортикостероидами и мембраностабилизирующими средствами [1,2,12]. Однако в ряде случаев ингаляционные бронхорасширяющие средства или не оказывают, или же оказывают в недостаточной мере нужный терапевтический

* Дагестанская ГГМА, ДНЦ РАМН

эффект, что связано с особенностью строения и функционального состояния рецепторного аппарата бронхов. Поэтому поиск новых комплексных подходов в подборе бронхорасширяющей терапии является актуальным и перспективным. Появились работы, где предлагается для лечения больных с заболеваниями органов дыхания аэроионотерапия (АИТ) которая, по мнению ряда авторов, относится к перспективным методам лечения [4, 5]. В основном в лечебных целях применяются отрицательные аэроионы (АИ) кислорода – один из естественных природных факторов [11].

В литературе предлагается использовать АИТ в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) [4, 6]. С.П.Григорьев и О.В. Александров обнаружили в комплексном использовании АИТ нормализующее влияние на ФВД (достоверно увеличились $ОФВ_1$, $МОС_{75}$, индекс Тиффно), толерантность к физической нагрузке (показатели нагрузочных тестов повысились в среднем на 25-30%) у больных ХОБ с хронической легочной недостаточностью (ХЛН). Однако в данной работе несколько смущает, то что получен достоверный бронхорасширяющий эффект у больных ХОБ, т. е., по современной классификации хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), где обструкция считается необратимой или частично обратимой, тем более в тяжелой стадии ХЛН [3, 12]. При этом авторы находят, что терапевтический эффект оказывает доза АИ <20 млрд., тогда как в руководствах по использованию АИ рекомендуются дозы >90 млрд. Среди механизмов улучшения показателей легочной вентиляции можно назвать действие отрицательных АИ на мукоцилиарный транспорт и бронхиальную проходимость, осуществляемое через рецепторный аппарат верхних дыхательных путей и зоны иннервации обонятельного и тройничного нервов, а также через влияние на метаболизм серотонина в бронхах [6, 8]. Впервые мнение о терапевтическом воздействии отрицательных ионов высказал А.П.Соколов в 1925 г. Основу для активного медико-гигиенического применения аэроионов заложил А.Л.Чижевский [11]. Было установлено, что АИ действуют на организм через дыхательные пути, в меньшей степени – через кожный покров.

Отрицательно ионизированный воздух нормализует функциональное состояние центральной и периферической нервной систем, увеличивает активность мерцательного эпителия трахеи, улучшает легочную вентиляцию, увеличивает потребление кислорода и выделение углекислоты, подобно гепарину обладает антитромботическим действием, восстанавливая отрицательный заряд клеток. Влияние легких отрицательных АИ – один из факторов воздействия горного климата на больных БА [9].

Наиболее исследовано действие АИ на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы. При обследовании пациентов с различной патологией дыхательных путей отмечен рост коэффициента использования O_2 под влиянием АИ в группе больных ХОБ с 32±2,3 до 42±3,2 (в 1,3 раза), пневмониями с 32,8±2,5 до 40,1±2,5 (1,2 раза).

В работе по использованию АИТ в лечении больных БА [10] представлены доказательства воздействия АИ на процессы перекисного окисления липидов, определяющие состояние мембран. Автор считает возможным объяснить с позиций перекисного механизма такие проявления действия аэроионов, как повышение устойчивости к действию ионизирующих излучений, гипоксии, токсических веществ. АИ, будучи задействованы в регуляторно-метаболических процессах организма и осуществляя связь между внешней и внутренней средой организма, оказываются удобным способом лечебного воздействия, оздоровления или тренировки и подготовки к встрече с неблагоприятными условиями. Главным принципом применения аэроионов при воздействии на организм является учет неспецифического характера действия, зависящего от исходного состояния организма.

Цель работы – изучение эффективности применения отрицательных аэроионов в комплексном лечении больных БА.

Таблица 1

Распределение больных БА в зависимости от тяжести течения и использованной схемы лечения

Способ лечения	Средний возраст, гг.	Легкое течение	Ср. тяжести течение	Тяжелое течение	Итого
Монотерапия АИ	43,8	13	4	2	19
Монотерапия небулайзером	43,4	11	4	5	20
Комбинированная терапия	44,8	16	13	5	34
Всего	44,0	40	21	12	73

Материал и методика исследования и лечения. Для осуществления предлагаемого нами способа (патент на изобретение № 2266105 приоритет от 20.03.2003) были использованы небулайзер и аэроионизатор «Истион-1». Температура окружающего воздуха должна быть в пределах 18-35^{0}С, относительная влажность до 80% и атмосферное давление от 84 до 106 кПа (от 630 до 880 мм рт. ст.). Процедуру назначали ежедневно продолжительностью в 20 минут в течение 10-15 дней. За сеанс пациент получал 90 миллиардов (9×10^{10}) ионов. Больной с помощью небулайзера получает предварительно 0,25 мг атровента в течение 5 мин. Вслед за этим пациент в течение 20 мин. ингалирует АИ отрицательной полярности. Ежедневно до и после лечебных процедур проводилась пикфлоуметрия (ПФМ), в начале и через 10 дней после лечения – полное исследование ФВД с регистрацией 36 показателей, подсчет абсолютного количества эозинофилов в крови, содержание общего IgE в сыворотке. Наблюдалось 74 больных БА, из которых 34 получали комбинированную терапию, 19 – только АИТ и 20 больных – небулайзерную терапию атровентом. Последние две группы больных служили контролем.

Легкое течение имели 40 больных (54,8%), средней тяжести течения – 21 (28,8%), тяжелое течение – 12 (16,4%) больных. Во время процедуры ионотерапии и после сеанса у больных появлялась сонливость, ощущение спокойствия и уверенности, облегчение дыхания. У одного больного во время АИТ появились слабость и сердцебиение, и процедура была отменена. Основной контингент процедуру воспринимал достаточно хорошо. Побочных эффектов у других не выявлено.

Результаты. В табл. 2 представлены данные об изменениях пиковой скорости выдоха у больных БА.

Таблица 2

Сравнительный анализ ПФМ мониторинга у больных БА на фоне различных методик лечение (в абсл. цифрах)

Методика лечения	Исходная ПФМ	Через 5 дней	Через 10 дней	P
Монотерапия аэроионами	442,0±50,0	450,5±48,1	502,0±37,5	=0,528
Монотерапия небулайзером	346,9±31,6	367,0±30,5	406,8±37,3	=0,230
Комбинация терапии небулайзером с АИТ	390,0±23,6	420,5±22,8	463,0±22,3	=0,029

P- разница между исходными показателями и через 10 дней лечения

Таблица 3

Показатели ФВД до и после лечения при различных схемах терапии у больных БА (в % к должным показателям)

	Моноаэроионотерапия		Мононебулотерапия		Комбинированная терапия	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ	82,5±2,7	84,3±3,0	81,0±2,6	85,1±2,5	83,6±2,5	85,8±2,3
ФЖЕЛ	75,3±3,2	80,6±3,4	74,4±3,8	83,7±3,6	76,6±3,3	87,4±3,2*
$ОФВ_1$	72,1±3,2	79,5±3,2	70,6±3,5	77,4±3,3	70,1±3,4	82,4±3,3*
$ОФВ_1$/ ФЖЕЛ	71,4±3,3	75,7±3,2	72,0±3,8	77,6±3,5	70,8±3,0	78,5±3,5
$МОС_{50}$	51,5±4,5	60,2±4,6	50,8±4,6	62,9±4,7	52,4±4,1	65,9±4,0*
SpO_2	94,3±0,7	94,9±0,7	94,3±0,6	94,9±0,7	94,8±0,78	95,4±0,63

*- разница статистически значима

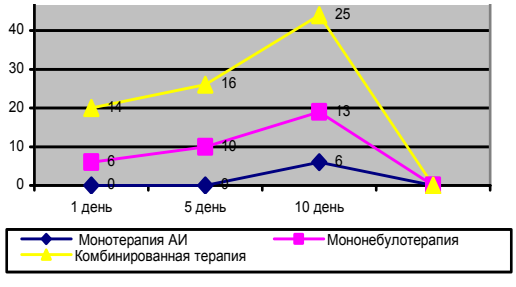


Рис. Динамика прироста показателя ПФМ на фоне лечения, %

Статистически значимое увеличение абсолютных цифр ПФМ наблюдалось только в группе комбинированной ионотерапии с небулайзером. Исходные данные ПФМ составили 390,0±23,6 л/м и через 10 дней лечения выросли до 463,0±22,3 л/м

(прирост на 73 л/м; p=0,029). В двух остальных группах показатели также возросли по сравнению с исходными цифрами, но мало. Увеличение ПФМ на фоне монотерапии АИ составили 60 л/м и p=0,528. Та же картина – на фоне монотерапии небулайзером, хотя процент прироста по сравнению с группой АИТ оказался 12,8 против 6,1, абсолютные цифры ПФМ увеличились мало (p=0,23). Явно отличался процент прироста пиковой скорости выдоха при комбинированной терапии, что видно на рис.

Показатели бронхиальной проходимости выросли на фоне комбинированной терапии достоверно (>15% от исходных) у 18 из 34 больных (52,9%). Прирост показателя в пределах 10–15% установлен у 3 (8,8%)больных и прирост был от 2 до 10% от исходных показателей у 10 (29,4%) больных. Только в 3 случаях (8,8%) на фоне комплексного лечения АИТ с небулайзером показатели не менялись. Монотерапия с помощью небулайзера вызывала улучшение проходимости бронхов только к концу курса лечения, но прирост ПФМ составил всего на 12,8%, но в 2^{x} из 19 случаев на фоне монотерапии с небулайзером прирост превышал 15%. Монотерапия в течение первых 5 дней лечения существенного влияния на проходимость бронхов не оказывала, а к $10^{му}$ дню прирост показателя в 2^{x} случаях был ощутимым, а в одном – незначительным. Эти данные дают право судить о положительном влиянии монотерапии отрицательных АИ на проходимость бронхов у отдельных больных БА (рис.). Показатели бронхиальной проходимости к 10 дню на фоне лечения увеличивались на 24,5±5,4%, а монотерапия только отрицательными АИ дала прирост показателя ПФМ на 6,1±1,9%, монотерапия только атровентом через небулайзер – на 12,8±3,6%.

Статистически значимый рост после 10-дневного курса лечения возник со стороны ФЖЕЛ (76,6+3,3% – до; 87,4±3,2% – после лечения), $ОФВ_1$ (70,1±3,4% – до; 82,4±3,3,$МОС_{50}$ (52,4±4,1% – до; 65,9±4,0% – после лечения) только у больных, получавших комбинированное лечение (p<0,05). На фоне комбинированной терапии, по сравнению с контролем, койко-день сокращался в среднем на 3,5 дня, кашель, одышка исчезали на 4 дня раньше. Предложенный нами метод экономичен (на курс лечения 1-го больного экономится от 300 до 500 рублей), безопасен и не дает никаких побочных эффектов. АИТ в комплексе с ингаляцией 0,1% раствора атровента (0,5-1 мл) с помощью небулайзера является достаточно эффективной технологией, купирующей бронхоспастический синдром у больных БА.

Выводы. Ингаляция атровента с помощью небулайзера в комбинации с отрицательными АИ значительно ускоряет купирование приступа удушья и является экономичным методом купирования приступов удушья и лечения больных БА. Возможна комбинированное использование отрицательных АИ с бета -2-агонистами короткого действия (сальбутамол, беротек).

Литература

1. *Бронхиальная астма* / Под ред. А.Г.Чучалина.– М., 1997 – Т. 1–2.

2. *Бронхиальная астма.* Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002.– 160с.

3. *Гольдштейн Н. И.* Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине: Сб. тр.– Рига, 1988.– С.80–108.

4. *Григорьев С. П. и др.* // РМЖ.– 2000.– № 6.– С.44– 46.

5. *Григорьев С.,*Александров О. //РМЖ.–2001.– №3.–С.22.

6. *Зайцева О. Ю.* Оптимизация аэроионотерапии в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис ... канд. мед. наук.– М., 1996.–21с.

7. *Ибрагимов А.А.* //Вопр. курортол.– 1988.– №3.– С.40–43.

8. *Мадаев В.В.* Применение аэроионотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис... канд. мед. наук.– М.,1992.–22с.

9. *Миррахимов М.М., Шогенцукова Е.А.* Лечение бронхиальной астмы горным климатом.– Нальчик: Эльбрус.–1975.– 174 с.

10. *Портнов Ф.Г.* Электроаэрозольтерапия.– Рига: Зинната, 1976.– С.110–112.

11. *Чижевский А. Л.* Аэроионификация в народном хозяйстве.– М., 1960

12. *Di Barrtolio C.G. et al.* Evaluation of the effectiveness and acceptability of Foradil Aerolizer and Oxis–Turbuhaler in asthmatics. In Program and abstracts of the 96 International conference of the American Thoracic society.– Toronto, Canada, 2000.

УДК 616.24-001

АЭРОИОНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Ш.Г. КУРБАНОВА, К-М.О. МИНКАИЛОВ*

Появились работы, где предлагается для лечения больных с заболеваниями органов дыхания аэроионотерапия (АИТ), которая относится к перспективным методам лечения [2, 3, 5]. В основном в лечебных целях применяются отрицательные аэроионы (АИ) кислорода – один из природных факторов [6, 10].

Имеются многочисленные сообщения по использованию аэроионотерапии (АИТ) в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) [2, 4, 6]. В работах [4, 5] выявлено нормализующее влияние АИТ на ФВД, толерантность к физической нагрузке у больных ХОБ с хронической легочной недостаточностью (ХЛН). Однако при этом обструкция считается необратимой или частично обратимой, особенно в тяжелой стадии хронической легочной недостаточности [1, 11–13]. Улучшение показателей легочной вентиляции связано с действием отрицательных АИ на мукоцилиарный транспорт и бронхиальную проходимость, в том числе через влияние на метаболизм серотонина в бронхах [1]. Серотонин – бронхоконстрикторный медиатор, поэтому ускорение его метаболизма может также определять бронхорасширяющий эффект АИТ.

С лечебной и профилактической целью применяют ионизированный воздух с подавляющим преобладанием отрицательных АИ. Отношение чисел положительных ионов к числу отрицательных ионов в 1 $см^3$ воздуха называется коэффициентом униполярности. Для медицинских целей используют искусственно ионизированный воздух, коэффициент униполярности которого равен 0,1-0,2 (атмосферного 1,1-1,2). В работе [8] считают влияние легких отрицательных АИ одним из положительных факторов воздействия горного климата на больных БА. Важнейшим фактором медико-генетического влияния являются АИ, возникающие в воздухе под влиянием солнечных и космических лучей, а также естественных радиоактивных изотопов, распространенных в земных породах, в растительных и животных организмах. При исследовании внутренних процессов в организмах, подвергающихся АИ-воздействиям, выявлены изменения физиологических и биохимических показателей функционального состояния различных систем. Обнаружено влияние АИ на частоту сердечных сокращений, дыхания, уровень сахара крови, амплитуду электрических потенциалов головного мозга, уровень разнообразных ферментов крови, фосфора и холестерина, интенсивность окислительных процессов в тканях, функцию пищеварительных желез. Из многообразных влияний АИ на организм наиболее тщательно исследованы реакции сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. При обследовании пациентов с патологией дыхательных путей отмечено увеличение коэффициента использования кислорода под влиянием АИ в группе больных хроническим бронхитом с 32±2,3 до 42,0±3,2 (в 1,3 раза), пневмониями – с 32,8±2,5 до 40,1±2,5 (1,2 раза).

В литературе имеются отдельные работы по использованию в лечении больных БА АИТ [7, 9]

В настоящее время наблюдается оживление интереса к аэроионизации и аэроионотерапии. Аэроионизация – это ионизация с помощью аэроионизаторов воздуха помещения в различных гигиенических и оздоровительных целях. Под аэроионизацией, являющейся разновидностью более широкой области электроаэрозольтерапии, понимают использование как отрицательно, так и положительно заряженных ионов, получаемых с помощью генераторов ионов различного типа, для лечения разных недугов человека. АИ привлекают внимание специалистов разного профиля. Свидетельством важности проблемы является появление, начиная с 1989 г., отдельной рубрики «Аэроионы» в полном справочно-библиографическом издании по медико-биологическим публикациям «Индекс медикус», выпускаемом в США. А.Л.Чижевский [10] был пионером гелиобиологии, установив непосредственное влияние солнечных процессов на земные биологические процессы, в том числе и протекающие в организме человека. Важным фактором такого влияния являются АИ, возникающие в воздухе под влиянием солнечных и космических

* Дагестанская ГГМА, ДНЦ РАМН

лучей, естественных радиоактивных изотопов, распространенных в земных породах, в растительных и животных организмах.

Обнаружено влияние АИ еще на одну важную регулирующую систему в организме, какой является система «гипофиз – кора надпочечников». Таким образом, АИ, будучи задействованы в регуляторно-метаболических процессах организма и осуществляя определенную связь между внешней и внутренней средой организма, оказываются удобным способом воздействия на организм с целью его лечения, оздоровления или тренировки и подготовки к встрече с неблагоприятными условиями. Принципом грамотного применения АИ при действии на организм является учет неспецифического характера действия, зависящего от исходного состояния организма. Отсюда необходимость учета индивидуальной реактивности, выбор знака заряда АИ, коррекция дозирования при воздействии, подбор генератора (для жаркого сухого климата предпочтительнее гидроаэроионизатор, для влажного климата – электроэффлю-виальный, радиоактивный или термоэлектронный ионизаторы).

Цель – оценка эффективности использования отрицательных АИ на больных ХОБЛ.

Для осуществления предложенного нами способа лечения (патент на изобретение № 2266105 приоритет от 20.03.2003) были использованы небулайзер и аэроионизатор «Истион-1». Температура воздуха должна быть в пределах 18-35^{0}С, относительная влажность до 80% и атмосферное давление от 84-до 106 кПа (от 630 до 880 мм рт. ст.). Процедуру назначали ежедневно продолжительностью в 20 минут в течение 20 дней. За сеанс пациент получал 90 миллиардов (9×10^{10}) ионов. Больной с помощью небулайзера предварительно ингалирует 0,25 мг атровента в течение 5 мин. Затем пациент 20 мин. получает ингаляцию АИ отрицательной полярности. Ежедневно до и после лечебных процедур проводилась пикфлоуметрия (ПФМ), в начале и через 20 дней после лечения исследование ФВД с регистрацией 36 показателей, подсчет абсолютного количества эозинофилов в крови, содержание общего IgE в сыворотке.

Под наблюдением находилось 60 больных ХОБЛ, из которых 21 получал комбинированную терапию, 20 – получали только АИТ и 19 больных – небулайзерную терапию атровентом в качестве мототерапии. Последние две группы больных служили контролем. Больных ХОБЛ 1У ст. (сверхтяжелое течение) в программу исследования мы не включали.

В табл. 1. представлены наблюдаемые группы больных по тяжести течения в зависимости от использованной схемы лечения

Таблица 1

Распределение больных ХОБЛ в зависимости от тяжести течения и использованной схемы лечения

Способ лечения	Средний возраст	Стадия I	Стадия II (ср. тяжести)	Стадия III (тяжелая)	Итого
Монотерапия АИ	53,8	6	11	3	20
Монотерапия небулайзером	53,4	6	9	4	19
Комбинированная терапия	54,8	6	10	5	21
Всего	54,0	18	30	12	60

Легкое течение болезни имели 18 больных (30%), средней тяжести течения – 30 (50%), тяжелое течение – 12 (20%) больных

Таблица 2

Сравнительный анализ $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ на фоне различных методик лечение (в % к должной)

Методика лечения	Исходная $ОФВ_1$	Через 10 дней	Через 20 дней	P
Монотерапия аэроионами	73,5	74,2	74,8	>0,05
Монотерапия небулайзером	70,6	72,8	74,5	>0,05
Комбинация терапии небулайзером с АИТ	72,1	74,7	79,8	<0,05

- разница между исходными показателями и через 20 дней лечения

Результаты. Во время процедуры ионотерапии и непосредственно после сеанса у больных появлялась сонливость, ощущения спокойствия и уверенности, облегчения дыхания**.** У одного больного во время АИТ появились слабость и сердцебиение, и процедура была отменена. Основной контингент больных процедуру воспринимали достаточно хорошо. Побочных эффектов других нами не выявлено. На 5-10 сутки у большинства больных ХОБЛ (у 18 из 21 больного -85,7%), получавших комбинированное лечение заметно уменьшались одышка, кашель, особенно ночной, исчезали сухие хрипы. У больных ХОБЛ, получавших моноионотерапию ощутимое клиническое улучшение наступило только у 5 из 20 (25%) человек, а в группе, получавших мононебулотерапию – у 12 из 19 больных (63,2%). Большинству больным, получавшим моноионотерапию на 3-5 сутки приходилось добавлять к лечению ингаляционное бронхорасширяющее средство (беродуал) и антивоспалительный препарат (эреспал). В табл. 2 представлены данные об изменении объема форсированного выдоха у больных ХОБЛ на фоне различных схем лечения.

Статистически значимое увеличение абсолютных цифр

Таблица 3

Показатели ФВД до и после лечения при различных схемах терапии у больных ХОБЛ (в % к должным величинам)

Показатель	Моноаэроионо терапия n=20		Мононебуло терапия n=19		Комбинированная терапия n=21	
	До лечения	После лечения	До лечения	после лечения	До лечения	После лечения
ЖЕЛ	67,9±2,4	67,5±2,3	66,6±2,0	70,1±2,3	66,9±3,4	71,2± 3,3
ФЖЕЛ	65,5±2,4	67,7±2,5	66,6±4,4	72,9±4,3	65,9±4,4	78,6±4,2*
$ОФВ_1$	51,0±1,7	53,3±2,0	49,0±5,2	56,6±5,1	50,4±4,9	64,5±4,3*
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	78,6±2,1	79,9±2,0	79,9±4,0	84,3±4,1	77,8±4,6	88,7±4,5
$МОС_{50}$	28,9±1,8	32,4±2,1	32,1±7,3	44,7±6,8	31,7±4,7	48,8±4,5*
SpO_2	93,9±0,3	94,8±0,3	93,6±0,6	94,0±0,5	93,5±0,3	95,3±0,4*

*- разница статистически значима

$ОФВ_1$ наблюдалось только в группе комбинированной ионотерапии с небулайзером. Исходные данные равнялись 72,1% от должного, а через 20 сеансов достигли 79,8% (p=0,049). Из 21 больного, получавшего комбинированное лечение, статистически значимое увеличение показателя $ОФВ_1$ (>12% исходного) возникло в 12 случаях (57,1%), В 3 случаях показатель не менялся, а в остальных 7 прирост составил 3-11%. 3 пациентам также пришлось на 4-6 сутки добавить антивоспалительную (дексаметазон, фенспирид) и другую бронхорасширяющую терапию В группе больных, получавших монотерапию небулайзером заметный прирост $ОФВ_1$ возник у 3 больных (15,8%), прирост колебался в пределах 3-11% – у 10 больных (52,6%) и 6 случаях (31,6%) показатель не менялся. Через 20 дней монотерапии АИ значимое увеличение $ОФВ_1$ не наступило ни в одном случае и только у 8 человек (40%) прирост его колебался в пределах 3-11%. Основные показатели ФВД и сатурация кислорода на фоне различных схем лечения больных ХОБЛ представлены в табл.3. ИВ первых двух группах статистически достоверное изменение их не возникло. Увеличение ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $МОС_{50}$ возникли после комбинированной терапии через 20 дней. Увеличилась и сатурация O_2 (93,5±0,3% до и 95,3±0,4% – после курса лечения). Заметный эффект от терапии нами отмечен у больных ХОБЛ ср. степени тяжести. Из 10 больных ХОБЛ, получавших комбинированную терапию, лечение эффективно в 8 случаях (80%). Достоверное увеличение $ОФВ_1$ наступило у 2 больных ХОБЛ тяжелого течения и у 2 – легкого.

Статистически значимое увеличение после двадцатидневного курса лечения наступило со стороны ФЖЕЛ (65,9% до и 78,6% после лечения; $p<0,05$), $ОФВ_1$ (50,4% – до, 64,5% – после $p<0,05$), $МОС_{50}$ (31,7% – до, 48,8% – после лечения) только у больных, получавших комбинированное лечение ($p<0,05$). Статистически значимо увеличивался и показатель сатурации кислорода (93,5±0,3% – до, 95,3±0,4% – после лечения). На фоне комбинированной терапии, по сравнению с контрольными группами, койко-день сокращался в среднем на 3 дня, кашель, одышка облегчалась на 2-4 дня раньше. Кроме того, по сравнению с традиционным методом лечения, предложенный нами метод был экономичен (на курс лечения одного больного экономится от 300 до 500 рублей), абсолютно безопасен и не вызывал никаких побочных эффектов. АИТ в комплексе с ингаляцией 0,1% раствора атровента (0,5-1 мл) с помощью небулайзера является технологией, улучшающей бронхиальную проходимость при ХОБЛ. В качестве препарата для ингаляции через небулайзер рекомендуется беротек, сальбутамол и др.

Выводы. Ингаляция *атровента* с помощью небулайзера в комбинации с отрицательно заряженными АИ является более эффективным способом лечения ХОБЛ по сравнению с традици-

онными методами лечения. Побочных эффектов метод не вызывает. На курс лечения отрицательные АИ надо использовать ежедневно по 90 млрд. на сеанс, а на курс лечения – 20 сеансов.

Литература

1. *Гольдштейн Н. И.* // Сб. науч. тр.– Рига, 1988.– С.80.
2. *Григорьев С. П. и др.* // РМЖ.– 2000.– № 6.– С.44–46.
3. *Григорьев С.П. Александров О.В.* //РМЖ.– 2001.– №3.– С.22–25.
4. *Зайцева О. Ю.* Оптимизация аэроионотерапии в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– М., 1996.– 21с.
5. *Ибрагимов А.А.* // Вопросы курортологии.– 1988.– №3.– С.40–43.
6. *Мадаев В. В.* Применение аэроионотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис... канд. мед. наук.– М.,1992.– 22с.
7. *Минкаилов Э.К.* Экологическая эпидемиология хронических болезней органов дыхания, ранняя диагностика и некоторые вопросы профилактики (клинико-эпидемиологическое исследование): Автреф. дисс. докт. мед наук.– Махачкала., 2006.– 34с.
8. *Миррахимов М.М.,Шогенцукова Е.А.* Лечение бронхиальной астмы горным климатом.–Нальчик Эльбрус.– 1975.– 174 с.
9. *Портнов Ф.Г.* Электроаэрозольтерапия.– Рига: Зинната, 1976.– С.110–112.
10. *Чижевский А. Л.* Аэроионификация в народном хозяйстве.– М., 1960
11. *Чучалин А.Г.* //Пульмонология.– 1992.– № 1.– С.5.
12. *Di Barrtolio C.G. et al.* Evaluation of the effectiveness and acceptability of Foradil Aerolizer and Oxis-Turbuhaler in asthmatics. In Program and abstracts of the 96*n International conference of the American Thoracic society.– Toronto, Canada, 2000.

УДК 616:521:615.2:615.835.3

ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА В КОМБИНАЦИИ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ АЭРОИОНАМИ КИСЛОРОДА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ

О.В. ДИКОВА*

Экзема – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, характеризуется своеобразной клинической картиной, наличием зуда, часто длительно рецидивирующим течением, резистентностью к терапии [5]. Дерматоз формируется в результате комплекса этиологических и патогенетических факторов [8]. Для развития заболевания имеют значение неврогенные, иммунные изменения, ведущие к аллергическому воспалению замедленного типа [1, 4], патологии ЖКТ и гепато-билиарной сферы с ферментопатиями, дискинезиями, дисбиозом кишечника, нарушением мембранного пищеварения и всасывания [11, 5, 12].

Интерес к аэроионотерапии (АИТ) обусловлен механизмом действия отрицательных аэроионов кислорода (АИ) – стимуляция местных метаболических процессов, расширение артериол и усиление локального кровотока, что активирует трофические и репаративные процессы в тканях; рост нервной проводимости кожи, снижающей болевую чувствительность; гибель микроорганизмов на поверхности кожи; активизация дифференцировки клеток эпидермиса и ускорение заживления ран [3]; стимуляция антиоксидантной системы [6]; иммунокорригирующее действие [10]. *Димефосфон* – диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты – оригинальный отечественный препарат, относящийся к классу монофосфатов. Он оказывает противовоспалительное, ранозаживляющее, антиагрегационное, антиацидотическое, антигистаминное и антисеротониновое действия [7, 13, 2]. Ведущим механизмом действия димефосфона является подавление им кальциево-зависимых процессов во внешней клеточной мембране и торможение мобилизации кальция из внутриклеточных депо, за счет чего димефосфон имеет мембраностабилизирующий эффект [13]. Учитывая сходство патогенетических звеньев развития экземы и механизмы действия отрицательных АИ кислорода и димефосфона, мы предложили получить эффект от их введения в комплекс стандартной терапии дерматоза, что дает новый подход к лечению заболевания.

* Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, 32 (35-46-59)

Цель исследования – изучение влияния аэроионотерапии (АИТ), проводимой отрицательными аэроионами кислорода в комбинации с димефосфоном, на клиническое течение и некоторые показатели гомеостаза больных экземой.

Работа выполнена на базе ГУЗ «Мордовский Республиканский кожно-венерологический диспансер» – клинической базе курса кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Обследовано 93 больных экземой в возрасте от 16 до 78 лет, средний возраст – 42,18±9,54 лет. Из них мужчин – 82 (88,1%), женщин – 11 (11,9%). Были выделены 3 группы больных. I – группа сравнения, II и III – исследуемые группы. Контроль – 15 здоровых (мужчин – 12, женщин – 3) в возрасте 20–55 лет (ср. возраст – 38,4±10,2 лет).

Первая (I) – группа сравнения, включающая 57 больных, получала стандартную терапию (СТ) в соответствии с протоколами ведения больных (утверждены Ученым советом ГУ ЦНИКВИ и секцией №14 Ученого совета Минздрава РФ от 04.07.2000 г.). Вторая группа (II) – 21 больной, получивший на фоне стандартной АИТ ежедневными сеансами в 20 биологических доз при помощи электроэффлювиальной люстры А.Л. Чижевского в течение 14 дней. Третья группа (III) – 15 больных, получавших в составе комплексной терапии димефосфон (Д) по 1 столовой ложке 15% раствора внутрь ежедневно на протяжении 10 дней. Группу I составили 57 больных: мужчин – 49 (86%), женщин – 8 (14%) в возрасте от 19 до 64 лет (средний возраст – 39,98±15,08 лет). Все пациенты страдали микробной экземой, из них 38 больных (66,7%) – нуммулярной, 12 (21,1%) – микотической, 6 (10,5%) – варикозной, 1 (1,7%) – паратравматической. 43 (75,4%) пациента имели хронический кожный процесс со средней продолжительностью заболевания 6,13±0,95 лет. Наследственная отягощенность выявлена у 2 пациентов. II группа – 21 пациент в возрасте от 19 до 62 лет (средний возраст – 38,68±15,05 лет), среди которых было 18 (85,7%) мужчин и 3 (14,3%) женщины. У всех пациентов выявлена микробная экзема, из них у 13 больных (61,9%) – нуммулярная, у 6 (28,6%) – микотическая, у 2 (9,5%) – варикозная. У 15 (71,4%) пациентов патологический кожный процесс носил хронический характер со средней продолжительностью заболевания 7,72±1,14 лет. III группа – 15 пациентов (все мужчины) в возрасте от 39 до 60 лет (средний возраст – 49,1±10,34 лет). У всех диагностирована микробная экзема: у 9 (60,0%) – нуммулярная, у 3 (20,0%) – микотическая, у 2 (13,3%) – варикозная, у 1 (6,7%) – паратравматическая. Хронический процесс был у 11 больных (73,3%) со средним сроком заболевания 8,2±1,48 лет. Больные сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии с преобладанием патологии со стороны ЖКТ.

Патологический кожный процесс на момент поступления имел стадию обострения и был представлен симметричными очагами с островоспалительной отечной эритемой с везикуляцией, обильным мокнутием, с серозными и серозно-гнойными корочками. Субъективно больных беспокоил сильный зуд, чувство стягивания кожи, болезненность в мокнущих очагах.

Оценка проводимой терапии велась по динамике биохимических показателей. Значимыми были показателями оценивающие процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновый диальдегид (МДА) и индуцированный железом МДА (Fe-МДА), определяемые в плазме крови и эритроцитах реактивами фирмы «АГАТ» (М); индекс пероксидации (ИП) в плазме крови и эритроцитах – по формуле: каталаза / МДА; резерв липидов для перекисного окисления в плазме крови и эритроцитах (РЛПО) – вычисляли по формуле Д.И. Кузьменко и Б.И. Лаптева (1999): Fe-МДА – МДА / МДА×100%; показатель эндогенной интоксикации (ЭИ) – среднемолекулярные пептиды (СМП) – методом Габриэлян Н.И. и Липатовой В.И. (1984); оценка состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) велась по значениям каталазы (кат) в плазме крови и эритроцитах – по Королюк М.А. с соавт. (1988).

Результаты лечения оценивались: клиническое выздоровление – полное разрешение всех признаков воспаления кожи с образованием пятен вторичной пигментации; улучшение – разрешение симптомов заболевания на ≥50%, в очагах сохраняются умеренные отек кожи и эритема, единичные папуловезикулезные элементы и микроэрозии, покрытые корками; без эффекта – видимых изменений признаков нет. Данные обработаны методом вариационной статистики по критерию t Стьюдента по программе Exel путем расчета ср. арифметических (M) и ошибок средних (±m). Уровень значимости «нулевой» гипотезы отвергался, если

вероятность <5%, т.е. $p<0,05$. Клиническая эффективность лечения экземы оценивалась по критерию χ^2 [9].

Содержание МДА в плазме крови больных II группы до начала лечения было повышено на 40,6% по отношению к значениям контроля ($p_2<0,05$), к окончанию курса лечения снизилось на 9,7% ($p_1>0,05$), но осталось выше контроля на 26,9% ($p_3<0,05$). У больных, получавших стандартную терапию, динамика показателя сопоставима со значениями во II группе. Уровень МДА в плазме крови больных III группы до лечения был повышен на 39,5% (3,78±0,19 мкмоль/л; $p_2<0,05$). К концу курса лечения концентрация МДА снизилась на 23,3% ($p_1<0,05$) до 2,90±0,15 мкмоль/л, оставаясь повышенной на 7,0% ($p_3>0,05$).

Комбинированное лечение отрицательными АИ кислорода и димефосфоном (как и у больных I и II групп) не оказало влияния на уровень Fe-МДА, который остался ниже данных контроля ($p_3>0,05$). ИП в плазме крови больных II группы изначально был снижен на 17,9% ($p_2<0,05$). К концу лечения с использованием сеансов АИТ индекс повысился на 15,7% ($p_1>0,05$) до 0,14±0,01 ($p_3>0,05$). Подобные изменения претерпевал ИП и у больных I группы. В III группе больных до лечения индекс был снижен на 19,1% ($p_2<0,05$), после лечения повысился на 24,4% ($p_1<0,05$; $p_3>0,05$). Исследование резерва липидов для перекисного окисления (РЛПО) в плазме крови больных II группы показало, что изначально показатель был ниже контроля на 68,9% и составил 29,92±1,50 ($p_2<0,05$). Проведение комплексного лечения позволило повысить РЛПО на 52,5% ($p_1<0,05$) до 45,64±2,28%, однако этот показатель оставался ниже данных контроля на 52,6% ($p_3<0,05$). В I группе больных РЛПО в процессе СТ возрос на 46,6% ($p_1<0,05$), оставаясь ниже доноров на 50,68% ($p_3<0,05$). Изучение РЛПО в плазме крови больных III группы показало, что до начала лечения показатель был снижен на 67,3% (31,48±1,57%; $p_2<0,05$). Проведение комплексного лечения с комбинацией изучаемого препарата и АИТ позволило повысить РЛПО в 2,6 раза до 82,76±4,80% ($p_2<0,05$), однако он оставался сниженным на 14,1% ($p_3<0,05$).

СМП в плазме крови больных II группы изначально были повышены на 96,0% (0,49±0,03 усл. ед; $p_2<0,05$), к концу лечения снизились на 8,2% ($p_1>0,05$) до 0,45±0,02 усл. ед., продолжая превышать контрольные цифры на 80,0% ($p_3<0,05$). СМП в плазме крови больных I группы на фоне лечения снизились на 7,7% ($p_1>0,05$), оставаясь выше контрольных цифр на 92% ($p_3<0,05$). Изучаемый показатель у больных III группы до лечения превышал контрольные значения в 2 раза ($p_2<0,05$). Проведение комплексного лечения позволило снизить концентрацию средних молекул на 46,0% ($p_1<0,05$) до 0,28±0,02 усл. ед., однако их значение продолжало превышать контрольные цифры на 12,0% ($p_3>0,05$). Активность каталазы у больных II группы до лечения была повышена на 15,4% (0,45±0,03 мккат/с×л; $p_2>0,05$). На фоне применения ОАИК отмечали повышение активности фермента на 4,4% ($p_1>0,05$), что превышало данные контроля на 20,5% ($p_3<0,05$). На фоне СТ показатель имел тенденцию к росту и оказался выше доноров на 17,9% ($p_3<0,05$). Активность каталазы у больных III группы изначально была повышена на 12,8% (0,38±0,01 мккат/с×л; $p_2>0,05$), при применении димефосфона и АИТ отмечали снижение активности фермента на 4,5% ($p_1>0,05$), что выше контрольных цифр на 15,4% ($p_3>0,05$). Интенсивность процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты в эритроцитах больных экземой на фоне терапии с применением сеансов аэроионотерапии и димефосфона претерпевала следующую динамику.

Значения МДА в эритроцитах лиц II группы до лечения были выше значений доноров на 23,0% (21,10±1,16 мкмоль/л; $p_2<0,05$), после лечения концентрация МДА осталась выше данных контроля на 20,2% (20,62±0,93 мкмоль/л, $p_3<0,05$). Значения показателя в I группе аналогичны таковым на фоне АИТ. МДА в эритроцитах больных III группы, превышающий изначально контрольные цифры на 22,6% (21,04±1,09 мкмоль/л; $p_2<0,05$), к окончанию лечения снизился на 15,4% ($p_1<0,05$) до 17,80±0,93 мкмоль/л и приблизился к контролю ($p_3>0,05$). Количество Fe-индуцированного МДА в эритроцитах больных I, II и III групп мало изменялось на протяжении всего наблюдения за больными и было сопоставимо с данными контроля.

Каталаза эритроцитов у лиц II группы, изначально сниженная на 31,2% (2,51±0,16 мккат/с×л; $p_2<0,05$), после лечения с применением аэроионотерапии имела тенденцию к росту на 16,7% ($p_1>0,05$) до 2,93±0,15 мккат/с×л, однако осталась ниже данных контроля на 19,7% ($p_3<0,05$). Значения каталазы у больных I группы в процессе терапии возросли на 14,5% ($p_1>0,05$), оставаясь ниже контрольных цифр на 22,2% ($p_3<0,05$). В III группе больных активность фермента до начала лечения была снижена на 32,3% (2,5±0,14 мккат/с×л; $p_2<0,05$). На фоне лечения с применением димефосфона и АИТ отмечали рост активности каталазы на 49,0% ($p_1<0,05$) до 3,70±0,21 мккат/с×л так, что она соответствовала контрольным значениям ($p_3>0,05$).

ИП в эритроцитах больных с использованием сеансов АИТ, сниженный до начала лечения на 44,6% (0,12±0,01; $p_2<0,05$), после завершения лечения повысился на 19,5% ($p_1<0,05$) до 0,14±0,01, оставаясь ниже контроля на 33,2% ($p_3<0,05$). Динамика ИП у больных I группы аналогична изменению показателя во II группе. У больных III группы индекс изначально был снижен на 43,9% (0,11±0,01; $p_2<0,05$), в процессе лечения вырос на 76,1% ($p_1<0,05$) до 0,21±0,01 ($p_3>0,05$) и достиг контрольных значений.

РЛПО в эритроцитах, сниженный до начала лечения у больных II группы на 73,8% (7,68±0,38%; $p_2<0,05$), к окончанию лечения возрос на 17,5% ($p_1<0,05$) до 9,02±0,45%, но оставался ниже контроля на 69,2% ($p_3<0,05$). В группе лиц со стандартной терапией показатель остался также ниже значений доноров на 70% ($p_3<0,05$). У больных III группы показатель был снижен на 72,9% (7,94±0,44%; $p_2<0,05$).

Проведение лечения с применением димефосфона и сеансов АИТ позволило повысить РЛРО в 3 раза ($p_1<0,05$) до 24,49±1,52%, однако он остался ниже контрольных цифр на 16,4% ($p_3<0,05$) (рис. 6).

Индекс «каталаза эритроцитов/каталаза плазмы» у больных I и II групп изначально был ниже контроля ($p_2<0,05$), в процессе лечения имел тенденцию к росту, однако остался ниже значений доноров соответственно на 33,6% ($p_3<0,05$) и 55,9% ($p_3<0,05$). Индекс в III группе больных, изначально сниженный на 39,0% (5,70±0,33; $p_2<0,05$), по окончании курса комплексной терапии повысился на 56,1% ($p_1<0,05$) до 8,90±0,56 и приблизился к контролю ($p_3>0,05$). Клиническая эффективность стандартной терапии определялась следующими показателями: с клиническим выздоровлением выписано 36 больных (62,1%) при средней продолжительности стационарного лечения 24,07±1,68 койко-дней; начало клинического улучшения регистрировали на 4,56±1,21 сутки от начала лечения. При острой форме экземы улучшение наступало на 4,31±0,87 сутки, а у больных с хронической формой – на 4,89±1,12 сутки. На фоне комплексного лечения с использованием АИТ начало клинического улучшения регистрировали на 4,21±0,76 сутки от начала лечения.

С клиническим выздоровлением выписано 14 больных (66,7%) при средней продолжительности стационарного лечения 23,05±1,54 койко-дня. Начало улучшения под влиянием терапии с применением сеансов АИТ и димефосфона наступило на 2,46±0,41 сутки от начала лечения. С выздоровлением выписано 13 пациентов (86,7%) при средней продолжительности стационарного лечения 19,17±2,15 койко-дней. Лечение отрицательными аэроионами кислорода в комбинации с димефосфоном достоверно эффективно по критерию χ^2.

Выводы. Для больных экземой характерны синдром эндогенной интоксикации, интенсификация процессов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах. Отрицательные АИ кислорода способствовали улучшению биохимических показателей, хотя полученные значения отличались от данных группы больных, получающих стандартную терапию, мало. Включение в терапию димефосфона в сочетании с АИТ позволило снизить концентрацию МДА в плазме крови на 23,3%, ($p_1<0,05$), повысить индекс пероксидации в плазме крови на 24,4% ($p_1<0,05$), эритроцитах – на 76,1% ($p_1<0,05$) и резерв липидов для ПОЛ в плазме крови в 2,6 раза ($p_2<0,05$), в эритроцитах – в 3 раза ($p_1<0,05$). Активность каталазы в эритроцитах возросла на 49,0% ($p_1<0,05$). Синдром эндогенной интоксикации снизился на 46% ($p_1<0,05$). Введение отрицательных АИ кислорода при помощи электроэффлювиальной люстры А.Л. Чижевского в комбинации с димефосфоном в состав комплексной терапии экземы повышает клиническую эффективность терапии: сокращаются сроки стационарного лечения при росте числа больных, выписанных с клиническим выздоровлением.

Литература

1. *Айзятулов Р.Ф.* Клиническая дерматол.– Донецк, 2002.
2. *Балыкова Л.А. и др.* // Каз. мед. ж.– 2001.– № 1.– С. 5–7.
3. *Боголюбов В.М. и др.* Общая физиотерапия.– М, 2003.

4. *Бутов Ю.С.* Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем.– М, 2002.
5. *Гришко Т.Н. и др.* // Вестн. дерматол. и венерол.– 2000.– № 2.– С. 39–40.
6. *Зорькина А.В. и др.* // Тезисы науч. работ науч.-практич. конф. «Современные методы диагностики и лечения в медицине: проблемы, перспективы».– Саранск, 2001.– С. 157–159.
7. *Зиганшина Л. и др.* // Экспер. и клин. фарм.– 1992.– № 2.– С. 60.
8. *Игнатьев Д.В.* // Consilium-provisorum.– 2003.– № 7.– www.media.provisor.03_07.15.shtml.
9. *Лакин Г.Ф.* Биометрия: Учебн. пособие для биологич. спец. вузов.– Перераб. и доп.– М, 1980.
10. *Машнина Н.Н. и др.* // Тез. науч. работ науч.-практич. конф. «Современные методы диагностики и лечения в медицине: проблемы, перспективы».– Саранск, 2000.– С. 35–36.
11. *Трофимова И.Б. и др.* // Рос. ж. кожн. и венерич. болезней.– 2001.– № 3.– С. 23–24.
12. *Хаитов Р.М. и др.* Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей.– М, 2002.
13. *Цибулькина В.Н.* // Каз. мед. ж.– 1999.– № 2.– С. 120.

УДК 616.346.2-002.1: 616-71: 616-036

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРФ-ТОПОГРАФИИ С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ПАТОЛОГИЮ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

М.С. ГРОМОВ*, И.В. ТЕРЕХОВ*, Е.Б. НИКИТИНА*, В.В. АРЖНИКОВ*, В.И ПЕТРОСЯН**, Б.Л. ДЯГИЛЕВ**, С.В. ВЛАСКИН**, С.А. ДУБОВИЦКИЙ**

Проведено проспективное контролируемое исследование с двойным маскированием, направленное на оценку диагностических возможностей ТРФ-топографии у пациентов с подозрением на острую воспалительную патологию брюшной полости на примере острого аппендицита. В исследовании использовался новый диагностический метод «Транс-резонансная функциональная топография».

Из широкого спектра острой воспалительной патологии органов брюшной полости воспаление червеобразного отростка слепой кишки выделяется особо. Заболеваемость *острым аппендицитом* (ОА) составляет 4–5 случаев на 1000 человек в год, по частоте встречаемости среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости ОА составляет >89%, занимая при этом первое место. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении этого заболевания, по частоте диагностических ошибок ОА занимает едва ли не 1-е место среди острой хирургической патологии [1–2]. Проблема повышения качества диагностики ОА, не смотря на внедрение в повседневную клиническую практику высокоинформативных современных методов и методик, все еще остается весьма актуальной. Диагностика ОА осложняется поступлением пациента с признаками воспаления в животе в ночные и вечерние часы, когда практически нет возможности провести неинвазивное высокоинформативное исследование, такое как КТ либо УЗИ. Да и распространенность подобных методов не достигла в нашей стране приемлемого уровня. Не всегда информативна лапароскопия, особенно это относится к пациентам, уже перенесшим оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Диагностика ОА, представляет порой затруднения и у достаточно опытных хирургов в связи со значительной частотой атипичного либо слабовыраженного воспалительного процесса [2]. Эти причины и множество других объективных затруднений, возникающих в процессе диагностического поиска, определяют актуальность разработки и внедрения надежных, доступных врачам разной квалификации методов оценки воспалительных изменений органов брюшной полости.

Одним из таких, является *транс-резонансная функциональная* (ТРФ-) топография, основанная на радиофизическом явлении КВЧ-/СВЧ-люминесценции водосодержащих сред, включая воду, водные растворы и биоткани [3, 5–6]. Явление КВЧ-/СВЧ-люминесценции заключается в возбуждении в водосодержащих средах эмиссии собственного надтеплового электромагнитного излучения в СВЧ (дециметровом) диапазоне на резонансной частоте 1 ГГц при действии на среды низкоинтенсивными (P<1мВт/см2) электромагнитными волнами КВЧ-(мм-) диапазона на резонансной частоте (пропускания) 65 ГГц.

Эти резонансные частоты являются частотами собственных молекулярных колебаний воды и водной компоненты биосред и на них биологические и водные среды радиопрозрачны. В результате внешние резонансные КВЧ-радиоволны проникают глубоко в объем, а возбужденные СВЧ-радиоволны распространяются из объема биотканей. Последние представляют собой диагностический сигнал – радиоотклик биоткани, интенсивность которого отражает функциональную активность органов и тканей, находящихся в зоне воздействия. Разрабатываемый метод прост для использования его практикующим врачами, не требует переподготовки или прохождения очередной специализации, может быть использован для визуализации патологических изменений, как один из методов «imaging» диагностики. На основе ТРФ-топографа создан программно-аппаратный диагностический комплекс, который проходит завершающий этап клинической апробации в ряде ведущих лечебных учреждений Саратова и Московской области. Комплекс позволяет обследовать области человеческого тела (грудь, живот, спину, молочные железы, органы малого таза, щитовидную железу) [4]. Результаты обследования представляются в виде машинного протокола диагностики, карты распределения резонансного радиоотклика по области обследования, протокола формализованных результатов диагностики в виде гистограмм, отражающих, функциональное состояние отдельных диагностируемых органов и систем органов.

Материалы и методы. На клинических базах Саратовского военно-медицинского института с 2003 по 2007 г.г., в соответствии с диагностическими стандартами и с помощью ТРФ-топографии обследовано 1200 пациентов с воспалительной патологией органов брюшной полости и 400 здоровых лиц. Структура обследованных пациентов, ОА – 39%; острый холецистит – 13%, острый панкреатит – 12%, дискинезии кишечника – 12%, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки – 8%, острая кишечная непроходимость – 4%, злокачественные новообразования органов брюшной полости и забрюшинного пространства – 12%

Цель исследования – разработка дифференциально-диагностических резонансно-радиоволновых критериев идентификации воспалительного процесса применительно к оптимизации хирургической тактики при подозрении на ОА.

Распределение пациентов с ОА, обследованных с помощью ТРФ-топографии на основании гистологической оценки патологических изменений представлено на рис.2. В настоящем исследовании *основную группу* (ОГ) составили пациенты с ОА, распределение по форме ОА см. на рис.2. Средний возраст пациентов данной группы составил 36±18 (от 17 до 65) лет. *Группу контроля* (КГ) составили 200 практически здоровых лиц, сопоставимых с ОГ по возрастным и половым характеристикам. *Группу сравнения* (ГС) составили 120 пациентов с дисфункциональными расстройствами преимущественно невоспалительной природы. В эту группу включены пациенты, обратившиеся с жалобами на боли в животе и у которых при тщательном клинико-лабораторном обследовании и по результатам динамического наблюдения острой воспалительной патологии выявлено не было. Распределение обследованных с ОА: КА – *катаральный аппендицит* – 38%, флегмонозный – 60%,гангренозный – 12%.

ТРФ-топография проводилась с помощью сертифицированного программно-аппаратного радиоэлектронного комплекса – ТРФ-топографа (НПО «Телемак»). Комплекс внесен в реестр приборов медицинского назначения МЗ и СР РФ. Указанный комплекс разработан на основе генератора низкоинтенсивного (P ~ 1 мВт) КВЧ – излучения частотой 65 ГГц, а также радиометра прямого усиления с чувствительностью не хуже 10-17 Вт, рабочей частотой 1 ГГц в полосе приема ±25 МГц. Регистрация резонансного радиоотклика производится путем ручного перемещения приемно-излучающего модуля ТРФ-топографа по поверхности живота по стандартному алгоритму, предусматривающему измерение радиоотклика в 80 точках с последующим построением графической карты распределения радиоотклика по поверхности области исследования с помощью специализированного программного обеспечения. Оценка величины резонансного радиоотклика производится в относительных (условных) единицах. 100 усл. ед. соответствует величине радиосигнала с выхода радиометра, равного 1 В [5]. Для оценки резонансно-волновой активности внутренней среды организма использовались средние значения величины резонансного радиоотклика с конкретной топо-

* Саратовский военно-медицинский институт
** Научно-производственная фирма «ТЕЛЕМАК», г. Саратов

графической области «показатель – «*радиоотклик*» (РО). В частности, для диагностики ОА, анализируются значения РО с правой подвздошной области, которые могут быть выделены из массы измерений в специальном программном обеспечении.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Statistica 6.0 компании Stat Soft.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокозначимых статистических различиях между здоровыми лицами и пациентами с воспалительной патологией. Результаты проведенного сравнения результатов ТРФ-топографии в группе пациентов с ОА и в КГ с помощью однофакторного дисперсионного анализа представлены в табл.

Таблица

Результаты однофакторного дисперсионного анализа

Оцениваемый параметр	SS	Степени свободы	MS	F	p
Св.член	4512142	1	4512142	145332,8	0,00
Фактор	24874	3	8291	267,1	0,00
Ошибка	16921	545	31	-	-

Анализ результатов говорит о различиях между лицами с воспалительной патологией органов брюшной полости и здоровыми . Для оценки распределения значений РО в изучаемых группах и для разработки формализованного диагностического критерия идентификации воспалительного процесса проанализировано распределение РО в указанных группах (рис.1).

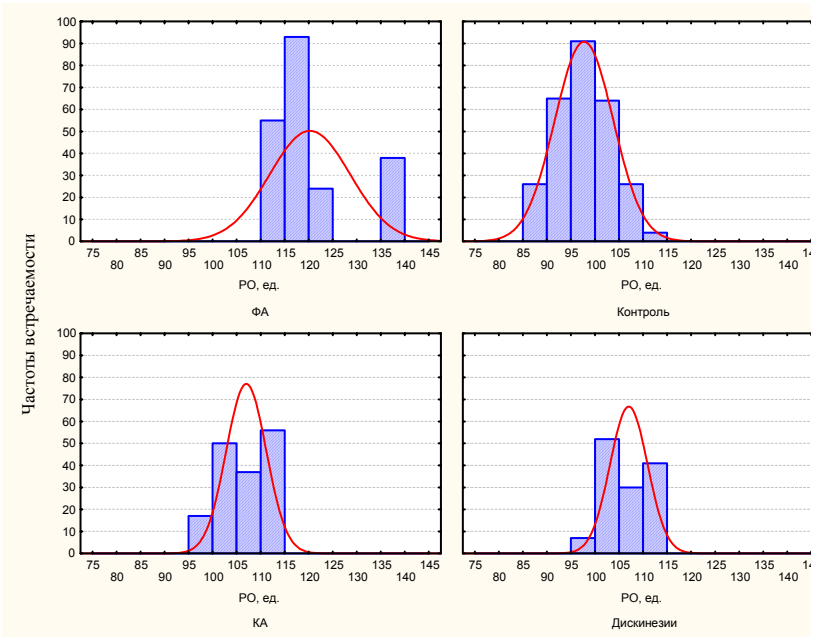


Рис.1. Распределение РО по группам обследования

Значения РО сгруппированы в интервалы, для каждого интервала по оси абсцисс представлена частота его встречаемости в данной группе. Анализ распределения РО свидетельствует о близком характере распределении значений РО у пациентов с КА и пациентов с дисфункциональными расстройствами невоспалительной природы. Полученные распределения РО в этих группах различаются частотой встречаемости крайних значений РО. При КА чаще фиксируется значения РО>110 ед., тогда как при дисфункциях наиболее частые значения лежат в диапазоне 100-105 ед. В сравнении со здоровыми лицами в этих двух группах указанные значения РО встречаются два раза чаще, а значения 110-115 ед. встречаются лишь как исключение. Различия в распределении РО в группе пациентов и здоровых лиц, позволяет предложить дифференциально – диагностический резонансно – волновой критерий идентификации (определения) воспалительного процесса в брюшной полости. Данный критерий представляет собой среднее значение РО в правой подвздошной области, выделенное из матрицы измерений, полученной путем обследования по стандартной методике области живота. Проведенный характеристический анализ этого критерия (рис.2) позволяет оценить чувствительность и специфичность диагностического критерия, установить точки разделения критерия с целью оптимизации соотношения чувствительность и специфичность резонансно-волнового критерия идентификации воспалительного процесса в брюшной полости.

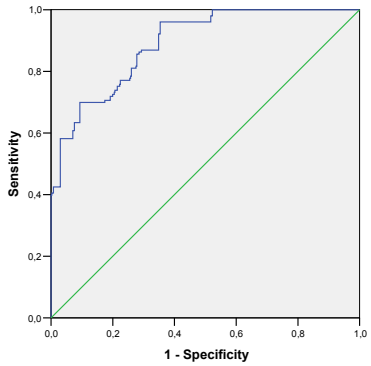


Рис.2. Характеристическая (ROC) кривая диагностического критерия

На приведенной кривой по оси абсцисс приведены значения чувствительности, по оси ординат значении 1 – специфичность, стандартные для графиков такого типа. Оценка параметров, характеризующих информативность ROC-кривой площадь под кривой – 0,891, стандартная ошибка оценки – 0,014; Асимптотическая значимость кривой – 0,0001; 95%-доверительный интервал значений площади под ROC-кривой 0,863 – нижняя граница, 0,919 – верхняя граница.

Предлагаемый критерий характеризуется высокой статистической значимостью, площадь под кривой, отражающая информативность критерия, находясь в пределах от 0,86 до 0,9, также говорит о надежности критерия. Точкой разделения критерия, позволяющего подтвердить воспалительный характер патологического процесса, следует считать значение РО>106 усл. ед., при этом чувствительность – 71%, специфичность – 90,2%. Анализ итогов исследования позволяет говорить о различиях в величине резонансного РО, регистрируемого у лиц с воспалительными заболеваниями брюшной полости и у здоровых. Они наиболее выражены при процессе в правой подвздошной области, связанном с флегмонозным характером воспаления червеобразного отростка.

При катаральном воспалении, характер различий неоднозначен. В данной группе имеются значимые различия с группой контроля и пациентами с флегмонозным характером воспаления. С группой сравнения, в которую вошли состояния, не сопровождавшиеся воспалительной реакцией органов брюшной полости (дискинезией), такие различия не могут быть признаны достоверными. Однако на рис.3 (гистограмма распределения) можно отметить, что группа пациентов с КА, как и группа с дискинезиями, не является однородной. Значения РО>110 единиц, чаще встречаются в группе КА, чем в группе сравнения, также средние значения РО в группе КА, выше, чем в группе дискинезий. Результаты говорят о высокой «родственности» этих групп. Изменения, фиксируемые в этих двух группах, носят пограничный характер между не воспалительными и воспалительными, потенциально опасны в плане развития воспалительной реакции органов, находящихся в подвздошной области).

В отношении КА существуют полярные мнения хирургов, которые спорят удалять либо нет неизмененные червеобразные отростки. Полученные в процессе анализа проведенного исследования данные позволяют нам занять следующие рекомендации. Если клиника ОА сомнительна и лабораторные показатели не позволяют высказаться в пользу воспалительного процесса, в совокупности со значениями РО с области интереса <106 единиц, возможно реализация консервативно-выжидательной тактики наблюдения с периодическим контролем значения РО с подвздошной области. В случае нарастания клинико-лабораторных

признаков воспалительного процесса, сопровождающиеся подъемом РО >106 единиц, целесообразно оперативное вмешательство. В случае подъема значений РО>110 единиц при соответствующей клинико-лабораторной картине либо при сомнительных признаках острого воспалительного процесса весьма вероятно развитие воспалительных изменений.

Значения РО<90 единиц свидетельствуют о деструктивном характере протекающих процессов (гангрена, абсцесс) и требуют соответствующей коррекции лечебной программы и тактики ведения пациента с подозрением на ОА. Разработанный критерий может служить дополнительным источником информации о наличии и активности воспалительного процесса, его специфичность составляет >90% (при установленной точке разделения), а общая информативность заключения о наличии либо отсутствии воспалительного процесса близка к 90%.

Выводы. Разработана неинвазивная, доступная, безопасная и высокоинформативная методика резонансно-радиоволнового обследования пациентов на предмет выявления и мониторинга воспалительных изменений в брюшной полости.

Определены резонансно-радиоволновые показатели у здоровых лиц, и пациентов с воспалительной патологией органов брюшной полости, установлены точка разделения критерия идентификации воспалительного процесса равная 106 усл. ед. Предложено использовать разработанный резонансно-волновой критерий в дифференциально-диагностических целях, при сомнении в диагнозе ОА и для мониторинга динамики выявленных патологических изменений, проводя мониторинг значений РО.

Литература

1. *Седов В.М.* Аппендицит.– СПБ.: ООО «Санкт-Петербургское медицинское издательство».– 2002.– 232 с.

2. *Калитеевский П.Ф.* Болезни червеобразного отростка.– М., Медицина.–1970.– 198 с.

3. *Петросян В.И. и др.* // Мм-волны в биологии и медицине.– 2003.– №1.– С. 23–26.

4. *Громов М.С. и др.* // Невский радиологический форум «Новые горизонты» 7-10 апреля 2007.– СПб.– С.736–738.

5. *Петросян В.И. и др.* // Биомед. технол. и радиоэлектроника.– 2002.– №1.– С. 28–38.

6. *Петросян, В.И. и др.* // Биомед. радиоэлектроника.– 2000.– №1.– С.1–3.

УДК 616.366-002

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПОРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИКИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

М.А.СЕРДЮКОВ*

Ежегодно в мире выполняется около 2,5 млн. операций на желчных путях. В подавляющем своем большинстве это холецистэктомия. В России по поводу желчно-каменной болезни (ЖКБ) производится до 100 000 операций в год, а в США >500 000.

Для большинства пациентов с ЖКБ в настоящее время золотым стандартом является *эндовидеохирургическая холецистэктомия* (ЭВХХ), которая имеет важные преимущества перед традиционными вмешательствами. Появление метода *лапароскопической холецистэктомии* (ЛХЭ) явилось новой вехой в развитии хирургии ЖКБ. За чуть более чем 10-летний период существования она завоевала широкое признание и получила дальнейшее совершенствование. Эндоскопическим методом стали производить до 70-80% холецистэктомий. В нашей клинике на базе НУЗ отделенческой больницы на станции Астрахань – 1 ОАО «РЖД» произведено 380 ЛХЭ и 160 холецистэктомии традиционным способом за 6 летний период.

Анализ результатов, открытой и ЛХЭ показал, что операции по поводу хронического холецистита при открытой методике больной проводит в стационаре в среднем около 12 дней, при лапароскопических операциях ~4,6 дня. При традиционной холецистэктомии больной проводит около 3 суток в условиях реанимационного отделения, а при ЛХЭ ~1 сутки. Расширение режима больного при традиционной ХЭ наступает на 3-4 сутки, и то при использовании укрепляющего бандажа, а при ЛХЭ больным разрешают вставать и ходить уже на 2 сутки. При традиционной ХЭ больные нуждаются в дополнительных затрат на лечение, таких как оснащение перевязочной, в/в ведение инфузионных растворов. Нами при ЛХЭ на операционные проколы накладывались внутрикожные швы, которые не нуждались в дополнительном использовании перевязочного материала и снятии швов.

Небольшая травматичность при операции ЛХЭ, щадящая инструментальная техника обеспечивают легкое течение послеоперационного периода, кратковременное нахождение больного в стационаре (3-5 дней) и сокращение сроков восстановления трудоспособности (2,5-3 нед). Этими факторами определяется низкий процент послеоперационных осложнений со стороны операционной раны, брюшной полости и сердечно-легочной системы. Достоинства ЛХЭ делают ее социально значимой и перспективной в лечении ЖКБ.

Качество жизни (КЖ) – один из новых критериев эффективности лечения различных заболеваний, представляет собой интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии. Для оценки КЖ использовался метод SF-36 (Short-Form Health Survey), было опрошено 58 пациентов в возрасте от 21 года до 79 лет (в среднем 55,79 ± 1,78 лет). Срок после операции на момент опроса составил от 1 года до 5 лет (в среднем (3,59 ± 0,16 лет). По большинству шкал опросника были получены сравнительно высокие результаты (в пределах 82–93 баллов), при этом значительное число больных отмечало улучшение состояния после операции (средняя оценка по шкале NT составила 1,98). Снижение показателей наблюдалось по шкалам общего здоровья (49 баллов) и жизнеспособности (62 балла), что связано с преобладанием среди пациентов старших возрастных групп, имеющих ряд хронических соматических заболеваний. Была обнаружена зависимость показателей КЖ от пола, возраста, количества сопутствующих заболеваний, состояния сердечно-сосудистой системы, наличия или отсутствия др. заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, особенностей операции и послеоперационного периода, выраженности симптомов до- и после хирургического вмешательства.

Итоги исследования позволили сделать вывод о том, что КЖ пациентов после выполнения ЛХЭ остается достаточно высоким и определяется не только успешностью выполнения операции, но и общесоматическим статусом больных, что подтверждает необходимость комплексного подхода в их лечении.

* Астраханская ГМА, каф. хирург. болезней педиатрического факультета

УДК 616-001; 615/33

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Р.Р. АЛМАКАЕВ, А.П. ВЛАСОВ, И.С. ГЕРАСЬКИН, В.И. ЧУБАРОВ*

Начало XXI характеризуется резким повышением случаев травматизма, связанного с ростом потока транспортных средств, локальными военными конфликтами и др.факторами. Для механической травмы типичны тяжесть и множественность поражений всех областей тела, в том числе и таза [2, 5]. Общим проявлением травматической болезни у больных с переломами костей таза является травматический (посттравматический) токсикоз (эндотоксикоз) [3], который представляет собой сложный многоступенчатый прогрессирующий патологический процесс, протекающий стадийно от начальной токсемии до эндотоксикоза различной степени выраженности, обусловленного тяжестью повреждения биологических мембран [6, 7]. Хотя пусковые моменты возникновения эндотоксикоза различны, но патогенетические звенья его носят универсальный характер и включают в себя мембранодеструктивные процессы, рецепторные нарушения, изменения внутриклеточной деятельности и даже генома [1, 4].

Цель работы – оценка выраженности расстройств гомеостаза, в т.ч. липидного обмена при *травматической болезни* (ТБ).

Материалы и методы исследования. В эксперименте на модели повреждения костей таза, а также в клинике при их переломе в динамике изучен ряд показателей гомеостаза, в т.ч. ли-

* Мордовский университет им. Н.П. Огарева, каф. факультетской хирургии,430000 г. Саранск, ул. Большевистская, 68

пидного обмена, что позволило оценить функциональное состояние печени и тяжесть ТБ в целом. Для изучения показателей эндотоксикоза определяли эффективную и общую концентрацию альбумина, содержание молекул средней массы. Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Количественное определение липидов вели денситометрическим методом (денситометр Model GS–670) с программным обеспечением Phosphor Analyst/PS Sowtware. Оценивали интенсивность процессов ПОЛ и фосфолипазная активность. Данные обрабатывали методом вариационной статистики по критерию Стьюдента. Вычисления производили по программе Microsoft Excel XP.

Результаты. Оценка экспериментального биопсийного материала показала, что в тканях печени при переломе костей таза происходят существенные модификации липидного обмена. Максимальное снижение количества суммарных фосфолипидов наблюдалось через 5 суток после моделирования, число которых было ниже первоначальных данных на 19,2% ($p<0,05$). На 7-е сутки наметилась тенденция к повышению содержания суммарных фосфолипидов, хотя полученные значения оставались достоверно ниже исходного уровня на 15,8%. Только на 15-е сутки концентрация суммарных фосфолипидов приближалась к первоначальным цифрам. Количество неэстерифицированного холестерола в первые пять суток наблюдения снижалось от 11,3% ($p<0,05$). На 10-е сутки концентрация холестерола возвратилась к нормальным значениям. На 1-м этапе наблюдения (3 сут.) содержание эфиров холестерола было ниже нормы на 15,1%, на 5-е сутки лечения возрастало на 19,7% ($p<0,05$), а на 10-е их количество снижалось, но оставалось выше исходных данных на 8,3% ($p<0,05$). Наиболее высокое содержание свободных жирных кислот в тканях печени было отмечено через 5 суток после перелома костей таза (выше исходных данных на 83,1% ($p<0,05$). В последующие сроки наблюдения количество свободных жирных кислот снижалось так, что через 10 суток их доля была повышена на 41,7% ($p<0,05$), а через 15 – результаты были сопоставимы с исходными данными. Количество моно-, ди- и триацилглицеролов изменялось неравнозначно. Через 3 суток после моделирования уровень моноацилглицеролов был повышен на 14,8% ($p<0,05$). На 5-е сутки наблюдения концентрация моноацилглицеролов резко снижалась ниже нормы на 12,3% ($p<0,05$), а на 10-е сутки их значения приближались к первоначальным данным. Уровень диацилглицеролов на всех этапах наблюдения прогрессивно снижался и был достоверно ниже исходных значений. На 1-м этапе их количество было ниже на 16,1%, на 3 сут. – на 19,8%, на 15-е сутки – ниже нормы на 10,1%. Максимальное накопление триацилглицеролов в тканях печени отмечено на 3 сутки, когда их содержание было выше исходных значений на 13,3% ($p<0,05$). На 10-е сутки шло некоторое снижение концентрации триацилглицеролов (выше нормы на 8,2%).

На фоне ярких расстройств липидного обмена у животных регистрировался синдром эндогенной интоксикации. Нами обнаружено, что общая концентрация альбумина (ОКА) через трое суток после моделирования травмы была снижена на 8,8% ($p<0,05$). На 5 сут. уровень ОКА продолжал снижаться и был ниже исходных данных на 15,2% ($p<0,05$). К 10-м суткам наметилась тенденция к росту общей концентрации альбумина, однако она оставалась достоверно ниже нормы на 7,9% ($p<0,05$). Снижение ОКА сопровождалось уменьшением эффективной концентрации альбумина (ЭКА), которая в течение первых 3-х суток снижалась до 19,1 и 26,1% ($p<0,05$) от нормы. На 10-е сутки ЭКА возросла, оставаясь ниже исходных показателей на 19,4% ($p<0,05$). Уменьшение ЭКА повлекло за собой спад резерва связывающей способности альбумина на всех этапах наблюдения. Эта динамика изменений эффективной концентрации и связывающей способности альбумина способствовала накоплению в плазме крови токсических веществ, о чем говорил рост индекса токсичности плазмы на 3 сут. на 59,2% ($p<0,05$), затем – на 49,4–71,1% ($p<0,05$) выше исходных данных.

Изучение выраженности интоксикационного синдрома и расстройств липидного обмена у больных с переломами костей таза показало, что динамика изменений гомеостатических показателей во многом соответствовала таковой в эксперименте. У больных регистрировались явные количественные и качественные изменения состава липидов плазмы крови (рис. 1), повышение уровня гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов (рис. 2). Указанные отклонения гомеостатических констант коррелировали с течением патологического процесса, характером репаративной регенерации.

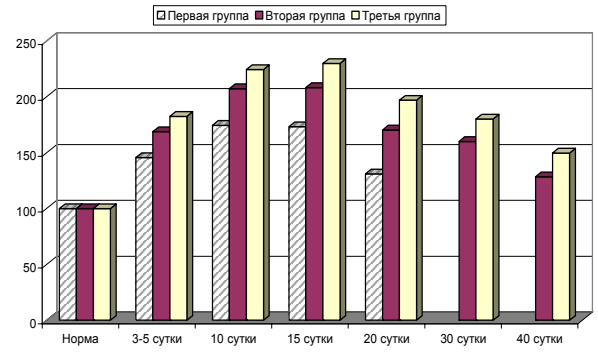


Рис. 1. Уровень свободных жирных кислот в плазме крови у больных переломами костей таза. Здесь и далее: нормальный уровень показателей принят за 100%; данные, изменение которых достоверно по отношению к норме, при $p < 0,05$

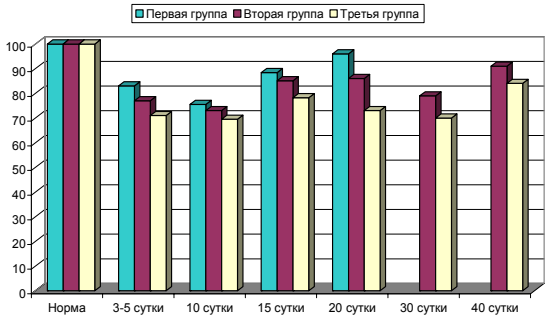


Рис. 2. Резерв связывания альбумина у больных с переломами костей таза

Клинические и экспериментальные исследования показали, что при травматическом повреждении (на примере сочетанного перелома костей таза) развивается синдром эндогенной интоксикации, который сопровождается выраженными мембранодеструктивными явлениями со стороны клеточных структур печени, нарушениями липидного состава плазмы крови. Отклонения гомеостатических показателей коррелируют с тяжестью патологии, что может быть принято в оценке тяжести ТБ.

Литература

1. *Власов А.П.* и др. // Мат-лы 6-го Всерос. съезда анестезиол. и реаниматол.– М.– 1998.– С.152–152.
2. *Десятое А.В.* // Вестн. хир.– 1990.– № 2.– С. 64–68.
3. *Гуревич К.Я.и др.* // Вестн. хир.– 1988.– № 4.– С. 71–74.
4. *Лужников Е.А. и др.* // Анестезиол. и реаниматол.– 1993.– № 3.– С. 56–64.
5. *Повзун С.А.* // Актуальные вопросы патологической анатомии травматической болезни у раненых в Афганистане: Труды ВМедА.– СПб., 1995.– Т. 238.– С. 73–79.
6. *Уткин М.М.* // РМЖ.– 1996.– № 6.– С. 30–33.
7. *Черкес-Заде Д.И.* Лечение повреждений таза и их последствий.– М.: Медицина, 2006.– 192 с.

УДК 616.37.002

ДЕТОКСИКАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

С.С. ВИШНЯКОВ, А.П. ВЛАСОВ, А.Г. ЗАХАРКИН, Н.В. МАРОЧКИНА, И.В. МЕРКУШКИНА, Е.П. ТЮРИНА, Л.А. ЦЫБЕЗОВА*

Лечение больных острым панкреатитом (ОП) остается одной из нерешенных проблем в абдоминальной хирургии, что объясняется высокой летальностью. Основной причиной смерти больных с ОП является эндотоксикоз [6, 7]. В регулировании течения заболевания возможно использование лечебных программ, вектор которых направлен не только на основной очаг

* Мордовский университет им. Н.П. Огарева, кафедра факультетской хирургии, 430000 г. Саранск, ул. Большевистская, 68

болезни, но и органы-мишени, состояние которых определяет степень гомеостатических расстройств [5]. Поэтому большое значение имеет восстановление морфо-функционального статуса печени – первого барьерного органа на пути распространения токсинов [4]. В патогенезе эндогенной интоксикации большое значение имеют мембранодеструктивные явления, которые во многом зависят от активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3]. Для предупреждения прогрессирования эндогенной интоксикации необходима комплексная терапия, способная тормозить свободно-радикальные реакции [1].

Цель работы – предупреждение прогрессирования эндогенной интоксикации с помощью препаратов, имеющих способность модифицировать угнетенные метаболические процессы.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты опытов на взрослых беспородных собаках, на которых воспроизводили медленно прогрессирующую форму течения экспериментального ОП по [2]: под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) животным выполняли срединный разрез вентральной стенки брюшной полости, пунктировали желчный пузырь, забирали желчь с последующим лигированием места пункции. Желчь вводили в паренхиму поджелудочной железы по 0,6 мл в 5 точек. На 1, 3, 5, 7 сут. животным выполняли релапаротомию, биопсию ткани печени, забор крови. В послеоперационном периоде животным проводили инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора NaCl из расчета 50 мл/кг массы животного). В опытных группах (ОГ) терапия пополнялась мексидолом (10 мг/кг), эмоксипином (10 мг/кг), реамберином (15 мл/кг), этоксидолом (10 мг/кг).

Уровень гидрофильных токсических продуктов оценивали по содержанию среднемолекулярных олигопептидов (МСМ), гидрофобных – по общей и эффективной концентрации альбумина. Функциональную активность печени исследовали по показателям активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, содержанию общего билирубина, мочевины и креатинина. Определяли активность альфа-амилазы, используя метод ферментативного гидролиза крахмала. Интенсивность ПОЛ определяли по уровню диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов (малоновому альдегиду). Активность фосфолипазы A_2 оценивали по каталитической деятельности фермента. Липиды из биоптатов печени экстрагировали хлороформметаноловой смесью. Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Молекулярный их анализ вели на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с программным обеспечением Phosphor Analyst/PS Sowtware. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики по критерию Стьюдента.

Результаты. Экспериментально установлено, что при выбранной модели ОП развивается синдром эндогенной интоксикации, подтверждающейся существенным увеличением уровня молекул средней массы, снижением резерва связывания альбумина и высоким индексом токсичности плазмы. При ОП в печени быстро нарушаются метаболические процессы. Одним из доказательств указанного является интенсификация процессов ПОЛ, что проявляется резким ростом содержания первичных и вторичных молекулярных продуктов. Уже на 1-е сутки развития острого патологического процесса был зафиксирован их существенный рост. В тканевых структурах органа на всех этапах наблюдения отмечалась резкая интенсификация фосфолипазной активности.

Исследованиями молекулярных процессов в клеточных структурах органа установлено, что при экспериментальном ОП в печени возникали мембранодеструктивные явления. Свидетельством этого явились изменения липидного состава тканевых структур органа, в т.ч. модификация фосфолипидного состава бислоя мембран гепатоцитов. Эти отклонения показателей метаболических процессов печени явились основой для нарушения функциональной активности органа, что выражалось в изменении биохимических констант плазмы крови. При ОП в печени возникают мембранодестабилизирующие явления, которые могут приводить к тяжелым расстройствам клеточных функций, в т.ч. развитию интоксикационного синдрома. В ОГ терапия ОП дополнялась одним из указанных выше препаратов метаболического типа действия. На фоне терапии расстройства гомеостаза уменьшились. Под влиянием препаратов по сравнению с контрольной группой (КГ) отмечено заметное снижение активности альфа-амилазы на 15,3–53,2% ($p<0,05$), явления эндогенной интоксикации менее выражены. Это относилось к гидрофобным и гидрофильным продуктам эндотоксикоза. Уровень среднемолекулярных пептидов при λ=254 нм на фоне препаратов, начиная со второго приема, достоверно падал на 10,3–39,1% и при λ=280 нм – на 16,1–25,3% (рис. 1).

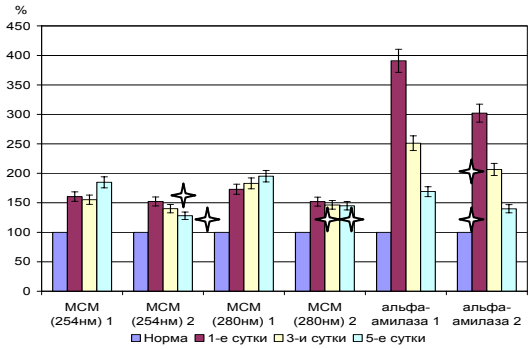


Рис. 1. Содержание среднемолекулярных пептидов и активность альфа-амилазы в плазме крови при ОП на фоне терапии эмоксипином. Здесь и далее: ✧ – достоверность относительно контрольных данных при $p<0,05$; 1 – КГ, 2 – ОГ (исходные данные приняты за 100%)

Эффективная концентрация альбумина повышалась на 8,8–37,7 % ($p<0,05$), что обусловливало рост на 11,6–34,7% резерва связывающей его способности и снижение индекса токсичности плазмы на 8,4 – 43,8 % ($p<0,05$).

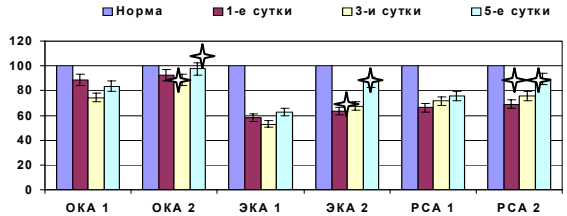


*Рис. 2.*Эндогенная интоксикация при ОП на фоне применения этоксидола

Вне зависимости от препарата одним из важнейших эффектов явилась их мембранопротективная способность. Это нашло отражение в модификации липидного метаболизма тканевых структур органа. При их использовании шло восстановление состава липидов, причем по ряду показателей уже через сутки терапии. Снижение по сравнению с КГ уровня свободных жирных кислот было на 12,7–23,9%, лизофосфолипидов – на 22,7–55,6%, рост уровня суммарных фосфолипидов на 6,6–10,2%, фосфатидилхолина – на 9,3–37,1% ($p<0,05$). Коррекция липидного метаболизма в печени стало возможна благодаря способности исследованных препаратов уменьшать интенсивность ПОЛ и снижать активность фосфолипазы A_2. Уровень молекулярных продуктов ПОЛ по сравнению с КГ снизился: диеновых конъюгатов – на 12,5–23,7%, малонового диальдегида – на 17,1–31,4 %; активность фосфолипазы A_2 падала на 12,3–33,7% ($p<0,05$).

Детоксикационный эффект терапии при ОП препаратами метаболического типа действия сопряжен с их способностью корригировать явления печеночно-клеточной недостаточности. Это положительное действие реализуется за счет их липидрегулирующего эффекта – восстановления в клеточных структурах органа состава липидного бислоя мембран. Модификация липидного метаболизма на фоне применения препаратов происходит благодаря их способности корригировать интенсивность ПОЛ и фосфолипазную активность. Снижение эндогенной интоксикации явилось важнейшим фактором купирования явлений ОП в целом.

Литература

1. *Березин А.В. и др.* // ВНМТ.– 2002.– Т. IX, № 4.– С. 72–74.
2. *Буянов В.М. и др.* // Клин. хир.– 1989.– № 11.– С. 24–26.
3. *Власов А.П. и др.* Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита.– Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2000.– 208 с.
4. *Мишнев О.Д. и др.* // Бюл. эксперим. биол. и медицины.– 1998.– Т. 126, № 10.– С. 464–466.
5. *Савельев В.С. и др.* // Анестезиол. и реаниматол.– 1999.– № 6.– С. 28–33.
6. *Филин В.И., Костюченко А.Л.* Неотложная панкреатология.– СПб: Питер, 1994.– 410 с.
7. *Beger H.et al.*// World. J. Surg.– 1997.–Vol.21(3) .– P.130.

УДК 620.179.162

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РЕГИОНА ЖЕЛУДКА В ДИНАМИКЕ ЯЗВЕННОГО ПРОЦЕССА И ЕГО КОРРЕКЦИИ ПО ДАННЫМ РФА СИ

Т.К. ГАСКИНА, В.Н. ГОРЧАКОВ, Ю.П. КОЛМОГОРОВ, Е.В. МЕЛЬНИКОВА*

Интерес к проблеме язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки обусловлен широким распространением данной патологии органов пищеварения среди взрослых. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отражается на гомеостазе. Ведущая роль в гомеостазе отводится лимфатической системе органа. Накоплен большой анатомо-физиологический материал о явной зависимости лимфообращения от состояния органа. Взаимосвязь в системе «орган – лимфоузел» выяснена далеко не полностью. Лимфатический узел занимает важное место в обеспечении гомеостатических функций дренируемого тканевого микрорайона в рамках лимфатического региона [1]. Одним из важных регуляторов является полноценный состав микроэлементов. Возросший в последние годы интерес к микроэлементам активизировал исследования в этой области. Наибольшую популярность получили микроэлементы-антиоксиданты, которые используются для предотвращения возникновения и развития многих заболеваний [2, 3]. До сих пор отсутствуют системные исследования роли микроэлементов на уровне структур лимфатического региона. Без представления регулирующей роли микроэлементов во взаимосвязи с лимфатической системой органа нельзя понять механизмы развития патологии и обосновать коррекцию, что и послужило основанием к проведению настоящего исследования.

Материал и методы. Поскольку общие закономерности регенерации, выявленные в эксперименте, применимы к человеку [4], а исследование их в клинических условиях лимитируется трудностями методического характера, целесообразно изучение возникновения и регенерации язв в эксперименте. У 120 белых крыс Wistar формирование ЯБЖ проводили путем однократного внутрибрюшинного введения адреналина в дозе 2-3 мг/кг [5]. Существование известной модели язвенного процесса определило сроки исследования – 2, 5, 10 сутки. Фитосбор, оформленный как биологически активная добавка к пище «Гармония-Вита», является общеукрепляющим средством и средством «фоновой» терапии при дисфункциях пищеварения. В эксперименте у половины животных применялся биоактивный фитосбор в течение 2 недель до инъекции адреналина и после нее на фоне язвообразования в течение 10 суток. В суточная доза составила 0,1-0,2 г/кг. На каждый срок исследования и в контроле было не менее 20 белых крыс Wistar.

Для определения микроэлементов в биообъектах (желудок, лимфоузел, кровь) применен *рентгенфлюоресцентный анализ с использованием синхротронного излучения* на станции микроэлементного анализа ВЭПП-3 Института ядерной физики имени Будкера СО РАН. Энергия монохроматического пучка составляла 17 keV. Образцы исследовались по рекомендациям МАГАТЭ. Объекты высушивались, и сухой их остаток использовался для изготовления прессованных таблеток ∅6 мм и массой 15 мг. Количественная оценка эмиссионного спектра выполнена с «внешним стандартом». Полученные цифры проанализированы с помощью статистического метода относительно контрольного уровня по формуле: $[(A_1/A_0)–1]\times100\%$, где A_1 – контрольная величина, A_0 – опытная. Отрицательная величина указывает на уменьшение параметра, положительная величина указывает на увеличение.

Теоретические предпосылки. С развитием клинической и профилактической лимфологии большое значение в обеспечении гомеостаза внутренней среды организма придается лимфатической системе, осуществляющей дренажно-детоксикационную функцию. При этом лимфатическим узлам отводится роль индикаторов средового прессинга [1]. Методология исследования определяется использованием оригинальных концепций и научных направлений в в лимфологии. Это – концепция лимфатического региона, лимфо(фито)нутрициология. При системном подходе концепция лимфатического региона объединяет тканевой микрорайон органа, внесосудистые (тканевые) и сосудистые пути, лимфатические узлы [1]. Лимфо(фито)нутрициология – это наука, разрабатывающая новые фитосредства с лимфотропными свойствами, выступающие в качестве диетфона и в роли вспомогательных, оздоровительных «фоновых» средств коррекции эндоэкологической среды организма [6]. Биоэлементная медицина изучает многообразную роль микроэлементов в организме [7]. Именно это положено в основу изучения структур «лимфатического региона» при ЯБЖ. При этом имеет место разработка лимфотропной технологии коррекции с учетом микроэлементного статуса.

Результаты. Нарушение биологических констант организма связано с переходом от здоровья к болезни [8], что хорошо демонстрируется на примере желудка и его лимфатического аппарата в условиях язвенного процесса и его коррекции биоактивными фитосборами. Среди многих констант важная роль принадлежит микроэлементам из-за их полифункциональных свойств. Наиболее значимыми является микроэлементы-антиоксиданты (селен, медь, цинк), которые предназначены для обеспечения антиоксидантной защиты в физиологических и патологических условиях. При этом лимфатический узел выступает в качестве индикатора не только средовых влияний, но и микроэлементного гомеостаза на уровне «лимфатического региона». Показана неоднозначность распределения микроэлементов в структурах лимфатического региона на разных стадиях развития язвенного процесса. Исходя из величины содержания биоэлементов, показана векторная направленность их накопления (избыточность или дефицитность) в зависимости от срока исследования и изучаемой структуры в лимфорегионе желудка для каждого изучаемого микроэлемента.

В условиях ЯБЖ в первые 5 суток происходит незначительное уменьшение содержание меди, всего на 5,59-5,69% . Но к 10 суткам язвенного процесса (фаза репарации) усиливается дефицит меди в ткани желудка, и он достигает 29,95%. Очевиден постепенно усиливающийся переход меди из ткани в интерстиций (межклеточное пространство) в условиях образования язвы и ее репарации. Из интерстиция направленный транспорт и резорбция меди происходит преимущественно в кровеносное русло. В крови определяется стабильно высокое содержание меди (от 9,32% до 42,09%) в разные сроки исследования. При этом первые 5 суток исследования нет увеличения содержания меди в лимфатическом узле и даже может быть отрицательное значение (-4,21%), характерное для 5 суток исследования. Однако содержание меди возрастает к 10 суткам исследования на 35,39%.

В условиях язвенного процесса незначительно изменяется содержание цинка в ткани желудка, оно сохраняется на уровне 3,41%-3,65% первые 5 суток и принимает отрицательное значение (-8,25%) к 10 суткам исследования. В кровеносном русле определяется стабильно низкое значение содержание цинка от -12,05% до -21,6% во все сроки исследования при язвенном процессе. Наблюдается преимущественный переход цинка из крови в интерстиций. При этом усилено депонирование цинка в лимфатическом узле во все сроки исследования. Величина содержания цинка увеличена на 22,02%-65,06%. В разные сроки язвенного процесса идет уменьшение на 17,18%-30,85% уровня селена в ткани желудка. При этом в крови происходит рост содержания селена во 2 и 10 сутки и остается на уровне контрольного значения в 5 сутки. Поддержание уровня селена в крови обусловлено его дефицитом в ткани желудка. Отметим положительный баланс селена в лимфатическом узле, оно стабильно повышено на 25,18%-54,47%.

Анализируя содержание микроэлементов-антиоксидантов, приходишь к выводу о разной степени участия микроэлементов в период возникновения и регенерации ЯБЖ. Преобладают количественно цинк и медь в период активного язвообразования и начальной репарации язвы, что обусловливает защиту клеток желудка от оксидантного стресса. Селеновый статус достаточно низок в ткани желудка. Функциональный дефицит селена сопровождает патологию ЖКТ [7]. Такое содержание селена может быть достаточно для сохранения активности микросомальных ферментов, но недостаточно для реализации антиоксидантных функций на уровне мембран клеток. При закрытии язвенного дефекта (10 сутки) уровень цинка остается высоким, а содержание селена и меди снижается. Это важно, так

* ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Объединенный институт геологии, геофизики и минералогии СО РАН, Новосибирск, Россия

как именно цинк в большей степени способствует заживлению и регенерации тканей. Наличие язвенного дефекта в желудке является индукторным фактором для такого эффекторного органа, как регионарный лимфатический узел. В лимфатическом узле происходит повышение содержания всех микроэлементов, особенно селена и цинка. Это отражает повышенные дренажно-детоксикационную и иммунную функции лимфатического узла в условиях язвенного процесса. Микроэлементы выступают в роли средства детоксикации лимфы на уровне лимфатического узла, тем самым в районе лимфосбора усиливаются защитно-компенсаторные и восстановительные процессы.

Вопросы профилактики и реабилитации остаются весьма актуальными для практической медицины в связи с появлением оздоровительных лимфотропных технологий. Арсенал современных препаратов позволяет лишь купировать течение заболеваний на высоте обострений. Все это предопределяет необходимость целенаправленного изучения возможностей лекарственных растений, так как считается, что непрерывная фитопрофилактика обострений более эффективна. Без представления о микроэлементном гомеостазе во взаимосвязи с лимфатической системой нельзя понять необходимость использования лимфотропного фитосбора «Гармония Вита» для коррекции язвенного процесса в желудке. Прием фитосбора вносит изменения в содержание меди в структурах лимфатического региона желудка в зависимости от срока исследования. В условиях приема фитосбора возрастает отрицательное значение содержание меди с -12,47% до -21,29% в ткани желудка первые 5 суток исследования образования язвы желудка. К 10 суткам репаративной фазы исследования происходит накопление меди до +25,23% в ткани желудка. При этом в крови увеличивается содержание меди на 42,66% и 18,36% во 2 и 10 сутки соответственно, и уменьшение в 5 сутки исследования, приобретая отрицательное значение (-19,21%) в условиях приема фитосбора. В лимфоузле нет значимого увеличения содержания меди первые 5 суток исследования, и только к 10 суткам исследования оно увеличивается на 24,63%.

Прием фитосбора сохраняет уровень или усиливает имеющиеся изменения содержания цинка в структурах «лимфатического региона» при язвенном процессе. Прием фитосбора увеличивает содержание в 2,1-3,7 цинка в ткани желудка в сравнении с величиной его содержания при язвенном процессе без применения фитосбора. В крови остается отрицательное значение содержания цинка, соответствуя значениям от -9,87% до -29,54%, при приеме фитосбора в условиях развития язвенного процесса. В тоже время прием фитосбора прогрессивно увеличивает с 17,94% до 86,85% содержание цинка в лимфатическом узле. Прием фитосбора первые 5 суток не меняет состояния дефицита селена в ткани желудка, его меньше на 28,53%-41,04%. Однако к концу 10 суток исследования содержание селена достигает обычного контрольного уровня, превышая его на 3%. В условиях приема фитосбора при язвенном процессе, начиная с 5 суток исследования идет уменьшение уровня селена на 22,2–12,82% в крови (рис. 2). Отрицательное значение уровня селена в крови указывает на его переход в интерстиций. Прием фитосбора усиливает лимфодренаж и ведет к росту содержания селена в лимфатическом узле с 16,19% до 129,49% в конце исследования.

Использование лимфотропного фитосбора в коррекции патологического процесса ускоряет процесс реституции органа [6]. Общий характер распределения микроэлементов в структурах «лимфатического региона» желудка сохраняется при приеме фитосбора. При этом меняется эффект перераспределения микроэлементов. К 10 суткам в ткани желудка растет уровень меди и достигает контрольного уровня содержания селена и цинка. Одновременно с этим растет содержание микроэлементов в лимфатическом узле из-за усиленной работы лимфодренажных механизмов при приеме лимфотропного фитосбора.

Заключение. При патологии в сохранении гомеостаза отводится особая роль лимфатической системе и микроэлементному статусу [1, 7]. Микроэлементный баланс в структурах «лимфатического региона» желудка зависит от стадии (срока) язвенного процесса и отражает кругооборот микроэлементов в системе «кровь – интерстиций – лимфоузел». Имеет место распределения микроэлементов, связанное с их разным вкладом в метаболический статус изучаемых биообъектов. Прием лимфотропного фитосбора «Гармония-Вита» приводит к более быстрой реституции органа [6] на фоне конечной стабилизации содержания микроэлементов в ткани желудка и прогрессивном их увеличении в лимфатическом узле. Формирующийся микроэлементный статус напрямую связан с дренажно-детоксикационной и иммунной функциями лимфатического узла, которые усиливаются при приеме фитосбора. Становится очевидным целесообразность применения фитосбора «Гармония-Вита» в качестве диетмодифицирующего средства «фоновой» коррекции желудочной патологии и сопутствующего дисмикроэлементоза.

Литература

1. *Бородин Ю.И. и др.* Функциональная анатомия лимфатического узла.– Новосибирск, Наука, 1992.– 142с.
2. *Clark L.C. et al.* // JAMA, 1996.– Vol. 276.– P.1957–1963.
3. *Тутельян В.А. и др.* Селен в организме человека.– М.: Изд-во РАМН, 2002.
4. *Лиознер Л.Д.* Новое в учении о регенерации.– М.: Медицина, 1977.– 240с.
5. *Белостоцкий Н.И. и др.* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2002.– № 5.– С.110–112.
6. *Горчаков В.Н. и др.* // Практическая фитотерапия.– 2002.– № 2.– С.6–9.
7. *Скальный А.В., Рудаков И.А.* Биоэлементы в медицине.– М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004.– 227 с.
8. *Баевский Р.М.* // Клин. медицина, 2000, – № 4.– С.59–64.

УДК 616.31-039.57:616.22-008.5

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА

И.И. ДОЛГУШИН, О. А. ГИЗИНГЕР, К.Г. ИШПАХТИНА*

Широкое применение лазера с лечебными целями является прогрессивной технологией, но его практическое использование в медицине значительно обогнало представления о механизмах действия лазерного луча на клетки и ткани организма [2–4]. Развитие радиационной генетики и открытие А.Кельнером в 1949 году эффекта фотореактивации- восстановление повреждённой генетической структуры световым излучением явилось первым теоретическим обоснованием эффектов лазеротерапии. Механизмы клинических эффектов *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ) обсуждаются на уровне гипотез [1,5,6].

Рассматривается ряд предположений о механизме действия НИЛИ: реактивация металлсодержащих ферментов, гипотеза о взаимодействии лазерного излучения с компонентами цепи переноса электронов; неспецифическое влияние на биополимеры, специфическое влияние на структуру молекулы воды [6,8]. Были высказаны предположения о том, что эффект лазера связан с его влиянием на электромагнитные поля и свободные заряды тканей [8,9,12]. Известны попытки объяснить биологический эффект лазера как опосредуемый его влиянием на каталазу [29,31], ферменты окислительного фосфорилирования [29,30,32]. Последнее предположение косвенно подтверждается данными о том, что лазерный луч нормализует активность ряда ферментов сыворотки крови [14], повышает активность ферментов не только в области облучения, но и в отдаленных органах [17], мобилизует энергетические ресурсы миокарда [14,15]. Классическими и фундаментальными работами по механизмам и влиянию НИЛИ стали исследования, проводившиеся на протяжении многих лет [и проводящиеся сейчас] под руководством Т.И.Кару [12]. На различных культурах клеток был напрямую показан эффект лазерной стимуляции роста клеток, а также ряд других эффектов - усиление синтеза ДНК, активация НАДФ·Н 2-оксидазы. Проведённые Кару с соавторами исследования свидетельствуют о том, одним из реальных фотоакцепторов в клетках является цитохром-оксидаза, расположенная в митохондриях клеток. Посредством ряда изменений в параметрах клеточного метаболизма после возбуждения цитохром-оксидазы, воздействие НИЛИ передаётся клеточному ядру с последующим изменением скорости синтеза ДНК и РНК.

* Челябинская ГМА, Челябинский областной кожвендиспансер

Используя метод латеральной диффузии флюоресцентного зонда пирена, в работе [22] выявили изменение вязкости липидного бислоя и зон белок-липидных контактов в мембране эритроцитов при действии НИЛИ. Эти эффекты обусловлены поглощением квантов света, который модифицирует конформацию белковых молекул мембран клеток и приводит к изменению метаболической активности клетки. Многие авторы придерживаются мнения о том, что специфическое связывание лиганда с мембранным рецептором вызывает сложный каскад биохимических реакций в цитоплазме [25,26]. Первоначально изменения возникают в околомембранной зоне, где активируются протеинкиназы, что требует притока экзогенного кальция. Одновременно с воздействием на клеточные рецепторы лазерное излучение должно активировать кальциевые каналы. Облучение диодным лазером изменяет конформацию мембранных белков, увеличивая число мест связывания кальция, что препятствует его проникновению в митохондрии. Гелиево-неоновое лазерное облучение достигает митохондрий и поглощается фотосенсорами дыхательной цепи (порфириносодержащие ферменты, цитохромы). Высказывается предположение о том, что эффект НИЛИ связан с его влиянием на электромагнитные поля и свободные заряды тканей [7,8]. Конечный фотобиологический эффект НИЛИ проявляется не только ответной реакцией организма в целом, но и комплексным реагированием органов и систем. Это находит отражение в клинических эффектах НИЛИ [21]. Из-за уменьшения рецепторной чувствительности, интерстициального отека и напряжения тканей проявляется обезболивающее действие [18–20,28]. Уменьшение длительности фаз воспаления (в первую очередь подавление экссудативной и инфильтративной реакции) дает противовоспалительный и противоотечный эффекты [15,17]. При НИЛИ наблюдаются десенсибилизирующий, гипохолестеринемический эффекты [24].

Большое внимание исследователями уделяется стресс лимитирующему [23,24] и антиоксидантному действию лазерного излучения, которое реализуется в рамках срочного этапа адаптации организма [20]. Воздействие НИЛИ сопровождается снижением уровня перекисного окисления липидов и стимуляцией антиоксидантной системы. Инфракрасное лазерное излучение, воздействуя на мембранные структуры клеток, дает антиоксидантный эффект и, принимая во внимание принадлежность перекисного окисления липидов к стресс-индуцирующим, а антиоксидантной системы – к стресс-лимитирующим системам, способствует восстановлению вызванного патологией дисбаланса этих систем. НИЛИ играет роль активного адаптогенного фактора, создавая пластическое обеспечение для повышения функциональной активности, как непосредственно в облучаемой, так и в периферических тканях [3,24,25,28]. Экспериментальное исследования с различными культурами клеток, в том числе с клетками тканей эмбриона человека, убедительно свидетельствуют, что НИЛИ устраняет угнетение прилипания клетки, вызываемое арахидоновой кислотой и АТФ, оказывает стимулирующее действие на адгезию клетки, что является результатом модуляции моновалентных ионных изменений в плазменной мембране [5,12]. При оптимальной дозе лазерного излучения 10,8 Дж/см^2 усиливается митотическая активность лимфоцитов и почти не меняется уровень аберраций хромосом. Пролиферация клеток является одним из важных звеньев сложной цепи реакций, определяющих скорость роста и регенерации тканей, кроветворение, активность иммунной системы и другие процессы в организме. Значительное влияние НИЛИ на микроциркуляцию, ускорение метаболических реакций, а также усиление митотической активности и пролиферации клеток способствует процессу репаративной регенерации [12], в т.ч. нервных волокон, что подтверждается данными электронейромиографии. НИЛИ устраняет угнетение прилипания клетки, вызванное арахидоновой кислотой и АТФ, оказывает стимулирующее действие на адгезию клетки, что, возможно, является результатом модуляции моновалентных ионных изменений в плазменной мембране.

Под воздействием НИЛИ наблюдается увеличение активности нейтрофилов [29,32]. В работе [13,20] высказывают предположение о стимулирующем действии НИЛИ на лейкоциты. Согласно его исследованиям, эффект НИЛИ проявляется при неоднократной стимуляции клеток НИЛИ [13]. Основываясь на данных, полученных в исследованиях [29], можно представить гипотетическую схему событий фотосенсибилизированного изменения активности лейкоцитов в процессе лазерной терапии. Эндогенные порфирины, содержание которых при различных патологических процессах может увеличиваться в клеточных мембранах, поглощая световую энергию НИЛИ, индуцируют фотосенсибилизированные свободнорадикальные реакции окисления липидов [17,24], приводящие к увеличению ионой проницаемости для Ca^{2+} через мембраны лейкоцитов [5,13] Увеличение содержания ионов Ca^{2+} в цитозоле лейкоцитов запускает Ca^{2+}-зависимые процессы, приводящие к предстимуляции [прайммингу] клеток, что выражается в росте уровня функциональной активности клетки, а при продолжении лазерного воздействия – к повышенной продукции различных биологических соединений (оксид азота, супероксидный анион-радикал, гипохлорит-ион и др.) [7,11,13].

Под воздействием НИЛИ нормализуются показатели гуморального иммунитета – уровни циркулирующих иммунных комплексов, IgA, IgG, IgM], восстанавливается функциональная активность Т-лимфоцпитов. В исследованиях [1] показано стимулирующее влияние НИЛИ на Е-розеткообразование, спонтанную и митогениндуцированную бласттрансформацию лимфоцитов [13,29]. Воздействие НИЛИ на иммунную систему носит регуляторный характер, так как при этом отмечается не только активация, но и иммуносупрессия. Иммунотропный эффект неоднороден и зависит от исходного иммунного статуса, а также от технических характеристик и режимов лазерного излучения [2,11,12,14]. НИЛИ влияет на пролиферацию лимфоцитов, рост клеточного синтеза АТФ, усиливает иммунный ответ, спонтанную продукцию фактора некроза опухоли α и арахидоновой кислоты мононуклеарными клетками, ингибирует апоптотическую гибель нейтрофилов и улучшает [17,28].

Установлено влияние импульсного и непрерывного лазерного излучения на иммуноморфологическую характеристику лимфоцитов, повышается функциональный потенциал Т-лимфоцитов. НИЛИ стимулирует основные функции нейтрофильных гранулоцитов – рецепторную, фагоцитарную [6,7]. НИЛИ оказывая биостимулирующее действие на мембраны иммунокомпетентных клеток, приводит к усилению продукции цАМФ, цГМФ, активизирует процессы пролиферации и синтеза ДНК, индукцирует синтез медиаторов клеточного иммунитета (интерлейкины, интерфероны, и др.), запускающих каскад иммунных, нейро-, эндокринных реакций. Процесс вовлечения иммунокомпетентных клеток в иммунный ответ сопровождается активацией интерфазного хроматина [17]. В основе повышения антимикробной активности НИЛИ лежит активация НАДФ-оксидазы, способной генерировать свободные радикалы кислорода [12,27].

В работе [32] повели исследование Ca^{2+} притока в клетку. Сравнивались два вида лазерного излучения: He-Ne лазера (6333 нм), и полупроводникового (длина волны 780 нм). Облучались взвесь живых сперматозоидов быка и приготовленные из них пузырьки плазматичекой мембраны. Было зарегистрировано усиление входа Ca^{2+} в митохондрии живых клеток при воздействии He-Ne лазера и отсутствие такого эффекта при использовании инфракрасного света. В последнем случае наблюдается усиленный поток Ca^{2+} через плазматическую мембрану, но митохондриальный вход не изменялся. Этот факт авторы объясняют повышенным связыванием Ca^{2+} с белками цитоплазмы. Лазерное облучение преимущественно красного диапазона преимущественно абсорбируется, по мнению исследователей на ферментах дыхательной цепи; инфракрасное излучение также абсорбируется на митохондриальных ферментах и может усиливать колебательные процессы в белковых молекулах мембран. Конформации белков, участвующих в захвате ионов кальция могут приводить к активации или угнетению транспорта ионов Ca^{2+} через мембрану. В реальности этого феномена авторы видят суть различия входа Ca^{2+} в клетку при действии излучения разных длин волн (красного и инфракрасного диапазона). Общеизвестно, что НИЛИ является адекватным раздражителем для живой материи благодаря тому, что все биологические объекты на Земле развивались в онтогенетическом и филогенетическом плане, испытывая на себе постоянное влияние электромагнитного излучения и различных длин волн. Испытывая в эксперименте и клинической практике различные виды лазерного излучения, Существует универсальная реакция биологического объекта от отдельной клетки до организма) и она зависит от интенсивности воздействующего

фактора. Независимо от природы воздействующего фактора, варьируя только количественные характеристики, можно получить от биообъекта несколько вариантов ответной реакции. Такие варианты в [33] разделили на четыре фазы взаимодействия биологического объекта с факторами внешней среды:

– подпороговая фаза (инертная). Наблюдается полное отсутствие каких-либо видимых или регистрирующих с помощью доступных современных науке методов измерения, т. е биологический объект не производит видимых ответных реакций до тех пор, пока не будет преодолён определённый порог интенсивности воздействия. Если интенсивность воздействия не растет, оставаясь на подпороговом уровне, то биологический объект может длительный период времени стабильно существовать, не производя специфических ответных реакций.

– фаза стимуляции (активации). Развивается при низкоинтенсивных воздействиях. При использовании слабого раздражителя происходит стимуляция биологического объекта, идёт активация обменных процессов, или каких либо функций

– фаза угнетения (торможения). Развивается при увеличении интенсивности воздействия; когда активация сменяется ингибированием, происходит торможение активности вплоть до тотального угнетения всех функций биообъекта.

– деструктивная фаза (фаза необратимого выключения отдельных функций, разрушения отдельных систем или полного уничтожения или гибели всего биологического объекта).

При увеличении интенсивности воздействия и преодоления границ или порога резистентности биообъекта происходит необратимое выключение каких-либо функций, разрушение отдельных систем или всего биологического объекта в целом. Действие НИЛИ основано на вынужденном испускании фотонов под влиянием внешнего электромагнитного поля. НИЛИ содержит 3 компонента: активную среду, в которой создают инверсию населённостей; устройство для создания инверсии в активной среде (система накачки); устройство для получения положительной обратной связи (оптический резонатор). После того, как в активном элементе, расположенном внутри резонатора, достигнуто состояние инверсии, в нем возникают многочисленные акты люминесценции. Фотоны вызывают в активной среде сверхлюминесценцию. Те фотоны, которые были первоначально испущены перпендикулярно к оси резонатора, порождают лишь короткие дуги сверхлюминесценции в этих направлениях. Фотоны, спонтанно испущенные вдоль оси резонатора, многократно отражаются от его зеркал, вновь и вновь проходя через активный элемент и вызывая в нем акты вынужденного испускания. Генерация начинается в том случае, если увеличение энергии волны за счёт её усиления превосходит потери энергии за каждый проход резонатора. В начале возникновения генерации лазера, в нем одновременно и независимо усиливается множество волн, порождённых фотонами, испущенными спонтанно вдоль оси резонатора. Фазы этих волн независимы друг от друга, но когерентность каждой из них и их интенсивность постоянно растет за счёт процессов вынужденного испускания. В ходе взаимной конкуренции этих волн решающую роль приобретает соотношение между длиной волны и размерами резонатора. В зависимости от способа осуществления инверсии населенностей можно получить непрерывную или импульсную генерацию. При непрерывной генерации инверсия в активной среде поддерживается длительно за счет внешнего источника энергии. Для импульсной генерации инверсия возбуждается импульсами. При непрерывной генерации лавинообразный рост интенсивности вынужденного излучения ограничивается нелинейными процессами в активном веществе и мощностью источника накачки.

При лечении любых заболеваний, связанных с развитием инфекционно-воспалительного процесса, используются, в основном два пути: подавление продукции инфекционного агента и усиление иммунного ответа организма на антигены этого возбудителя [14,15]. Это диктует наряду с базисной антибиотикотерапией применять средства и методы, способствующие устранению дисфункции факторов противоинфекционной защиты организма. Одним из таких средств может служить НИЛИ. Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что изучение механизмов влияния лазерного излучения на иммунопатологические процессы – актуальная медицинская проблема [2,3,9,10,11,15,16,21].

В терапии инфекционно-воспалительных заболеваний должны быть объединены мероприятия этиотропного, патогенетического и симптоматического характера, обусловленные биологическими свойствами возбудителя и состоянием иммунной системы макроорганизма. При этом анализ ближайших и отдалённых биотропных эффектов НИЛИ, являясь предметом исследований, имеет большое значение для терапии и профилактики осложнений. В вопросах местного терапевтического воздействия НИЛИ остаётся много вопросов. Пока не разработаны вопросы организации системы рационального лечения больных с применением НИЛИ [2,4,18,21,24,26]. Вышеизложенное делает работы по изучению эффектов НИЛИ актуальной и своевременной.

Литература

1. *Балмуханов С.Б и др.*. Депонированные научные работы.– 1984.– №1.– С.112.– Деп. в ВИНИТИ, № 5024.
2. *Баранов В.Н.* Низкоэнергетические лазеры в рефлексотерапии хронических сальпингоофоритов.– Челябинск: Иероглиф, 2000.– 105 с.
3. *Буйлин В.А., Москвин С.В.* Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний.– М., 2001.– 216 с.
4. *Васильев А.П. и др.* // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.– 1999.– № 4.– С. 49–51.
5. *Владимиров Ю. А. и др.* // Итоги науки и техники.– Сер. Биофизика: ВИНИТИ / Под ред. Ю.А. Владимирова.– М. 1988.– Т. 4, Ч. 2.– С.63–66.
6. *Гладких С.П. и др.* // Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний – М.: ЛАС, 1996.– С. 7–11.
7. *Горяйнов И.И. и др.* // Иммунология.– 1998.– № 2.– С. 12
8. *Золотарева Т. и др.* // Вопр. курортол.– 2001.– №3.– С. 3.
9. *Зубкова С.М. и др.* // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.– 1995.– № 1.– С. 3–4.
10. *Илич-Стоянович О. и др.* // Тер. арх.–2000.–№5.– С. 32.
11. *Каплан М.А. и др.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999.– Т. 39, № 6.– С. 701–706.
12. *Кару Т.Й и др.*// Докл.АН СССР.– 1998.– №2.– С. 267.
13. *Клебанов Г.И.* Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний – М.: ЛАС, 1996.– С. 11–14.
14. *Козель А.И., Попов Г.К.* // Вестн. РАМН.– 2000.– № 2.– С. 41–43.
15. *Козлова И.С. и др.* // Тер. арх.– 1994.– № 5.– С. 38–41.
16. *Корочкин И.М., Бабенко Е.В.* // Сов. мед.– 1990.– № 3.– С. 3–8.
17. *Кузовкова Н.А. и др.* // The 1-st International Congress «Laser and Health» ’97.– P. 218.
18. *Купин В.И. и др.* // Сов. медицина.– 1985.– № 7.– С. 8.
19. *Ларюшин А.И., Илларионов В.Е.* Низкоинтенсивные лазеры в медико- биологической практике.–Казань, 1997.– 275 с.
20. *Микусев Ю.Е. и др.* // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.– 2003.– № 3.–С. 39–43.
21. *Полунина Т.Е.* // Лечащий врач.– 2002.– № 1-2.– С. 41.
22. *Спасов А.А. и др.* // Лазер и здоровье: Мат-лы 1-го Междунар. конгр.– Лимассол, 1997.–С.412–415.
23. *Чичук Т.В. и др.* //Вестн. РАМН.– 1999.– №2.– С.27–32.
24. *Шабалин В.Н. и др.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999.–Т. 39, № 6.– С. 603–606.
25. *Шалагин А.М.* // Соросовский образ. ж.– 1999.– № 40.– С. 86–92.
26. *Ben Hur E., Dubbelman T .M.* // Photochem Photobiol.– 1993.–Vol. 58. P.– 890–894.
27. *Karu T.I.* // IEEE // Optics Laser Technol.– 1982.– № 1.– P. 31–32.

УДК 616-056.54:616.15-097]:615.874.2

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЛИЦ С ПОНИЖЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Ю.В.НАЧАРОВ, Е.Ю. БАТАЛОВА, Ю.В.КУЛЯБИН, Я.Б.НОВОСЕЛОВ*

Данные об организации иммунной системы и факторах, оказывающих влияние на ее функцию, демонстрируют четкое соответствие между питанием и иммунитетом. Белково-энергетическая недостаточность сопровождается снижением

* Новосибирский ГМУ, Сибирский федеральный центр оздоровительного питания, 118 КДП СибВО Минобороны России

количества лимфоцитов в периферической крови. Наблюдаются изменения и со стороны гуморального иммунитета – снижается антителообразование, угнетается пролиферативная активность лимфоцитов [2]. У пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом уровень Ig A в сыворотке количество циркулирующих $CD4^+$ лимфоцитов прямо коррелирует с антропометрическими показателями, характеризующими нутритивный статус. Многочисленные исследования указывают на тот факт, что недостаточное питание ослабляет защитные силы организма по отношению к инфекции, что обусловлено угнетением как клеточного, так и гуморального иммунитета, нарушением эпителиальных барьеров кожи и слизистых оболочек, снижением фагоцитарной активности лейкоцитов [1]. В результате повышается риск раневой инфекции и таких грозных послеоперационных осложнений, как абсцессы, сепсис и пневмония [4, 5]. Ослабление иммунных реакций на фоне белково-энергетической недостаточности является фактом, доказанным как эмпирически, так и результатами многочисленных исследований. Эта взаимосвязь настолько четкая, что отдельные показатели, характеризующие состояние иммунной системы, используются для оценки нутритивного статуса. Это следующие показатели: рекомендуемая масса тела (%), индекс массы тела (кг/м^2), кожно-жировая складка над трицепсом (см), окружность плеча (см), альбумин (г/л), трансферрин (г/л), абсолютное число лимфоцитов ($\times 10^9$/л), тест с антигеном (мм) [7]. При ограниченном поступлении основных пищевых веществ и энергии метаболическая адаптация направлена на обеспечение органов и тканей организма энергией и структурными субстратами за счет утилизации собственных запасов. Этот процесс опосредуется активацией стресс-реализующих систем (адренергической, гипотоламо-гипофизарной системы, цитокинов и других локальных медиаторов), приводящих к повышению уровня катаболических гормонов (глюкагона, катехоламинов, кортикостероидов). В результате происходит усиление глюконеогенеза, для которого субстратами становятся белки мышечной и лимфоидной ткани, отмечается развитие недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что обеспечивает поддержание уровня глюкозы в крови как необходимого условия для энергообеспечения тканей в условиях кислородного голодания [3, 9].

Цель исследования – изучение особенностей показателей гуморального звена иммунной системы у лиц с пониженной массой тела и на фоне использования функционального питания.

Материал и методы исследования. В соответствии с целью исследования на базе 118 консультативно-диагностической поликлиники СибВО было проведено обследование 42 военнослужащих молодого пополнения с пониженной массой тела. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – лица с пониженной массой тела (20 человек); 2-я – лица с пониженной массой тела при использовании корригирующего функционального питания (22 человека). В качестве корригирующего функционального питания использовали биологически активную добавку «Литовит-спорт» фирмы «НОВЬ» г. Новосибирск. Массу тела измеряли на медицинских весах с точностью до 0,05 кг. Длину тела определяли с помощью ростомера с точностью до 0,5 см. Степень пониженного питания оценивали по индексу массы тела (ИМТ) – отношение массы в килограммах к росту, выраженному в метрах и возведенному в квадрат. ИМТ (Quetlet-2) = масса тела (кг) / длина тела (м)^2. Количественное определение Ig A, M и G классов проводили методом автоматизированной кинетической нефелометрии на приборе «Иммунохимическая система» с применением моноспецифических сывороток против Ig A, M и G. Расчет абсолютного значения иммуноглобулинов проводили по калибровочным графикам, построенным по одной серии антииммуноглобулинов (Горьковский институт НИИ эпидемиологии и эмбриологии).

Вычислялись среднее арифметическое значение (M) и ошибка среднего арифметического значения (m). Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statgrafics. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p<0.05$).

Результаты исследования. Исходное содержание иммуноглобулина М у лиц обеих групп были достоверно (в 2,9 и 3 раза) выше контрольного значения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика содержания иммуноглобулина М (г/л) в сыворотке крови у лиц с пониженной массой тела и на фоне корригирующего функционального питания

Группы	Норма	До	Через 2 недели	Через 5 недель	Через 8 недель	Через 12 недель
1-я	1,72±0,34	5,1±0,36[1]	4,7±0,27[1]	3,2±0,31[1,2]	2,8±0,25[1,2]	2,8±0,23[1,2]
2-я		5,2±0,29[1]	4,3±0,32[1,2]	2,9±0,27[1,2]	2,3±0,30[2]	2,1±0,26[2,3]

Примечание: 1 - обозначены значения, достоверно отличающиеся от контроля (доноры); 2 - обозначены значения, достоверно отличающиеся от исходного уровня; 3 - обозначены значения, достоверно отличающиеся от показателей 1-й группы.

Через 2 недели от начала исследования отмечалось понижение содержания Ig a M в сыворотке крови у лиц обеих групп в 2,7 и 2,5 раза по отношению к контролю. У лиц 2-ой группы в этот период исследования содержание иммуноглобулина М в сыворотке крови было ниже исходного уровня в 1,2 раза. Через 5 и 8 недель от начала проведения корригирующего питания содержание Ig M в сыворотке крови у лиц 1-й группы незначительно понижалось по сравнению с исходными значениями, при этом оставаясь в 1,9 и 1,6 раза соответственно выше контроля. У лиц 2-й группы в эти периоды исследования также отмечалось дальнейшее понижение содержания Ig M в сыворотке крови в 1,7 и 2,3 раза по отношению к контролю и в 1,8 раза ниже исходного значения. Через 12 недель от начала исследования содержание иммуноглобулина М в сыворотке крови у лиц 1-й группы не изменилось, оставаясь при этом в 1,6 раза выше контроля и в 1,8 раза ниже исходного значения. У лиц 2-й группы в этот период исследования отмечалось дальнейшее понижение уровня Ig M в сыворотке крови в 2,5 раза по сравнению с исходными значениями ($P<0,05$). Через 12 недель от начала корригирующего питания уровень Ig M в сыворотке крови у лиц 2-й группы было на 25% ниже показателей в 1-й группе.

Таблица 2

Динамика содержания Ig G (г/л) в сыворотке крови у лиц с пониженной массой тела и на фоне корригирующего функционального питания

Группы	Норма	До	Через 2 недели	Через 5 недель	Через 8 недель	Через 12 недель
1-я	8,42±1,15	24,8±1,12[1]	20,7±0,95[1]	18,5±1,18[1,2]	15,5±0,98[1,2]	14,7±1,16[1,2]
2-я		25,4±0,99[1]	18,4±1,14[1,2]	14,6±1,06[1,2,3]	12,5±1,12[1,2,3]	9,4±0,95[1,2,3]

Примечание: 1 - обозначены значения, достоверно отличающиеся от контроля (доноры); 2 - обозначены значения, достоверно отличающиеся от исходного уровня; 3 - обозначены значения, достоверно отличающиеся от показателей 1-й группы.

Исходное содержание Ig G у лиц обеих групп были достоверно в 3 раза выше контрольного значения (табл. 2). Через 2 недели от начала исследования отмечалось понижение содержания Ig G в сыворотке крови у лиц обеих групп в 2,5 и 2,2 раза по отношению к контролю. У лиц 2-й группы в этот период исследования содержание Ig G в сыворотке крови было ниже исходного уровня в 1,4 раза.

Через 5 и 8 недель от начала проведения корригирующего питания содержание Ig G в сыворотке крови у лиц 1-й группы понижалось по сравнению с исходными значениями на 25% и 38%, при этом оставаясь в 2,2 и 1,8 раза выше контроля. У лиц 2-й группы в эти периоды исследования также отмечалось дальнейшее понижение содержания Ig a G в сыворотке крови в 1,7 и 2,3 раза по отношению к контролю, а также в 1,7 и в 2 раза ниже исходного значения. Через 5 и 8 недель от начала проведения корригирующего питания содержание Ig G в сыворотке крови у лиц 2-ой группы было на 21% и 19% ниже показателей в 1-й группе. Через 12 недель от начала исследования у лиц обеих групп отмечалось дальнейшее понижение уровня Ig G в сыворотке крови в 1,8 и в 1,1 раза по отношению к контролю, а также на 41% и в 2,7 раза по сравнению с исходными значениями ($P<0,05$). Через 12 недель от начала проведения корригирующего питания содержание Ig G в сыворотке крови у лиц 2-ой группы было на 36 % ниже

показателей в 1-й группе. Исходное содержание Ig A у лиц обеих групп были достоверно (в 2 и 1,8 раза) ниже контрольного значения. Через 2 недели от начала исследования отмечалось повышение содержания Ig A в сыворотке крови у лиц обеих групп в 1,5 и 1,4 раза по отношению к контролю. Через 5 и 8 недель от начала проведения корригирующего питания у лиц обеих групп отмечалось дальнейшее повышение содержания Ig A в сыворотке крови. У лиц 2-й группы данные показатели были в 2 и 1,75 раза выше контроля и в 1,6 раза выше значений в 1-й группе. Через 12 недель от начала исследования содержание Ig A в сыворотке крови у лиц обеих групп не изменилось, оставаясь в 1,8 раза выше исходных значений (P<0,05).

Содержание иммуноглобулинов первичного и вторичного иммунного ответа (Ig M и Ig G) в сыворотке крови лиц с пониженной массой тела было существенно выше соответствующих контрольных значений, что вероятно, как говорилось выше, связано с повышенной антигенной нагрузкой кишечного происхождения на организм. Кроме того, в этой ситуации продуцентами иммуноглобулинов этих классов могут выступать и купферовские клетки печени [6]. При этом концентрация Ig A в сыворотке крови у этих людей была существенно ниже контроля. Учитывая, что данный иммуноглобулин секретируется преимущественно плазматическими клетками подслизистого слоя, это может служить дополнительным свидетельством снижения иммунной защиты на границе внешней и внутренней сред организма (не только слизистой кишечника, но и всего ЖКТ, ротовой полости и т.д.) [8]. Изучение показателей гуморального звена иммунной системы (по содержанию иммуноглобулинов) у лиц с пониженной массой тела, получавших дополнительное функциональное питание показало, что концентрации Ig M и Ig G в сыворотке крови постепенно снижались и на протяжении всего периода исследования оставались достоверно выше соответствующих контрольных значений. Это может свидетельствовать о том, что при данном типе корригирующего питания происходит нормализация белкового обмена и снижение антигенной нагрузки на организм [12]. В то же время концентрация Ig A в сыворотке крови у лиц 2-й группы начиная со 2-й недели не отличалась от контрольного уровня. Вероятно, применение данного пищевого рациона нормализовало образование секреторного иммуноглобулина, что согласуется с восстановлением содержания ИЛ-4 и снижением уровней Ig M и Ig G в сыворотке крови [10]. Повышение процентного содержания CD8+ в крови у лиц 2-й группы может говорить об их тормозящем влиянии на синтез иммуноглобулинов первичного и вторичного иммунного ответа и переключении В-лимфоцитов на синтез секреторного иммуноглобулина [11].

Выводы. Дополнение высококалорийного питания ионоселективным энтеросорбентом, обогащенным витаминами, приводит к нормализации содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Это может быть связано либо с нормализацией функционирования иммунной системы, либо с уменьшением антигенной нагрузки на организм, вследствие адсорбции кишечных антигенов, нормализации кишечной микрофлоры или восстановлении детоксикационной функции печени (в частности, функции купферовских клеток). Результаты исследований динамики иммунноглобулинов показывают, что дополнительное применение ионоселективного энтеросорбента, обогащенного витаминами, ведет к нормализации регуляции гуморального звена иммунной системы в отличие от лиц 1-й группы.

Литература

1. *Вологжанин Д.А. и др.* // Иммунол.– 2005.– № 6.– С.3.
2. *Луфт В.М.* // Воен.–мед. журн.– 1994.– № 4.– С. 59–63.
3. *Bach-Ngohou K. et al.* // Ann. Biol. Clin. (Paris).– 2004.– Vol.62, № 4.– P.395–403.
4. *Bistrian B.R.* // Am J Kidney Dis.–1998.–Vol.32.– P.S113.
5. *Chandr R.K.* // Am. J. Clin. Nutr.– 1991.– № 5.– P. 1087.
6. *Cuff P.A.* // Nutr. Clin. Pract.– 1990.– Vol.5, № 2.– P. 43.
7. *Garabige V.* // Rev. Infirm.– 2005.– Vol. 116.– P. 9–11.
8. *Edington J. et al.* // Clin. Nutr.– 1996.– № 2.– P.60–63.
9. *Li P. et al.* // Br. J. Nutr.– 2007.– Vol.98,№ 2.– P.237–252.
10. *Neyestani T.R., Woodward B.* // Exp. Biol. Med.– 2005.– Vol.230, № 2.– P. 128–134.
11. *Nohr C.W. et al.* // Surgery.– 1985.–Vol. 98, № 4.– P. 769.
12. *Nohr C.W. et al* // Curr Med Chem.– 2006.– № 4.– P. 465.

DYNAMICS OF CONTENT OF THE IMMUNOGLOBULINS IN THE BLOOD SERUM IN PERSONS WITH REDUCED BODY WEIGHT IN BACKGROUND OF THE FUNCTIONAL NUTRITION

Y.V. NACHAROV, E.Y. BATALOVA, Y.V. KULYABIN, Y.B. NOBOSELOV

Summary

The study of the humoral immunity values (immunoglobulins were measured only) in persons with reduced body weight, administered with additional functional nutrition, revealed that concentrations of the Ig M and Ig G in the blood serum were gradually decreasing and were significantly higher than in controls until the end of the study. At the same time, concentrations of the Ig A in the blood serum in persons from the 2nd group, since the 2nd week were equal with the controls. These results show that additional application of the ion-selective enterosorbent leads to the prior normalization of the humoral immunity in contrast with persons from the 1st group.

Key words: functional nutrition, immunoglobulins

УДК 616.61-002.3-036.12-07-097-053.2

ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ОБОСТРЕНИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Н.А. ПЕКАРЕВА*

Анализ литературных данных свидетельствует о распространенности *хронического пиелонефрита* (ХП) у детей, при этом отмечается высокая частота возникновения патологии и тенденция к хронизации воспалительного процесса, стертости клинической картины. Многими исследователями широкое распространение процессов хронизации заболеваний различных органов и систем связывается с воздействием неблагоприятных экологических факторов, несвоевременным и неадекватным лечением острых инфекционно-воспалительных процессов, развивающихся на фоне несовершенного иммунного ответа на этиологический фактор (условно-патогенная микрофлора), обладающий низкоиммуногенными свойствами и эволюционно сформировавшейся способностью «ускользать» из-под контроля иммунной системы, т.к. эта группа микроорганизмов повысила свою вирулентность, адгезивность, устойчивость к медикаментозному воздействию. [1,5,6].

Для понимания механизмов хронизации патологических процессов и активации иммунного реагирования в их взаимосвязи в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний представляется важным изучение баланса цитокинов – биоактивных веществ, вырабатываемых клетками иммунной системы, способных влиять на развитие иммунного ответа и обеспечивающих межклеточную кооперацию [2,4, 8]. В литературе представлены данные исследований, посвященных оценке баланса цитокинов при остром и обострении ХП, в то же время практически отсутствуют сведения о функциональном состояния иммунной системы при ХП у детей в стадии клинической ремиссии, что является важным для понимания патогенеза хронического воспаления и разработки методов иммунореабилитации данной группы пациентов [3,7,9].

Цель работы – выявление особенностей иммунного реагирования у детей с различными формами ХП.

Материалы и методы. Обследовано 70 детей в возрасте 10–14 лет с ХП в стадии клинической ремиссии (длительность заболевания составляла 3-7 лет), поступивших для проведения курса противорецидивной терапии, составивших первую группу (ХПКР). Во 2-ю группу вошло 65 пациентов аналогичного возраста с обострением хронического пиелонефрита.

Диагнозы обследованным детям были верифицированы зав.кафедрой педиатрии Новосибирского ГМУ, доктором медицинских наук, проф. А.В. Чупровой. У родителей всех пациентов было получено информированное согласие на забор крови для проведения научных исследований. Определение концентраций ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИНФ-γ в сыворотке крови выполнялось на тест-системах производства ООО «Цитокин» С-

* Новосибирский ГМУ

Петербург по инструкции производителя. Определение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Определение Аутоантител к антигенам нативной ДНК в сыворотке крови проводилось с помощью тест-системы «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ «СибНИРкомплект» г.Новосибирск по инструкции производителя. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось методом жидкостной преципитации 4% ПЭГ-6000. Количество циркулирующих иммунных комплексов выражали в усл. ед.: величина оптической плотности ×1000 (у.е.). Статобработка включала вычисление средних арифметических величин (M) и ошибку репрезентативности средней арифметической (m). В работе использовали методы непараметрической статистики. Достоверным считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p<0.05$). В качестве «средних» и границ нормативных значений изучаемых иммунобиохимических показателей в настоящем исследовании были использованы данные, полученные в лаборатории иммунологии репродукции ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН.

Результаты собственных исследований. При определении уровней основного провоспалительного цитокина ИЛ-1β его концентрации в сыворотке крови детей с ХП в стадии клинической ремиссии составила 49.6±6.1 пг/мл, что достоверно не отличалось от нормы, равной 43.2±4.9 пг/мл ($p<0.05$). Уровень изучаемого цитокина в сыворотке крови обследованных детей с обострением ХП составил 135.3±16.8 пг/мл, что превышает значение нормы (43.2±4.9 пг/мл) и значение при клинической ремиссии (49.6± 6.1 пг/мл) ($p<0.01$, рис. 1). При индивидуальном анализе полученных данных концентрации ИЛ-1β, превышающие верхнюю границу нормы, были тестированы у 12 пациентов с ХП в стадии клинической ремиссии, что составляет 17.1% случаев наблюдения и у 54 пациентов второй группы, что составляет 83.1% случаев наблюдения.

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6, блокирующего синтез ИЛ-1β и активирующего процессы антителогенеза во 2-й фазе развития иммунного ответа, в сыворотке крови детей с обострением ХП составил 70.1±7.7, а в сыворотке крови детей с ХП в стадии клинической ремиссии – 64.1±9.9 пг/мл. Оба полученных значения превысили норму, равную 29.6±2.1 пг/мл ($p<0.05$), но между собой достоверно не различались (рис. 2). При индивидуальном анализе концентрации ИЛ-6, превышающие верхнюю границу нормы (39.8 пг/мл), тестированы у 47 детей с ХП при клинической ремиссии, что составляет 67.1% случаев и у 51 ребенка 2-й группы (78.4%).

При определении концентрации ИНФ-γ – важнейшего эндогенного иммуномодулятора, способного усиливать чувствительность рецепторов комплекса гистосовместимости и способствовать развитию специфической фазы иммунного ответа, не выявлено достоверного повышения его концентрации в группах обследованных по сравнению с нормой (23.2±4.7 пг/мл 29.7±5.5 пг/мл против 30.9±5.7 пг/мл соответственно), что дает основание считать, что у обследованных пациентов отсутствует развитие специфического ответа. Между собой полученные значения содержания ИНФ-γ в сыворотке крови пациентов 1 и 2 групп достоверно не различались (рис. 3). При индивидуальном анализе концентрации ИНФ-γ, превышающие верхнюю границу нормативных значений (48 пг/мл), не выявлены.

Тестирование уровня ИЛ-4, цитокина, участвующего в развитии гуморального иммунного ответа, имеющего высокую значимость при ИВЗ бактериальной этиологии, к которым относится изучаемый патологический процесс, в сыворотке крови обследованных позволило выявить повышение «средней» его уровня в обеих группах по сравнению со «средней» нормы (79.4±12.3 пг/мл и 88.1±10.2 пг/мл против 34.9± 8.1 пг/мл соответственно, $p<0.05$). Между собой полученные значения содержания ИЛ-4 в сыворотке крови детей 1 и 2 групп достоверно не различались. Графически данные представлены на рис. 4. При индивидуальном анализе полученных данных концентрации ИЛ-4, превышающие верхнюю границу нормы (52.7 пг/мл), были тестированы у 52 детей с ХП в стадии клинической ремиссии, что составляет 74.3% случаев, а при обострении патологического процесса такое превышение было выявлено в 100% случаев. При оценке содержания цитокинов цитокинового профиля важным является изменение концентрации интерлейкинов в биожидкостях и соотношение цитокинов, обладающих про- и противовоспалительной активностью, стимулирующих гуморальное или клеточное звено иммунной системы и т.д. Нами был выведен коэффициент соотношения ИЛ-1β/ИЛ-4 в группах обследованных детей с клинической ремиссией и обострением ХП.

Коэффициент соотношения ИЛ-1β/ИЛ-4 в сыворотке крови детей с клинической ремиссией ХП составил 0.62±0.09 усл. ед., что было ниже показателя в контроле – 1.23±0.1 усл. ед. ($p<0.05$). В стадии обострения коэффициент соотношения ИЛ-1β/ИЛ-4 в сыворотке крови составил 1.53±0.13 усл. ед., что выше того же показателя в контроле 1.23±0.1 усл. ед. ($p<0.05$). Относительно стадии ремиссии при обострении заболевания происходит нарастание уровня коэффициента ($p<0.01$).

Учитывая большую патогенетическую значимость циркулирующих иммунных комплексов в механизмах развития иммунного ответа при острых и обострениях хронических заболеваний, взаимосвязь этого показателя с активностью воспаления, поддержанием иммунологического гомеостаза при ремиссии, было проведено определение их содержания у обследуемых детей. Содержание ЦИК в группе детей с клинической ремиссией патологического процесса составила 96±9.4 усл.ед., что в 1.5 раза превышает норму (61±4.6 усл.ед.) ($p<0.01$). В группе пациентов с обострением ХП содержание изучаемого показателя также превышало норму и составляло 118±8.1 усл.ед ($p<0.01$). Концентраций изучаемого цитокина в сыворотке крови обследованных 2-й группы достоверно превышала аналогичные значения показателя в 1 группе обследованных ($p<0.05$).

Полученные данные свидетельствуют о выраженной антигенной нагрузке из очага хронического воспаления и усиленной реакции образования комплекса антиген-антитело при обострении и ремиссии патологического процесса. При анализе индивидуальных значений уровней ЦИК было выявлено, что у 67 обследованных детей (95,7%) с ХП в стадии клинической ремиссии уровень циркулирующих иммунных комплексов превышал значения границы нормы исследуемого показателя (74 усл. ед.) а при обострении патологического процесса такое превышение было выявлено в 100% случаев наблюдения.

Следующим этапом исследования было определения содержания в сыворотке крови обследованных детей аутоантител к антигенам нативной ДНК, уровни содержания которых, по данным литературы, позволяют оценить выраженность деструктивных процессов и аутоиммунных реакций при развитии воспалительных и иммуноопосредованных процессов.

Уровень аутоантител к антигенам нативной ДНК в сыворотке крови пациентов с клинической ремиссией ХП составила 1.42±0.11 усл. ед.. Полученное значение изучаемого показателя выше нормативного показателя 0.88±0.14 усл.ед. ($p<0.05$). Уровни аутоантител к антигенам нативной ДНК в сыворотке крови лиц с обострением ХП составили 1.85±0.17 усл. ед.. Полученное значение изучаемого показателя было выше нормативных показателей ААТ к АГ нДНК – 0.88±0.14 усл.ед. ($p<0.05$). Сравнительный анализ данных позволил сделать заключение, что относительно стадии клинической ремиссии при обострении заболевания идет достоверное нарастание уровня аутоантител к антигенам нативной ДНК ($p<0.05$, рис. 7).

Заключение. У детей с ХП при обострении в сыворотке крови имеются достоверно высокие концентрации ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и коэффициент соотношения противо- и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β/ИЛ-4) . При обострении показано достоверный рост уровней аутоантител к антигенам нативной ДНК, являющихся универсальными маркерами клеточной деструкции и развития аутоиммунных реакций, и ЦИК. Это указывает на активацию гуморального звена иммунной системы и аутоиммунных реакций.

Данные, полученные при клинической ремиссии ХП, говорят, что, несмотря на отсутствие выраженных клинических проявлений воспаления, у детей тестируется активация очага воспаления, проявляющаяся в росте концентрации ИЛ-6, активации гуморального звена иммунной системы и развитием аутоиммунных реакций (высокие уровни ЦИК, аутоантител к антигенам нативной ДНК и концентрации ИЛ-4).

Существование в организме детей этой группы постоянной антигенной стимуляции организма, которая при срыве адаптационных механизмов может привести к развитию

иммунной недостаточности и является базой для возникновения периодических обострений патологического процесса. В то же время активация иммунной системы не приводит к санации организма, что связано с низкоиммуногенными свойствами этиологического фактора и его способностью «ускользать» из-под контроля иммунной системы, о чем свидетельствуют нормативные уровни ИНФ-γ. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости включения в комплексные реабилитационные программы у детей с ХП иммуностимуляторов, активирующих моноцитарно-макрофагальную фазу (1 фаза) иммунного ответа с активацией специфического иммунного реагирования (2 фаза).

Литература

1.*Бухарин О.В.* Персистенция патогенных бактерий.– М.: Медицина, 1999.– 367 с.

2.*Козлов В. А.* // Рос. мед. вест.– 1999.– №1.– С.52–54.

3.*Паунова С.С. и др* // Нефрология и диализ.– 2003.– Т.5, №3.– С.207–211.

4.*Симбирцев А.С.* // Цитокины и воспаление.– 2004.– Т3., №2.– С. 16–22.

5.*Трунов А.Н. и др.* // Аллергол. и иммунол.– 2002.– №1.– С.117–122.

6.*Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* // Иммунол.– 2000.– №1.– С.61–64.

7.*Kassir K. et al.* // Clin. Diagn. Lab. Immunol.–2001- №6.– P.1060–1063.

8.*The cytokine* // Handbook. 3-d Ed A. Thompson.– Acad. Press, New York.– 1999.

9.*Webb N.J., Brenchley P.E.* //Nephron. Exp. Nephrol. 2004.– Vol.96, №1.–P.1–6.

УДК 616-053.2

СЕЗОННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА И ТИРЕОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ УМСТВЕННОЙ НАГРУЗКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЛЕПТИНА У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ

Л.В. ПОСКОТИНОВА, Д.Б. ДЁМИН, Е.В. КРИВОНОГОВА*

При оптимальной световой освещенности (июнь-сентябрь) и умственной нагрузке у подростков 12-15 лет идет усиление реактивности симпатической системы и повышается потребность в тиреоидных гормонах на фоне средних значений лептина в сыворотке крови. При более высоком уровне лептина симпатическая реактивность при нагрузке снижается. При минимуме света (декабрь) и нагрузке симпатические реакции усиливаются.

Активное становление вегетативной регуляции в период пубертата обусловлено влиянием нейрогормональных факторов. Оптимальное соотношение эндокринно-вегетативных параметров должно обеспечить адекватный физиологический ответ растущего организма на предъявляемые нагрузки. *Лептин* (Л) представляет собой гормон, продуцируемый жировыми клетками, который отражает состояние нейроэндокринной функции, потребление и расход энергии в организме [4], а также определяет активность симпатического звена вегетативной регуляции [9, 15]. Достижение оптимальной массы тела в период пубертата необходимо для эффективной продукции половых стероидов и активного полового созревания [2, 5]. Лептин передает в головной мозг сообщение о накоплении в организме того минимума жировой ткани, который необходим для начала полового созревания, обеспечения регулярных менструальных циклов и способности к репродукции. Кроме того, Л модулирует симпато-адреналовую активность подростка, обеспечивая влияние как на секрецию адренокортикальных андрогенов [14], так и на тиреоидную систему [7, 13]. У здоровых людей однозначных сезонных различий в уровне Л в сыворотке крови не удалось выявить [11]. Однако отмечено, что у лиц с аффективными сезонными расстройствами, сопровождающимися депрессией, гиперфагией и повышенным потреблением углеводов, нарушается система контроля Л энергетических затрат в зимнее время [8]. Метод оценки вариабельности сердечного ритма остается актуальным для оценки вегетативной реакции организма в ответ на воздействие среды [3]. Этот метод эффективен для оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности здоровых в зависимости от уровня Л [6, 10]. Одним из тестов, вызывающих явные вегетативные изменения, является арифметический счет в уме или ментальный стресс [1].

Цель – изучение базового уровня Л (натощак) в эндокринном обеспечении вегетативных реакций в режиме умственной нагрузки, его влияния на тиреоидную систему в пубертате в контрастные фотопериоды года («светлое» и «темное» время года).

Материалы и методы. Обследовано 62 практически здоровых подростка в возрасте 12-15 лет II-IV стадии полового развития по Tanner (средний возраст 13,4±0,2 лет) на территории Коношского района Архангельской области (геобиосферный стационар «Ротковец», 61^0 с.ш.); в декабре (2 декада) – 30 человек (15 девочек и 15 мальчиков), в июне – 11 человек (5 мальчиков и 6 девочек) и сентябре (3 декада) – 21 человек (9 мальчиков и 12 девочек); группы идентичные по стадии полового развития. От всех лиц либо их родителей получено информированное согласие на участие в исследовании. Определяли рост и массу тела; вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле ИМТ=вес (см) /рост $(м)^2$. Среди обследованных подростков не было лиц с увеличенным ИМТ (более 25 кг/$м^2$), удельный вес лиц со сниженным ИМТ (<8,5 кг/$м^2$) составил 37,8 % независимо от сезона года. В день исследований с утра производился забор венозной крови из локтевой вены натощак в утреннее время (8.30-9.30). Кровь центрифугировали, отделяли и замораживали сыворотку крови при t= - 20^0C. В последующем осуществили определение уровень лептина иммуноферментным методом набором «Leptin ELISA» (DRG Diagnostics, Германия) и уровни ТТГ, Т3 и Т4 радиоиммунным методом («Наркотест»; СПб, Россия) в лаборатории эндокринологии им. проф. А.В. Ткачева ИФПА УрО РАН (зав. лаб. д.б.н. Е.В. Типисова).

В день забора крови обследуемые выполняли умственную нагрузку в виде арифметического счета в уме в режиме последовательного усложнения примеров; использовали программу для персонального компьютера в среде DELPHY, разработанной к.м.н. Э.А. Бурых (г. Санкт-Петербург, ИЭФиБ им. И.М. Сеченова РАН), предварительно апробированной с участием лиц, вошедших в выборку. В течение 5 минут учитывали число выполненных примеров и процент сделанных ошибок при подсчете. При этом регистрировали параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», г. Рязань) – запись кардиоинтервалов в течение 5 мин в покое и во время тестирования (положение сидя). Согласно принятым рекомендациям учитывали статистические (RMSSD, AMo), интегральные показатели (индекс напряжения регуляторных систем) и спектральные показатели (суммарную мощность спектра, TP, $мс^2$; высокочастотную часть спектра ВСР HF, %, низкочастотную часть спектра LF, %, сверхнизкочастотную часть спектра VLF, %, соотношение LF/HF) [3]. Статистическую обработку данных производили в среде программы Statistika 5.5; статистическую значимость различий в выборках осуществляли посредством непараметрического критерия Манна-Уитни; учитывали достоверные коэффициенты корреляции по Спирмену.

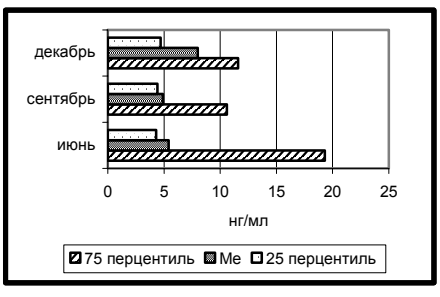


Рис. Распределение содержания Л в сыворотке крови у подростков 12-15 лет в зависимости от сезона года

Результаты. Распределение уровней Л в выборке (рис.) не выявило статистически значимых различий в зависимости от сезона года, несмотря на некоторое увеличение межквартильного размаха значений Л в июне. Концентрации Л по набору «Leptin ELISA» (DRG Diagnostics, Германия) составляет у женщин

* Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, г. Архангельск, Россия E-mail: liliya200572@mail.ru

7,36±3,73 нг/мл и 3,84±1,79 нг/мл у мужчин. В подростковый период уровень Л может быть выше в 1, 7 раза, чем в зрелом возрасте [2, 4]. Учитывая отсутствие у обследованных признаков метаболического синдрома, эндокринной и сосудистой патологии, можно оценить этот размах уровней Л как норму.

Таблица 1

Показатели ВСР и тиреоидной системы в зависимости от уровня Л у подростков 12-15 лет в ходе ментальной нагрузки (медиана, 25 и 75 перцентили) – июнь и сентябрь[1]

	Низкий уровень Л (1 группа)		Средний уровень Л (2 группа)		Высокий уровень Л (3 группа)		p
	Фон	нагрузка	Фон	нагрузка	Фон	нагрузка	
n	n=10		n=16		n=10		
Диапазон Л	Л ≤ 4,35 нг/мл 13,5 (12,5; 14,0)		4,36- 11,75 нг/мл		Л > 11,75 нг/мл		
возраст			13,0 (13,0; 14,0)		13,5 (12,5; 14,0)		
ИМТ, кг/м^2	18,44 (16,43; 18,61)		17,21 (16,33; 19,02)		21,85 (18,58; 22,52)		
кол-во примеров	21,64 (21,0; 28,5)		23,5 (20,5; 30,0)		25,5 (22,5; 29,5)		
% ошибок	21,64 (15,76; 25,00)		17,67 (5,35; 26,79)		23,49 (8,70; 44,67)		
Л, нг/мл	4,00 (3,70; 4,20)		5,15 (4,70; 7,40)		19,95 (16,45; 26,25)		p_{1-2}<0,01 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
ТТГ, мЕд/л	1,73 (1,28; 2,16)		2,29 (1,74; 2,69)		1,94 (1,33; 2,46)		
Т3, нмоль/л	1,39 (1,26; 1,51)		1,65 (1,41; 2,21)		1,89 (1,27; 2,11)		p_{1-2}<0,05
Т4, нмоль/л	109,71 (97,39; 122,55)		115,39 (90,58; 125,97)		90,98 (70,58; 124,71)		
ЧСС, уд/мин	86,08 (75,15; 97,43)	96,00 (82,95; 102,41)	92,09 (81,34; 97,71)	97,81 (86,74;104,55)	86,51 (74,83; 97,24)	91,08 (86,00; 98,31)	$p_{ф1-н1}$<0,01 $p_{ф2-н2}$<0,001
RMSSD	43,07 (28,29; 61,54)	32,28 (18,37; 59,60)	34,46 (22,87; 52,61)	26,30 (20,72; 44,23)	38,67 (28,54; 81,44)	44,44 (33,62; 53,31)	
AMo, %	41,29 (33,26; 56,61)	36,96 (26,04; 55,55)	47,21 (31,83; 67,61)	51,12 (47,25; 74,72)	45,09 (27,74; 54,51)	33,87 (26,27; 42,23)	$p_{ф2-н2}$<0,05
ИН, усл. ед.	103,27 (78,28; 178,71)	92,65 (58,47; 280,53)	155,63 (80,64; 429,82)	176,26 (122,42;398,57)	161,57 (52,69; 205,25)	98,39 (74,29; 133,95)	$p_{ф1-ф2}$<0,05
TP, мс^2 x1000	2,08 (1,75; 3,06)	2,25 (1,24; 5,00)	1,38 (0,67; 2,44)	1,30 (0,71; 2,85)	1,55 (1,27; 3,55)	3,11 (2,49; 3,69)	$p_{н2-н3}$<0,05
HF, %	31,34 (18,28; 38,99)	24,65 (17,36; 36,54)	38,30 (31,14; 56,10)	34,04 (26,69; 50,70)	41,68 (30,47; 55,74)	38,60 (33,45; 50,99)	$p_{ф1-ф3}$<0,05 $p_{н1-н3}$<0,05
LF, %	50,32 (41,65; 57,21)	60,91 (50,74; 70,86)	37,71 (29,72; 46,94)	49,09 (39,15; 53,75)	42,21 (33,63; 44,45)	42,49 (37,97; 52,51)	$p_{ф1-н1}$<0,05 $p_{ф2-н2}$<0,01
VLF, %	19,50 (13,36; 28,75)	11,94 (9,89; 15,92)	18,46 (13,07; 27,30)	12,08 (8,24; 21,47)	15,61 (10,39; 20,19)	14,70 (8,70; 18,09)	
LF/HF	1,46 (1,14; 3,14)	2,54 (1,41; 4,36)	1,02 (0,51; 1,58)	1,42 (0,78; 2,03)	1,03 (0,64; 1,60)	1,13 (0,75; 1,52)	$p_{н1-н3}$<0,05 $p_{ф2-н2}$<0,05

Предварительное деление на 2 группы лиц (со значением меньше нижней квартили и выше таковой) по сезонам года не выявило четкой разницы в показателях вегетативной реактивности и тиреоидной системы у подростков. Учитывая малый объем выборки лиц и отсутствие статистической разницы в межсезонных уровнях Л, решено оценить параметры вегетативной реактивности и тиреоидной системы в период оптимальной продолжительности светового дня (июнь-сентябрь) и минимальной (в декабре). Для группировки в июне-сентябре использовали отправные точки – общие для значений в сентябре и июне 25 квартиль, медиану и 75 квартиль. Группу 1 в июне-сентябре составили лица с уровнем Л≤4,35 нг/мл; 2 – 4,36-11,75 нг/мл и 3 – >11,75 нг/мл. В декабре 1 группу составили лица с Л<4,70 нг/мл; 2 – 4,71-11,6 нг/мл и 3 – >11,6 нг/мл.

Эффективность умственной нагрузки (количество решенных примеров и процент ошибок) была статистически одинакова в группах независимо от сезона года (табл. 1, 2).

ИМТ был статистически одинаков в группах, что подтверждает [2] о слабой зависимости уровня сывороточного Л от индекса массы тела в подростковый период, особенно у здоровых лиц. В июне –сентябре не было выявлено и достоверной корреляционной связи ИМТ с уровнем Л в группах. Это свидетельствует о сложном и нелинейном характере регуляторного влияния Л на процессы морфофункционального становления в подростковый период. В декабре достоверная положительная корреляционная связь между уровнем Л и ИМТ была выявлена в 2 группе (r=0,87; p<0,05), то есть в группе со средним уровнем Л. Можно расценить это как увеличение регуляторного влияния Л на энергетические процессы в период минимальной световой активности и повышения потребности в энергообеспечении (зимний период).

При анализе уровней тиреоидных гормонов в июне-сентябре выявлено, что уровень Т3 был выше в 2 группе (p<0,05) на фоне наибольшего уровня ТТГ и Т4. Это свидетельствует о повышении влияния Л на систему «гипофиз – щитовидная железа» [7].

Частота сердечных сокращений закономерно повышается при нагрузке, но более значимо в 1 и 2 группах в сравнении с фоном (p<0,05), что говорит о психоэмоциональном напряжении при выполнении теста. Показатель AMo% наиболее значимо повышался при нагрузке в 2 группе (p<0,05). Индекс напряжения (ИН) наиболее значимо повышался в 2 группе (p<0,05). В покое и при умственной нагрузке рост уровня Л влечет активизацию симпатической деятельности и усиливает потребность в тиреоидной активности. В 3 группе с относительно высоким уровнем Л симпатическая реакция не выражена, как в 2 группе. Фоновый HF параметр повышается в группах с увеличением уровня Л, достигая максимального значения в 3 группе. Значение суммарной мощности спектра ТР при нагрузке не снижается, а увеличивается (p<0,05), достигая максимального значения в 3 группе при нагрузке. Соотношение LF/HF при нагрузке наименьшее также в 3 группе. При этом уровень ТТГ и Т4 в 3 группе более не повышаются. Повышение уровня Л выше средних значений не способствует росту реактивности симпатического звена регуляции при нагрузке и секреции тиреоидных гормонов. ИМТ при этом мало меняется, и можно заключить, что в здоровом организме в период пубертата снижение симпатической активности на фоне роста уровня Л обусловлено снижением чувствительности адренергических структур к стимулирующему влиянию Л [12]. В результате этого растет вклад вагусных влияний, оптимизируя концентрацию внимания и сохраняя эффективность умственной деятельности. Наличие стабильного ИМТ на фоне сохранения оптимальной суммарной мощности спектра вариабельности сердечного ритма, в т.ч. при умственной деятельности, не позволяет рассматривать повышенный уровень Л как признак метаболических нарушений.

В декабре в 2 группе также повышается уровень ТТГ, как и в июне-сентябре. Уровни Т3 и Т4 практически идентичны в группах. Это объясняется тем, что в декабре достаточно высока потребность регуляторного обеспечения тиреоидной системой процессов терморегуляции в зимнее время. Уровень ТТГ достигает максимальных значений лишь в 3 группе, достоверно выше чем в 1 группе (p<0,05). Параметр AMo% в фоне и при нагрузке были максимальны в 1 группе, с увеличением лептина снижались. В 1 группе ИН был исходно высоким, выше нормативных значений (188,76 усл.ед.); при нагрузке значения симпатической регуляции (AMo%, ИН, LF, LF/HF) оставались статистически равными фоновым значениям. В 2 группе при переходе Л от низким к средним значениям симпатическая реакция не столь выражена, как в июне-сентябре. Однако при этом реактивность симпатических параметров (AMo%, ИН) при нагрузке в 2 группе увеличивалась в сравнении с фоновыми значениями. В 3 группе на фоне самой высокой суммарной мощности спектра ВСР (ТР) при нагрузке также происходят повышение симпатических параметров (LF, LF/HF) по сравнению с фоном. Однако по сравнению с 1 группой AMo% при этом достигала достоверно более низкого значения в 3 группе (с 53 до 34, 7 %, p<0,05). Аналогичными были изменения ИН в группах, но на уровне тенденции. Экстремальные условия зимнего

периода (декабрь) обусловливают снижение чувствительности адренергических структур к влиянию Л при повышенной его концентрации только в состоянии покоя. При предъявлении нагрузки зависимость симпатической реактивности от уровня Л возрастает. В декабре растет потребность в тиреоидных гормонах для обеспечения терморегуляции и анаболизма. Поэтому соотношение максимальной потребности в тиреоидных гормонах (относительно высокий уровень ТТГ) с максимальным уровнем Л говорит о том, что для стимуляции тиреоидной функции в этот период года нужны более высокие концентрации Л.

Таблица 2

Показатели ВСР и уровни гормонов в зависимости от уровня Л у подростков 12-15 лет в ходе ментальной нагрузки (медиана, 25 и 75 перцентили) – декабрь

	Низкий уровень Л (1 группа)		Средний уровень Л (2 группа)		Высокий уровень Л (3 группа)		Уровень значимости различий
	фон	нагрузка	фон	нагрузка	фон	нагрузка	
n	n=8;		n=14		n=8		
Диапазон Л	Л ≤ 4,70 нг/мл		Л (4,71; 11,60) нг/мл		Л > 11,60 нг/мл		
возраст	14,0 (13,0; 15,0)		13,5 (12,5; 15,0)		14,0 (12,0; 15,0)		
ИМТ, кг/м^2	19,23 (19,03; 19,43)		18,24 (16,56; 20,62)		17,68 (17,53; 18,10)		
кол-во примеров	26,6 (7,8; 32,2)		17,2 (12,2; 25,0)		28,3 (27,2; 22,2)		
% ошибок	20,52 (13,76; 22,00)		15,57 (5,35; 24,59)		20,39 (5,70; 32,66)		
Л, нг/мл	4,50 (4,10; 4,60)		8,25 (6,20; 10,85)		22,10 (14,80; 22,80)		p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}<0,01
ТТГ, мЕд/л	1,44 (1,03; 2,07)		1,83 (1,45; 2,31)		1,84 (1,35; 3,12)		p_{1-3}<0,05
Т3, нмоль/л	1,48 (1,57; 1,71)		1,58 (1,44; 1,88)		1,48 (1,28; 1,53)		
Т4, нмоль/л	105,66 (94,21; 108,95)		101,43 (89,7; 107,23)		96,05 (91,69; 111,63)		
ЧСС, уд/мин	83,74 (75,04; 99,26)	99,21 (81,53; 106,11)	82,47 (80,57; 93,47)	93,91 (91,69; 100,97)	82,41 (81,66; 82,84)	93,15 (93,11; 96,22)	$p_{ф1-н1}$<0,05 $p_{ф2-н2}$<0,01 $p_{ф3-н3}$<0,05
RMSSD	40,61 (35,37; 47,53)	35,81 (22,27; 52,57)	39,98 (23,88; 57,00)	42,85 (27,59; 63,55)	75,76 (39,81; 79,82)	36,31 (31,32; 47,30)	$p_{н1-н2}$<0,05
АМо, %	53,00 (29,26; 72,50)	49,26 (32,46; 86,45)	40,61 (30,41; 48,16)	42,74 (35,86; 60,90)	34,69 (28,79; 54,42)	38,96 (38,37; 58,10)	$p_{ф1-ф3}$ <0,05 $p_{ф2-н2}$<0,05
ИН, усл. ед.	188,76 (55,73; 456,83)	156,66 (86,21; 622,61)	105,00 (55,60; 158,27)	137,80 (90,88; 248,21)	59,12 (47,92; 185,15)	132,11 (84,15; 282,67)	$p_{ф2-н2}$<0,05
TP, мс^2 x1000	1,32 (0,77; 3,03)	1,92 (0,71; 2,63)	2,26 (1,36; 4,61)	2,14 (1,61; 4,08)	3,58 (1,41; 5,86)	1,94 (1,22; 1,98)	
HF, %	29,79 (16,20; 37,26)	19,69 (16,86; 31,13)	29,81 (22,47; 40,48)	32,32 (17,32; 37,61)	41,32 (34,64; 61,13)	27,88 (23,44; 42,76)	
LF, %	48,91 (38,05; 63,59)	56,63 (48,91; 62,47)	43,61 (41,15; 56,73)	49,29 (38,00; 54,99)	43,96 (28,99; 45,35)	50,94 (50,24; 51,63)	$p_{ф3-н3}$<0,05
VLF, %	20,63 (17,54; 21,54)	20,55 (16,11; 28,21)	25,67 (15,39; 28,02)	22,56 (15,90; 29,53)	11,86 (10,85; 21,41)	16,58 (10,10; 21,88)	
LF/HF	1,64 (0,95; 3,92)	3,06 (1,30; 3,37)	1,39 (1,03; 2,63)	1,40 (1,00; 3,70)	1,13 (0,46; 1,27)	1,80 (1,19; 2,55)	$p_{ф3-н3}$<0,05

[1]Примечание: Ф1 и Н1 – значения в фоне и при нагрузке в 1 группе; Ф2 и Н2 – значения в фоне и при нагрузке в 2 группе; Ф3 и Н3 – значения в фоне и при нагрузке в 3 группе

Выводы. В период оптимальной световой освещенности (июнь-сентябрь) у подростков в ответ на умственную нагрузку наблюдается усиление реактивности симпатической системы на фоне повышенной потребности в тиреоидных гормонах у лиц со средним уровнем Л в крови. При уровне Л выше средних значений в данный период симпатическая реактивность при нагрузке снижается. В период минимума световой освещенности (в декабре), вследствие повышения экстремальности климатических условий, при предъявлении умственной нагрузки симпатическая реактивность увеличивается как при средних, так и при повышенных значениях Л. Активность тиреотрофов гипофиза максимальна в данный световой период у лиц с максимальным уровнем Л.

Работа поддержана грантами РГНФ №05-06-48601 а/С (2005-2006 гг) и администрации Архангельской области. Выражается искренняя признательность Фонду содействия отечественной науке (2008 г).

Литература

1.*Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Функциональные пробы в кардиологии.– М.: МЕДпресс-информ – 2002.

2.*Андреева В.О. и др.* // Тез. XVI Междунар. конф. РАРЧ «Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра» - Ростов-на Дону – 2007 - С.38–39.

3.*Баевский Р.М. и др.* // Вест. аритмол.– 2001.– №24.– С. 65.

4.*Карахалис Л.Ю.* Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды: Дисс... д. мед. наук.– М., 2007.

5.*Манцорос Х.С.* // Межд. ж. мед. практики.– 2000.– №9.– С.57–67.

6.*Флейшман А.*//Физиол. чел.– 2006.– №2 .– С. 141–144.

7.*Christos S. Mantzoros et al.* // The J of Clin Endocrinol & Metab.– 2001 - Vol. 86, №7 – P. 3284–3291.

8.*Cizza, G. et al.* // Hormone and Metabolic Research.– 2005.– Vol. 37, № 1 – P. 45-48.

9.*Eikelis Nina et al.* // Hypertension – 2003 – Vol. 41 – P.1072.

10.*Giuseppe Paolisso et al.* // The J of Clin Endocrinol & Metab.– 2000 - Vol. 85, №5 – P. 1810–1814.

11.*Guy Plasqui et al.* // Am J Physiol Endocrinol Metab – 2003 – Vol. 285 – P. 338–343.

12.*Kratzsch J. et al.* // The J of Clin Endocrinol & Metab.– 2002.– Vol. 87, №10.– P. 4587–4594.

13.*Madhusmita Misra et al*. // Am J Physiol Endocrinol Metab.– 2005.– Vol. 289 – P. 373–381.

14.*Martina Weise et al*. // The J of Clin Endocrinol & Metab.– 2002.– Vol. 87, № 11 – P. 5038–5043.

15.*Schiffelers S et al.*// J Clin Endocr Metab.– 2001.– Vol. 86.– P.2191–2199.

THE SEASON AUTONOMIC REGULATION OF HEART RHYTHM AND THYROID SYSTEM AT MENTAL STRESS DEPENDING IN A LEPTIN LEVEL AT HEALTHY TEENAGERS

L.V. POSKOTINOVA, D.B. DYOMIN, E.V. KRIVONOGOVA

Summary

During optimum duration light day (June-September) in teenagers (12-15 years old) in reply to mental stress is observed strengthening reactance of sympathetic system and the raised need in thyroid hormones on a background of average leptin values in serum. The sympathetic reactance decreases if leptin level is above average values. During a minimum of duration light day (in December) at mental stress sympathetic reactions are raised both at averages, and at the raised leptin values in serum. The activity of hypophysis thyreotrophic cells is maximal in December at persons with a maximum leptin level in serum.

Key words: teenagers, leptin values

УДК 620.179.162

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ ЭНТЕРОФУРИЛОМ.

В.Г.САПОЖНИКОВ, Г.В.БУРМЫКИНА, В.В.БУРМЫКИН*

Острые кишечные инфекции (ОКИ) достаточно часто встречаются в детской практике и играют важную роль в формировании гастроинтестинальной патологии. В структуре общей численности больных ОКИ дети составляют до 60%, в том числе – в возрасте до 3 лет [1, 2]. При этом ОКИ прочно удерживают второе-третье место среди причин летальных исходов после заболеваний верхних дыхательных путей и ВИЧ-инфекций [3]. Большое значение имеет подбор оптимально эффективной этиотропной антибактериальной терапии с учетом изменчивости чувствительности инфекционных возбудителей к часто используемым антибиотикам. Новые препараты нитрофуранового ряда применяются для лечения ОКИ у детей [4, 5]. Эти антибактериальные препараты в меньшей степени, чем антибиотики нарушают эубиоз кишечника, реже приводят к усилению дисбиоза кишечника у детей. Энтерофурил (нифуроксазид) представляет собой противомикробное средство широкого спектра действия для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта. Энтерофурил чрезвычайно активен в

* ТулГУ, МУЗ ДИБ № 4 г. Тулы

отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, практически не нарушая при этом облигантную микрофлору тонкого и толстого кишечника.

Цель работы – оценка клинической эффективности препарата энтерофурил и других нитрофуранов в комплексной терапии детей с ОКИ преимущественно инвазивного типа.

Нами было пролечено с включением в комплексную терапию энтерофурила 100 детей (основная группа – ОГ) в возрасте 1–13 лет, которым этот препарат назначался в дозировке в виде суспензии (по 2,5-5 мл×3 раза в день) или в виде капсул (по 200 мл×3 раза в день) курсом 7 суток. В ОГ вошли 42 мальчика (42%) и 58 девочек (58%), которые получали энтерофурил на фоне стартовой терапии ОКИ (диета, пероральная регидратация, энтеросорбенты). В группу сравнения (КГ) включены 36 детей (из них 16 мальчиков), получавших в качестве стартовой терапии фурагин в обычной дозировке.

Диагноз ОКИ верифицировался на основании общеклинического осмотра больных, бактериологического исследования кала, общелабораторных, биохимических анализов крови. Всем больным проводилось эхографическое исследование желудочно-кишечного тракта (верхние этажи полых органов исследовались после перорального заполнения желудка и тонкого кишечника 5% раствором глюкозы, для исследования толстого кишечника 5% раствор глюкозы вводился трансректально). Для острого инфекционного гастроэнтероколита было характерно эхографически в 36% случаев обнаружение избытка свободной жидкости в просвете тонкого кишечника натощак, нарушение послойности стенки кишки, антиперистальтика кишечника.

В обеих группах заболевание протекало в виде острого гастроэнтероколита (у 62% и 59% больных соответственно) или энтероколита (у 24% и 27%). Преобладали среднетяжелые формы заболевания (у 78% и 80%), с развитием у 24 детей токсикоза с эксикозом 1-й степени. Тяжелая форма была отмечена у 9 детей с развитием токсикоза с эксикозом 2-й степени.

Этиологический фактор был установлен бактериологически у 45% больных ОГ и у 42% больных КГ. Этиологическая структура больных детей с ОКИ представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика групп больных

Параметры	ОГ n = 100,%	КГ n = 36,%
Возраст		
1-3 года	25	10
4-6 лет	45	16
> 6 лет	30	10
Клинические формы		
гастроэнтерит	14	14
гастроэнтероколит	62	59
энтероколит	24	27
Тяжесть течения:		
легкая	17	12
среднетяжелая	78	80
тяжелая	5	8
Сроки госпитализации от начала заболевания		
1-е сутки	30	28
2-е сутки	35	30
3-и сутки	26	20
> 4-е сутки	9	22
Этиологическая структура ОКИ:		
дизентерия	15	20
сальмонеллез	10	12
стафилококк	9	-
кампилобактериоз	11	10
неустановленные этиологии	55	58

У 55% больных ОГ и у 58% больных детей из КГ установить этиологический фактор ОКИ не удалось. Начало заболевания у всех больных детей было острым, появлялись жалобы на снижение аппетита, вялость, общую слабость. В 56% случаев отмечены жалобы на боли в животе, урчание по ходу кишечника. В большинстве случаев появлялся учащенный жидкий стул с примесями слизи, зелени, в 14% случаев – с прожилками свежей крови. У 18% больных была установлена гипохромная, преимущественно перераспределительная анемия. Гипертермия отмечена у 36% больных, рвота – у 64% больных. За критерии клинической эффективности принималась оценка измерения основных параметров заболевания (рвота, диарея, лихорадка, явления интоксикации, обезвоживания, жажда). Была проведена комплексная оценка эффективности терапии по следующим критериям: «хорошая» – исчезновение симптомов болезни в течение 1-3 суток после начала терапии; «удовлетворительная» – при уменьшении выраженности основных симптомов болезни в течение 1-3 суток от начала терапии и последующим выздоровлением без назначения дополнительных препаратов; «неудовлетворительная» - нарастание тяжести болезни, потребовавшее назначения других препаратов. Статобработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 (Statsoft, USA).

При применении энтерофурила у детей с ОКИ не было побочных эффектов в виде аллергических реакций, токсического действия, симптомов раздражения слизистой ЖКТ (горечь во рту, тошнота, рвота, извращение вкуса).

Таблица 2

Длительность симптомов заболевания, M ± m в сутках

Показатель	ОГ n = 100	КГ n = 36
Вялость	1,61 ± 0,87	2,41 ± 1,51
Снижение аппетита	2,1 ± 0,78	2,52 ± 0,88
Лихорадка	1,82 ± 0,91	2,24 ± 1,21
Тошнота	1,31 ± 0,51	2,24 ± 0,87
Рвота	1,28 ± 0,35	1,91 ± 1,11
Диарея	2,54 ± 0,75	3,34 ± 0,96

При этом у больных из ОГ более быстро, чем в КГ улучшалось общее состояние, исчезала вялость (табл. 2), быстрее восстанавливался аппетит, исчезала гипертермия, тошнота, рвота, нормализовался стул, лечение энтерофурилом оказалось более эффективным по сравнению с применением фурагина. Клиническая эффективность терапии энтерофурилом расценена как «хорошая» у 89 больных (89%) ОГ и 20 больных (56%) КГ, «удовлетворительная» – у 11 (11%) и 7 (19%) соответственно.

Полученные результаты показали более высокую клиническую эффективность энтерофурила по сравнению с другими препаратами нитрофуранового ряда, часто используемыми для лечения ОКИ у детей. Все это позволяет рекомендовать энтерофурил в качестве стартового препарата при этиотропной терапии среднетяжелых и легких форм ОКИ инвазивного происхождения у детей.

Литература

1. *Воротынцева Н.В. и др.* Клиническая дифференциальная диагностика ОКИ у детей.– М., 2001.

2. *The World* Health Report 2003: Shaping the Future Geneva WHO, 2003.

3. *Учайкин В.Ф.* // Детские инфекции.– 2003.– № 4.– С.3–7.

4. *Горелов А.В.* // Вопросы современной педиатрии.– 2004.– Т. 3(4).– С. 72–78.

5. *Горелов А.В. и др.* // Вопр. практ. педиатрии.– 2006.– Т.1, № 4.– С. 5–7.

УДК 620.179.162

ЭХОГРАФИЯ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

В.В.БУРМЫКИН, В.Г.САПОЖНИКОВ, Г.В.БУРМЫКИНА*

Инфекционные заболевания остаются ведущей патологией детского возраста. Именно инфекции являются основной причиной летальных исходов у детей, в первую очередь, раннего возраста, а также инвалидизации и других неблагоприятных исходов. Несмотря на впечатляющие успехи медико-биологических наук прошлого столетия, в начале XXI века по-прежнему значимыми остаются классические детские инфекции – вирусные диареи, бактериальная дизентерия, сальмонеллезы [1].

Под острыми кишечными инфекциями понимается большая группа острых заболеваний бактериальной, вирусной или протозойной этиологии. При этом у детей возникают нарушения функции и структурные изменения на всём протяжении желудочно-кишечного тракта [2]. Пользуясь инвазивными методами исследования не всегда удаётся довольно чётко определить характер, глубину, а так же динамику патологического процесса [3]. Технические достижения в воспроизведении изображения средствами ультразвука открыли для гастроэнтерологов новые возможности в диагностике ряда заболеваний пищеварительной системы, а в частности метод УЗИ

* ТулГУ, г. Тула, Детская инфекционная больница №4

стал основным или методом дополнительного исследования, вытеснив многие инвазивные методы диагностики [4]. Пищеварительный тракт – это в основном, полые газонаполненые органы, поэтому долгое время считалось, что исследования в этой области малоинформативны, так как газ является непреодолимым барьером для ультразвуковых волн [5].

Цель – разработка новых эхографических критериев исследования кишечника и др.органов пищеварительного тракта у детей с острыми кишечными инфекциями в зависимости от их этиопатогенеза, степени тяжести и возраста.

Материал и методы. Нами было проведено комплексное эхографическое исследование желудочно-кишечного, тракта в том числе полых органов с применением разработанной методики акустического контрастирования желудка и толстого кишечника, для определения функциональных и структурных изменений желудочно-кишечного тракта детей страдающих острыми кишечными инфекциями. Для этого был выбран метод акустического контрастирования полых органов 5% раствором глюкозы [6]. Этот метод хорошо себя зарекомендовал при исследовании в детской гастроэнтерологической практике. Исследование проводилось на базе «Детской инфекционной больнице № 4» г. Тула и кафедры педиатрии ТулГУ медицинского факультета. Ультразвуковое исследование проводилось на приборе Sonoace-SE-600 конвексным датчиком 3,5 МГц. При обследовании 60 детей в возрасте от 4 до15 лет с различными острыми кишечными инфекциями (ОКИ) (12 больных с дизентерией, 14 – с сальмонеллезом и 24 – с колиинфекцией, 10 – с ротовирусной инфекцией) в форме острых гастроэнтероколитов, энтероколитов и энтеритов.

Эхографическое исследование толстого кишечника велось с помощью предварительного трансректального заполнения 5% раствором глюкозы в объёме от 400 до 1000 мл, в зависимости от возраста ребёнка. При этом не требовалось дополнительных очистительных клизм т.к. больные страдали диарейным синдромом. Вместе с тем больные хорошо удерживали в толстом кишечнике весь вводимый объём 5% раствора глюкозы. Желудок и 12-перстная кишка заполнялись больным перорально.

Рис. 1. Эхограмма правого подпечёночного пространства у ребёнка 2.5 лет с ОКИ (отмечено стрелкой)

Рис. 2. Эхограмма желчного пузыря с синдромом сладжа (отмечен маркерами) у мальчика 2 лет 5 месяцев с острой ротавирусной инфекцией, тяжёлым гастроэнтероколитом, с токсикозом и эксикозом II степени

Результаты. При эхографическом исследовании у детей с гастроэнтеритами определялось нарушение послойности стенок желудка и двенадцатиперстной кишки, как признаки воспаления данных органов. Акустическое контрастирование кишечника в первые трое суток заболевания позволило выявить локальные и диффузные нарушения послойности стенок кишечника, избыток жидкости в просвете толстой и тонкой кишки, нарушение перистальтики, а точнее антиперистальтические волны тонкого и толстого кишечника. В некоторых случаях эхографическая визуализация толстого кишечника становилась возможной и без предварительного наполнения его акустическим контрастом в следствии обильного выпота в просвет кишки в фазу пика воспаления. Эхографически выявлены язвенные дефекты при дизентерийных гемоколитах. При исследовании органов гепатобилиарной системы отмечалось: гепатомегалия в 45% случаев больных детей с ОКИ, определялась свободная жидкость в правом подпечёночном кармане брюшной полости у больных детей – 50% (рис. 1). При токсикозе, эксикозе I степени определялись изменения со стороны внутрипеченочных желчных протоков в виде усиления их контуров, расширение просвета, что было нами обозначено термином «холангиоспазм». Данный эхографический феномен, связан, на наш взгляд, с рефлекторной реакцией на острое токсико-инфекционное поражение печени и желудочно-кишечного тракта у детей с ОКИ и определялся у 65% обследуемых. При токсикозе, эксикозе II степени у 7 больных, особенно часто с ротовирусной инфекцией, определялся синдром сладжа (рис. 2). Другие авторы описывали синдром сладжа лишь у грудных детей в связи с гипербилирубинемией [7].

Таблица

Предрасполагающие факторы возникновения синдрома «сладжа и холангеоспазма» у детей с ОКИ

	Холангеоспазм	Сладж
1-3 сутки от начала заболевания	28	4
4-7 сутки от начала заболевания	11	3
Токсикоз, эксикоз I ст.	16	2
Токсикоз, эксикоз II ст.	6	5
Парэнтеральная регидратация 1-3 сутки	7	3
Применение цефалоспориновых препаратов	-	3
Аномалии желчного пузыря	11	-

При острых кишечных инфекциях у детей эхографически выявляются признаки, подтверждающие прямо или косвенно наличие острого воспалительного процессе в полых органах пищеварительного тракта и рефлекторной, обусловленной токсическими, дегидратационными процессами в организме, реакцией прилежащих к ним топографически других органов гастродуоденальной зоны. Описание этих изменений ранее не встречалось нам в доступной отечественной и зарубежной литературе. Избыток свободной жидкости в правом подпеченочном кармане брюшной полости чаще появлялся у детей с токсикозом и эксикозом II степени раннего возраста (2-7 лет). Феномен «холангиоспазма» – эхографического усиления контуров внутрипеченочных протоков обусловлен, на наш взгляд, их рефлеторным сокращением в ответ на токсикоинфекционный воспалительный процесс в желудке и тонком кишечнике. Эта реакция способствовала косвенно снижению перистальтики и антиперистальтики в кишечнике детей с ОКИ. При токсикозе в сочетании с эксикозом II степени возникающие значительные обменные нарушения функции гепатоцитов приводили к расстройствам функции выработки билирубина, холестерина, нарушению пассажа желчи из желчного пузыря, что реализовывалось эхографически, особенно часто у детей раннего возраста в виде синдрома сладжа.(табл.)

Выводы. При ОКИ у детей эхографичечски определяются нарушения послойности стенок тонкого и толстого кишечника, избыток жидкости в его просвете, усиление перистальтики и появление антиперистальтики. При токсикозе, эксикозе I степени наряду с этими изменениями выявлялся феномен холангиоспазма в виде усиления контуров внутрипеченочных протоков печени, а при токсикозе, эксикозе II степени часто определялась избыточная свободная жидкость в правом подпеченочном кармане брюшной полости, выраженный синдром сладжа.

Литература

1. *Тимченко В.Н.и др.* Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (спр-к).– СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007.– С.3.

2. *Лекции* по инфекционным болезням / Под ред. Н.Д.Ющука, А.Д.Царегородцева.– М.: ВУНМЦ, 1996.– С. 3–5.

3. *Митьков А.А.* // Мед. визуализация.– 1996.– № 3.– С. 8–9.

4. *Алекс Р.О.* // Тер. архив.– 1989.– № 2.– С. 132–135.

5. *Соколов П.А., Ерофеев Б.Е* // 3-я науч. конф. по применению новых физико-хим. методов иссл-ния в биол. и медицине (19-21 окт. 1961 г.) .– Чита, 1962.– С. 73–76.

6. *Сапожников В.Г.* // Вест. рентгенол. и радиол.– 1989.– № 5.– С. 21–25.

7. *Ильченко А.А., Вихрова Т.В.*// Клин. медицина.– 2003.– № 8.– С. 17–22.

УДК 614.8 : 044-473.78 : 518

УПРАВЛЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Д.И. АГАРКОВА, И.В. БУДНИК, В.О. ЗУБОВА, Е.В. ЗЯКУН, С.В. КРЮКОВА, Л.Б. ПАЩЕНКО, Ю.Н. ПОЛТЕВ, Н.А. СОТНИКОВА*

Среди патологических процессов одним из наиболее серьезных в акушерско-гинекологической практике является тяжелый гестоз (ТГ). При ТГ наблюдаются значительные нарушения состояния здоровья плода и новорожденного [2,5], возникают системные изменения в организме беременной [1,4, 6,7]. Все это позволяет рассматривать ТГ как типичную патологическую модель с системными проявлениями. Снизить вероятность развития и осуществить управление ТГ позволяет прогнозирование на основе факторов риска, лабораторных и инструментальных отклонений показателей гомеостаза.

Цель исследования – разработать таблицы для прогнозирования ТГ у беременных на основе анализа информативности и прогностической значимости различных факторов риска и патологических изменений.

Материал и методы. Объектом исследования являлись 337 беременных с ТГ (*основная группа* – ОГ) и 313 беременных с физиологическим течением (*контрольная группа* – КГ). Проведено анкетирование, лабораторное и инструментальное обследование беременных с ТГ по единой методике. Определялись информативность и прогностическая значимость 92 разнотипных признаков по формулам Е.В. Гублера [3].

Результаты. Для достоверных факторов риска, лабораторных и инструментальных показателей рассчитаны информативность Кульбака и доля информативности каждого признака. Информативность и доля информативности основных социальных факторов риска ТГ соответственно равны: возраст >24 лет – 34,34 и 0,44 %; проживание в селе – 120,02 и 1,55%; безработица беременной – 221,49 и 2,86%; профессиональные вредности – 66,18 и 0,85%; тяжелый физический труд беременной – 182,21 и 2,35%; нервно-психическое напряжение на работе – 175,85 и 2,27%; работа во вредных производственных условиях – 66,18 и 0,85%; дневной отдых 1 час в день в период беременности – 330,85 и 4,27%; ночной сон 8 часов – 63,33 и 0,82%; курение иногда в беременность – 28,60 и 0,37%; употребление спиртного в течение беременности 1 раз в неделю – 244,90 и 3,16%; удовлетворительные психологические отношения в семье – 82,37 и 1,06%; редкое (1 раз в месяц) употребление мороженой рыбы – 65,48 и 0,84%; употребление малосоленой пищи – 35,29 и 0,46%. Наибольшей информативностью среди социальных факторов риска обладают: дневной отдых 1 час в день при беременности, употребление спиртных напитков 1 раз в неделю, безработица, тяжелый физический труд, нервно-психическое напряжение на работе, проживание в селе. Суммарная информативность этих факторов риска ТГ равна 1843,44 и 23,78% – доля информативности.

Практически одинаковая информативность приходится на группу медицинских факторов риска и процент информативности – 24,35%. При наличии отдельного фактора риска этой группы их информативность и доля информативности составляют: гестоз в анамнезе у матери и родных сестер – 218,66 и 2,82%; токсикоз в анамнезе у матери – 70,38 и 0,91%; раннее до 15 лет начало половой жизни – 86,88 и 1,12%; заболевание кольпитом – 110,42 и 1,42%; хронический пиелонефрит – 32,07 и 0,41%; гломерулонефрит – 117,65 и 1,52%; болезни эндокринной системы – 92,13 и 1,19%; ожирение беременной – 75,93 и 0,98%; заболевания сердечно-сосудистой системы – 85,76 и 1,11%; варикозное расширение вен – 102,75 и 1,33%; гипертоническая болезнь у беременной – 89,03 и 1,15%; прибавка веса за беременность более 12 кг – 55,81 и 0,72%; уреаплазмоз в анамнезе беременной – 26,10 и 0,34%; гарднереллез в анамнезе беременной – 176,63 и 2,28%; многоплодная беременность – 48,06 и 0,62%; угроза прерывания данной беременности в 1-й половине – 35,26 и 0,45%; осложнения этой беременности во 2-й половине – 18,56 и 0,24%; угроза прерывания данной беременности во 2-й половине – 138,41 и 1,78%; анемния во 2-й половине беременности – 14,68 и 0,19%; непосещение женской консультации на протяжении беременности – 65,42 и 0,84%.

Среди факторов риска наивысшей информативностью обладают: наличие гестоза в анамнезе у матери и родных сестер, гарднереллез в анамнезе беременной, угроза прерывания данной беременности во 2-й половине, гломерулонефрит и кольпит у беременной, эндокринные заболевания и болезни сердечно-сосудистой системы, варикозное расширение вен у беременной.

Изменения лабораторных, инструментальных и хронобиологических показателей при ТГ имеют максимальную информативность – 4023,11 и 51,86 % - долю информативности в структуре выделенных групп. Для принятых градаций данных показателей она с процентом их информативности составляет: гемоглобин менее 110 г/л – 36,72 и 0,47%; лейкоциты более $8,5x10^9$/л -26,58 и 0,34%; протеинурия свыше 0,7 г/л – 368,26 и 4,75%; глюкоза крови ниже 4,0 г/л – 138,46 и 1,79%; аланинаминотрансфераза крови свыше 1,0 мккат/л – 633,78 и 8,17%; аспартатаминотрансфераза крови более 34 ЕД/л – 51,99 и 0,67%; непрямой билирубин крови более 17 мкмоль/л – 195,29 и 2,52%; мочевина крови свыше 6,0 ммоль/л – 45,89 и 0,59%; белок крови ниже 64 г/л – 129,57 и 1,67%; время свертывания крови <3 минут – 200,33 и 2,58%; протромбиновый индекс более 90% - 106,00 и 1,37%; весовой фибриноген >4,0 г/л – 140,33 и 1,81%; тромбоциты крови $<140x10^9$/л – 68,45 и 0,88%; витамин С менее 11мкмоль/л – 245,79 и 3,17%; триглицериды крови >2,21 ммоль/л – 50,56 и 0,65%; общий холестерин крови >4,9 ммоль/л – 99,56 и 1,28%; витамин B_2 ниже 3 мкг/л – 66,95 и 0,86%; липопротеиды высокой плотности в крови <0,9 ммоль/л – 193,06 и 2,49%; липопротеиды низкой плотности в крови >100 мг/дл – 159,33 и 2,05%; индекс резистентности в маточно-плацентарных сосудах >0,57 – 175,18 и 2,26%; скорость кровотока в правой маточной артерии <2 – 289,34 и 3,73%; скорость кровотока в левой маточной артерии < 2 – 199,60 и 2,57%; биоритмологический профиль САД>130 мм рт ст – 203,25 и 2,62%; биоритмологический профиль ДАД>80 мм рт ст – 68,30 и 0,89%; биоритмологический профиль частоты сердечных сокращений >62 ударов в минуту – 78,02 и 1,01%.

В группе лабораторных, инструментальных и хронобиологических показателей высокая информативность характерна для: аланинаминотрансферазы крови, протеинурии, скорости кровотока в правой маточной артерии, витамина С, биоритмологического профиля систолического артериального давления, скорости кровотока в левой маточной артерии, липопротеидов высокой плотности в крови, индекса резистентности в маточно-плацентарных сосудах, липопротеидов низкой плотности в крови, непрямого билирубина крови, высокого фибриногена. На основании установленной информативности лабораторных показателей проведено построение сетевой модели Петри для рационализации управления диагностическим процессом ТГ у беременных (рис.).

Узлами данной сети служат классы условий (наборы классификационных признаков, выявленных у беременных с ТГ) и управляющие выводы (методы исследования, используемые для диагностики) – соответственно, позиции и переходы сети. В разработанной сетевой модели диагностики ТГ в качестве функциональных значений позиций (событий) рассматриваются:

Сетевая модель диагностики ТГ позволяет варьировать набором лабораторных и инструментальных исследований, используемых показателей. При прогнозировании ТГ использованы статистически значимые факторы риска, лабораторные и инструментальные показатели. Прогностические коэффициенты при наличии или отсутствии социальных факторов риска развития тяжелого гестоза составляют: безработица беременной (-18,85 и +1,17); профессиональные вредности (-6,97 и +0,97); тяжелый физический труд беременной (-19,22 и +0,92); нервно- психическое напряжение на работе (-18,40 и +0,92); работа во вредных производственных условиях (-6,97 и +0,96); дневной отдых 1 час в день в период беременности (-15,80 и +2,39); употребление спиртного в течение беременности 1 раз в неделю (-20,58 и +1,18); редкое (1 раз в месяц) употребление мороженой рыбы (-3,58 и +3,12); употребление слабо соленой пищи (-3,69 и +1,10). Как видно из представленных данных, сильное негативное влияние среди социальных факторов риска на формирование ТГ оказывают употребление спиртного в течение беременности 1 раз в неделю, тяжелый физический труд, безработица, нервно- психическое напряжение на работе, дневной отдых 1 час в период беременности.

* КурскГТУ, 305040, г.Курск, ул. 50 лет Октября, 94

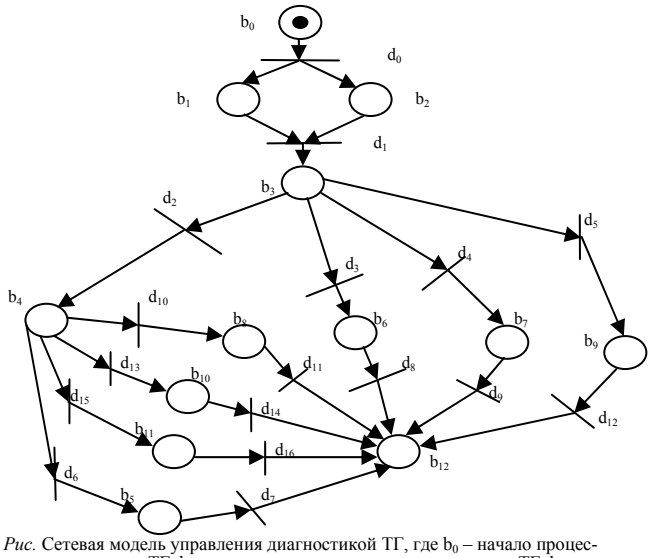


Рис. Сетевая модель управления диагностикой ТГ, где b_0 – начало процесса диагностики ТГ, b_1 – клинические исследования признаков ТГ, b_2 – лабораторные исследования признаков ТГ, b_3 – спецлабораторные и инструментальные исследования признаков ТГ, b_4 – биохимический анализ крови, b_5 – биохимический анализ ферментов АлАТ и АсАТ в крови, b_6 – биохимический анализ мочи на белок, b_7 – УЗИ скорости кровотока в маточных артериях, b_8 – биохимический анализ витамина С в крови, b_9 – хронобиологическое исследование систолического артериального давления, b_{10} – биохимический анализ в крови ЛПВП, b_{11} – биохимический анализ непрямого билирубина, b_{12} – анализ и постановка диагноза ТГ

В группе медицинских факторов риска прогностические коэффициенты имели следующие значения и знак: гестоз в анамнезе у матери и родных сестер (-18,70 и +1,16); гломерулонефрит (-16,68 и +0,66); болезни эндокринной системы у беременной (-5,42 и +2,17); сахарный диабет (-4,49 и +0,45); ожирение беременной (-7,67 и +1,00); заболевания сердечно-сосудистой системы (-3,58 и +6,32); варикозное расширение вен (-14,84 и +0,65); гипертоническая болезнь у беременной (-6,13 и +1,68); прибавка веса за беременность более 12 кг (-3,19 и +3,15); уреаплазмоз в анамнезе беременной (-5,19 и +0,48); гарднереллез в анамнезе беременной (-18,82 и +0,91); многоплодная беременность (-10,86 и +0,41); непосещение женской консультации на протяжении беременности (-15,06 и +0,40); постановка на учет в женской консультации позднее 9 недель (-1,77 и +0,56). Наиболее неблагоприятными факторами риска ТГ следует считать: наличие гестоза в анамнезе у матери и у родных сестер беременной, гарднереллез в анамнезе беременной, гломерулонефрит, варикозное расширение вен, непосещение женской консультации на протяжении беременности, многоплодную беременность, ожирение беременной.

Для отклонений лабораторных, хронобиологических и инструментальных показателей при ТГ установлены следующие прогностические коэффициенты: протеинурия >0,7 г/л (-17,33 и +2,43); глюкоза крови <4,0 г/л (-9,89 и +1,48); аланинаминотрансфераза крови >1,0 мккат/л (-19,95 и +4,43); аспартатаминотрансфераза крови >34 ЕД/л (-5,25 и +1,06); непрямой билирубин крови >17 мкмоль/л (-12,13 и +1,73); мочевина крови >6,0 ммоль/л (-6,91 и +0,64); белок крови <64 г/л (-8,73 и +1,62); время свертывания крови <3 минут (-10,95 и +2,06); протромбированный индекс >90% (-8,14 и +1,42); гематокрит >0,48 (-7,47 и +0,25); весовой фибриноген >4,0 г/л (-7,93 и +2,07); тромбоциты крови $<140*10^9$/л (-8,45 и +0,79); активированное частично тромбированное время >35 с (- 3,49 и +0,38); витамин С менее 11 мкмоль/л (-14,13 и +1,89); триглицериды крови >2,21 ммоль/л (-8,72 и +0,55); общий холестерин крови >4,9 ммоль/л (-9,35 и +1,07); витамин B_2 <3 мкг/л (-10,38 и +0,61); липопротеиды высокой плотности в крови <0,9 ммоль/л (-11,95 и +1,74); липопротеиды низкой плотности в крови >100 мг/дл (-8,36 и +2,27); индекс резистентности в маточно- плацентарных сосудах >0,57 (-10,07 и +1,95); скорость кровотока в правой маточной артерии <2 (-10,84 и +3,57); скорость кровотока в левой маточной артерии <2 (-9,51 и +2,55); биоритмологический профиль САД >130 мм рт.ст. (-8,33 и +3,30); биоритмологический профиль ДАД >80 мм рт.ст. (-5,53 и +1,39); биоритмологический профиль частоты сердечных сокращений >62 ударов в минуту (-7,40 и +1,09); биоритмологический профиль температуры тела >36,2°С (-5,64 и +0,29). Среди лабораторных, хронобиологических и инструментальных отклонений параметров в развитии ТГ наиболее значимы повышение аланинаминотрансферазы, протеинурия, снижение витамина С, увеличение непрямого билирубина, снижение липопротеидов высокой плотности, снижение скорости кровотока в маточных артериях, повышение индекса резистентности в маточно-плацентарных сосудах.

На основании выявленных факторов риска и лабораторных отклонений построена прогностическая табл. При самом неблагоприятном сочетании факторов и нарушений физиологических показателей сумма прогностических показателей равна -598,95, при самом благоприятнм – +153,07. Выделено 4 интервала, соответствующих группам прогноза развития ТГ: I – благоприятного прогноза (сумма прогностических коэффициентов от +0,1 до +153,07), II – внимания (сумма ПК от -0,1 до -199,65), III – неблагоприятного прогноза (сумма ПК от -199,75 до -399,30), IV – высокого риска (сумма ПК от -399,40 до -598,95).

Таблица

Прогностические коэффициенты групп признаков ТГ

Группа признаков	Прогностический коэффициент	
	фактор имеется	фактор отсутствует
Социальные	-148,90	+41,86
Медицинские	-196,46	+65,61
Лабораторные, инструментальные и хронобиологические	-253,59	+45,60
Итого	-598,95	+153,07

Использование таких таблиц показало, что вероятность безошибочного прогнозирования составляет от 90,8% до 94,3%.

Заключение. Выделенные группы и параметры индивидуального риска возникновения ТГ у беременных и разработанные прогностические таблицы обеспечивают индивидуальное прогнозирование и управление развитием данного патологического процесса. Сетевая модель Петри способствует рациональному управлению диагностическим процессом при ТГ.

Литература

1.*Башмакова Н. и др.*// Акуш-во и гинек.– 2006.– №5.– С.45.
2.*Венцковский Б.М. и др.* Гестозы: руководство для врачей.– М., 2005.– 312с.
3.*Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.– Л., 1978.– С. 117–120.
4.*Савельева Г. и др* // Акуш-во и гинек.– 1998.– №5.– С. 6–9.
5.*Токова З.З.* // Пробл репрод.– 2004.– Т. 10, №2.– С. 46–51.
6.*Carr D.B. et al* // Am. J.of Obst. and Gynec..– 2005.– Vol. 193, №3.– P. 965–972.
7.*Chang E. et a.l*//Am J of Obst and Gynec.– 2005.– Vol. 193,№3.– P. 952–956.

MANAGEMENT OF PATHOLOGIC PROCESS ON BASIS OF PROGNOSIS METHODS

D.I. AGARKOVA, I.V. BUDNIK, V.O. ZUBOVA, E.V. ZYAKUN, S.V. KRUKOVA, L.B. PASCHENKO, YU.N. POLTEV, N.A. SOTNIKOVA

Summary

The article presents the prognosis results of hestosis in pregnant women of information analysis and prognostic function of different risk and pathological changes

Key words: hestosis in pregnant wome

.

УДК 616-001; 615/33

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

О.Н. ЗЛАКОМАНОВА*

Использование антибиотиков давно вызывает обеспокоенность, т.к. параллельно росту их клинического применения растет устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам, что снижает результаты этиотропной терапии.

* Челябинская ГМА, 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Факс (351) 232-74-82 E-mail: kanc@vita.chel.su, www.vita.chel.su

Взаимодействие возбудителей с клетками макроорганизма представляет сложный процесс, включающий адгезию, хемотаксис нейтрофилов и макрофагов, фагоцитоз и внутриклеточный киллинг микроорганизмов. И именно фагоциты становятся клетками-мишенями антимикробного и модулирующего действия антибиотиков. Имеющиеся представления о реактивности фагоцитов, позволяют выделить два главных направления противоспалительной терапии: 1-е связано с инактивацией флогогенных факторов, продуцируемых активированными фагоцитами и поддерживающих воспалительную реакцию; 2-е акцентировано на то, чтобы снизить вероятность возбуждения фагоцитов и предупредить реализацию их флогогенного потенциала (гиперпродукцию биоагрессивных медиаторов). Антибиотики относят к антимикробным препаратам [1, 7].

Цель – анализ влияния амоксиклава, гентамицина, линкомицина и цефатаксима на митогениндуцированную и спонтанную продукцию цитокинов клетками периферической крови детей, имеющих механическую травму.

Материалы и методы. Оценка влияния препаратов на продукцию цитокинов клетками периферической крови детей проводилась in vitro в острый период травматической болезни. Исследования проведены у 30 детей с механической травмой скелета и 15 здоровых детей в возрасте от 6 до 14 лет. Цитокиновый профиль оценивали по спонтанной и индуцированной продукции стандартным митогеном – липополисахаридом (ЛПС) E. coli цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИНФ-α. В центрифужную пробирку помещали 1 мл раствора гепарина (0,9 мл изотонического раствора хлорида натрия и 0,1 мл (500 ед) гепарина) и 7 мл крови, взятой из локтевой вены. Свежую гепаринизированную кровь разводили средой RPMI 1640 («Sigma», USA) с добавлением 2мМ L-глутамина (Sigma, USA). Маточный раствор митогена готовили путем растворения 1 мг ЛПС E. coli (Sigma, USA) с 1,7 мл среды RPMI 1640 (концентрация 1 мг/мл). Рабочий раствор митогена получали путем смешивания 200 мкл маточного раствора ЛПС E. coli и 1,8 мл среды RPMI 1640 (концентрация 60 мкг/мл). Для оценки спонтанной продукции цитокинов без антибиотиков в лунки 24-луночного планшета вносили по 1 мл среды RPMI 1640 (концентрация 60 мг/мл) с добавлением 2 мМ L-глутамина и 1 мл в 5 раз разведенной крови (контроль 1). Для оценки ЛПС-индуцированной продукции цитокинов в лунки планшета помещали по 1 мл рабочего раствора ЛПС E. coli (конечная концентрация ЛПС E. coli 30 мкг/мл) и 1 мл разведенной в 5 раз крови (контроль 2). Для оценки влияния антибактериальных препаратов на спонтанную и ЛПС-индуцированную продукцию цитокинов в лунки планшета добавляли по 0,5 мл раствора антибиотика (опыт). Уровни антибактериальных препаратов рассчитаны исходя из среднетерапевтических дозировок для детей, и составили: для амоксиклава – 140 мкг/мл, гентамицина – 45 мкг/мл, линкомицина – 90 мкг/мл, цефотаксима – 450 мкг/мл. Планшеты с образцами культивировали 72 часа при 37°C и 5% CO_2 в CO_2-инкубаторе. После инкубации супернатанты исследовались на наличие цитокинов.

Для определения базальной и митогениндуцированной продукции цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИНФ-α в супернатантах периферической крови использованы соответствующие тест-системы для ИФА, произведенные ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). В наборах применен сандвич-вариант твердофазного ИФА. Результат анализа вычисляли по калибровочному графику после измерения оптической плотности с помощью микропланшетного ридера «ANTHOS 2020» при длине волны 492 нм. Данные обрабатывали с использованием пакета программ «Statistica 6,0».

Статобработку вели стандартно, с определением ср. арифметической вариационного ряда (M), среднего квадратичного отклонения (σ) и ошибки ср. арифметической (m). О достоверности различий средних величин судили по t-критерию Стьюдента и таблицам граничных значений по Веберу.

Результаты. Антибактериальные препараты (АБП) оказывают неоднозначное влияние на продукцию цитокинов клетками периферической крови. На фоне гиперпродукции цитокина ИЛ-1 амоксиклав, гентамицин и линкомицин индуцировали рост спонтанной выработки ИЛ-1, превышающий показатель базальной секреции в раннем посттравматическом периоде.

Сильную стимуляцию продукции этого цитокина вызывал гентамицин. Исключение – цефотаксим, снижающий спонтанную выработку ИЛ-1 (табл. 1). То же было получено при оценке влияния антибиотиков и на ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-1.

Таблица 1

Показатели спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции ИЛ-1 клетками крови периферической крови детей

Цитокин	Здоровые дети	Острый период травматической болезни				
		Без АБП	Амоксиклав	Гентамицин	Линкомицин	Цефотаксим
ИЛ-1 спонт., пг/мл	57,1±8,2	393,13±10,58#	**464,25±11,28***	**583,88±31,54***	**496,75±19,56***	317,88±9,75*
ИЛ-1 ЛПС, пг/мл	1380,8±23,54	612,38±8,51#	**742,13±26,14&**	**768,5±21,46&**	**674,0±15,23&**	462,0±1,98&

Примечание: # – достоверные различия с нормой, при уровне значимости p<0,001, * – достоверные различия со спонтанной продукцией без антибиотиков при уровне значимости p<0,001, & – достоверные различия с ЛПС-индуцированной продукцией без антибиотиков при p<0,01

Таблица 2

Показатели спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции ИЛ-10 клетками крови периферической крови детей

Цитокин	Здоровые дети	Острый период травматической болезни				
		Без АБП	Амоксиклав	Гентамицин	Линкомицин	Цефотаксим
ИЛ-10 спонт., пг/мл	4,98±0,51	76,25±4,36#	**89,5±3,56***	**91,63±3,17***	81,75±2,01	**104,63±8,45***
ИЛ-10 ЛПС, пг/мл	197,48±37,92	42,63±5,8#	**142,25±16,85&**	**154,13±23,2&**	**138,63±13,8&**	**119,0±11,57&**

Примечание: # – достоверные различия с нормой, при уровне значимости p<0,001, * – достоверные различия со спонтанной продукцией без антибиотиков при уровне значимости p<0,05, & – достоверные различия с ЛПС-индуцированной продукцией без антибиотиков при p<0,001.

Добавление амоксиклава, гентамицина и линкомицина к культуре клеток достоверно усиливало выработку ИЛ-1, в отличие от спонтанной, рост стимулированной продукции ИЛ-1, АБП индуцировали при угнетенной способности клеток в раннем посттравматическом периоде отвечать на бактериальный митоген.

Этот феномен антибиотиков объясняется тем, что эти препараты, снижая «функциональное» напряжение клеток, участвующих в воспалительном ответе, частично восстанавливают их способность отвечать на дополнительную стимуляцию ЛПС. Исключением, как и в предыдущем случае, был цефотаксим, ЛПС-стимулированная продукция ИЛ-1 под влиянием которого достоверно снижалась (317,88 против 393,13±10 пг/мл).

Выявленная способность цефотаксима угнетать спонтанную и стимулированную продукцию ИЛ-1 – главного медиатора воспалительной реакции и острофазового ответа, вполне объясняет некоторые особенности применения этого антибиотика. Являясь антибактериальным препаратом широкого спектра действия и имея схожий с аминогликозидами и пенициллинами спектр антимикробной активности, цефотаксим назначают, как правило, при наличии противопоказаний к аминогликозидам и пенициллинам, особенной в случаях повышенной чувствительности к данным препаратам.

Вероятно, именно эффективное торможение продукции ИЛ-1 в присутствии цефотаксима, является одной из причин, препятствующей развитию гиперчувствительности к данному препарату. Динамика продукции ИЛ-10 под влиянием АБП в остром периоде травматической болезни отличалась от таковой у оппозитного цитокина – ИЛ-1 (табл. 2). Все антибиотики на фоне гиперпродукции ИЛ-10 стимулировали его спонтанную продукцию. Максимум стимуляции инициировал цефотаксим.

ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-10 под действием всех АБП также достоверно росла. Как и в случае с ИЛ-1, антибиотики усиливали ЛПС-стимулированную секрецию ИЛ-10 на фоне инертности клеток отвечать на бактериальный митоген, восстанавливая, таким образом, их цитокин-продуктивную активность. Исследуемые антибактериальные препараты вызывали стимуляцию продукции ИЛ-8, и его уровень превосходил базальную секрецию (табл. 3). При этом максимальный стимулирующий эффект нами зарегистрирован под влиянием гентамицина.

В отличие от спонтанной секреции, ЛПС-продукция ИЛ-8 при контакте с амоксиклавом, гентамицином и цефотаксимом существенно не менялась. Толерантность клеток к действию антибиотиков в отношении ЛПС-секреции ИЛ-8 может быть объяснена высоким уровнем его базальной и ЛПС-стимулированной продукции уже в раннем посттравматическом периоде, что говорит о «хемокиновой» гиперактивации in vivo. Поэтому развивается избирательная клеточная инертность, проявляющаяся в отсутствии ответа продукцией ИЛ-8 на дополнительную нагрузку ЛПС.

Таблица 3

Показатели спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции ИЛ-8 клетками крови периферической крови детей

Цитокин	Здоровые дети	Острый период травматической болезни				
		Без АБП	Амоксиклав	Гентамицин	Линкомицин	Цефотаксим
ИЛ-8 спонт., пг/мл	337,0±10,1	1503,25±19,35#	**1577,0±21,43***	**1923,13±33,7***	**1728,5±22,49***	**1801,13±28,5***
ИЛ-8 ЛПС, пг/мл	2143,8±38,2	1845,5814,38#	1807,38±9,31	1857,38±14,23	**1590,5±13,55&**	1903,13±15,8

Примечание: # – достоверные различия с нормой, при уровне значимости $p<0,001$, * – достоверные различия со спонтанной продукцией без антибиотиков при уровне значимости $p<0,05$, & – достоверные различия с ЛПС-индуцированной продукцией без антибиотиков при уровне значимости $p<0,001$

Таблица 4

Показатели спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции ИЛ-4 клетками крови периферической крови детей под действием антибиотиков в остром периоде травматической болезни

Цитокин	Здоровые дети	Острый период травматической болезни				
		Без АБП	Амоксиклав	Гентамицин	Линкомицин	Цефотаксим
ИЛ-4спонт., пг/мл	15,5±1,9	**50,25±3,03#**	41,37±1,24*	33,63±1,68*	30,62±1,13*	28,85±1,59*
ИЛ-4 ЛПС, пг/мл	**39,4±2,45**	31,13±1,92#	25,0±0,96&	26,63±0,87&	**38,25±1,31&**	26,75±0,74&

Примечание: # – достоверные различия с нормой, при уровне значимости $p<0,02$, * – достоверные различия со спонтанной продукцией без антибиотиков при уровне значимости $p<0,02$, & – достоверные различия с ЛПС-индуцированной продукцией без антибиотиков при уровне значимости $p<0,05$.

Особое место среди антибактериальных препаратов занимает линкомицин, под влиянием которого зарегистрировано статистически значимое угнетение ЛПС-стимулированной продукции ИЛ-8 в раннем посттравматическом периоде (табл. 3.). Ранее проведенные исследования [10], позволили сделать предположение о том, что характер цитокинового дисбаланса, формирующемся при травматической болезни, детерминирован топографией поврежденной ткани (костной). Следовательно, эффективная коррекция цитокиновых дефектов, предполагает использование препаратов, тропных к поврежденной ткани. Обладая высокой остеогенной тропностью, линкомицин снижает ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-8, восстанавливая лишь частично, равновесие в системе хемокиновых цитокинов. Парадоксальной оказалась динамика продукции ИЛ-4 под влиянием антибактериальных препаратов (табл. 4). Амоксиклав, гентамицин, линкомицин и цефотаксим угнетали спонтанную секрецию ИЛ-4, при этом более выраженное снижение показателя секреции нами зафиксировано под действием цефотаксима. АБП угнетали также и ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-4. Исключением был лишь линкомицин, который инициировал достоверное увеличение ЛПС-секреции ИЛ-4, восстанавливая ее почти до нормального уровня.

Оценка влияния АБП на продукцию ИНФ-α показала, что данные препараты не оказывают влияния на динамику секреции этого регуляторного цитокина (табл. 5). Низкий уровень спонтанной и особенно ЛПС-стимулированной продукции ИНФ-α в раннем посттравматическом периоде сохранялся и при добавлении амоксиклава, гентамицина, линкомицина и цефатаксима к культуре клеток. Это доказывает, что клетки несут высокую функциональную нагрузку от основного раздражителя (механическая травма), детерминирующую их инертность к ответу на дополнительный индуктор (лекарственное вещество).

Несмотря на то, что исследуемые антибактериальные препараты имеют много общего: цефалоспорины и пенициллины структурно объединяет наличие 4-членного бета-лактамного кольца; широкий и во многом схожий спектр антимикробной активности; общие механизмы антибактериального действия (аминогликозиды и линкосамиды подавляют синтез белка, пенициллины и цефалоспорины угнетают синтез клеточной стенки) бактерий – они оказывают неоднозначное влияние на продукцию цитокинов – стабилизирующих факторов воспаления. Это может быть связано с функциональной спецификой медиаторов воспаления и со стадией активностью воспалительного процесса. Антибактериальные препараты модулируют ответ клеток, участвующих в воспалительном ответе. Именно фагоциты являются реальной мишенью для модулирующих воздействий антибиотиков.

Нейтрофил как высокочувствительная мишень для эндогенных медиаторов подвергается изменениям при разнообразных нарушениях гомеостаза. Возбуждение нейтрофила может идти по типу субактивации, когда о функциональной перестройке судят по трансформации чувствительности к повторным стимулам. Возбуждение, или кондиционирование, опосредованное влиянием АБП, отражает общее изменение реактивности фагоцитов с его позитивными и негативными эффектами. Позитивным примером влияния АБП является то факт, что, эффективно воздействуя на возбудителя инфекционного процесса, они создают относительный перевес элиминирующих механизмов. Результативная в последующем элиминация патогена путем фагоцитоза, позволяет увеличить порог антигенной нагрузки и снизить клинические проявления воспаления. Не менее важным положительным вариантом моделирования антибиотиками посттравматического воспалительного ответа является их участие в формировании толерантности в отношении экзогенных аллергенов. В развитии толерантности важная роль принадлежит фагоцитам, обладающим способностью отличать потенциально опасные чужеродные агенты, в частности, бактерии, от безопасных экзогенных антигенов [12]. Однако, состав и количество цитокинов, продуцируемых фагоцитами, может изменять и характер вторичного иммунного ответа на аллерген. При этом иммунная девиация происходит чаще всего в результате контакта с представителями резидентной флоры [11]. Примером такого варианта моделирования является цефотаксим. Выявленная нами способность цефотаксима эффективно тормозить спонтанную и ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-1 – главного медиатора воспалительной реакции и острофазового ответа и ИЛ-4, опосредующего ключевые патофизиологические проявления аллергического воспаления: синтез Ig E, эозинофилию периферической крови, гиперплазию тучных клеток, дегрануляцию клеток с выбросом активных регуляторов воспаления [2, 5, 13], на фоне стимуляции спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-10, ведущего противовоспалительного цитокина, ингибирующего иммунное воспаление, является одной из причин, препятствующих гиперчувствительности к данному препарату и к др. потенциальным аллергенам в его присутствии.

Избирательная тропность АБП (пример, линкомицина) положительно влияет на продукцию хемокиновых интерлейкинов. Под действием линкомицина достоверно снижается ЛПС-продукция ИЛ-8, уровень которого детерминирует степень нарушения двигательной активности фагоцитов [3, 4] на фоне повышения индуцированной продукции ИЛ-4. Данный феномен, опосредованный влиянием известного своей высокой остеогенной тропностью линкомицина, можно интерпретировать как восстановление «специфического» баланса в системе хемокиновых цитокинов, которое развивается в ответ на механическое повреж-

дение костной ткани. Девиация цитокинового окружения, опосредованная влиянием антибиотиков, наряду с положительными аспектами имеет ряд отрицательных моментов, связанных, на наш взгляд, с полифункциональностью цитокинов.

Таблица 5

Показатели спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции ИНФ-α клетками крови периферической крови детей под действием антибиотиков в остром периоде травматической болезни

Цитокин	Здоровые дети	Острый период травматической болезни				
		Без АБП	Амоксиклав	Гентамицин	Линкомицин	Цефотаксим
ИНФ-α спонт., пг/мл	53,1±2,56	21,05±1,75#	17,09±0,22*	16,09±0,09*	22,96±1,13	16,38±0,47*
ИНФ-α ЛПС, пг/мл	1393,38±22,2	15,86±0,39#	16,53±0,48	16,6±0,51	17,02±0,73	16,63±0,89

Примечание: # – достоверные различия с нормой, при уровне значимости $p<0,001$, * – достоверные различия со спонтанной продукцией без антибиотиков при уровне значимости $p<0,05$

Угнетение синтеза ИЛ-4, инициированное АБП может положительно влиять на формирование «атопической» (аллергической) толерантности, если оно происходит при условии торможения продукции ИЛ-1, которое потенцируется гиперсекрецией ИЛ-10, ингибитора ИЛ-1 (пример, цефотаксим). При этом на фоне гиперпродукции ИЛ-8 торможение секреции ИЛ-4 еще более усугубляет дисбаланс в системе хемокиновых цитокинов (ИЛ-4, являясь многофункциональным цитокином, ингибирует синтез ИЛ-8 [3, 9]), что может приводить к снижению двигательной активности фагоцитов к хемокинам, степень выраженности которой, будет пропорциональна уровню продукции ИЛ-8 [4]. Вероятно, именно способность цефотаксима тормозить продукцию ИЛ-4 на фоне гиперсекреции ИЛ-8 ограничивает его применение в качестве препарата для химиопрофилактики [8]. Примером негативной модуляции является также влияние АБП на продукцию ИНФ-α, базальный уровень которой под действием амоксиклава, гентамицина и цефотаксима имел тенденцию к дальнейшему снижению. При этом необходимо подчеркнуть, что торможение продукции ИНФ-α АБП инициировали на уже угнетенном ее фоне в раннем посттравматическом периоде. ЛПС не стимулировал продукцию регуляторного цитокина – ИНФ-α (регулирует секрецию ИЛ-1 и других цитокинов) в остром периоде механической травмы и ее уровень даже под действием АБП оставался угнетенным и без динамики. Если подобный эффект АБП сочетается с усилением продукции ИЛ-1 и ИЛ-8, то высокая функциональная нагрузка, которую клетки несут от основного раздражителя, потенцируется. Это, по мнению [6], способствует притоку гиперактивных («праймированных») фагоцитов, что в свою очередь создает неблагоприятную основу для усиления деструктивных процессов.

При явном приоритете этиотропной направленности данные препараты выступают как модуляторы цитокин-продуктивной активности клеток, в первую очередь – фагоцитов, участвующих в формировании посттравматической воспалительной реакции. Амплитуда и направленность этой модуляции детерминирует и состояние эффекторного звена иммунитета, т.е. факторов, определяющих устойчивость организма и участвуют в элиминации патогена. Состояние фагоцитарного звена и хемотаксиса можно признать как один из критериев оценки эффективности терапии, в т.ч. этиотропной.

Литература

1.Антибактериальная терапия / Под ред. Л.С. Страчунского и др.– М., 2000.– 191 с.

2.Зурочка, А.В. и др. Латентная сенсибилизация.– Челябинск, 2005.– 181 с.

3.Ковальчук Л.,Сайгитов Р.Т. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол.– 2000.– № 1.– С. 90–94.

4.Конусова В.и др.//Иммунол.– 1998.–№6.– 30 с.

5.Короткова Т.и др. // Рос. педиатр. ж.– 2007.– № 2.– С. 27.

*6.Маянский А.Н,. Пикуза О.И.*Клинические аспекты фагоцитоза.– Казань: Магариф, 1993.– 192 с.

7.Практическое рук-во по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского и др.– Смоленск: МАКМАХ, 2007.– 464 с.

8.Стандарты антибактериальной терапии: Спр-к: Пер. с англ.– М.: Мед. лит., 2005.– 288 с.

9.Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. // Вест. РАМН.– 1999.– № 5.– С. 28–32.

10.Чукичев А. и др. // Детская хир.– 2007.– №6.– С. 9–13.

11.Bjorkstein B. // Int Arch Allergy Immunol.– 1997.– Vol. 113, № 1-3.– P. 80–82.

12.Fearon D.T., Locksley R.// Science.– 1996.– №5258.– P. 50.

13.Savelkoul H., R. van Ommen // Eur Respir J.– 1996.– Vol. 22.– P. 67–71.

THE STADY OF CYTOKINES ACTIVITY IN CHILDREN WITH TRAUMATIC DISEASE ON ANTIBACTERIAL PREPARATIONS ACTION

O.N. ZLAKOMANOVA

Summary

Researcher's accent for cytokines system is connected with the key part of these biologically active molecules in regulation of inflammatory and immune process. In this article is shown availability of studying the influence on cellular cytokine-productive activity, first of all phagocytes, which participate in generation of posttraumatic inflammation, the means of etiotropic therapy – antibacterial preparation. Here you can find description of antibiotic modulating influence effects on cytokines production in the presence of children's wound dystrophy.

Key words: antibacterial preparation, traumatic disease

УДК 613.84:612.1/612.2

НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ СРЕДИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.В. ГНОЕВЫХ, В.А. СЕМЕНОВ, А.Ю. СМИРНОВА, Е.А. ШАЛАШОВА, Л.А. БЕСОВА, А.А. КУПРИЯНОВ, М.Ю. ЗВЕРЕВ, Р.М. ХАЙРЕТДИНОВА*

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта «Разработка комплексной программы раннего выявления, профилактики и минимизации последствий эпидемии табакокурения среди будущих врачей Ульяновского региона», проект 07-06-21601 а/В и в рамках научно-исследовательского проекта «Создание программы раннего выявления, профилактики и коррекции социально значимых заболеваний кардио-респираторной системы на доклинической стадии их развития с применением дисперсионного картирования сердца», проект 07-06-21602 а/В

Курение табака прошло путь от табачного листа до сигар и сигарет и имеет характер глобальной эпидемии [7, 8, 12]. На планете – 1,26 млрд. курильщиков. В странах Восточной Европы 30% лиц старше 15 лет являются постоянными курильщиками [2]. В 2004 году в журнале Thorax были опубликованы результаты исследований [5] 18 000 молодых (от 20 до 44 лет) европейцев, по которым у 11,8% лиц (с интенсивностью курения ≥15 пачка/лет) имелись признаки 0 стадии хронической обструктивной болезни лёгких –(аналог хронического «бронхита курильщика»), у 2,5% – I и у 1,1% – II–III стадий.

Другим заболеванием, ассоциированным с курением, является бронхиальная астма (БА). Доказано, что табакокурение, не являясь непосредственной причиной развития БА, увеличивает риск ее возникновения, негативно влияет на течение и тяжесть данного заболевания и снижает положительный ответ на лечение [10 и мн. др.]. У больных БА повышена чувствительность к табачному дыму. Он провоцирует у них кашель с развитием и усилением астматических симптомов. Табачный дым содержит более 4500-4700 «агрессивных» компонентов, многие из которых способны проникать в респираторный тракт, усиливая уже имеющуюся гиперреактивность дыхательных путей [6, 9, 10, 13, 14, 15]. Табакокурение у практически здоровых молодых лиц негативно влияет на функциональное состояние пульмо-кардиальной системы, а при отсутствии нозологических последствий курения, субъективно ведет к ощущению более высокого качества жизни

* Ульяновский ГУ; 432000, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42: uni@ulsu.ru

[1, 11]. Табакокурение – фактор риска развития артериальной гипертонии, в т.ч. у молодых.

Цель – изучение нозологических последствий табакокурения и их клинические проявления у молодых.

Дизайн исследования. Использованы данные клинического и инструментального обследования 363 студентов-медиков 2-5 курсов медфакультета Ульяновского ГУ Для достижения цели выборку разделили на три группы. Основную группу составили интенсивно курящие молодые лица в возрасте 20,4±2,17 лет с индексом курящего человека >140 (n=42), а группу сравнения – неинтенсивно курящие молодые лица в возрасте 20,6±2,38 лет с ИК≤140 (n=74).

Контрольную группу составили 247 некурящих будущих врачей в возрасте 21,0±3,26 лет. Во всех группах учитывали наличие в анамнезе и/или на момент обследования заболеваний респираторной (хронического бронхита и бронхиальной астмы) и сердечно-сосудистой систем (артериальной гипертонии), ассоциированных с курением. У всех курильщиков анализировали статус табакокурения согласно рекомендациям практического руководства по лечению табачной зависимости [4]. Методы исследования пульмо-кардиальной системы включали спирометрию, исследование паттерна дыхания и оксигенации крови, ЭКГ и УЗИ сердца, определение максимального потребления кислорода (МПК) по тесту PWC-170.

Основные результаты. На первом этапе работы мы изучали характеристики и основные медико-социальные последствия табакокурения, а также выраженность никотиновой зависимости. Оказалось, что активное и анамнестическое курение среди лиц молодого возраста встречается с высокой относительной частотой 0,56 (95% ДИ 0,51-0,61).

Активно курят 32% обследованных студентов-медиков, а эпизодически в прошлом курили ещё ≤24%. Интенсификация табакокурения привела к неблагоприятной трансформации никотинового статуса с усилением зависимости от никотина и её психологического компонента, появлением более частой потребности в курении для расслабления в сочетании со снижением мотивации к отказу от курения. Рост общей зависимости от курения (включая психологический компонент) сопровождался негативной перестройкой её структуры (табл. 1).

Относительная частота очень слабой степени никотиновой зависимости достоверно ($p<0,05$) уменьшилась, а относительные частоты средней и высокой степеней никотиновой зависимости достоверно и значительно возросли с 0,07 (95%ДИ 0,07-0,14) до 0,18 (95%ДИ 0,05-0,31) и с 0,02 (95%ДИ 0,01-0,04) до 0,32 (95%ДИ 0,16-0,48) соответственно. Высокая зависимость от никотина среди молодых нам не встретилась.

На 2-м этапе мы изучали функциональное состояние пульмо-кардиальной системы при табакокурении. Исследование вентиляционной способности лёгких у молодых не выявило спирометрических нарушений, что объясняется непродолжительным стажем курения. Однако паттерн дыхания у курильщиков изменился в неблагоприятную сторону – дыхание стало более частым (что физиологически плохо) и выросла доля выдоха в структуре дыхательного цикла, что связано с изменением регуляции дыхания при курении (табл. *2*).

Таблица 1

Структура никотиновой зависимости у лиц молодого возраста

Степени зависимости от курения	К1, n = 59			К2, n = 36			p, двусторонний критерий Фишера
	ОЧ	95%ДИ		ОЧ	95%ДИ		
Очень слабая	0,43	0,31	0,55	0,05	-0,02	0,11	< 0,05
Слабая	0,48	0,36	0,60	0,45	0,30	0,61	> 0,05
Средняя	0,07	0,00	0,14	0,18	0,05	0,31	< 0,05
Высокая	0,02	0,01	0,04	0,32	0,16	0,48	< 0,05

К1, К2 – группа сравнения и основная группа соответственно; ОЧ – относительная частота; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; p – вероятность α-ошибки

Ранними последствиями табакокурения являются многообразные нарушения кислородотранспортной функции крови. У курильщиков основной группы с ИК>140 было обнаружено достоверное ($p<0,05$) снижение уровня оксигенации крови до 97,6±0,79% в сопоставлении с некурящими лицами (98,4±0,98%) и группой сравнения (98,1±1,25%), что главным образом вызвано образованием карбоксигемоглобина [3]. Снижению оксигенации крови способствуют гиперсекреция слизи, мукостаз, нарушения мукоцилиарного клиренса и нейтрофильное воспаление дыхательных путей, индуцированные табачным дымом.

Таблица 2

Показатели вентиляционной способности лёгких, паттерна дыхания и оксигенации крови

	НК, n = 37		К1 , n = 37		К2, n = 28		p		
	M	SD	M	SD	M	SD	НК-К1	НК-К2	К1-К2
ЧДД	13,7	3,94	16,2	3,88	15,2	3,68	0,01	0,11	0,27
$ОФВ_1$, %	99,0	14,59	96,5	13,97	101,1	12,10	0,90	0,31	0,43
ЖЕЛ, %	100,5	13,77	98,2	10,15	102,2	12,20	0,46	0,81	0,41
ФЖЕЛ, %	99,0	12,15	94,1	10,64	97,1	13,23	0,18	0,51	0,62
Te/Tt	0,41	0,097	0,45	0,097	0,47	0,097	0,21	0,04	0,43
SpO_2, %	98,4	0,98	98,1	1,25	97,6	0,79	0,32	0,00	0,04

К1, К2 – группа сравнения и основная группа курильщиков соответственно; ЧДД – число дыхательных движений; $ОФВ_1$ – объем форсированного выхода за 1 с.; ЖЕЛ, ФЖЕЛ – жизненная и форсированная жизненная ёмкости лёгких; Te/Tt – отношение продолжительности выдоха к общей продолжительности дыхательного цикла; SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом; p – вероятность α-ошибки

У курящих выявлено уменьшение *максимального потребления кислорода* (МПК) до 52,8±6,36 мл/мин/кг, в то время как у некурящих его уровень составил 65,6±5,51 мл/мин/кг. Причина снижения МПК объясняется ухудшением отдачи O_2 в ткани из-за смещения кривой диссоциации оксигемоглобина влево под влиянием интенсивно образующегося карбоксигемоглобина. Рост распространённости дисфункций пульмо-кардиальной системы по мере интенсификации курения сочетался у молодых людей с ростом доли хронического бронхита, бронхиальной астмы и артериальной гипертонии (табл. 3).

Таблица 3

Нозологические последствия табакокурения у лиц молодого возраста

	НК, n = 204			К1, n = 59			К2, n = 36			p		
	ОЧ	95%ДИ		ОЧ	95%ДИ		ОЧ	95%ДИ		НК-К1	НК-К2	К1-К2
ХБ	0,05	0,02	0,08	0,24	0,13	0,35	0,39	0,22	0,56	0,00	0,00	0,04
БА	0,01	0,00	0,03	0,05	0,01	0,11	0,11	0,00	0,22	0,13	0,048	0,67
АГ	0,03	0,01	0,05	0,08	0,11	0,16	0,19	0,06	0,33	0,07	0,00	0,20

НК – некурящие лица контрольной группы; К1, К2 – группа сравнения и основная группа курильщиков соответственно; ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма; АГ – артериальная гипертония; p – вероятность α-ошибки

Кашель оказался самым распространенным клиническим проявлением хронического бронхита. У некурящих лиц контрольной группы с ХБ эпизодический кашель носил исключительно сухой характер, и практически отсутствовали другие его разновидности, в частности, продуктивный кашель. В отличие от контрольной группы у курильщиков группы сравнения с ХБ, хотя и преобладал эпизодический непродуктивный кашель, однако довольно часто отмечались и другие, клинически более значимые разновидности данного симптома, включая кашель с выделением слизистой мокроты. Постоянное, и значительно более интенсивное курение в основной группе молодых лиц усилило не только выраженность кашлевого синдрома, но и привело к существенной негативной перестройке его структуры. Эпизодический непродуктивный кашель отмечался реже, а кашель с выделением мокроты встречался значительно и достоверно ($p < 0,05$) чаще (рис. 1). Кроме того, интенсификация курения способствовала более частым и клинически более выраженным аускультативным симптомам хронического бронхита (рис. 2).

В контрольной группе некурящих студентов хронический бронхит аускультативно проявился жёстким дыханием лишь у одного студента. У курильщиков жёсткое дыхание и сухие хрипы отмечались чаще. Наиболее выраженные физикальные симптомы ХБ встретились в основной группе лиц молодого возраста и несколько реже, хотя и без статистически достоверной разницы - в группе сравнения. Исследование распространённости экзогенной бронхиальной астмы показало, что она достоверно чаще ($p = 0,009$; критерий χ^2 с поправкой Йетса), с относительной частотой 0,11 (95%ДИ 0,00-0,22) отмечалась среди курильщиков риск-

позитивной подгруппы, а в риск-негативной подгруппе и группе и среди некурящих лиц частота её выявления была статистически идентичной и встретилась с частотой 0,05 (95%ДИ 0,00-0,11) и 0,01% (95%ДИ 0,00-0,03) лиц соответственно.

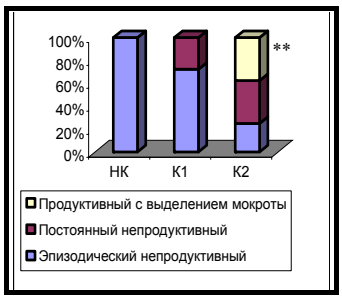


Рис. 1. Структура кашлевого синдрома у больных хроническим бронхитом (%) в зависимости от интенсивности курения

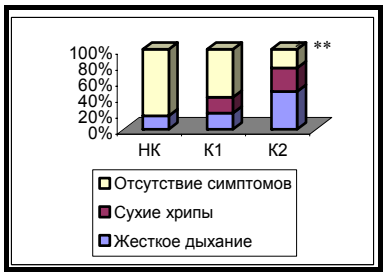


Рис. 2. Структура аускультативного синдрома у больных хроническим бронхитом (%) в зависимости от интенсивности курения. НК – некурящие лица с ХБ; К1, К2 – группа сравнения и основная группа курильщиков с ХБ; * ** - достоверное ($p < 0,05$) отличие от некурящих лиц и курильщиков риск-негативной подгруппы

Анализ анамнеза лиц молодого возраста с экзогенной бронхиальной астмой показал, что курение оказало негативное влияние на клинические проявления и тяжесть уже имевшейся бронхиальной астмы. В группе интенсивно курящих отмечалась не эпизодическая интермитирующая, как у всех некурящих студентов, а легкая персистирующая бронхиальная астма. Поэтому у курящих бронхиальная астма чаще вела к приступообразному кашлю или свистящим хрипам, к ночным проявлениям этого заболевания. Из числа заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с курением, в обследованной нами выборке молодых, отмечалась артериальная гипертония. Относительная частота ее у некурящих лиц в анамнезе составила 0,03 (95%ДИ 0,01–0,05); в подгруппе неинтенсивно курящих медиков – 0,08 (95% ДИ 0,01–0,16), а в подгруппе интенсивно курящих студентов – 0,19 (95% ДИ 0,06 – 0,33) что достоверно выше уровня относительной частоты АГ в контрольной группе некурящих лиц молодого возраста ($p = 0,001$; тест χ^2 с поправкой Йетса). Клиническое течение артериальной гипертонии у будущих врачей было чаще благоприятным, а повышение артериального давления носило эпизодический характер и наблюдалось, в основном, в анамнезе, а не на момент обследования. Корреляционный анализ по Спирмену показал, что относительная частота артериальной гипертонии у будущих врачей определяется курением с учетом его интенсивности ($r=0,21$; $p=0,001$) и отягощенной наследственностью по АГ со стороны матери ($r=0,23$; $p=0,000$).

Полученные данные о негативном влиянии интенсивного курения в сочетании с отягощенной наследственностью по АГ со стороны матери на распространённость этого заболевания в выборке будущих врачей подтверждены итогами множественного нелинейного логистического регрессионного анализа ($p = 0,000$; тест χ^2, метод максимального правдоподобия, вычислительная процедура по квази-Ньютоновскому методу).

Выводы. Курение вызывает появление дисфункций пульмо-кардиальной системы, которые негативно влияют на распространённость хронического бронхита и выраженность его клинических проявлений. В результате в основной группе хронический «бронхит курильщика» наблюдается примерно у 39% (95%ДИ 0,22-0,56) обследованных лиц молодого возраста, в то время как в контрольной группе некурящих – лишь у 5% (95%ДИ 0,02-0,08). Самым распространенным симптомом хронического «бронхита курильщика» является утренний кашель «курильщика», иногда с выделением небольшого количества слизистой мокроты, на который будущие врачи, как правило, не обращают должного внимания. Кашель у определенной части курильщиков сопровождается появлением жесткого дыхания, иногда в сочетании с единичными сухими хрипами. Курение не только вызывает и усиливают кашель, но и приводит к неблагоприятной перестройке его структуры, а возникший под воздействием курения воспалительный процесс в бронхиальном дереве приобретает стойкое хроническое течение. Клинические проявления хронического «бронхита курильщика» в целом скудны и малоинформативны, особенно в группе сравнения. Даже в основной группе сухие хрипы отмечаются не более чем у четверти курящих лиц молодого возраста. Курение, не являясь непосредственной причиной возникновения экзогенной бронхиальной астмы, оказывает негативное влияние на клинические проявления и тяжесть данного заболевания. В частности, у интенсивно курящих медиков чаще отмечается легкая персистирующая, а не интермиттирующая форма бронхиальной астмы, как в группе сравнения. Соответственно чаще в основной группе встречаются как дневные, так и ночные проявления заболевания. Интенсивное табакокурение среди молодых в сочетании с отягощенной наследственностью по артериальной гипертонии у матери способствуют частому возникновению заболевания сердечно-сосудистой системы.

Литература

1.*Гноевых В.В.* Хроническая обструктивная болезнь лёгких..– Ульяновск: УлГУ, 2007.

2.*Сахарова Г.М., Чучалин А.Г.* //Пульмонол.– 2001.– Т.9, №5.– С.168–172.

3.*Уэст Дж.* Физиология дыхания. Основы.– М.– Мир, 1988.

4.*Чучалин А.Г. и др.* //РМЖ..– 2001.– Т.9, №21.– С. 904–911.

5.*De Marco R.et al.*//Thorax.– 2004.– 59(2).– P. 120–125.

6.*Jindal S.K., Gupta D.*//Indian J. Med. Res.– 2004.– Vol. 120(5).– P. 443–453.

7.*Mihaltan F., Munteanu I.* //ERS Learning Resources: Smokingcessation,Bucharest.–2004.–http://www.ersnet. org/ers/ lr/browse / default.aspx?id=1848.

8.*Osinubi O.Y.O., Slade J.*//Occupational Medicine: State of the Art Reviews.– 2002.– T.17.– P.137–158.

9.*Piipari R. et al.*//Eur. Respir. J.– 2004.– 24(5).– P.734–739.

10.*Siroux V. et al.*//Eur. Respir. J.– 2000.– 15.– P. 470–477.

11.*Spaggiari E. et al.* //Radiol. Med. (Torino).– 2005.– №1–2.– P. 27–39.

12.*The ASPECT* Consortium. Tobacco or Health in the European Union. Past, present and future. Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities.– 2004.

13.*Thomson N. et al.*//Clin. Exp. Allergy.– 2003.– 33.– P. 1471.

14.*Thomson N.C. et al.*// Eur. Respir. J.– 2004.– 24(5).– P. 822.

15.*Wahlgren D.et al.*//Curr Opin Pulm Med.– 2000.– 6.– P.31.

УДК 618.38-002; 616-007.92

ДИАГНОСТИКА ОМФАЛИТОВ У НОВОРОЖДЁННЫХ, ПРОТЕКАЮЩИХ С УЧАСТИЕМ АНАЭРОБНОЙ МИКРОФЛОРЫ

С.С. ГЕРАСИМЕНКО, Р.Р. ШИЛЯЕВ, Э.С.АКАЙЗИН*

Пупочная ранка – зона, интимно связанная с системой кровоснабжения и являющаяся «входными воротами» инфекции при сепсисе. Омфалит – бактериальное воспаление дна пупочной ранки, пупочного кольца, подкожно-жировой клетчатки вокруг пупочного кольца, пупочных сосудов. Возбудителями гнойно-воспалительного заболевания (ГВЗ) пупочной ранки являются грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, чаще других выделяются: S. aureus et epidermidis, E. Coli. Однако установлено, что в 46-80% случаях в возникновении ГВЗ участвуют ассоциации микроорганизмов, с ведущей ролью одного из них. Патогенные аэробы вызывают ГВЗ и разрушают ткани, понижают окислительно-восстановительный потенциал, и тем самым создают благоприятные условия для анаэробной флоры. Вместе с тем остаётся открытым вопрос об участии анаэробов в развитии ГВЗ пупочной ранки.

* Ивановская ГМА. г.Иваново, пр. Ф.Энгельса, д. 8. т. (4932) 301766

Обследовано 47 доношенных новорождённых с гнойным омфалитом в возрасте 5-14 дней жизни. Диагноз был установлен на основании клинических данных, по мнению неонатологов, 35 детей нуждались в антибактериальной терапии. В общих анализах крови у этих детей определялся лейкоцитоз 12,6–18,2 Т/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ >12 мм/час. Воспользовались микроскопией мазков из гнойного очага и бактериологическим методом. В день установления диагноза проводили забор крови, и исследовали её на содержание летучих жирных кислот (ЛЖК) методом газовой хроматографии (ГХ). По уровню ЛЖК дети распределены на 2 группы: 1-я – с низким содержанием ЛЖК, 2-я – с высоким. 3-я группа была контрольная – новорождённые без гнойно-воспалительных заболеваний. У новорождённых из 1-й группы (21 ребёнок) с явлениями омфалита при микроскопии определялись грамположительные кокки, грамположительные и грамотрицательные палочки. Их концентрация в исследуемом материале – 10^5-10^6 микробных клеток в 1 мл. При микробиологическом исследовании высевались: золотистый стафилококк, реже – стрептококк, энтеробактерии и не были выделены анаэробы. 1-й группе детей были назначены антибиотики, действующие на аэробы и факультативные анаэробы (цефалоспорины, аминогликозиды или их сочетание). Однако, несмотря на антибиотикотерапию, у двух детей на 4–5 сутки продолжались гнойные выделения из пупочной ранки, отмечались симптомы интоксикации, лейкоцитоз в крови, а при повторном исследовании крови на ЛЖК определялись высокие титры пропионовой кислоты (С3) и масляной кислоты (С4). Этим детям из 1-й группы был назначен метронидазол, и на 4 сутки отмечена эпителизация пупочной ранки. У них произошла смена «лидера» на анаэробную микрофлору, что потребовало особого лечения.

Вторую группу составили 14 новорождённых (29%), у которых обнаружен высокий уровень пропионовой и масляной кислот. В результате обследования крови на ЛЖК были выявлены концентрации пропионовой кислоты в пределах 0,069–0,19 ммоль/л, а масляной – 0,056–0,18 ммоль/л. При микроскопии были выявлены грамположительные кокки и грамотрицательные палочки. Характерной особенностью гнойных очагов у 2-й группы больных явилось их полимикробность. При бактериологическом исследовании выделены Bacteroides fragilis, Peptostreptoccus, и в малых разведениях – единичные колонии золотистого стафилококка и синегнойной палочки, протея. Десять человек из 2-й группы получали антибактериальные препараты, действующие на анаэробы, а именно: метронидазол, цефокситин и комбинированные пенициллины, в частности амоксиклав, действие которых направлено на аэробы и анаэробы. Клинически на 4-5 сутки на фоне лечения антибиотиками отмечалась эпителизация пупочной ранки, улучшение общего состояния, в эти же сроки при повторном заборе крови на ЛЖК определялись низкие титры, произошла нормализация лейкоцитарной формулы, снижение СОЭ. Однако 4-м новорождённым из 2-й группы, несмотря на высокий уровень пропионовой и масляной кислот, были назначены антибактериальные препараты, действующие на аэробы и факультативные анаэробы. На 4-й день от начала лечения у детей сохранялись интоксикация, субфебрильная температура, гнойные выделения из пупочной ранки, лейкоцитоз и ускоренное СОЭ. При повторном анализе крови на содержание ЛЖК выявлен высокий уровень пропионовой и масляной кислот. Новорождённым назначен анаэроцеф (цефокситин) и на 2-е сутки из пупочной ранки отделяемого не было, дети начали хорошо сосать, а на 4-й день уменьшился лейкоцитоз и нейтрофилёз.

При анализе полученных результатов обнаружено, что при концентрации пропионовой кислоты >0,069 ммоль/л, а масляной >0,056 ммоль/л, при микробиологическом исследовании выделенные анаэробы определяются в больших разведениях, при концентрации пропионовой и масляной кислот ниже указанных цифр при микробиологическом исследовании обнаруживаются в больших разведениях факультативные анаэробы ($p<0,001$). Метод ГХ является объективным, информативным и отражает реальное участие анаэробов в развитии омфалита у новорождённых. Применение данного метода при ГВЗ пупочной ранки позволяет в оптимальные сроки назначить этиотропное лечение, препятствующее генерализации гнойного процесса. Сокращается время пребывания больного в стационаре, повышается эффективность лечения, и снижаются экономические затраты.

При ГВЗ пупочной ранки наряду с клиническим обследованием больного необходимо проводить исследование крови на ЛЖК и при С3≥0,069ммоль/л и С4≥0,056 ммоль/л назначать антибиотики, действующих на анаэробы.

УДК 616.321:616.992.282]-085:611.42-097

ВЛИЯНИЕ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ОРОФАРИНГЕАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

О.В.АНДАМОВА, М.А.РЫМША, А.Б.КИСЕЛЕВ, Ю.В.НАЧАРОВ*

Исследовались особенности цитокинового статуса у больных орофарингеальным кандидозом на фоне традиционных схем антимикотической терапии и лимфотропной терапии. В рамках работы проводилось определение концентрации интерлейкинов-1β, ФНО-α, 4, 8 и ИНФ-γ в сыворотке крови.

В связи с ростом заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями и нейтропениями, возрос интерес к поражениям различных органов и тканей организма человека патогенными и условно–патогенными грибковыми инфекциями [3]. Этот интерес стимулирует изучение микробиологических свойств грибов, макробиологических реакций на грибковую инвазию, создание новых методов диагностики микозов, а также усовершенствование схем и форм применения имеющихся и поиск новых антимикотических лекарственных препаратов [2]. Наиболее частыми возбудителями грибковых инфекций являются грибы рода Candida, стоящие обособлено в классификации микозов, так как способны вызывать широкий диапазон инфекций: от довольно «безобидных» заболеваний кожи и слизистых оболочек до инвазивных процессов, которые могут поражать практически любой орган, нередко создавая при этом угрозу для жизни больных [1]. Такой широкий спектр поражений кандидозом требует пристального внимания и всестороннего изучения, наличия и создания соответствующего набора лабораторно–диагностических методов для подтверждения диагноза и определения подходов и схем лечения инфекции, а также разработки стандартизированной тактики терапии [4].

По данным ВОЗ, пятая часть населения Земли страдает или хотя бы раз перенесла различные формы кандидоза. Рост заболеваемости связан в первую очередь с тем, что эта инфекция является оппортунистической, более половины населения Земли является носителем грибов этого рода, т.е. в большинстве случаев это эндогенная инфекция, что обусловливает отличие кандидоза от других оппортунистических микозов. Кандидоинфекция поражает организм человека, ослабленный воздействием неблагоприятных факторов, изменяющейся экологией окружающей среды, использованием химических средств в быту и на производстве, применением различных медикаментозных средств, особенно антибиотиков и иммунодепрессантов [5]. Рост числа инвазивных методов лечения и обследования с длительным пребыванием различных инородных предметов в кровяном русле привел к тому, что за прошедшие два десятилетия грибы рода *Candida* из редко встречающихся патогенов стали одним из основных оппортунистических микроорганизмов, вызывающих внутрибольничные инфекции. Фактически грибы *Candida* находятся на четвертом месте по частоте среди выделяемых из крови микроорганизмов и на первом – по смертности от внутрибольничных септических состояний в США [6].

К настоящему времени изучено влияние многих цитокинов на резистентность к *Candida*, установлена протективная роль провоспалительных цитокинов.

Цель – оценка цитокинового статуса больных орофарингеальным кандидозом и на фоне лимфотропной терапии.

Материал и методы исследования. В течение четырех лет нами обследовано и пролечено 86 больных с орофарингеальным кандидозом в возрасте от 18 до 65 лет. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, объективных и клинических исследований. Всем больным проводилась микроскопия нативного препарата (соскоб со слизистой глотки), окрашенному по Романовскому – Гимзе, бактериологический посев на плотные и жидкие питательные среды, ПЦР – полимеразная цепная реакция

* Новосибирский ГМУ

(наличие инфекционного агента). Для лечения первой группы больных (42 чел.) использовалась стандартная противогрибковая терапия (СТ): которая заключалась в назначении антифунгальных препаратов (флуконазолы) per os, восстановлении нарушения микробиоциноза кишечника (ацилол, бактисубтил, линекс), коррекции нарушений интерферонового статуса (виферон). Суточная доза флуконазола (Дифлюкана, Микофлюкана) зависела от характера и тяжести микотической инфекции. Лечение шло до достижения клинико–лабораторной ремиссии. При орофарингеальной форме кандидоза флуконазолы назначали взрослым по 50–100 мг 1 раз в сутки ежедневно, причем в первый день применяли удвоенную дозу, курс составлял 7–14 дней.

Таблица 1

Концентрация ИЛ-1β (пг/мл) в сыворотке крови

Этапы исследования	Методы лечения	
	СТ	ЛТТ
Контроль	59,7±9,1	
При постановке диагноза	37,6 ±2,45[1]	
После проведения лечения	38,4 ±3,07[1]	72,8 ±5,43[1,2,3]
Через 3 месяца после лечения	42,3 ±3,24[1]	74,5 ±5,29[1,2,3]
Через 6 месяцев после лечения	40,7 ±3,09[1]	71,6 ±6,06[1,2,3]

Здесь и далее: 1 – обозначены значения, достоверно отличающиеся от контроля (доноры); 2 – обозначены значения, достоверно отличающиеся от исходного значения; 3 – обозначены значения, достоверно отличающиеся от значений, определенных в группе СТ.

Во второй группе (44 чел.) введение антимикотиков осуществлялось лимфотропныи введение смеси лекарственных препаратов для крылонебной блокады (КНБ), которые готовили ex tempore. Используемые для КНБ лекарственные препараты не вступают в химическое взаимодействие. Допустимо хранение лекарственной смеси в шприце в течение 12 часов в холодильнике при температуре + 4 ºС. В состав комплексной лекарственной смеси для КНБ входили препараты: лидокаин 100 мг; лидаза 32 ЕД; даларгин 1 мг; флуконазолы (Дифлюкан, Микофлюкан). Противопоказаниями для проведения КНБ считали: непереносимость какого-либо препарата, входящего в состав лекарственной смеси (при этом допустимо замещение его другим препаратом, принадлежащим к этой же группе) и местные гнойные процессы в области выполнения блокад. КНБ выполняли в условиях процедурного кабинета. Перед процедурой больному измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания. Определение уровня интерлейкинов-1β, ФНО-α, 4, 8 и ИНФ-γ в сыворотке крови выполнялось на тест-системах ProCon IL1-beta, ProCon TNF-alpha, ProCon IL4, ProCon IL8, ProCon IF-gamma производства ООО «Протеиновый контур» С-Петербург по инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 340 в при длине волны 450 нм. Результаты исследования статистически обработаны по t-критерию Стьюдента. Достоверными считались результаты при P<0,05.

Результаты. Исходная концентрация ИЛ-1β в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом при постановке диагноза была достоверно на 37% ниже контроля (табл. 1).

После проведения лечения концентрация ИЛ-1β в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом отличалась в зависимости от схемы лечения. При использовании СТ концентрация ИЛ-1β в сыворотке крови была на 36% ниже контроля. При использовании лимфотропной терапии (ЛТТ) концентрация ИЛ-1β в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом была на 22% выше контроля.

Через 3 месяца после СТ отмечалось повышение концентрации ИЛ-1β в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом. Этот показатель стал на 29% ниже контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, также отмечено повышение концентрации ИЛ-1β в сыворотке крови. Этот показатель был на 25% выше контроля, в 1,98 раза выше значений, полученных при постановке диагноза и в 1,76 раза выше значений в группе СТ (P<0,05). Через 6 месяцев после СТ концентрация ИЛ-1β в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом незначительно снизилась по сравнению с предыдущим периодом исследования, оставаясь на 32% ниже контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, через 6 месяцев после лечения отмечали понижение концентрации ИЛ-1β в сыворотке крови на 20% по отношению к контролю, в 1,9 раза по сравнению с исходными значениями и в 1,76 раза по отношению к группе СТ. Исходное содержание ФНО-α в сыворотке крови при постановке диагноза достоверно на 19% выше контроля (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация ФНО-α (пг/мл) в сыворотке крови

Этапы исследования	Методы лечения	
	СТ	ЛТТ
Контроль	23,3 ± 2,11	
При постановке диагноза	27,8 ± 1,93	
После проведения лечения	32,1 ± 2,55[1]	44,7 ± 3,31[1,2,3]
Через 3 месяца после лечения	30,7 ± 2,37[1]	41,2 ± 3,26[1,2,3]
Через 6 месяцев после лечения	29,9 ± 2,13[1]	42,0 ± 3,11[1,2,3]

После проведения лечения концентрация ФНО-α в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом отличалась в зависимости от схемы лечения. При использовании СТ концентрация ФНО-α в сыворотке крови была на 38% выше контроля. При использовании ЛТТ концентрация ФНО-α в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом была на 90% выше контроля, на 61% выше значений, полученных при постановке диагноза, и на 39% выше значений в группе СТ. Через 3 месяца после СТ отмечалось понижение концентрации ФНО-α в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом и стало на 32% ниже контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, также отмечено понижение концентрации ФНО-α в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом. Данный показатель был на 77% выше контроля, на 48% выше значений, полученных при постановке диагноза и на 34% выше значений в группе СТ (P<0,05). Через 6 месяцев после лечения концентрация ФНО-α в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом после СТ незначительно понизилась, оставаясь на 28% выше контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, в этот период исследования отмечалось незначительное повышение концентрации ФНО-α в сыворотке крови на 80% по отношению к контролю, на 51% по сравнению с исходными значениями и на 41% по отношению к значениями в группе СТ. Исходная концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом при постановке диагноза была достоверно на 74% выше контроля (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация ИЛ-4 (пг/мл) в сыворотке крови

Этапы исследования	Методы лечения	
	СТ	ЛТТ
Контроль	30,1±3,52	
При постановке диагноза	52,4 ± 3,59[1]	
После проведения лечения	47,5 ± 3,64[1]	38,8 ± 2,89[1,2,3]
Через 3 месяца после лечения	43,0 ± 3,71[1,2]	34,2 ± 2,71[2,3]
Через 6 месяцев после лечения	43,2 ± 3,32[1,2]	39,1 ± 2,44[1,2]

После проведения лечения концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом отличалась в зависимости от схемы лечения. При использовании СТ концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови была на 58% выше контроля. При использовании ЛТТ концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом была на 29% выше контроля, на 26% ниже значений, полученных при постановке диагноза, и на 18% ниже значений в группе СТ. Через 3 месяца после СТ отмечалось понижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом. Данный показатель стал на 43% ниже контроля и на 18% ниже значений, полученных при постановке диагноза. У пациентов, использующих ЛТТ, также отмечено понижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови. Этот показатель был на 35% ниже значений, полученных при постановке диагноза и на 21% ниже значений в группе СТ (P<0,05). Через 6 месяцев после СТ концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом практически не изменилась по сравнению с предыдущим периодом исследования, оставаясь на 43,5% выше контроля и на 18% ниже значений, полученных при постановке диагноза. У пациентов, использующих ЛТТ, через 6 месяцев после лечения отмечалось повышение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови на 30% по отношению к контролю и на 25% по сравнению с исходными значениями. Исходная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом при постановке диагноза была достоверно на 26% ниже контроля (табл. 4). После проведения лечения концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом

отличалась в зависимости от схемы лечения. При использовании СТ концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови была на 40% выше контроля. При использовании ЛТТ концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом была на 44% выше контроля, на 95% выше значений, полученных при постановке диагноза, и на 39% выше значений в группе СТ.

Таблица 4

Концентрация ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови

Этапы исследования	Методы лечения	
	СТ	ЛТТ
Контроль	27,5 ± 2,19	
При постановке диагноза	20,3 ± 1,82[1]	
После проведения лечения	28,5 ± 2,03[2]	39,6 ± 2,76[1,2,3]
Через 3 месяца после лечения	27,9 ± 2,26[2]	40,1 ± 3,11[1,2,3]
Через 6 месяцев после лечения	27,3 ± 2,08[2]	39,8 ± 2,64[1,2,3]

Через 3 месяца после СТ отмечалось незначительное понижение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом. Данный показатель стал на 37% ниже контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, было отмечено повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови. Этот показатель был на 46% выше контроля, на 98% выше значений, полученных при постановке диагноза и на 44% выше значений в группе СТ (P<0,05). Через 6 месяцев после СТ концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом почти не изменилась по сравнению с предыдущим периодом исследования, оставаясь на 34% выше значений, полученных при постановке диагноза. У пациентов, использующих ЛТТ, через 6 месяцев после лечения отмечалось повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови на 45% по отношению к контролю, на 96% по сравнению с исходными значениями и на 46% по отношению к показателям группы СТ. Исходное содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом при постановке диагноза достоверно на 38% ниже контроля (табл. 5).

Таблица 5

Концентрация ИЛ-8 (пг/мл) в сыворотке крови

Этапы исследования	Методы лечения	
	СТ	ЛТТ
Контроль	19,9 ± 0,74	
При постановке диагноза	12,3 ± 0,70[1]	
После проведения лечения	18,2 ± 1,07[2]	29,9 ± 1,88[1,2,3]
Через 3 месяца после лечения	17,6 ± 1,40[2]	30,4 ± 2,24[1,2,3]
Через 6 месяцев после лечения	17,3 ± 1,01[2]	29,1 ± 1,78[1,2,3]

После проведения лечения концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом отличалась в зависимости от схемы лечения. При использовании СТ концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови была на 48% выше контроля. При использовании ЛТТ концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом была на 50% выше контроля, в 2,4 раза выше значений, полученных при постановке диагноза, и в 1,6 раза выше значений в группе СТ. Через 3 месяца после СТ отмечалось понижение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом. Данный показатель стал на 43% ниже контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, отмечено повышение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови. Этот показатель был на 53% выше контроля, в 2,5 раза выше значений, полученных при постановке диагноза и в 1,7 раза выше значений в группе СТ (P<0,05). Через 6 месяцев после СТ концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом практически не изменилась по сравнению с предыдущим периодом исследования, оставаясь на 41% выше контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, через 6 месяцев после лечения концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови была на 46% выше контроля, в 2,4 раза выше исходных значений и в 1,7 раза выше значений в группе СТ. Исходная концентрация интерферона-γ (ИФН-γ) в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом при постановке диагноза достоверно на 39% выше контроля (табл. 6).

После проведения лечения концентрация интерферон-γ в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом отличалась в зависимости от схемы лечения. При использовании СТ концентрация интерферон-γ в сыворотке крови была на 46% выше контроля. При использовании ЛТТ концентрация ИФН-γ в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом была в 2 раза выше контроля, на 48% выше значений, полученных при постановке диагноза, и на 41% выше значений в группе СТ. Через 3 месяца после СТ отмечалось незначительное понижение концентрации ИФН-γ в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом. Данный показатель стал на 40% выше контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, было отмечено повышение концентрации ИФН-γ в сыворотке крови. Этот показатель был в 2,1 раза выше контроля, на 52% выше значений, полученных при постановке диагноза и на 51,5% выше значений в группе СТ (P<0,05). Через 6 месяцев после СТ концентрация ИФН-γ в сыворотке крови у больных орофарингеальным кандидозом незначительно повысилась по сравнению с предыдущим периодом исследования, оставаясь на 41% выше контроля. У пациентов, использующих ЛТТ, через 6 месяцев после лечения отмечалось повышение концентрации интерферон-γ в сыворотке крови в 2 раза по отношению к контролю, на 45% по сравнению с исходными значениями и на 44% по отношению к показателям группы СТ.

Таблица 6

Концентрация интерферон-γ (пг/мл) в сыворотке крови

Этапы исследования	Методы лечения	
	СТ	ЛТТ
Контроль	28,5 ± 4,94	
При постановке диагноза	39,7 ± 3,14[1]	
После проведения лечения	41,5 ± 3,37[1]	58,6 ± 4,20[1,2,3]
Через 3 месяца после лечения	39,8 ± 3,61[1]	60,3 ± 4,89[1,2,3]
Через 6 месяцев после лечения	40,2 ± 3,13[1]	57,7 ± 4,73[1,2,3]

Изучается проблема модуляции иммунного ответа, вызванной C. Albicans. Были высказаны предположения о возможной индукции клеток-супрессоров с помощью антигенов C. albicans. В качестве клеток-супрессоров предлагались CD8+ лимфоциты супрессоры или CD4+Th2 клетки, подавляющие активность фагоцитоза с помощью ИЛ-4 и ИЛ-10 [8]. Достоверных доказательств активной кандидной иммуносупрессии, т.е. направленного изменения иммунного ответа в пользу гриба за счет его антигенов в настоящее время нет. Недавние исследования показали, что в ходе регуляции иммунного ответа макрофаги выделяют ИЛ-12 в течение определенного ограниченного периода времени. В последующем активность ИЛ-12 и опосредованных им ИНФ-γ-зависимых реакций снижается, оставляя место ИЛ-4 и ИЛ-10, подавляющим клеточный иммунитет [9]. Значительно более низкие уровни ИЛ-4 в сыворотке крови у больных после проведения ЛТТ приводили к снятию его ингибирующего действия в отношении продукции ИЛ-1β и ИФН-γ, концентрации которых существенно повышались после проведенного лечения, что могло привести к стимуляции клеточного звена иммунной системы [12]. У ряда больных кандидозом, вызванным C. Albicans, депрессия клеточного иммунитета обусловливается наличием возбудителя в организме, элиминация же грибка приводит к восстановлению гиперчувствительности замедленного типа к специфическому и неспецифическим (эритроцитам барана, туберкулину и пр.) антигенам [10]. Свойством подавлять клеточную реакцию обладают живые, но не убитые клетки C. *Albicans*. Белок p43 гриба C. Albicans обладает способностью стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [14].

Особую значимость придают цитокинам, влияющим на функциюпалочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ) как на одну из главных линий защиты от *Candida.* Нейтрализация фактора некроза опухоли ФНО-α анти-ФНО-α антителами способствует бурному развитию диссеминированного кандидоза и значительно усугубляет течение системной кандидоинфекции [7, 11]. ИФН-γ является наиболее сильным стимулятором эффекторных функций макрофагов (микробоцидной активности, продукции цитокинов), повышает экспрессию MHC1 и MHCII, а также молекул адгезии на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость эндотелия. Он ограничивает размножение гриба на ранних стадиях кандидоинфекции, стимулирует иммунный ответ. У больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек часто имеет место снижение синтеза ИФН-γ [13]. В нашем исследовании это не наблюдалось, однако на фоне ЛТТ уровни ФНО-α и ИФН-γ в сыворотке крови повышались в большей степени, чем у пациентов получавших СТ. О значимости ИЛ-8 в регуляции функции ПЯЛ свидетельствует высокая плотность рецепторов на клетках (60000 на одном нейтрофиле) для этого цитокина. ЛТТ сущест-

венно повышала концентрацию данного цитокина, что способствовало повышению фагоцитарной активности макрофагов.

Заключение. Под влиянием ЛТТ по сравнению со стандартной происходило более выраженное повышение содержание провоспалительных цитокинов, которые участвуют в регуляции и активации клеточного звена иммунной системы, а также цитокинов, активирующих как макрофагальную систему, так и полиморфноядерные лейкоциты. Параллельно с этим отмечалась нормализация противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4, способного ингибировать реакцию гиперчувствительности замедленного типа, являющуюся одной из основных в противогрибковой защите.

Литература

1.*Белобородов В.Б.и др.*// Consil medic.– 2003.– №3.– С.3–7.

2.*Митрофанов В.* // Пробл. мед. микол.– 2001.– Т.3, № 2.– С.6–14.

3.*Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Кандидоз.– М.: Триада–Х, 2000.– 472 с.

4.*Сергеев А.Ю., Бурова С.А.* // Антибиотики и химиотерапия.– 2000 – № 12.– С.30–31.

5.*Шабашова Н.В*. // Проб. мед. микол.– 1999.– №1.– Р.18.

6.*Bouqnoux M. et al*.// Infect Genet Evol.– 2004.– № 3.– P.243

7.*Brieland J. et al*. // Infect. Immun.– 2001.– № 8.– P.5046.

8.*Hisatsune T. et al.* // Cell Immunol.– 1994.– Vol.154.– P.181.

9.*Jones P.* // Abstracts of the 13th ISHAM Congress.– Parma, Italy, 1997.– P.297.

10.*KirkpatricC.H.*// J Am Acad Dermatil.– 1994.–№31.– P.514.

11.*KullbergB.J. et al.* // FEMS Immunol. Med. Microbiol.– 1999.– Vol.26.– № 3–4.– P.299–307.

12.*Mencacci A. et al.* // J. Infect. Dis.– 2000.– №2.– P.686–694.

13.*Moraes-Vasconcelos D. et al.* // Clin. Exp. Immunol.– 2001.– Vol.123.– №2.– P.247–253.

14. *Tavares D. et al.* // J Infect Dis.– 2000.– №1.– P. 266–276.

LYMPHOTROPIC THERAPY INFLUENCE ON CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS

O.V.ANDAMOVA, M.A.RYMSHA, A.B.KISELEV, YU.V.NACHAROV

Summary

At the use of lymphotropic therapy in comparison with standart therapy th decreasind of anti-inflammatory cytokines content is determined. This processes contribute to regulation and activization of cellular immune system and macrophageal system, polymorphic leucocytes.

Key words: candidiasis, cytokines, lymphotropic therapy

УДК 616.71-018.3-002

РОЛЬ КОРОТКИХ СУСТАВНЫХ ОТРОСТКОВ ПОЗВОНКОВ В ПРОИСХОЖДЕНИИ ПОЯСНИЧНОЙ БОЛИ

И.А. ТОРЧИНОВ*

Главной причиной поясничной боли у 90-95% больных является остеохондроз позвоночника [1]. Несмотря на интенсивное изучение с участием представителей различных медицинских специальностей, в проблеме остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений остается много нерешенных вопросов. А это связано с неопределенностью причин, вызывающих дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, такие как остеохондроз.

Предлагается много теорий возникновения этого заболевания. Однако ни одна из них не является бесспорной. Механическая теория является более убедительной и объясняет развитие остеохондроза микротравматизацией позвоночника и принимается многими исследователями. Следующая инволюционная теория связывает возникновение остеохондроза со старением позвоночника, в первую очередь межпозвонкового диска. Сосудистая – объясняет причину остеохондроза анатомическими особенностями кровоснабжения позвоночника. Аутоимунная теория выходит на первые позиции в объяснении возникновения дегенеративных изменений в позвоночнике. Актуальной является и экстеро-проприо-интероцептивная концепция формирования остеохондроза. Способствуют развитию остеохондроза и аномалии позвоночника. Инфекционная, ревматическая, обменная, эндокринная и др. теории развития дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике уходят на второй план [2]. Остеохондроз является полиэтиологическим заболеванием.

Материал и методы. В клинической больнице Северо-Осетинской ГМА обследованы 122 человека основной группы, состоящей из учащихся, работающих и временно неработающих. Их средний возраст составил 44 года (16–60 лет). Мужчин было 64 человека (52,46%), женщин – 58 (47,54%). При обследовании применялись стандартные неврологические и ортопедические методики, включая курвиметрию. Для выяснения состояния позвоночника использовали рентгенографию поясничного отдела в двух проекциях: прямой и боковой. Магнитно-резонансной томографией выявляли дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике. Зависимость выраженности поясничной боли от величины суставных отростков измеряли методом корреляционной связи. На модели двигательного сегмента определяли экскурсию суставных отростков поясничных позвонков. 60 практически здоровых людей обследованы для определения средних размеров суставных отростков поясничных позвонков.

Результаты. Исследования выявили, что 67,9% лиц основной группы жаловались на разной степени выраженности поясничную боль. При изучении спондилограмм у 38 (31,1%) лиц этой группы обнаружены короткие суставные отростки межпозвонковых суставов поясничных позвонков. Эти отростки проецируются в пределах межпозвонкового пространства (рис.).

Рис. Рентгенограмма поясничного отдела с чрезмерно короткими суставными отростками позвонков

У 60 здоровых людей суставные отростки поясничных позвонков оказались в пределах от контуров до границы нижней и средней трети смежных позвонков. Их назвали оптимальными или средними по величине. Такие отростки среди лиц основной группы выявлены у 54 человек (44,3%). Поясничная боль при коротких суставных отростках отмечалась у 36 (96,0±4,2%), при средних у 27 (50,0±6,36%) человек, при $p < 0,001$. Зависимость выраженности позвоночной боли от величины суставных отростков измерили методом корреляционной связи, степень ее выраженности оценивали по классификации 10 МКБ в баллах. Размеры коротких отростков по отношению к средним величинам отражались в процентах. Показатели коэффициента корреляции (r) между степенью выраженности поясничной боли и величиной изменений суставных отростков показали, что отклонение размеров чрезмерно коротких суставных отростков от средних величин на 10% обусловливает слабую их связь со степенью выраженности поясничной боли (r=0,1). Отклонение более чем на 30% обеспечивает сильную (r=0,98) связь величины изменения отростков со степенью выраженности поясничной боли. Чем короче суставные отростки, тем значительнее их связь с поясничной болью.

Рентгенологические признаки остеохондроза пояснично-крестцового отдела характеризовались деформациями позвоночника и тел позвонков, субхондральным склерозом, псевдоспондилолистезом в различные стороны, изменением подвижности в пораженном двигательном сегменте, остеофитами, грыжей Шморля и др. При коротких суставных отростках они отмечались у 20 из 24 человек (83,3±2,3%), а при средних отростках у 27 из 54 человек (50, 0±6,3%). С помощью построенной нами модели двигательного сегмента с межпозвонковым диском и всеми связками из эластичного материала, суставные отростки которой были окантованы металлической проволокой, по боковым рентгенограммам изучили экскурсию таких отростков во время мак-

* Каф.неврологии и нейрохирургии. Северо-Осетинская ГМА

симального сгибания и разгибания позвоночника. Экскурсия укороченных суставных отростков при максимальном сгибании туловища благоприятствует вывиху или подвывиху, т.к. они могут выйти за пределы сочленовных поверхностей. При возвращении в исходное положение возникает ситуация ущемления складок суставной капсулы межпозвонковых суставов. Этим неблагоприятным топографическим соотношениям между элементами межпозвонковых суставов, возникающим в динамике способствуют их анатомические особенности: малая площадь суставных фасеток – всего ⅓ суставных отростков, наличие запасного пространства между обхватывающей (верхней) и обхватываемой (нижней) поверхностями артикулирующих пар, отрицательное давление в суставной полости.

Биомеханика, возникающая при коротких суставных отростках, ведет к хронической травматизации тканей позвоночного двигательного сегмента, вызывая поясничную боль и включая звенья патогенеза остеохондроза позвоночника в виде дисгемических нарушений, отека, биохимических и аутоиммунных изменений, раздражения вегетативного нерва Люшка, функциональных расстройств в мышечном корсете, вызывая гипертрофию суставной капсулы, т.е. дегенеративно-дистрофический процесс [3, 4].

Заключение. Среди всех суставных отростков пояснично-крестцовых позвонков по размерам важно выделить средние и чрезмерно короткие. Верхушки средних суставных отростков находятся в пределах от замыкающих контуров до границы нижней и средней трети смежных позвонков. Верхушки коротких суставных отростков проецируются в пределах межпозвонкового пространства. Чрезмерно короткие суставные отростки при движении пояснично-крестцового отдела позвоночника способствуют раннему развитию остеохондроза. Исходя из представления о роли размера суставных отростков позвонков в происхождении поясничных болей, которые изменяют качество жизни человека, нужны новые подходы к диагностике и лечению этих болей.

Литература

1. *Шостак Н.А. и др.* // Тер. архив.– 2000.– №10.– С.57.
2. *Веселовский В.П.* Патогенез остеохондроза позвоночника.– Л: ГИУВ.– 1984.
3. *Торчинов И.А., Торчинова З.А.* // Психоневрология – наука и практика. – Владикавказ, 2001.– С. 60–62.
4. *Шмырев В.И., Халецкая В.А.* // Кремлевская медицина.– 2002.– № 3.– С. 91–96.

УДК 6I6.7I-018.3-002

ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА СУСТАВНЫХ ОТРОСТКОВ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПОЯСНИЧНОЙ БОЛЬЮ

И.А. ТОРЧИНОВ*

Введение. В происхождении поясничных болей, кроме дегенеративно-дистрофических изменений, значительную роль играют чрезмерно короткие и чрезмерно длинные суставные отростки поясничных позвонков. Во время сгибания и разгибания туловища, травмируя суставную капсулу, они вызывают поясничную боль. А также отек, гиперемию, венозный стаз, и аутоиммунную реакцию, которые являются патогенетическими факторами остеохондроза позвоночника [1]. Провоспалительные цитокины, являясь показателем активности клеточного иммунитета, обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа. К ним относится фактор некроза опухоли (ФНО-α), который вырабатывается Т-лимфоцитами и участвует в иммунных и воспалительных реакциях. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Интерлейкин-1 способствует пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, оказывает провоспалительное и пирогенное действие. ИЛ-2 вырабатывается Т-лимфоцитами, участвует в иммунных и воспалительных реакциях, является показателем интенсивности иммунного ответа [2]. Изменение их количества в сыворотке крови человека говорит об иммунопатологических процессах [2].

* Каф.неврологии и нейрохирургии. Северо-Осетинская ГМА

Цель работы – исследование показателей цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови у больных с поясничной болью, определение зависимости величин их показателей от размера суставных отростков поясничных позвонков, изучение изменений уровня цитокинов для оценки эффективности лечения.

Материалы и методы. Иммунологическое обследование прошли 70 человек. 60 из них представляли три основные группы по 20 больных с упорными поясничными болями. В каждую группу входили по 10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 года до 60 лет. В 1-й группе находились лица, на рентгенограммах у которых выявлены чрезмерно короткие суставные отростки поясничных позвонков формирующие межпозвонковые суставы. 2-ю группу составили больные с чрезмерно длинными суставными отростками. В 3-ю группу входили больные со средними размерами суставных отростков поясничных позвонков. Остальные 10 человек представляли контрольную группу из 5 мужчин и 5 женщин в возрасте 21–60 лет. Забор крови для определения концентрации цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 осуществлялся утром с 8^{30} до 9^{00} натощак. Первый этап исследований у больных основных групп проводился в начале лечения. Второй – через 21 день в конце лечения. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа. При этом использовался иммуноферментный анализатор, люминисцентный микроскоп и стандартные наборы моноклональных антител для определения параметров иммунограмм.

Результаты. Для выяснения особенности изменения цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 у лиц с поясничной болью при коротких суставных отростках поясничных позвонков были исследованы больные первой группы ещё до начала лечения. После чего назначался комплекс терапии. Для сравнения было проведено иммунологическое обследование 10 практически здоровых людей контрольной группы. Исследование у них осуществлялось в таких же условиях, как у лиц основной группы. Сопоставив иммунологические показатели у больных с короткими суставными отростками позвонков и показатели здоровых людей контрольной группы (таблица 1) выявили, что у больных с короткими суставными отростками ФНО-α повышается (7,0±0,4 пг/мл) по сравнению с контрольной труппой (3,6±0,6 пг/мл), ИЛ-I также повышается (139,86±14,5 пкг/мл) по сравнению с контрольной группой (53,2±8,2 пкг/ мл), а ИЛ-2 снижается (162,4±34,5 пкг/мл) по сравнению с контрольной группой (319,2±41,03 пкг/мл), при $P < 0,001$ в каждом сравнении. Такое изменение цитокинов у больных с короткими суставными отростками позвонков свидетельствует о включении иммунных факторов поддерживающих воспаление и способствующих

Таблица 1

Содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови у больных с короткими, длинными и средними суставными отростками

Размеры отростков	ФНО-а (пг/мл)	ИЛ-1 (пкг/мл)	ИЛ-2 (пкг/мл)
Короткие	7,0±0,4	139,86±14,5	162,4±34,5
Длинные	5,9±0,4	I28,46±I0,I2	I92,2I±I6,26
Средние	5,3±0,2	113,2±20,4	350,6±18,5
Контрольная группа	3,6±0,6	53,2±8,2	319,2±41,03

Параллельно, с целью определения концентрации цитокинов в сыворотке крови, в начале лечения были обследованы 20 больных с чрезмерно длинными суставными отростками поясничных позвонков. Сопоставив иммунологические показатели у больных с длинными суставными отростками поясничных позвонков и показатели здоровых людей контрольной группы (табл. 1) выявили, что у больных с длинными суставными отростками ФНО-α повышается (5,9±0,4 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (3,6±0,6 пг/мл), ИЛ-1 также повышается (128,46±10,12 пкг/мл) по сравнению с контрольной группой (53,2±8,2 пкг/ мл), а ИЛ-2 снижается (192,21±16,26 пкг/мл) по сравнению с контрольной группой (319,2±41,03 пкг/мл), при $P<0,05$ в каждом случае. Такое изменение цитокинов у больных с длинными суставными отростками свидетельствует о включении иммунных факторов поддерживающих воспаление и способствующих прогрессированию заболевания. Затем был выяснен характер изменения цитокинов в начале лечения у 20 больных со стойкими поясничными болями, на спондилограммах у которых обнаружены средние размеры суставных отростков поясничных

позвонков. У этой группы больных также определялось содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2. Сопоставив показатели цитокинов в сыворотке крови у больных со средними суставными отростками поясничных позвонков и показатели в контрольной группе (таблица 1) выявили, что у больных со средними отростками они равномерно повысились. ФНО-α у больных составил 5,3±0,2 пг/мл (в контроле – 3,6±0,6 пг/мл), ИЛ-1 – 113,2±20,4 пкг/мл (в контроле – 53,2±8,2 пкг/мл), ИЛ-2 – 350,6±18,5 пкг/мл (в контроле – 319,2±41,03 пкг/мл), при P<0,05. Эти исследования свидетельствуют об активизации иммунопатологического процесса также у больных со средними размерами суставных отростков поясничных позвонков.

Для определения зависимости иммунологических сдвигов у больных с поясничными болями от размера суставных отростков поясничных позвонков были сопоставлены показатели ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 у больных с короткими и длинными суставными отростками и аналогичные показатели у больных со средними суставными отростками (табл. 1). Содержание ФНО-α в сыворотке крови у больных с короткими суставными отростками выше (7,0±0,4 пг/мл), чем у больных со средними суставными отростками (5,3±0,2 пг/мл). Концентрация ИЛ-1 в сыворотке у больных с короткими суставными отростками выше (139,86±14,5 пкг/мл), чем у больных со средними суставными отростками (113,2±20,4 пкг/ мл). А содержание ИЛ-2 в сыворотке у больных с короткими суставными отростками ниже (162,4±34,5 пкг/мл), чем у больных со средними суставными отростками (350,6±18,5 пкг/ мл). При P<0,001 .

Аналогичному сравнению подверглись и иммунологические показатели больных с длинными и средними суставными отростками. Сопоставление выявило, что содержание ФНО-α в сыворотке крови у больных с длинными суставными отростками выше (5,9±0,4 пг/мл), чем у больных со средними суставными отростками (5,3±0,2 пг/мл). Концентрация ИЛ-1 у больных с длинными суставными отростками также выше (128,46±10,12 пкг/мл), чем у больных со средними суставными отростками (113,2±20,4 пкг/мл). А содержание ИЛ-2 у больных с длинными суставными отростками ниже (192,21±16,26 пкг/мл), чем у больных со средними суставными отростками (350,6±18,5 пкг/ мл). При P<0,01 в каждом случае. Высокая концентрация цитокинов ФНО-α и ИЛ-1 в сыворотке крови у лиц с короткими и длинными суставными отростками поясничных позвонков может говорить о более выраженном иммунном ответе, способствующем поддержанию воспаления и прогрессированию заболевания, в отличие от больных со средними суставными отростками. Снижение уровня цитокина ИЛ-2 можно расценивать как показатель интенсивности иммунного ответа на длительный воспалительный процесс. Более явные иммунные сдвиги у лиц с короткими и длинными суставными отростками поясничных позвонков могут говорить о значении размера суставных отростков в происхождении поясничных болей. Сочетание подъема концентрации цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и спада ИЛ-2 – диагностический признак болей, патогенетически обусловленных чрезмерно короткими или длинными суставными отростками поясничных позвонков.

Затем все 60 больных с разными по величине суставными отростками поясничных позвонков, у которых была исследована иммунная система путём определения содержания цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови, прошли комплекс терапии: носили корсет на пояснице, принимали аналгетики, азатиоприн, дексаметазон и лазеротерапию.

Через 21 день лечения они вновь были обследованы иммунологически. Исследование сыворотки проводилось в тех же условиях и на том же оборудовании, что и в начале лечения. Содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови у больных с короткими суставными отростками после лечения изменилось (таблица 2). ФНО-α понизился с 7,0±0,4 до 6,1±0,5 пг/мл, ИЛ-1 также понизился с 139,86±14,5 до 101,7±7,14 пкг/мл, а ИЛ-2 повысился с 162,4±34,5 до 207,41±14,45 пкг/мл, при P<0,05. После лечения показатели цитокинов у лиц с короткими суставными отростками поясничных позвонков стали приближаться к показателям в контрольной группе. Спад уровня ФНО-α и ИЛ-1 – показатель угасания воспаления. А рост количества ИЛ-2 в сыворотке крови у больных с короткими суставными отростками после лечений может свидетельствовать о снижении интенсивности иммунного ответа.

Таблица 2

Содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови у лиц с короткими длинными и средними суставными отростками после лечения

Размеры отростков	ФНО-а (пг/мл)	ИЛ-1 (пкг/мл)	ИЛ-2 (пкг/мл)
короткие	6,1±0,5	101,7±7,14	207,4±14,45
длинные	5,5±0,17	99,76±13,14	218,72±13,12
средние	5,14±0,31	98,44±11,44	335,37±31,7

Через 21 день лечения, были обследованы больные с длинными суставными отростками поясничных позвонков. Содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови у больных с длинными суставными отростками после лечения изменилось (табл. 2). ФНО-α понизился с 5,9±0,4 пг/мл до 5,5±0,17, ИЛ-1 также понизился со I28,46±I0,I2 пкг/мл до 99,76±13,14, а ИЛ-2 повысился со I92,2I±I6,26 пкг/мл до 218,72±13,12, при P<0,05. После лечения показатели цитокинов у больных с длинными суставными отростками стали приближаться к величинам контрольной группы. Понижение уровня ФНО-α и ИЛ-1 в сыворотке крови у лиц с длинными суставными отростками, как в случае с короткими суставными отростками, является показателем угасания воспаления. А повышение количества

ИЛ-2 говорит о снижении интенсивности иммунного ответа. Параллельно исследованию лиц с короткими и длинными суставными отростками, через 21 день после начала лечения, иммунологическими методами были обследованы больные со средними суставными отростками поясничных позвонков. Содержание цитокинов после лечения изменилось мало. Все они равномерно снизились (табл. 2). ФНО-α – с 5,3±0,2 до 5,14±0,31 пг/мл, ИЛ-1 – с 113,2±20,4 до 98,44±11,44 пкг/мл, а ИЛ-2 – с 350,6±18,5 до 335,37±31,7 пкг/мл, при P≤0,05.

Понижение содержания ФНО-α и ИЛ-1 в сыворотке крови у больных с чрезмерно короткими и чрезмерно длинными суставными отростками поясничных позвонков после лечения является показателем угасания воспаления и прогрессирования заболевания. А повышение содержания ИЛ-2 у этих же больных после лечения свидетельствует о снижении интенсивности иммунного ответа. Выравнивание содержания цитокинов ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови у лиц с короткими и длинными суставными отростками по отношению к контрольной группе после терапии является показателем эффективности лечения. Незначительное равномерное понижение содержания цитокинов в сыворотке крови у лиц со средними размерами суставных отростков в результате лечения может указывать на отсутствие выраженного иммунного ответа ещё до начала лечения.

Заключение. Аутоиммунные процессы играют роль в патогенезе поясничной боли у лиц с короткими и длинными суставными отростками поясничных позвонков. Динамика изменений показателей иммунных процессов (цитокинов) может быть критерием диагностики, позволяет оценивать течение заболевания и эффективность лечения поясничных болей у таких больных.

Литература

1. *Антонов И.П.* // Журн. неврол. и психиатр.– 1986.– №4.– С. 481–488.
2. *Лолор И.Г. и др.* Клиническая иммунология и аллергология.– М.: Практика.– 2006.
3. *Хаитов Р.М.* Иммунология.– М.: ГЭОТАР-Медиа.– 2006.

УДК 616-089.5

СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ С ВНУТРИМЫШЕЧНЫМ И ЭПИДУРАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ КЛОФЕЛИНА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ, В.А. ФОМИЧЕВ, Е.Я. ХРУСТАЛЕВА*

Проблема защиты больных от агрессивного воздействия операции и анестезии – один из главных вопросов, привлекающих внимание анестезиологов и хирургов. Чрезмерная стрессор-

* Новосибирский областной онкологический диспансер, г. Новосибирск, ул. Плахотного 2, т. 343-39-06, e-mail: onkolog@sgga.ru

ная реакция приводит к высокому уровню нейроэндокринной напряженности, гемодинамическим изменениям, интенсификации метаболизма и другим неблагоприятным сдвигам [4]. В ответ на хирургическую агрессию организм больного реагирует мобилизацией комплекса неспецифических реакций защиты-компенсации, при помощи которых восстанавливаются системные константы и ликвидируются местные и общие нарушения, обусловленные травмой [8,9]. Реакции организма на оперативное вмешательство часто становятся чрезмерными, теряют свой компенсаторный характер и тогда развиваются те или иные осложнения [1,6]. Во время хирургической агрессии возникает мощный поток патологической импульсации из операционной раны, резкая стимуляция симпато-адреналовой системы, надпочечников и других эндокринных систем, активация перекисного окисления липидов, прямое повреждающее действие на органы и ткани. В этой связи оперативное вмешательство вызывает в организме целый ряд неблагоприятных сдвигов, что может привести к истощению и срыву систем адаптации. Все это приводит к необходимости активного вмешательства в формирование и сохранение защитных сил организма [5,12,13]. Нет ни одного препарата, обеспечивающего все компоненты общей анестезии и адекватную защиту больного от хирургической агрессии. Достижение вышеизложенных эффектов возможно только при использовании фармакологических разнонаправленных средств. В этой связи признается целесообразным подавление вегетативных реакций дополнительно и на уровне эффекторов. Более полноценную защиту можно получить сочетанием анестезии со стресс-протекторными веществами [2,4,7,12]. Наиболее острая дискуссия в литературе развернулась по поводу применения клофелина при проведении комбинированной спинально-эпидуральной анестезии [3,10]. Активируя альфа2-рецепторы ЦНС или пресинаптические альфа2-рецепторы на окончаниях симпатических нервов, препарат приводит к снижению чрезмерной активности симпато-адреналовой системы, уменьшению функциональной нагрузки на сердце и потребности тканей в кислороде. Кроме того, стимулируя альфа2-адренорецепторы жировой ткани, клофелин способствует снижению индуцированного стрессом липолиза и следовательно, предупреждает токсические эффекты избытка неэстерифицированных жирных кислот. Наличие у клофелина гипотензивного, седативного, антигипоксического, анальгетического и стресс-протекторного эффекта, наличие избирательного угнетения ноцицептивного ответа нейронов задних рогов спинного мозга позволило использовать его в качестве компонента при ЭА. [11]. Клофелин является мощным стресс-протектором за счет снижения нейрогуморальной секреции адреналина, норадреналина, адренокортикотропного гормона, кортизола. Таким образом, имеющиеся данные в литературе свидетельствуют о перспективности использования клофелина для оптимизации и уменьшения стресс-реакции при анестезиологическом обеспечении у хирургических больных. Однако ряд аспектов применения клофелина еще недостаточно изучены, не исследовано его стресс-протекторное действие при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии у онкогинекологических больных.

Клинико-лабораторные исследования проведены нами у 78 пациенток, которым было выполнено анестезиологическое обеспечение при оперативных вмешательствах по поводу доброкачественных и злокачественных заболеваний женской половой сферы. При сравнительной характеристике представленных групп больных отмечается сопоставимость по антропометрическим данным, характеру и продолжительности выполненных хирургических вмешательств, сопутствующей патологии. Исследуемые группы сходны по степени операционно-анестезиологического риска. Всем больным проводилась комбинированная спинально-эпидуральная анестезия двухсегментарным методом, выполняемая по стандартной методике. Для обеспечения спинального компонента комбинированной спинально-эпидуральной анестезии мы использовали 0,5% изобарического раствора бупивакаина 0,21±0,04 мг/кг массы тела. В случае необходимости расширения зоны анестезии через эпидуральный катетер в эпидуральное пространство дробными дозами вводили изобарический 0,5% раствор бупивакаина в среднем 11,0±0,5 мл, что составило 0,7 ±0,03 мг/кг массы тела или 0,9 мл/сегмент. В первой группе (n=38) больным проводилась комбинированная спинально-эпидуральная анестезия с внутримышечным введением 0,002 мг/кг клофелина, а во второй группе (n=40) препарат применялся эпидурально в дозе 0,001 мг/кг. Исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета нашего учреждения. Во время анестезиологического обеспечения онкогинекологических операций шел мониторинг показателей гемодинамики монитором «Nihon»: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений, сатурация кислорода в смешанной крови.

Изменения систолического артериального давления во всех исследуемых группах были в пределах 30 мм рт.ст от исходных показателей. В 3 случаях (7,5%) в первой группе и в 5 случаях (13,2%) во второй группе зарегистрировано снижение систолического артериального давления больше чем на 30 мм рт.ст., что потребовало коррекции мезатоном в виде внутривенного введения в дозе 0,75 мкг/кг. При анализе изменений показателей среднего артериального давления, в первой и второй группах больных было установлено постепенное снижение исходных данных ко 2-му этапу на 12,5% и 15,4% ($p<0,05$), к 3 - му этапу на 18,1% и 16,8% ($p<0,05$), к 4-му этапу- 13,5% и 16,7% соответственно ($p<0,05$), а к окончанию оперативного вмешательства наблюдалось незначительное повышение показателей среднего артериального давления в сравнении с данными 3-го этапа на 4,0% и 5,8% соответственно ($p<0,05$). Частота сердечных сокращений претерпевала следующие изменения: ЧСС постепенно снижалась ко 2-му этапу на 4,5% в первой группе и 3,2% во второй группе, к 3 этапу на 6,4% и 3,8% в первой и второй группах соответственно от исходного ($p<0,05$) и к 4 этапу увеличилась на 4,1% и 5,2%, соответственно в 1 и 2 исследуемых группах не достигая исходных значений ($p<0,05$). Нами не отмечено урежения частоты сердечных сокращений, требовавшего медикаментозной коррекции. Показатели пульсоксиметрии оставались устойчивыми в адекватных пределах в течение всего оперативного вмешательства на фоне постоянной подачи увлажненного кислорода через лицевую маску с газотоком 3-4 литра в минуту. С целью определения выраженности стресс-ответа, проводилось исследование значений кортизола и глюкозы плазмы крови на 4 этапах: за 20 минут до оперативного вмешательства, в момент удаления патологического субстрата, в конце операции и через 2 часа после поступления больных в послеоперационные палаты. Кортизол плазмы крови (нмоль/л) определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа. В группе с внутримышечным применением клофелина, на этапе удаления препарата уровень кортизола плазмы снизился на 10%, но в конце операции и через час после окончания оперативного вмешательства показатель увеличился на 12% и 16% соответственно. При рассмотрении динамики изменений параметров кортизола в группе больных на фоне эпидурального введения клофелина, отмечено снижение показателя на 41%; 82%; 116% раза соответственно на исследуемых этапах. Все полученные показатели кортизола плазмы крови соответствовали параметрам стресс-нормы.

Таблица 1

Динамика кортизола в плазме крови

Группы	Этапы			
1-я (n=38)	556,9±28,2	729,1±35,3*	802,4±38,8* **	724,8±22,2* **
2-я (n=40)	561,1±18,9	399,5±25,5*	307,8±36,9* **	260,3±45,3* **

*Достоверность различий с исходными показателями при $p<0,05$. ** Достоверность различий с предыдущим этапом при $p<0,05$

Для определения глюкозы плазмы крови (ммоль/л) применялся аппарат «Hospitex diagnostics», использовался ферментативный кинетический колориметрический тест. При сравнительном исследовании показателей глюкозы плазмы крови отмечалось их снижение в послеоперационном периоде на 11% во 2 группе больных и на 12% в 1 группе, по сравнению с исходными показателями. Причем показатели уровня глюкозы плазмы крови укладывались в стресс-норму.

Таблица 2

Динамика глюкозы плазмы крови

Группы	этапы			
	1	2	3	4
1-я (n=38)	5,12±0,03	4,58±0,13	4,80±0,09	4,96±0,11
2-я (n=40)	4,92±0,10	4,63±0,11	4,47±0,15	4,14±0,10

Во всех 2-х группах больных в раннем послеоперационном периоде оценивалась потребность во введении наркотических и ненаркотических анальгетиков. При поступлении больных в послеоперационные палаты отмечалось отсутствие явлений угне-

тения сознания. В 2 (1,35%) случаях у больных второй группы, где применялось внутримышечное введение клофелина отмечалось снижение систолического артериального давления >30 мм рт.ст. от исходного, что скорригировано однократным внутримышечным введением мезатона в дозе 0,75 мкг/кг. В дальнейшем отмечались стабильные показатели систолического артериального давления в обеих группах больных. В группе, где клофелин вводился в эпидуральное пространство, снижения систолического артериального давления, требовавшего медикаментозной коррекции не отмечалось. Потребность первого обезболивания ненаркотическими анальгетиками у больных первой группы реализовывалась через 6,1±2,8 часа, тогда, как больные второй и группы сравнения требовали обезболивания через 2,3±2,1 ($p< 0,05$) часа. Применение наркотических анальгетиков в 1-й группе больных уменьшалось в 1,4 раза по сравнению со 2-й и контрольной группами. Болевые ощущения оценивались по 10- балльной визуально-аналоговой шкале. При субъективной оценке болевых ощущений больные 1-й группы характеризовали их как неинтенсивную (2-3 балла) и умеренную боль (3-5 баллов) в области послеоперационной раны в 78% случаев, об интенсивной боли (7-9 баллов) говорили 22% больных. В двух других группах болевая реакция 7-9 баллов наблюдалась в 69% и 74% случаев соответственно, и лишь 31% и 26% отмечали наличие умеренной боли.

Эпидуральное введение клофелина давало лучшую стресс-протекцию, чем внутримышечное его применение на всех этапах наблюдения больных. Использование введения клофелина во время анестезиологического пособия практически отразились на показателях гемодинамики. При проведении комбинированной спинально-эпидуральной анестезии оба варианта проведения стресс-протекции улучшили качество анестезии, причем при эпидуральном введении клофелина отмечалась более адекватная анестезия, чем при внутримышечном введении.

Литература

1.*Верещагин Е.И.* Модуляция реактивности организма к операционной агрессии (травме, ишемии, эндотоксемии): Дис… докт. мед. наук.– Н., 1998.

2. *Волчков В.А.* // Анестезиология и реаниматология.– 2001.– № 4 – С.34-37.

3. *Виноградов В.Л.* // Анестезиология и реаниматология.– 2002.– № 3 – С. 49-52.

4. *Назаров И.П. и др.* Стресспротекция в хирургии повышенного риска.– Красноярск, 2003.– Т 2.– С.98.

5. *Назаров И.П. и др.* Стресспротекция в анестезиологии.– Омск, 2002.– 364 с.

6. *Назаров И.П. и др.* Стресспротекция в хирургии повышенного риска.– Красноярск, 2003.– Т 1.– С.48.

7. *Николаев А.В., Войцицкий В.Е.* // Сб. мат-лов научно-практ. конф. по актуальным вопросам регионарной анестезии.– М., 2001.– С.85–86.

8. *Осипова Н.А.* //Анестезиология и реаниматология.– 2005.– № 2.– С.6–10.

9. *Осипова Н.А. и др.* // МНИОИ им. П.А. Герцена.– 1999.– № 6.– С.13–18.

10. *Овечкин А.М.* // Анестезиол. и реаниматол.– 1999.– № 6. – С. 10–15.

11. *Радушкевич В.П., и др.* Эпидуральная блокада в современной анестезиологии и интенсивной терапии.– Воронеж, 1999.– С.14–17.

12. Blok B., Liu S., Rowligson A.// JAMA.– 2003.– Vol. 290 – P 2455–2463.

13. *Castro M., Sisenach J* .// Anaesthisiol.– 1989.– Vol.71.– P 418–428.

УДК 616.24(470.1/.22)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ НА СЕВЕРЕ

В.Ф.УШАКОВ, В.А.СЛАВНОВ, С.И.ТКАЧЁВА, В.В.УШАКОВ, О.В.ШЕВЧЕНКО*

Разработана технология щадящего диагностического бронхоальвеолярного лаважа и усовершенствована методика селективной щадящей лечебной бронхофиброскопии при импульсном орошении бронхов (на фоне высокочастотной искусственной вентиляции лёгких) санационными растворами у больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется низким уровнем контроля над заболеванием (5-20 %), высокой инвалидизацией и смертностью больных [4]. В структуре причин смертности в возрастной группе старше 45 лет ХОБЛ занимает 4 место. По мнению академика А.Г. Чучалина, фактическое количество больных в нашей стране может превышать 11 млн человек [3]. Цель комплексного лечения больных ХОБЛ – замедление темпов прогрессирования заболевания. Несмотря на усовершенствование базисной фармакотерапии, контроль над ХОБЛ отмечается у 5-15% больных.

В то же время целесообразность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ служит предметом дискуссии и в наши дни. Одним из основных аргументов противников применения антибиотиков при частом обострении ХОБЛ является формирование дисбактериоза кишечника, а также возможность разрешения обострения с помощью лечебной бронхофиброскопии [2], поскольку в воспалительный процесс вовлекается преимущественно слизистая оболочка бронхов.

Ряд авторов и в наши дни положительно оценивают роль БФС в комплексном лечении и диагностики ХОБЛ.

Следует учитывать постоянные морфологические признаки ХОБЛ: увеличение толщины стенок бронхов в 2 раза в результате гиперплазии бронхиальных желез, хронического воспалительного отека подслизистого слоя, гипертрофии гладкой мускулатуры бронхов, перибронхиальных фиброзных изменений. В связи с выраженным склерозом в бронхолегочной системе, нарушением васкуляризации стенок бронхов, частым гнойным эндобронхитом со слизисто-гнойными слепками мелких бронхов Вполне очевиден эффект блока диффузии лекарственных препаратов, в частности антибиотиков (вводимых парентерально и перорально), в связи с чем наиболее эффективным методом воздействия на эти патогенетические механизмы является бронхоскопическая санация. В то же время используемые методы лечебной бронхоскопии обременительны для больных, нередко не выполнимы при тяжелом течении ХОБЛ, не обеспечивают деблокацию (при наличии слизистых «пробок» в бронхах) дистальных бронхов, что затрудняет доставку ингалированного препарата в периферические дыхательные пути.

При решении проблемы безопасности бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), расширения показаний для его проведения при ХОБЛ важными являются технические аспекты проведения БАЛ. Рабочая группа по БАЛ Европейского Респираторного Общества рекомендует осуществлять БАЛ со 150-250 мл изотонического раствора хлорида натрия. Использование этой методики сопровождается рядом его осложнений: бронхоспазмом, появлением инфильтратов в легких, повышением температуры тела и др. Всё это диктует необходимость совершенствования технологий бронхоскопических методов диагностики и лечения.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов комплексных клинико-эндоскопических, функциональных, цитологических исследований, выполненных у 70 больных (с III стадией – 26, с IV стадией у 9 больных ХОБЛ) в возрасте от 38 до 65 лет, с длительностью заболевания от 3 до 12 лет. У всех больных, до лечения, диагностический щадящий лаваж БАЛ выполняли (по методике С.И.Ткачевой, В.Ф.Ушакова, 1998) во время БФС с использованием орошающего устройства ВЧ ИВЛ (высокочастотной искусственной вентиляции легких). После лечения, диагностический БАЛ выполнен у 30 больных ХОБЛ данной группы. Наряду с общим комплексным лечением (ОКЛ) 12 больных (с III стадией – 9 лиц, и 3 больных с IV стадией) 1-й подгруппы, получали щадящую лечебную БФС № 3-10 с использованием эндобронхиального введения растворов гентамицина (40 мг), цефуроксима (0,5 г), цефтриаксона (1,0г). 12 больных 2-й подгруппы (с III стадией - 9 лиц, и 3 больных с IV стадией получали ОКЛ в сочетании с щадящей лечебной БФС с введением эндобронхиального раствора цефтриаксона (1г). Больные 3-ей подгруппы (n=12) контрольной (9лиц III стадией, 3 лиц с IV стадией) получали обычное консервативное лечение. Больные 4-й группы (n=34) получали импульсное орошение бронхов физиологическим раствором и раствором гепарина 10 т. ЕД при БФС без ВЧ ИВЛ.

Разделение больных в зависимости от формы, степени тяжести заболевания проводили согласно Международной статиче-

* СурГУ, 628400, г.Сургут, Тюменской обл., ул.Энергетиков,14

ской классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра; GOLD 2003. В научной работе, наряду с общеклиническим обследованием, использовали следующие методы: рентгенологические: крупнокадровая флюорография, рентгенография (аппарат «Sirescop» фирмы «Siemens»); функциональные: дыхательные объемы и показатели механики дыхания изучали на аппарате «Masterlab» фирмы «Erich Jaege» (Германия), «Fucuda»(Япония); проводили исследование в динамике, показателей вентиляционной функции легких: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), пиковой объемной скорости выдоха ($ПОС_{выд}$), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ ($МОС_{25}$), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$). Кроме того были изучены: резервный объем выдоха ($РО_{выд}$), остаточная емкость легких (ОЁЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЁЛ, средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% объема ФЖЁЛ ($СОС_{25-75}$), бронхиальное сопротивление (R). Парциальное напряжение кислорода ($РО_2$) в артериализованной капиллярной крови определяли с помощью пульсоксиметра.

Эндоскопические методы исследования, лечения осуществляли с помощью бронхофиброскопов BF- B3 1- TR; BF- IT30; BF-30 (Япония). БФС проводили под местной анестезией 2% раствором лидокаина. Прямую биопсию слизистой оболочки бронхов выполняли при БФС с помощью щипцов BP- 20 под визуальным контролем из шпоры верхнедолевого бронха. Гистологическое исследование биопсийного материала проводили с применением обычных окрасок и гистологических реакций (Шик – реакция по МАК – Манусу, с алциановым синим, метод Перлса). Анализ, обработка материалов биоптатов слизистой бронхов проводили также по методике Г.И. Непомнящих (1977). Оценка гистограмм проводилась по Жихареву. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж выполняли во время БФС из сегментарных или субсегментарных бронхов нижней доли. После обтурации бронха тубусом БФС, через его инструментальный канал вводили орошающее устройство, подавали под давлением $О_2$ (2 атм.) аэрозоль стерильного теплого (t 36,5-37°С) физиологического раствора на вдохе до «наполнения » бронха. После появления уровня жидкости, подача раствора прекращалась, лаважная жидкость аспирировалась. Для более полной аспирации лаважной жидкости в канал ФБС вводился катетер ВЧ ИВЛ и лаважная жидкость аспирировалась в силиконированный стаканчик. Всего на диагностический лаваж расходовалось 8-10 мл жидкости. (Приоритетная справка на изобретение 1998 г. Авторы Ткачева С.И., Ушаков В.Ф.). При выполнении БАЛ у больных БА выявляли признаки гиперреактивности бронхов по методике Г.Ф.Паламарчук (1990). Цитологическое исследование жидкости БАЛ включало подсчет количества клеток в 1мл и определение процентного содержания, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофиллов, макрофагов. Ультраструктура клеток жидкости БАЛ (у некоторых больных) изучалась посредством электронной микроскопии. Микробиологический метод исследования мокроты и бронхиальных смывов, посев мокроты и смывов осуществлялся на среды ВНИИП, 1998, Эндо, шоколадный и кровяной агары. Значимым считали выделения микроорганизмов в концентрации $\geq 10^6$ степени микробных клеток в 1мл из мокроты или $\geq 10^4$ в 1 мл из бронхиальных смывов.

Для осуществления способа сконструировано орошающее устройство, состоящее из рабочего органа бронхоскопа, соединенного с первым катетером, в канал (Д=1,8мм) которого вставлен катетер с каналом меньшего диаметра так, что дистальный конец последнего отстоит от дистального конца (с суженным каналом до 0,3 мм) первого на расстоянии 1,5 см. Проксимальный конец первого катетера подсоединен к крышке съемного стеклянного градуированного флакона с р-ром лечебного препарата, а второй опущен в р-р лечебного препарата во флаконе. Дистальный конец двойного катетера соединен с рабочим органом фиброскопа на расстоянии 3 мм от конечной части последнего. Выход пропускающего в нужном ритме кислород ручного устройства соединен с катетером и флаконом, вход – с редуктором кислородного баллона. При этом крышка, куда герметично вмонтированы концы катетеров, прикреплена жестким винтовым креплением к съемному флакону.

Устройство работает следующим образом: в рабочей части бронхофиброскопа по каналу первого катетера поступает кислород и одновременно по каналу второго катетера санационный раствор из флакона, в котором над жидкостью создается (до 10-20 см $Н_2О$) давление кислорода, поступающего прерывисто во флакон и наружный катетер (синхронно с заданным ритмом работы ручного, прерывающего кислород устройства из баллона). При этом на дистальном конце двойного катетера формируется аэрозольная струя (состоящая из воздушно-кислородной смеси и лекарственного препарата) с помощью которой под визуальным контролем бронхофиброскопа при входе производится импульсное орошение стенок трахеи, а по мере продвижения ФБС (до правого, а затем левого уровня устья верхнедолевого бронха) - всего бронхиального дерева. При этом одновременно через свободный канал фиброскопа производится аспирация патологического содержимого, слепков мелких бронхов. Далее после туалета бронхов и замены флакона с санационным раствором на флаконе с лекарственным основным препаратом, после отключения электроотсоса, проводили импульсное орошение на вдохе трахеи и бронхов раствором лекарства. При использовании бронхофиброскопа с двойным инструментальным каналом 2Т10 орошающее устройство при ФБС вводили в один из каналов аппарата.

Щадящее импульсное орошение бронхов при ФБС проводили под местной анестезией 2% раствором лидокаина. ФБС проводилась при активном участии больного (производится покашливание) посредством орошения на вдохе при ФБС трахеи , затем бронхов 3-5 мл физ. раствора (подогретого до 37С°) под давлением кислорода с одновременной аспирацией патологического секрета или слизистых «пробок». Деблокацию дистальных бронхов проводили 3-5 мл раствора гепарина (10 тыс.ЕД) с физиологическим раствором. После устранения непроходимости бронхов и для улучшения доступа к слизистой бронхиального дерева лекарственного препарата, синхронно с ритмом работы ручного прерывателя подачи кислорода на высоте вдоха, производилось импульсное орошение бронхов 1-3 мл водного раствора лекарственного препарата. При этом, туалет бронхов и введение лекарственного вещества с помощью импульсного орошения бронхов (при введении фиброскопа, не прикасаясь к стенкам бронхов, только до уровня «перекрестка» проводилось за 40 секунд. Предварительная санация (деблокация мелких бронхов) проводилась 1-2 раза. после туалета бронхов (предварительной эндобронхиальной санации бронхов). При проведении лечебной ФБС с целью профилактики проявления бронхоспазма конечную часть бронхоскопа останавливали над голосовыми связками, а орошающее устройство (двойной катетер) продвигали до уровня верхней трети трахей. Затем проводили импульсное орошение бронхов растворами лекарственных препаратов. Вопрос о количестве процедур лечебной БФС решается индивидуально. Лечебную БФС проводили от3 до 10 раз до нормализации картины эндобронхиального дерева, уменьшения гиперреактивности бронхов. Количество лекарственного раствора не должно вызывать чувство «утопления»: количество раствора уменьшали у декомпенсированных больных (с сердечно-сосудистой недостаточностью). При введении лекарств эндобронхиально использовали метод аутотренинга (больной должен руководить кашлевым рефлексом). При проведении экспресс метода санации бронхов больному предлагают глубоко дышать и за 2-3 вдоха вводится раствор лекарственного препарата в количестве 5-10 мл (на вдохе). Контроль за правильностью введения осуществляется по изменению тембра дыхания и по дистанционным влажным хрипам (вначале они крупнопузырчатые, позднее калибр их изменяется). Больной должен усилием воли сдержать кашель еще на 2-3 сек после введения в бронхи жидкости или сделать 3-4 дыхательных движения. Только после этого следует кашель с выделением мокроты и остатков санационной жидкости.

Чаще ФБС за 40 секунд приходилось проводить через рот, так как у больных БА часто встречается патология носа (отек слизистой, гиперплазия и гипертрофия слизистой, наличие полипов), что затрудняет введение тубуса ФБС или травмирует носовые ходы, усиливая гиперреактивность бронхов. Носовой ход анестезировали методом распыления 10% лидокаина и введением турунд через нижний носовой ход носовым катетером, что позволяло сразу же ориентироваться о возможности проведения ФБС эндоназально. При проведении ФБС оральным путем анестезия начиналась с орошения глотки, корня языка методом распыления 2мл 2% лидокаина. Затем гортанным шприцем вводили 1-2 мл 2% лидокаина эндобронхиально и обрабатывали голосовые связки малыми дозами раствора, почти каплями. Через 1–2 минуты

через инструментальный канал ФБС 2% раствор лидокаина добавляли на голосовые связки и вводили рабочую часть ФБС в просвет трахеи. Вновь экспозиция составляла 1-2 минуты, затем тубус ФБС через загубник проводили до голосовых связок (они должны быть неподвижными и не реагировать на приближение ФБС). Затем БФС проводили дистальнее, в трахею. Стенки не должны сокращаться при введении ФБС. 2 % раствор лидокаина добавляли на карину и частично в правые и больше левые бронхи. При такой анестезии стенки бронхов и устья должны быть неподвижны, т.е. они не должны местно сокращаться при движении ФБС. Если это происходит, то либо недостаточно умело проведена анестезия, либо повышена гиперреактивность бронхов, что часто сопровождает БА. Такие участки обходили, не прикасаясь к ним, а так же не прикасаясь к карине и шпорам крупных бронхов, т. к. это наиболее рефлексогенные зоны бронхиального дерева. Проводилась аспирация содержимого бронхов после санации (при наличии вязкого секрета) физраствором и гепарином или одновременно с сеансом ВЧ и ИВЛ. Больные 4-й группы не получали антибиотиков. При этом (число лечебных БФС – 4-8) у 15 больных ХОБЛ (у 12 человек с III стадией и у 3-х больных с IV стадией) из 70 были изучены спирографические показатели до и после однократной процедуры диагностического БАЛ.

Результаты. Поскольку общепринятая методика бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ сопровождалась осложнениями (бронхоспазмом, появлением инфильтратов в легких, повышением температуры тела и др.) БАЛ проводился при ИОБ малым количеством жидкости (10 мл) на фоне ВЧ ИВЛ, что позволяло аспирировать 50-55% раствора от введенной лаважной жидкости. При этом не отмечалось осложнений при проведении БАЛ у больных ХОБЛ III, IV стадии, а количественный клеточный состав жидкости БАЛ объективно отражал характер воспалительного процесса в бронхах. При этом показатели спирографии после однократной процедуры (табл.1) диагностического БАЛ не ухудшались и существенно не изменились (р >0,05).

Таблица 1

Изменение показателей спирографии у больных III, IV стадий ХОБЛ под влиянием однократной процедуры диагностического бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)

Группа больных	Спирографические показатели				
	ЖЕЛ %Д	ФО %Д	$МОС_{25}$	$МОС_{50}$	МОС $_{75}$
ХОБЛ(n=15) Из них:					
III ст.(n=12)	58,4± 2,3	46,6±2,6	23,4±2,4	29,5±2,3	22,3±2,4
IV ст.(n=3)	58,6±3,4	52,8±3,4	24,3±2,8	23,2±3,1	21,6±2,5
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Ремиссия в процессе лечения зарегистрирована была раньше (р <0,05) у больных 1-й (в среднем на 9,6 ±0,3 день), 2-й (в среднем на 10,2±0,34 день), 4-й (в среднем на 8,6± 0,20 день) групп, чем у больных 3-й группы (в среднем на 17,2±0,6 в день).

Ремиссию устанавливали при исчезновении кашля со слизисто-гнойной мокротой, уменьшении одышки, нормализации температуры, данных клинического анализа крови, эндоскопической картины трахеоборонхиального дерева, цитограммы, лабораторных данных на активность воспалительного процесса, улучшении показателей спирограммы, исчезновении физикальных симптомов (хрипов в легких). У больных 4-й группы ремиссия наблюдалась раньше, чем у больных 1-й, 2-й группы, что можно объяснить наличием 4-й группы в исходном состоянии эндобронхита с интенсивностью воспаления I-II степени, тогда как у больных 1, 2, 3-й групп в исходном состоянии эндобронхит II степени отмечался чаще (у 78% больных), а ИВ III степени отмечался у 18-20% больных. Под влиянием лечения значительно (р <0,05) уменьшилось количество больных с 2-х сторонним эндобронхитом в 1-й группе с 12 (100%) до 1 (8,3%), во 2-й с 12 (100%) до 2 (17,5%), в 4-й с 34 (100%) до 8 (23,0%) и в меньшей мере в 3-й группе с 12 (100%) до 8 (65%) больных. При этом после 12 дней лечения у больных 1, 2, 4-й групп эндоскопическая картина нормализовалась и имелся эндобронхит I ст. соответственно у 1-го (8,3%), 2-х (17,5%), 8 (23,0%) больных, а у больных 3-й группы после лечения эндобронхит 1, 2-й степени отмечался у большого числа больных (соответственно у 58,3% и 33,3% лиц).

Наряду с этим, под влиянием лечением у больных 1, 2-й групп (в отличие от 3-й группы) клеточный состав жидкости БАЛ значительно изменился, что свидетельствовало о регрессии воспалительного процесса. Так, под влиянием лечения у больных 1-й, 2-й групп достоверно (р <0,001) в жидкости БАЛ уменьшилось почти до нормы число нейтрофилов, лимфоцитов и увеличилось количество макрофагов, тогда как в группе сравнения (3-й) существенных изменений со стороны цитограммы жидкости БАЛ не произошло (табл.2).

Таблица 2

Изменение клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ (III, IV стадий)

Группы	Клеточный состав жидкости БАЛ В % (M±m)		
	нейтрофилы	лимфоциты	альвеолярные макрофаги
1-я (n=12)	32,5±2,6 / $5,2±0,9^{xxx}$	12,4±2,3 / $6,3±1,2^{x}$	54,3±2,3 / $78,2±2,8^{xxx}$
2-я (n=12)	29,8±2,4 / $3,6±0,6^{xxx}$	11,5±2,3 / $5,4±0,8^{xxx}$	56,7±2,6 / $79,4±3,2^{xxx}$
3-я (n=12)	33,2±2,4 / $28,3±2,2^{xxx}$	13,4±2,6 / 14,6±1,8	53,2±2,4 / 58,4±2,6
Здоровые (n=10)	2,4± 1,6	4,5±2,1	89,2±2,8

Примечание: здесь и в других таблицах в числителе – до лечения, в знаменателе – после лечения. x – p < 0,05; xx – p < 0,01; xxx - p < 0,001.

Исходные показатели в группах существенно не отличались (р >0,05). По сравнению со здоровыми лицами, во всех изучаемых группах отмечалось значительно (р<0,001) уменьшение величины ЖЕЛ, ФОВ, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, МОС $_{75}$. Под влиянием лечения у больных 1-й, 2-й, 4-й групп наблюдалось достоверное (р <0,05, р <0,001) улучшение всех показателей спирографии, тогда, как у больных 3-й группы в процессе лечения наблюдалась тенденция к повышению ФОВ, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, МОС $_{75}$ (табл.3,4).

Таблица 3

Изменение спирографических показателей у больных ХОБЛ под влиянием эндобронхиальной терапии и обычного лечения

Группы	Спирографические показатели		
	ЖЕЛ %Д	ФОВ %Д	$МОС_{25}$
1-я (n=12)	61,8±2,5 / $69,6±2,1^{x}$	52,3±3,1 / $68,4±2,4^{x}$	24,2±2,1 / $49,6±2,3^{xxx}$
2-я (n=12)	58,6±2,3 / $66,8±2,2^{x}$	49,4±2,6 / $67,5±2,3^{xx}$	23,4±2,4 / $47,6±2,2^{xxx}$
3-я (n=12)	59,2±3,4 / $57,6±2,5^{xx}$	47,6±3,2 / 49,8±3,4	19,8±2,7 / $24,4±2,6^{xxx}$
4-я (n=34)	60,5±2,2 / $68,6±2,3^{x}$	48,4±2,5 / $67,3±3,2^{xxx}$	22,3±2,3 / 46,9±2,5
Здоровые (n=15)	88,7 ±2,52	83,7±3,2	75,2±4,2

Таблица 4

Изменение спирографических показателей у больных ХОБЛ под влиянием эндобронхиальной терапии и обычного лечения

Группы	Спирографические показатели	
	$МОС_{50}$	$МОС_{75}$
1-я (n=12)	19,6±2,5 / $43,8±3,1^{xxx}$	23,4±2,2 / $46,2±2,7^{xxx}$
2-я (n=12)	18,7±2,4 / $48,6±3,3^{xxx}$	20,4±2,5 / $44,5±3,4^{xxx}$
3-я (n=12)	21,2±2,6 / 26,5±2,5	19,8±2,4 / 25,9±3,2
Здоровые (n=15)	77,3±3,65	86,5±3,12

В настоящее время диагностический бронхоальвеолярный лаваж бронхов осуществляется по методике, рекомендуемой Европейским Респираторным Обществом. При этом проводится 3-5-кратное введение в бронхи 50 мл подогретого до 37ºС стерильного изотонического раствора хлорида натрия (общее количество жидкости 150-200 мл) с немедленным дробным отсасыванием в стерильную силиконизированную посуду.

В связи с тем, что общепринятая методика БАЛ сопровождается осложнениями, БАЛ проводился по щадящей методике С.И.Ткачевой, В.Ф.Ушакова (1998г.). При этом БАЛ проводился при импульсном орошении бронхов малым количеством жидкости (10 мл) на фоне ВЧ ИВЛ. БАЛ, осуществляемый по усовершенствованной методике, не сопровождался осложнениями, а спирографические показатели после однократной процедуры БАЛ существенно не изменились.

Как показали исследования, включение в комплексное лечение больных 1, 2, 4-й групп страдающих ХОБЛ III, IV стадий

ИОБ при щадящей БФС (на фоне ВЧ ИВЛ) дает наиболее выраженный терапевтический эффект в отличие от 3-й группы (получающих общепринятое консервативное лечение).

Клиническое применение предложенного способа и устройства для лечения больных ХОБЛ обеспечивало более эффективное местное воздействие аэрозоля лекарственного вещества на слизистую бронхов с получением выраженного терапевтического эффекта, сопровождающегося более быстрым купированием воспалительного процесса (по данным анализа динамики клеточного состава жидкости БАЛ, БФС), достоверным улучшением показателей, характеризующих проходимость бронхов на всех уровнях бронхиального дерева.

Использование усовершенствованной технологии лечебной БФС позволило сократить время проведения лечебной БФС до 40-90 секунд, уменьшить количество санационного раствора до 5 мл, сделать лечебную БФС необременительной для больного, избежать осложнения при данном методе лечения, добиться контроля над ХОБЛ у 95% больных.

О высокой терапевтической эффективности данного метода эндобронхиальной терапии у больных 1-й, 2-й, 4-й групп (в отличие от 3-й группы больных) свидетельствовали более ранние сроки наступления ремиссии, более выраженная положительная динамика эндоскопических, показателей жидкости БАЛ, спирографических показателей. В месте с тем, учитывая одинаковый положительный терапевтический эффект у больных 1-й, 2-й и 4-й групп можно рекомендовать проводить лечебную БФС с использованием для санации бронхов один антибиотик широкого спектра действия при эндобронхите II-III степени, а при эндобронхите I-II степени осуществлять лечебную БФС и комплексное лечение ХОБЛ без использование антибактериальных препаратов.

Выводы. Проведенные клинические исследования показали, что новый способ проведения диагностического бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ III, IV стадий не сопровождается осложнениями, существенными изменениями спирографических показателей после однократной процедуры.

Наиболее выраженный терапевтический эффект отмечался у больных, получающих в комплексном лечении щадящую лечебную БФС при импульсном орошении бронхов (на фоне ВЧ ИВЛ) малым количеством санационного раствора, с последующим эндобронхиальным введением раствором цефтриаксона при слизисто-гнойном, гнойном эндобронхите. Значительный положительный терапевтический эффект можно достигнуть при применении щадящей лечебной БФС без использования растворов антибиотиков у больных ХОБЛ III, IV стадии с эндобронхитом ИВ I-II степени.

Литература

1.Герасин В.А. и др. // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2006.– С. 244.

2.Ушаков В.Ф. и др. // XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2003.– С. 76.

3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.– Москва, 1997.– Т.1.– С.30–49

4.Чучалин А.Г. и др.// Пульмонол.– 2006.– № 5.– С.13–27

5. Murray C.J. et al.// Global Burden of Disease Study. Lancet.– 1997.– Vol. 349.– P.1498–1504.

EFFICIENCY OF THE USE OF ADVANCED TECHNOLOGIES IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LANG DISEASES IN NORTH

V.F. USHAKOV, V.A. SLAVNOV, S.I. TKACHEVA, V.V. USHAKOV, O.V. SHEVTCHENKO

Summary

The technology sparing diagnostic broncho-alveolar lavage is developed. The advanced technique of selective sparing medical bronchofibroscopy at a pulsing irrigation of bronchial tubes (during artificial high-frequency lungs ventilation) by sanitation solutions in patients with chronic obstructive lung disease is advanced.

Key words: efficiency , advanced technologies,treatment of

УДК 616.34-007.43-031:611.951

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГРЫЖ С ПОМОЩЬЮ АУТОДЕРМАЛЬНОГО ЛОСКУТА В СРАВНЕНИИ С ПЛАСТИКОЙ ПОЛИПРОПИЛЕНОВОЙ СЕТКОЙ.

О.И.АГАФОНОВ*

Проблема лечения послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) не теряет своей актуальности. Их число велико, от 2 до 15% лапаротомий заканчиваются формированием послеоперационной грыжи [4]. По распространённости они находятся на втором месте после паховых грыж [5]. Описано более 200 методов пластики послеоперационных грыж [2, 5]. Все они разделяются на 3 группы: аутопластика или пластика местными тканями, аллопластика или пластика с использованием дополнительных пластических материалов (лоскут аутокожи, полипропиленовая сетка) и комбинированные методики [1, 3, 4]. Использование синтетических материалов для пластики ПОВГ приводит к осложнению при заживлении ран у 16,6-26% больных [1, 8]. Важным требованием к синтетическим материалам является размер пор, который должен быть больше 15 микрон (размер лейкоцита). В противном случае организм пациента будет не в силах подавить очаг хронической инфекции, заставит затем удалить имплантат. Далеко не все сетчатые имплантаты соответствуют этим требованиям [4]. Недостатком применения полипропиленовых сеток считается их тугоподвижность в брюшной стенке, влияющая на качество жизни [1, 2, 13]. Одним из методов для пластики ПОВГ является аутокожа. Методы пластики кожным лоскутом применяются с 1913 г. [7]. Аутокожа обеспечивает прочность и сопротивляемость внутрибрюшному давлению, постепенно превращаясь в соединительно-тканную пластинку [1, 2].

Материалы и методы. С 1997 по 2006 годы в хирургическом отделении Смоленской областной клинической больницы было выполнено 95 операций с использованием аллопластики. Из них 67 – деэпителизированным кожным лоскутом (основная группа – ОГ) и 28 – полипропиленовой сеткой (контрольная группа – КГ). Размер грыж определялся по методике Тоскина, Жебровского [5]. Выраженность сопутствующих заболеваний сравнивали по показателю риска анестезии Американского общества анестезиологов (ASA). Предоперационное обследование, подготовка проводились согласно общепризнанным стандартам. В случае наличия в анамнезе в последние 6 месяцев нагноения либо лигатурных свищей операцию откладывали.

Всем больным проводили периоперационную антибиотикопрофилактику и назначали антибиотики в послеоперационном периоде. В зависимости от клинической ситуации выполнялась пластика с расположением имплантата поверх сшитых краев апоневроза (on-lay), или подшивание имплантата к краям апоневроза (in-lay), с отграничением имплантата от свободной брюшной полости стенками грыжевого мешка. Наличие в анамнезе данных за спаечную болезнь расценивали как абсолютное показание к вскрытию грыжевого мешка, адгезиолизису. Пластику полипропиленовой сеткой выполняли по общепринятым методикам. Выкраивали имплантат с таким расчетом, чтобы расстояние от линии швов было не менее 4-5 см. Использовались сетчатые имплантаты марок «Эсфил» фирмы «Линекс» и «Prolen» фирмы «Ethicon». В основной группе двумя дугообразными разрезами над областью грыжевого выпячивания с захватом послеоперационного рубца выкраивался лоскут (рис. 1).

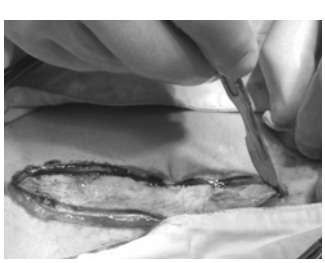


Рис. 1. Выкраивание кожного лоскута

Далее последний деэпителизировался после обработки плазменным скальпелем (рис. 2, 3).

* Кафедра общей хирургии Смоленской государственной медицинской академии

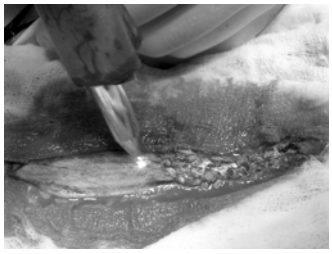


Рис. 2. Деэпителизация кожного лоскута плазменным скальпелем

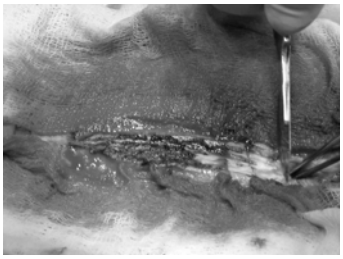


Рис. 3. Удаление обугленного эпителия с помощью обычного скальпеля

Иссеченный лоскут помещали в р-р антисептика до момента пластики. Края грыжевого дефекта «освежали», сшивали «конец-в-конец», поверх укладывали перфорированный скальпелем кожный лоскут с отступом от линии швов 2-3 см (рис. 4).

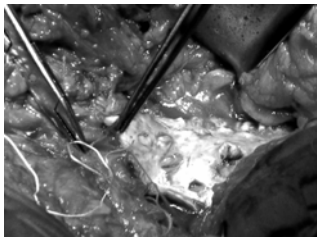


Рис. 4. Подшивание перфорированного кожного лоскута поверх линии швов

В 17 случаях была выполнена пластика деэпителизированным кожным лоскутом по Шиловцеву, без вскрытия грыжевого мешка. Перед ушиванием раны устанавливались 2 трубчатых дренажа, подключавшихся к системе постоянной аспирации. Рана послойно ушивалась. Дренажи удалялись при отделении за сутки менее 30 мл. В послеоперационном периоде оценивались срок удаления дренажей, наличие осложнений, срок снятия швов, послеоперационный койко-день. Наличие сером, требовавших пункционного лечения, приравнивалось к заживлению вторичным натяжением. Определение статистической достоверности результатов проводилось по общепринятым методикам.

Таблица 1

Сравнение групп по предоперационным данным

	ОГ	КГ	p
Всего	67	28	-
Из них рецидивных грыж (%)	18 (26,9%)	14 (42,8%)	0,129
Риск по ASA	2,8±0,14	2,8±0,06	0,997
Возраст (лет)	52,3±1,4	52,1±2,4	0,858
Соотношение мужчин и женщин	1/4	1/5	0,600
Относительные размеры грыж			
средние (%)	33 (49,3)	14 (50)	0,425
большие (%)	24 (35,8)	11 (39,3)	
гигантские (%)	10 (14,9)	3 (10,7)	
Площадь грыжевых ворот (см^2)	91,4±11,7	81,3±13,1	0,613

Результаты. За указанный период было выполнено 67 пластик деэпителизированным кожным лоскутом, из них с надапоневротическим расположением – 50, по Шиловцеву – 17. Пластик полипропиленовой сеткой – 28, из них on-lay – 26, in-lay – 2. Отношение количества мужчин к количеству женщин в ОГ было как 1/4, в КГ – 1/5. Средний возраст больных в ОГ был 52,3±1,4 года, в КГ – 52,1±2,4. Риск по ASA в ОГе был 2,8±0,14; в КГ – 2,8±0,06. В ОГ грыжи среднего размера были у 33 прооперированных (49,3%), большие – у 24 (35,8%), гигантские – у 10 (14,9). В КГ грыжи среднего размера были у 14 прооперированных (50 %), большие – у 11 (39,3%), гигантские – у 3 (10,7%). Количество рецидивных грыж в ОГ было 18 (26,9%) против 12 в КГ – (42,8%). Средняя площадь грыжевых ворот составила: в ОГ 91,4±11,7 см^2, в КГ – 81,3±13,1 см^2. Достоверной разницы по исходным данным в ОГ и КГ не выявлено (табл.1)

Время нахождения дренажей в среднем составило 4,2±0,2 дня в ОГ и 4,3±0,3 дня – в КГ. Швы были сняты в среднем на 10,7±0,2 сутки в ОГ и на 10,2±0,3 сутки – в КГ. Больные выписывались в среднем на 11,7±0,3 сутки в ОГ и на 12,1±1,1 сутки – в КГ. В ОГ заживление первичным натяжением у 64 больных (95,5%), в КГ – у 25 (89,3%). Раневые осложнения в ОГотмечались у троих больных: в одном случае инфильтрат, рассосавшийся после консервативного лечения, в другом – серома (выполнялась пункция однократно), и у одной больной с гигантским размером грыжи был краевой некроз кожи, накладывались вторичные швы. В КГ раневые осложнения также у троих больных: в одном случае инфильтрат, рассосавшийся после консервативных мероприятий, и в двух других случаях – серомы, причем в одном из них серома исчезла после 1 пункции, во втором – потребовалось выполнить 3 пункции (срок лечения после операции составил 28 дней). Статистически достоверной разницы по ближайшим результатам лечения грыж в ОГ и КГ не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Ближайшие результаты лечения

	ОГ	КГ	p
Время нахождения дренажа (сут.)	4,2±0,2	4,3±0,3	0,866
Заживление первичным натяжением (%)	64 (95,5)	25 (89,3)	0,988
Снятие швов (сут.)	10,7±0,2	10,2±0,3	0,117
Выписка (сут.)	11,7±0,3	12,2±1,1	0,584
Раневые осложнения (%)	3 (4,5)	3 (10,7)	0,259

Выводы. При сравнении исходных данных в группах пациентов не обнаружено статистически достоверных различий, что дает возможность оценить достоверность результатов лечения; достоверного различия в ближайших результатах лечения не выявлено; необходимы дальнейшие исследования отдаленных результатов для более полного сравнения двух методик.

Литература

1.*Биряльцев В.Н. и др.* // Вест. хир.– 2004.– №5.– С. 82–85.
2.*Ботезату А.А., Грудко С.Г.* // Хир.– 2006 - № 8.– С. 54–58.
3.*Суховатых Б.С. и др.* // Вест. хир.– 2006.– №6.– С. 47–50.
4.*Тимошин А.Д. и др*. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки.– М.: Триада-Х, 2003 – 114 с.
5.*Тоскин К.Д., Жебровский В.В.* Грыжи брюшной стенки.– М.: Медицина, 1990.– 270 с.
6.*Ягудин М.К.* // Хир.– 2003 - № 11.– С. 54–60
7.*Янов В.Н.* // Вестник хирургии - 1973.– №10 – С 29–33.
8.*Korenkov M. et al.* // Brit J Surg.– 2002.– № 1.– P. 50–56

УДК 616-02:614.786]-036.868

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

О.И. КУЗНЕЦОВ, Н.С. СЕДИНИНА*

Исследование качества жизни больных различного профиля получило в последнее время широкое распространение. Информация о физическом, психологическом и социальном функционировании человека, полученная от самого пациента, является ценным и надежным показателем его общего состояния, позволяет при необходимости провести коррекцию лечебных и реабилитационных мероприятий. Само понятие качества жизни включает удовлетворенность своим физическим, психическим и социальным благополучием, способность функционировать в обществе. Оно определяется тем, насколько болезнь позволяет человеку жить комфортно, так как он «хотел бы». Нередко оценка своего состояния пациентом и врачом не совпадают. Уровень качества жизни у каждого человека зависит как от физического, так и эмоционального состояния, он меняется в течение жизни в силу

* Пермская ГМА им. ак. Е.А.Вагнера» Росздрава кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии Россия, г.Пермь ул. Куйбышева 39

разных причин. У участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на Чернобыльской АЭС показатели качества жизни с течением времени изменяются вследствие постепенного ухудшения состояния здоровья, уменьшения социальных контактов и исчезновения возможности работать по привычной профессии.

Цель исследования – оценка уровня качества жизни участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, принимавших участие в работах в зоне аварии в 1986-87 г.г.

Материалы и методы. В исследование было включено 46 УЛПА, (все – мужчины), постоянно проживающих в Пермском крае, имеющих рабочие профессии, призванных военкоматами и работавших в зоне аварии в 1986 и 1987 г.г. Длительность работы в зоне аварии на ЧАЭС была 61,3±19,1 дней. Доза облучения по документам составила 17,5±5,4 сГр. Возраст на момент обследования – 52,3±5,5 лет. Из 46 УЛПА соматически здоровых пациентов не было. Количество выявленных заболеваний у каждого больного составило 12,8±4,6. В том числе диагноз гипертонической болезни 2 стадии был выставлен у 42 (91,3%), 3 стадии – у 4 (8,7%), гиперплазия щитовидной железы – у 39 (84,8%), гастрит – у 43 (93,5%), остеохондроз и остеоартрозы – у 46 (100%), хронический бронхит – у 29 (63,0%) человек. В психическом состоянии УЛПА – умеренно выраженный церебрастенический вариант психоорганического синдрома диагностирован у 27 (58,7%) человек; энцефалопатический вариант – у 19 (41,3%) человека, в том числе эксплозивный тип у 12 (63,2%), дистимический – у 5 (26,3%), эйфорический – у 1 (5,3%), апатический – у 1 (5,3%).

Для сравнения были обследованы 22 практически здоровых мужчин, постоянно проживающих в Пермском крае, не имевших в прошлом контакта с ионизирующим излучением, средний возраст которых на момент обследования составил 48,6±4,5 года.

Качество жизни изучалось с помощью международной адаптированной методики SF-36, которая является общим опросником здоровья и может быть использована при исследовании больных различными заболеваниями. Опросник SF-36 предназначен для изучения качества жизни – физического, психологического, эмоционального, социального функционирования, адаптирован для использования в России, позволяет получить количественные характеристики по указанным критериям. Показатели могут колебаться от 0 до 100, чем выше значение показателя, тем лучше оценка по данной шкале.

Результаты. Показатели физического компонента здоровья: по шкале физического функционирования, определяющей возможность выполнения физических нагрузок у УЛПА – 52,6±3,9 (в группе сравнения – 88,4±5,1); ролевое физическое функционирование, определяющее способность к исполнению привычной, типичной деятельности соответственно 51,6±2,2 и 86,4±7,2; боль, выясняющая значение физической боли, которая может ограничивать обычную активность больного – 49,8±3,1 и 81,4±8,6; показатель общего здоровья, оценивающий субъективное ощущение общего состояния здоровья и позволяющий определить его перспективы – 31,9±2,8 и 77,8±5,6.

Показатели психического компонента здоровья составили: жизнеспособность, отражающая субъективную оценку настроения, энергичности, отсутствия усталости – 44,6±2,5 и 75,8±6,1; социальное функционирование, демонстрирующее эмоциональную и физическую способность общаться с другими людьми, возможность профессиональной деятельности – 44,2±1,7 и 83,1±9,8; ролевое эмоциональное функционирование, выявляющее роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности – 41,8±2,9 и 84,4±11,2; психическое здоровье, показывающее субъективную оценку психоэмоционального состояния, ощущение душевного спокойствия – 32,3±2,1 и 71,3±5,7. По всем показателям различия между участниками ликвидации последствий аварии и группой сравнения были достоверными.

Заключение. По сравнению со здоровыми людьми у УЛПА все показатели качества жизни, полученные при исследовании как физического, так и психического компонента здоровья, оказались сниженными. Это свидетельствует об астении, уменьшении жизненной активности, подтверждает наличие депрессивных, тревожных переживаний, общесоматического и психического неблагополучия. Можно утверждать, что изучение качества жизни является необходимым условием для оценки состояния этой категории пациентов с целью оптимизации лечебного процесса, психотерапевтической реабилитации больных, проведении профилактических мероприятий, а также коррекции психологических проблем с учетом личности пациента.

УДК 616.12-008.331.1-073.178

НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

К. В. ПРОТАСОВ, А. А. ДЗИЗИНСКИЙ*

Выделены два кластера, которые по своим гемодинамическим характеристикам соответствовали изолированной систолической и систоло-диастолической АГ. Установлены коэффициенты дискриминантной функции, позволяющие диагностировать данные варианты АГ по стандартным критериям СМАД.

Важнейшей отличительной особенностью артериальной гипертонии (АГ) в пожилом и старческом возрасте является большая распространенность изолированной систолической АГ (ИСАГ): ее доля среди больных АГ старшего возраста достигает 70% [1]. Развитие ИСАГ обусловлено преимущественным ростом систолического АД (САД) у пожилых лиц вследствие возрастного повышения жесткости стенки аорты и ее крупных ветвей [2]. Диастолическое АД (ДАД) при этом остается на одном уровне или снижается, что приводит к закономерному подъему пульсового АД (ПД) [3]. Выявленная в последние годы ассоциация между высоким ПД и частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3] обусловила возросший интерес к ИСАГ как к группе повышенного сердечно-сосудистого риска. Это привело к выделению ИСАГ в особую форму эссенциальной АГ, что нашло отражение в современных Европейских и отечественных классификациях [4,5]. Как известно, критерием ИСАГ является уровень офисного САД≥140 мм рт. ст. при ДАД<90 мм рт. ст. Соответственно, систоло-диастолическая АГ (СДАГ) определяется при САД/ДАД ≥140/90 мм рт. ст. Между тем, диагностика ИСАГ по клиническим данным затруднена в силу высокой вариабельности АД и распространенности феномена «белого халата» у пациентов старшего возраста [6]. При этом не учитывают уровень ПД – детерминанты ИСАГ. Отсутствуют критерии диагностики ИСАГ по данным суточного мониторинга АД (СМАД).

Цель работы – поиск новых подходов к диагностике ИСАГ с учетом результатов суточного мониторирования АД (СМАД).

Материалы и методы. Обследовано 260 лиц с АГ 2-3 стадии в возрасте от 60 до 87 лет (в среднем 73,3±7,3 года). Мужчин было 105 (40,4 %), женщин – 155 (59,6%). Все больные получали индивидуально подобранную гипотензивную терапию. ИСАГ по стандартным критериям офисного АД [4] диагностирована у 150, СДАГ – у 110 обследованных. В дальнейшем изложении такой подход будет именоваться как диагностика по клиническим (офисным) данным – $ИСАГ_{ОФ}$ и $СДАГ_{ОФ}$. Подгруппы были сопоставимы по возрасту и полу (74,3±6,5 и 73,1±6,1 года, p=0,11; мужчин/женщин 65/85 и 40/70, p=0,26, соответственно). СМАД проводили в амбулаторных условиях по стандартной методике (CardioTens-01, «Meditech», Венгрия). Интервал измерений составлял 15 мин. днем (06:00 - 22:00) и 30 мин. - ночью (22:00 - 6:00). Выполняли допплерэхокардиографию (LogiqBook XP, «General Electrics», США). По результатам СМАД рассчитывали индекс AASI (Ambulatory Arterial Stiffness Index) – суррогатный маркер жесткости сосудов эластического типа – по следующей методике [7]. Для каждого пациента с помощью линейного регрессионного анализа устанавливали степень взаимосвязи САД и ДАД. Для этого в анализ включали все значения АД, полученные при СМАД. В качестве независимого признака использовали САД, зависимого – ДАД. AASI считали по формуле: AASI=1-B, где B – коэффициент линейной регрессии (тангенс угла наклона регрессионной прямой к оси X). Индекс жесткости аорты (Aorta Stiffness Index) вычисляли как отношение офисного ПД в момент проведения эхокардиографии к ударному объему: ПД/УО [8].

На первом этапе анализа, с целью оценки существующих методов диагностики ИСАГ, в выделенных подгруппах $ИСАГ_{ОФ}$ и $СДАГ_{ОФ}$ изучали и сравнивали уровни офисного АД и общепринятые параметры СМАД: средние значения АД, показатели суточного ритма АД, индексы времени гипертензии и гипотонии. На втором этапе, для поиска новых подходов к диагностике ИСАГ, у каждого пациента по данным суточных записей АД выделяли значения АД, соответствующие критериям артериальной гипертензии (САД≥140 и/или ДАД≥90 мм рт. ст.). Уровни АД, меньшие 140/90 мм рт. ст., относили к периодам нормото-

* Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Росздрава»; 664079, г. Иркутск, м-рн Юбилейный-100; тел. 46-53-26

нии. Учитывали соответствующие каждому из измерений значения ПД и ЧСС. Рассчитывали ср. арифметические САД, ДАД и ПД раздельно для эпизодов гипер- и нормотензии. Вычисляли отношение среднего ПД к среднему САД (срПД/срСАД). Динамику ПД во время повышения АД оценивали по двум критериям: разности среднего ПД при повышенных и нормальных уровнях АД (ΔсрПД); разности отношения среднего ПД к среднему САД при повышенных и нормальных уровнях АД (ΔсрПД/срСАД).

Для выявления закономерностей распределения данных в зависимости от параметров ПД применяли кластерный анализ по методу k средних. Точность и статистическую достоверность изучали путем дискриминантного анализа [9]. В качестве переменных использовали критерии ΔсрПД и ΔсрПД/срСАД. Этим способом в 260 суточных записях АД проанализированы 20015 измерений АД. Применяли пакеты программ Statistica 6.0 («Statsoft», США) и SPSS 11.5 («SPSS Inc.», США). Ср.значения, учитывая непараметрический характер распределения данных, отображали в виде медианы (Me) и интерквантильного интервала (ИИ). Достоверность различий оценивали по Манну – Уитни. Применяли корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты. Сравнили офисные и среднесуточные значения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ИСАГ$_{ОФ}$ и СДАГ$_{ОФ}$, установленных по клиническим данным (табл.1).

Таблица 1

Гемодинамическая характеристика ИСАГ$_{ОФ}$ и СДАГ$_{ОФ}$

	ИСАГ$_{оф}$, n=150			СДАГ$_{оф}$, n=110			P
	Me	ИИ		Me	ИИ		
САД$_{ОФ}$	144,0	130	160	150,0	140	170	0,01
ДАД$_{ОФ}$	80,0	72	80	90,0	80	100	0,0001
ПД$_{ОФ}$	65,5	50	80	60,0	50	78	0,15
ЧСС$_{ОФ}$	61,0	56	67	63,0	57	73	0,015
САД-24	128,2	119	138	132,3	121	144	0,03
ДАД-24	68,8	64	74	76,1	70	81	0,001
ПД-24	59,3	52	68	55,9	48	62	0,02
ЧСС-24	68,0	64	73	71,7	65	78	0,002
СИ САД	10,5	4	15	10,6	5	15	0,72
СИ ДАД	15,7	11	21	16,6	11	22	0,48
ИВ САД	32,2	14	59	46,1	22	72	0,016
ИВ ДАД	3,8	1	10	15,8	8	36	0,001
ГВИ САД	0,0	0	1	0,0	0	0	0,68
ГВИ ДАД	39,6	24	59	19,4	9	40	0,001

Примечание: САД$_{ОФ}$, ДАД$_{ОФ}$, ПД$_{ОФ}$, ЧСС$_{ОФ}$ – САД, ДАД, ПД и ЧСС при офисном измерении; САД-24, ДАД-24, ПД-24, ЧСС-24 – среднесуточные САД, ДАД, ПД и ЧСС; СИ САД и СИ ДАД – суточный индекс САД и ДАД (%); ИВ САД и ИВ ДАД – индекс времени гипертензии САД и ДАД (%); ГВИ САД и ГВИ ДАД – гипотонический временной индекс САД и ДАД (%).

Данные табл.1 свидетельствуют о различии ИСАГ$_{ОФ}$ и СДАГ$_{ОФ}$ по офисным и мониторным уровням САД, ДАД и ЧСС, которые преобладали у больных СДАГ. Соответственно, у последних были выше вариабельность и временные индексы САД и ДАД. Следует подчеркнуть, что офисное ПД при ИСАГ$_{ОФ}$ и СДАГ$_{ОФ}$ было одинаковым. Разница в ПД-24, хотя и была статистически достоверной, но в абсолютных числах оказалась незначительной (3,4 мм рт. ст.). Аналогичные результаты были получены В. С. Моисеевым и Ж. Д. Кобалавой (2002) при обследовании 227 пожилых пациентов с впервые выявленной ИСАГ и СДАГ: различия ПД отсутствовали, САД и ДАД при СДАГ были достоверно выше. Выборки оказались смещенными по уровню САД, а ПД при этом мало отличалось. Это связано с очень сильной положительной корреляцией ПД и САД (по нашим данным, r=+0,82 для среднесуточных и r=+0,85 – для офисных значений, p<0,0001). Данные факты вызывают обоснованные сомнения в возможности и правомерности сравнительной оценки состояния органов-мишеней, частоты осложнений и прогноза АГ в двух группах, так как они различались по общепризнанному и наиболее сильному фактору риска АГ – величине САД.

В Европейских рекомендациях по АГ 2007 г. в качестве одного из критериев высокого сердечно-сосудистого риска, предложен уровень офисного САД ≥160 при ДАД <70 мм рт. ст. [4]. В изученной нами выборке не оказалось ни одного пациента, соответствующего данному признаку, что указывает на редкую встречаемость таких больных.

Исследованы возможности корректного выделения случаев высокого ПД (то есть изолированного повышения САД) по стандартным параметрам СМАД. С этой целью выборки формировали по критериям: первая подгруппа – с САД-24 выше порогового для СМАД уровня (≥125 мм рт. ст.) и нормальным ДАД-24 (<80 мм рт. ст.), вторая - с их одновременным повышением (среднесуточное САД/ДАД≥125/80 мм рт. ст.); первая - с временным индексом САД≥30% и временным индексом ДАД <15%, вторая – с их одновременным превышением уровня 30%; первая – с ПД-24>53 мм рт. ст., вторая – с ПД≤53 мм рт. ст. Пороговый уровень ПД-24 в 53 мм рт. ст. был принят согласно P. Verdecchia (1994).

Таблица 2

Среднесуточное АД в подгруппах

	Подгруппа 1			Подгруппа 2			P
	Me	ИИ		Me	ИИ		
САД-24 ≥125 и ДАД-24<80, n=116				САД-24/ДАД-24 ≥125/80, n=47			
САД-24	134,1	130	141	147,9	140	157	0,0001
ДАД-24	72,5	68	76	84,7	81	89	0,0001
ПД-24	62,9	59	70	61,4	54	69	0,09
ВИ САД≥30 и ВИ ДАД<15, n=78				ВИ САД≥30 и ВИ ДАД≥30, n=39			
САД-24	136,1	131	140	148,0	140	154	0,0001
ДАД-24	70,0	67	74	86,2	83	89	0,0001
ПД-24	66,0	60	71	61,8	54	69	0,02
ПД-24>53, n=180				ПД-24≤53, n=79			
САД-24	134,4	128	144	117,0	110	122	0,0001
ДАД-24	72,6	68	79	69,5	65	75	0,009
ПД-24	62,1	57	69	46,7	43	50	0,0001

При всех вариантах разделения уровни ПД-24 в первой подгруппе были выше (при первом варианте –статистически незначимо) (табл. 2). Однако при любом из способов разделения САД-24 в выборках достоверно различалось. Классификационные подходы к выделению ИСАГ и СДАГ по абсолютным значениям АД офисным и среднесуточным ведут к группированию объектов с разным средним уровнем САД. Это допустимо в клинической практике, но делает принципиально невозможным адекватное сравнение групп при научном анализе.

В связи с вышеизложенным, мы изучили возможность применения в качестве классификационных критериев не абсолютных значений АД, а показателей динамики ПД по данным суточного мониторирования. С этой целью, как было описано выше, по данным суточных записей выделяли значения АД, соответствующие артериальной гипертензии (САД ≥140 и/или ДАД≥90 мм рт. ст.) и нормотонии (АД <140/90 мм рт. ст.). Из 260 больных АГ у двоих в течение суток не зафиксировано ни одного значения САД≥140 и/или ДАД≥90 мм рт. ст. Соответственно, они были исключены из дальнейшего анализа. Изучены два показателя динамики ПД – ΔсрПД, отражающий изменения ПД при подъеме АД в абсолютных значениях, и ΔсрПД/срСАД, указывающий на прирост ПД по отношению к САД. Медиана ΔсрПД составила 13,6 (9,4-17,2) мм рт. ст. В подавляющем большинстве случаев (в 248 из 258) ΔсрПД было >0, то есть переход АД от нормального к повышенному уровню обычно сопровождается приростом ПД в среднем на 13,8 мм рт. ст. У 10 пациентов ПД, соответствующее повышенному САД или ДАД, уменьшалось в среднем на 4,7 мм рт. ст. Распределение пациентов в зависимости от динамики срПД/срСАД оказалось иным: у 133 из 258 обследованных (51,6%) он увеличился (ΔсрПД/срСАД > 0), у 125 человек (48,4%) показатель не изменился или уменьшился (ΔсрПД/срСАД≤0). Мы сопоставили параметры АД в зависимости от динамики срПД/срСАД. Оказалось, что при ΔсрПД/срСАД>0 уровни ПД и САД, соответствующие АГ, были на 9,5 и 11,9 мм рт. ст. выше, чем в подгруппе ΔсрПД/срСАД≤0. ДАД при этом было достоверно меньшим на 8,0 мм рт. ст. Таким образом, показатели ΔПД и ΔсрПД/срСАД хорошо отражают степень прироста ПД, а значит, могут являться **критериями изолированного повышения САД**. Их отличительной особенностью является слабая взаимосвязь с офисным (r по Спирмену +0,13 и +0,002, соответственно) и среднесуточным САД (r = +0,06 и -0,02).

Учитывая это, в качестве критериев диагностики ИСАГ предложены показатели ΔсрПД и ΔсрПД/срСАД. Для выявления закономерностей распределения данных в зависимости от этих критериев классификации проведена кластеризация выборки. Сформировано 2 кластера: в 1-й вошло 160 (62,0%), во 2-й – 98 (38,0%) обследуемых. Точность и статистическая достоверность разделения групп оценивалась с помощью дискриминантного анализа. Высокие расчетные значения канонической корреляции (коэффициент канонической корреляции R=0,77), критерия χ-квадрат (225,4), расстояния Махаланобиса между группами D^2 (6,24) и почти нулевая вероятность не отвергнуть нулевую гипотезу (P=0,00001) свидетельствуют о надежности модели, построенной на основе предложенных переменных. Значимость дискриминантной функции подтверждает и низкое значение Λ статистики Уилкиса (0,40). Анализ продемонстрировал совпадение итогов дискриминации и кластерного анализа в 97,2 % случаев.

Таблица 3

Гемодинамическая характеристика кластеров

	1 кластер, n=160			2 кластер, n=98			P
	Me	ИИ		Me	ИИ		
$САД_{оф}$	150,0	138	168	145,0	135	160	0,09
$ДАД_{оф}$	80,0	76	90	90,0	80	92	0,0001
$ПД_{оф}$	70,0	58	80	60,0	50	70	0,0001
$ЧСС_{оф}$	64,0	59	73	67,0	60	75	0,10
САД-24	131,0	121	141	129,4	119	140	0,27
ДАД-24	69,2	65	77	74,5	70	80	0,0001
ПД-24	61,1	53	69	53,8	47	60	0,0001
ЧСС-24	68,0	64	74	71,4	66	78	0,005
СИ САД	10,8	4	16	10,3	5	14	0,29
СИ ДАД	16,1	11	21	15,9	12	20	0,93
ИВ САД	37,9	19	63	36,2	14	62	0,31
ИВ ДАД	5,8	1	14	11,8	4	27	0,0001
ГВИ САД	0,0	0	0	0,0	0	0	0,75
ГВИ ДАД	38,3	18	57	22,6	12	39	0,0001

Пациенты 1-го кластера, по сравнению со 2-м, имели меньший уровень ДАД и более высокое ПД офисное и среднесуточное. ЧСС-24 в первом кластере, так же как и при $ИСАГ_{ОФ}$ было ниже, а ГВИ ДАД преобладал, по сравнению со 2 кластером. Значения офисного и среднесуточного САД в группах не различались. В 1-м кластере сгруппировались лица с изолированным повышением САД. На рис. выборки изображены схематически и сопоставлены с ИСАГ и СДАГ, установленным по офисному АД.

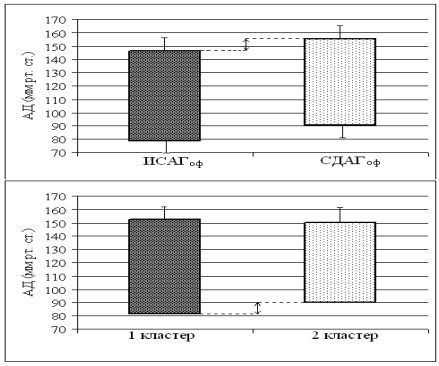


Рис. Подгруппы, сформированные при кластерном анализе, по сравнению с подгруппами ИСАГ и СДАГ, диагностированными по офисному АД. *Примечание:* нижняя граница блоков соответствует офисному ДАД, верхняя – САД; высота блока – величине ПД.

Причиной развития первичной ИСАГ в пожилом возрасте является повышенная жесткость аорты. Сопоставив силу взаимосвязей возраста, суррогатных маркеров жесткости аорты (уровня ПД, индекса жесткости аорты и AASI) с принадлежностью к 1 кластеру и к ИСАГ, диагностированной по офисному АД – сравнивали коэффициенты корреляции r по Спирмену (табл. 4).

Принадлежность к 1 кластеру, по сравнению с ИСАГ по стандартным критериям, одинаково связана с возрастом и достоверно сильнее – с офисным и среднесуточным ПД, индексом жесткости и AASI. Этот принцип группирования больных по динамике ПД при суточном мониторировании дал возможность точно отразить соотношения САД и ДАД при их повышении. При этом уровни САД в кластерах значимо не различались, что позволяет оценить состояние органов-мишеней, частоты осложнений и прогноза АГ при ИСАГ, по сравнению со СДАГ. Пациенты 1 кластера отнесены к изолированной систолической, 2 кластера – к систоло-диастолической АГ по критериям СМАД ($ИСАГ_{СМАД}$ и $СДАГ_{СМАД}$).

Таблица 4

Корреляции маркеров жесткости аорты с принадлежностью к 1 кластеру и к $ИСАГ_{ОФ}$

	Принадлежность к 1 кластеру (1- да, 0 – нет)		Принадлежность к $ИСАГ_{ОФ}$ (1- да, 0 – нет)		P*
	n	r	n	r	
Возраст	258	+0,18	260	+0,25	0,40
$ПД_{оф}$	258	+0,26	260	+0,09	0,048
ПД-24	258	+0,32	260	+0,14	0,03
Индекс жесткости аорты	258	+0,21	260	+0,05	0,05
AASI	258	+0,44	260	+0,24	0,01

Примечание: * - достоверность различий коэффициентов корреляции r; AASI – амбулаторный индекс артериальной жесткости (Ambulatory Arterial Stiffness Index)

Недостатком метода является необходимость анализа всего списка значений АД за сутки, полученного при СМАД. С помощью дискриминантного метода мы разработали способ определения принадлежности к тому или иному кластеру по стандартным параметрам СМАД. Для этого провели предварительный корреляционный анализ. В модель были включены те показатели СМАД, которые статистически значимо коррелировали с принадлежностью к кластерам – ДАД-24 (А1), вариабельность САД-24 (А2), среднедневное ДАД (А3) и отношение среднедневного ПД к среднедневному САД ($ПД_{день}/САД_{день}$, А4). Опытным путем установлены коэффициенты дискриминантной функции (K_1j, K_2j). Определены значения констант для F_1= -137,471 и F_2= -128,063.

F_1=-137,471+1,240×А1+0,364×А2+0,352×А3+337,616×А4

F_2=-128,063+1,028×А1+0,036×А2+0,630×А3+314,929×А4

Если значение $F_1 \geq F_2$, то это $ИСАГ_{СМАД}$; если $F_1 < F_2$ – $СДАГ_{СМАД}$. Коэффициент канонической корреляции R составил 0,62, статистика Λ-Уилкиса – 0,60, χ^2 – 115,67 при P=0,00001, правильность распознавания – 78,6%.

Выводы. По результатам кластерного анализа создана модель естественного группирования больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста по критериям, отражающим индивидуальную динамику пульсового АД при суточном его мониторировании. Полученные два кластера по своим гемодинамическим характеристикам соответствовали изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертонии. Разработан метод диагностики изолированной систолической артериальной гипертонии по общепринятым параметрам суточного мониторирования АД.

Литература

1. *Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д.* Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп.– М., 2002.

2. *Thijs L. et al* // Expert Rew. Cardiovasc. Ther.– 2004.– № 5.– P. 761-769.

3. *Franklin S. et al.* // Circulation.– 1997.– Vol. 96.– P. 308

4. *Guidelines* for the management of arterial hypertension // J. Hypertens.– 2007.– Vol. 25, N 6.– P. 1105–1187.

5. *2-й пересмотр* реком. ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваск. терапия и профилактика.– 2004.– Т. 3, № 3.– С. 105-120.

6. *Кобалава Ж.Д. и др.* Артериальное давление в исследовательской и клинической практике.– М., 2004.

7. *Li Y.* // Hypertension.– 2006.– Vol. 47, № 3.– P. 359–364.

8. *Radchenko G.D., Sirenko Yu. N.*// J. Hypert.– 2006.– Vol. 25, Suppl. 2.– P. S20.

9. *Юнкеров В.И., Григорьев С.Г.* Математико-статистические методы обработки данных медицинских исследований.– СПб., 2002.

10. *Verdecchia P. et al.*// Hypertens.– 1994.– Vol.24.– P. 793.

NEW METHOD OF ISOLATED SYSTOLIC HYPERTENSION DIAGNOSTICS BASED ON AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING DATA

K. V. PROTASOV, A. A. DZIZINSKY

Summary

The purpose of the study was to search for new approaches to isolated systolic hypertension diagnostics with account of individual

ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) data. The authors revealed two clusters which were corresponding to isolated systolic and systolic-diastolic haemodynamic types of arterial hypertension. Discriminant function coefficients were stated to diagnose the given types by standard ABPM parameters.

Key words: isolated systolic arterial hypertension

УДК 616.322-002.1/.43

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ АНГИНОЙ

Б.С.НАГОЕВ, М.Х. НАГОЕВА*

В патогенезе острых бактериальных инфекций большое значение имеет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), протекающая в биомембранах как пример свободнорадикальных процессов в организме [2–4]. Процессы свободнорадикального окисления (СРО) важны в жизнедеятельности клеток, т.к. протекают и в нормально метаболизирующих клетках [4–6]. Это положение оправдано и при нарушениях механизмов регулирования процессов СРО с избыточным накоплением свободных радикалов, которые вызывают нарушения проницаемости, структуру и функции биомембран, повреждение липидов, белков, нуклеиновых кислот, изменения биоэнергетики, регуляторных и защитных функций иммунитета [1–2, 8].

Эти данные говорят о возросшем интересе к исследованиям ПОЛ как механизме, играющем большую роль в патогенезе острых бактериальных инфекций, в том числе и при бактериальной ангине. Однако в доступной литературе нет сведений об этом механизме при ангинах, не изучено состояние системы ПОЛ при различных клинических вариантах и степени тяжести ангин. В связи с этим представляет значительный интерес изучение показателей СРО и антиоксидантной системы (АОС) у больных бактериальной ангиной в зависимости от степени тяжести и глубины патологического процесса, от лечения и полноты излеченности.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 87 больных бактериальной ангиной (37 женщин и 50 мужчин). Из них у 12 человек заболевание протекало в легкой форме, у 50 – в среднетяжелой и у 14 – в тяжелой. У 14 больных имелись сопутствующие заболевания (хронический бронхит, пиелонефрит, хронический холецистит, колит). С учетом местных изменений у 15 больных диагностирована катаральная ангина, у 28 – фолликулярная, у 33 – лакунарная и у 10 – флегмонозная или флегмонозно-некротическая ангина. Диагноз подтвержден бактериологически у 62 (71,3%). Одностороннее поражение отмечено у 29 лиц, двустороннее – у 58. Длительность лихорадки составила 5,8 дня. Паратонзиллярный абсцесс был у 8 больных.

Больные получали антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. Антибиотики: бензилпенициллин, ампициллин по 1 млн ЕД 4-6 раз в сутки назначались в зависимости от тяжести в течение 4-5 дней. Дезинтоксикационную терапию проводили в объеме 1-1,5 литра в сутки внутривенным капельным введением физраствора, 5% глюкозы с 5% раствором аскорбиновой кислоты, гемодеза по 400,0 мл через день. Жаропонижающие препараты, витамины, физиопроцедуры, полоскание рта риванолом, фурациллином, 2% раствором гидрокарбоната натрия. Больные обследованы в период разгара заболевания (1-5 дни болезни), угасания клинических симптомов (6-10 дни) и ранней реконвалесценции (11-18 дни) или перед выпиской. При угасании клинических симптомов состояние больных улучшалось, стихали явления токсикоза. В стадии ранней реконвалесценции исчезал токсикоз, включая лихорадку, местные проявления заболевания, нормализовалась картина белой крови.

В качестве контрольной группы обследованы 62 донора Республиканской станции переливания крови.

Для изучения прооксидантных компонентов и состояния АОЗ у больных бактериальной ангиной определяли содержание малонового диальднгида (МДА) по Ushiama и Michara [12], показатели активности спонтанного НСТ-теста проводили по Stuart с соавт. [11], в модификации Б.С. Нагоева [10]. Для оценки антиоксидантной защиты изучали уровень церулоплазмина (ЦП) в плазме крови методом Раввина [7], активность каталазы в эритроцитах выявляли по А.И. Карпищенко [10].

Таблица 1

Состояние прооксидантной и АОС у больных бактериальной ангиной и у здоровых

	Период болезни	n	X_{min} - X_{max}	$\overline{X}\pm m$	±S	P	P_1
МДА (мкмоль/л)	Здоровые	62	0,5-1,9	1,5±0,04	0,5		
	I	87	1,9-5,8	3,8±0,002	0,7	<0,001	
	II	84	1,1-4,3	2,9±0,07	0,7	<0,001	<0,001
	III	75	0,4-4,1	1,8±0,08	0,7	<0,001	<0,001
Спонтанный НСТ-тест (усл.ед)	Здоровые	50	6-2,5	13±0,6	4,2		
	I	66	15-48	35±0,7	6,2	<0,001	
	II	66	16-42	25±0,6	5,4	<0,001	<0,001
	III	60	13-26	18±0,8	2,9	<0,001	<0,001
ЦП (мг/л)	Здоровые	56	382-453	408±1,6	11,7		
	I	75	298-393	361±2,2	19,9	<0,001	
	II	70	297-493	372±2,2	20,0	<0,001	<0,001
	III	65	247-440	392±1,8	17,2	<0,001	<0,001
Каталаза (моль/мин.л.)	Здоровые	48	40-80	65±1,3	8,7		
	I	45	71-132	101±1,8	13,2	<0,001	
	II	45	53-95	78±1,3	9,4	<0,001	<0,001
	III	38	39-84	69±1,5	10,3	>0,001	<0,001

Примечание: *P* – достоверность различия по отношению к здоровым лицам; P_1- достоверность различия к предыдущему

Результаты. У всех больных ангиной установлено достоверное повышение содержания МДА в плазме крови с максимальным значением на высоте острого периода (табл. 1).

В периоде угасания клинических симптомов, наряду с улучшением общего состояния, снижению лихорадки, интоксикации и клинико-лабораторных показателей прослеживалось постепенное снижение МДА, концентрация которого была достоверно ниже по сравнению с предыдущим периодом.

В период ранней реконвалесценции концентрация МДА в плазме крови имела склонность к снижению. Однако обнаруживали существенно более высокие цифры у всех больных (табл.1). Содержание МДА в плазме крови в зависимости от клинической формы заболевания выявило существенно более высокие значения при фолликулярной и лакунарной форме, чем при катаральной форме (табл. 2). При флегмонозно-некротической форме выявлены существенно более высокие сдвиги уровня МДА, чем при других формах заболевания.

Таблица 2

Состояние прооксидантной и АОС при различных клинических формах ангин

Группы	Период болезни	МДА, мкмоль/л		Спонтанный НСТ-тест, усл.ед		ЦП, мг/л		Каталаза, моль/мин.л	
		n	$\overline{X}\pm m$	n	$\overline{X}\pm m$	n	$\overline{X}\pm m$	n	$\overline{X}\pm m$
Здоровые		62	1,5±0,04	50	13±0,6	56	408±1,6	44	65±3,3
Ангина: Катаральная	I	15	1,9±0,02	13	16±0,4	11	382±2,4	9	73±2,0
	II	13	1,4±0,03*	13	13±0,8*	10	396±2,3	9	70±2,8*
	III	11	1,5±0,04*	9	12±0,7*	10	402±3,2*	8	66±1,9*
Фолликулярная	I	28	3,6±0,03	20	29±0,8	24	359±2,8	14	94±2,8
	II	27	2,6±0,04	20	26±1,0	19	362±3,1	18	73±2,4
	III	24	1,8±0,07	18	18±0,9*	18	396±3,0	10	70±2,3*
Лакунарная	I	33	4,2±0,02	22	35±1,3	32	351±2,7	17	11±2,0
	II	33	2,7±0,04	22	29±1,1	30	365±2,9	14	88±1,8
	III	29	1,8±0,06	28	20±1,4	26	392±3,2	12	76±1,9
Флегмонозно-некротическая	I	11	4,8±0,05	11	42±2,1	11	346±4,0	9	118±2,7
	II	11	3,0±0,09	11	38±1,9	11	360±3,1	9	92±2,4
	III	11	2,4±0,09	11	24±1,8	11	387±4,2	8	78±2,6

*- показатели не обнаруживают явных различий от группы здоровых лиц

Уровень МДА в плазме крови зависел также от степени тяжести заболевания и наличия сопутствующей патологии у обследованных. Более значительные изменения и достоверно более высокие значения МДА были у больных с тяжелым течением, чем при среднетяжелом. При легкой форме болезни уровень МДА в период угасания клинических симптомов и ранней реконвалесценции возвращался в пределы нормальных величин.

* Кабардино-Балкарский государственный университет, г.Нальчик

Выявленное в ходе исследований повышенное содержание МДА с максимальным значением на высоте острого процесса и с постепенным снижением параллельно положительной динамике, свидетельствуют о возможной активации процесса ПОЛ.

У больных бактериальной ангиной во всех периодах заболевания имел место рост показателей НСТ-теста нейтрофильных лейкоцитов (табл.1). Снижение уровня НСТ-теста в периоде угасания клинических симптомов т.е. при улучшении состояния больных, статистически достоверно. В периоде ранней реконвалесценции показатели НСТ-теста остаются повышенными по сравнению с уровнем НСТ-теста здоровых, что говорит о неполном завершении патологического процесса. У больных с катаральной ангиной и при легком течении в период ранней реконвалесценции происходит нормализация показателей НСТ-теста.

Свободно-радикальные процессы протекали бы бесконтрольно, если бы в организме не было бы антиоксидантов. Динамическое исследование уровня ЦП при заболевании бактериальной ангиной выявило угнетение этого плазменного антиоксиданта с максимальным подавлением на высоте клинических проявлений ангины (табл.1). При терапии параллельно положительной динамике заболевания шло возрастание содержания ЦП с приближением к уровню нормы, а при легком течении – с возвращением в пределы нормы. Закономерные сдвиги содержания ЦП у больных ангиной зависели от периода, стадии заболевания, степени тяжести болезни. Более выраженное угнетение уровня ЦП отмечено при тяжелом проявлении болезни (табл.2)

Одним из ферментов, защищающих клетки от воздействия активных форм кислорода, является каталаза. Она широко распространена в организме человека и животных, причем наибольшие количества фермента обнаружены в эритроцитах, печени и почках. Функцией этого фермента является предотвращение накопления перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Определение активности каталазы основано на определении скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси, в которую вносят биологический материал, содержащий фермент. Об интенсивности утилизации перекиси водорода судят по скорости снижения экстинкции при длине волны, на которую перекись водорода имеет максимум светопоглощения [4–6].

Изучение активности каталазы эритроцитов выявило, что на высоте острого процесса, т.е. в периоде разгара заболевания, имеет место значительное повышение активности каталазы эритроцитов. В периоде угасания клинических симптомов, параллельно с улучшением общего состояния и клинико-лабораторных показателей, прослеживалось постепенное снижение активности каталазы с возвращением к норме в периоде ранней реконвалесценции (табл.1,2). При этом активность каталазы зависела от степени тяжести и наличия сопутствующих заболеваний. Достоверно более высокие значения активности каталазы наблюдались у больных с тяжелыми формами заболевания, а также при наличии сопутствующих заболеваний.

Полученные данные у больных бактериальной ангиной выявили выраженные сдвиги в свободно-радикальном статусе организма, носящие однонаправленный характер. Показано возрастание про- и угнетение антиоксидантных компонентов, степень которых зависела от клинической формы, стадии болезни, тяжести и характера течения, наличия сопутствующих заболеваний, а также характера лечения.

Выводы. У больных ангиной выявлено повышение уровня прооксидантных компонентов СРО: МДА в плазме крови и спонтанного НСТ-теста лейкоцитов с максимальным значением в периоде разгара болезни и с их спадом в сторону нормализации при реконвалесценции. Изучение антиоксидантных компонентов обнаружило дисбаланс в изменении этих показателей, т.е. угнетение содержания ЦП плазмы крови на повышение активности каталазы эритроцитов. Степень и длительность изменений показателей про- и антиоксидантной систем при бактериальной ангине зависели от стадии и степени тяжести патологического процесса, клинических форм заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, а также полноты выздоровления.

Литература

1.*Антонова Т.В и др.* // Клин. лабор. Диагностика.– 1999.– №7 – С.23–24.

2.*Владимиров Ю.А.*// Вестник РАМН, 1998.– №7.– С.43–57

3.*Волчегорский И. и др*//Клин. лаб. диагн.–2002.– №1.– С.45.

4.*Данилюк И.Г. и др* Свободно-радикальные процессы и перекисное окисление липидов. Сб.науч. тр.– М., 1993.– С.56–61

5.*Добротина И.Ф. и др* // Иммунол.– 1998.– №5.– С.49–50

6.*Дубинская Е.Е.* //Биохимия.– 1993.– Т.58,№2.– С. 218–273

7.*Камышников В.С.* Спр-к по клинике и биохим. лаб. диагностике.– В 2-х тт.– Минск: Беларусь, 2000

8.*Крайнева Т.А. и др.* Вестник службы крови России.– 2002.– №1.– С.27–30

9.*Медицинские* лабораторные технологии (в 2-х тт.) / Под ред. А.И. Карпищенко.– СПб: Интермедика, 1999.– Т.2.– С.27

10.*Нагоев Б.С.* //Лаб. дело.– 1983.– №8.– С.7–11

11.*Stuart I. et al.*//Histochem.–1975.– Vol.7, № 5.– P.471–487.

12.*Ushiama M.,Michara M.*//Analut Biochem.– 1978.– Vol.86, № 1.– P.271–278

616.1/.9: 616-057

ОСОБЕННОСТИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИЦ ПОДВИЖНОГО СОСТАВА.

А.Н.КОМАРОВА*

Цель работы – оценка заболеваемости различной соматической патологией у работниц подвижного состава в результате действия неблагоприятных факторов производственной среды.

Материалы и методы. На базе Отделенческой клинической больницы ст. Барнаул в период 2004–2007 гг. исследовали состояние соматического здоровья у работниц подвижного состава, подвергающихся воздействию таких неблагоприятных факторов рабочего процесса, как шум, вибрация, нестабильный микроклимат, нарушение режима сна и бодрствования.

Основную группу составила 501 проводница пассажирских вагонов дальнего следования. Ср возраст составил 36,06±9,2. Стаж работы во вредных условиях труда 12,06±6,9. Группой контроля являлось 136 работниц обслуживающей сферы, не имеющих контакта с вредными факторами в возрасте 34,1±9,4, при стаже работы 9,5±6,3. Отбор проводился при обращении профилактических осмотрах с использованием анкетирования. Применялись дополнительные методы исследования.

Результаты. В системе железнодорожного транспорта имеются профессиональные вредности, главными из которых являются шум, вибрация, нестабильный микроклимат. При этом ни сами факторы, ни заболевания не являются чем-то специфичным для этой категории работающих. Ряд ученых [5–7] указывают на неудовлетворительные в гигиеническом отношении условия для работы проводников пассажирских вагонов дальнего следования. Стаж работы, связанный с действием шумовибрационного фактора, необходимый для развития болезни, исчисляется годами и связан с количественным уровнем вредных факторов, их характеристикой, длительностью контакта во время рабочей смены, указанными дополнительными воздействиями в виде неблагоприятного микроклимата, нарушения режима труда и отдыха и индивидуальными особенностями организма [3,4].

Неблагоприятные факторы подвижного состава воздействуют на центральную и периферическую нервную систему, дыхательные пути, сердечно-сосудистую и кроветворную систему, эндокринные органы. При углубленном медицинском обследовании работниц подвижного состава различная экстрагенитальная патология выявлена у 1665 женщин основной группы. Уровень заболеваемости на 1000 у проводниц составил 3323,4, в контрольной группе 2176,4 ($p<0,001$). Такой высокий уровень патологии с связан с наличием у женщин нескольких заболеваний. На первом месте среди экстрагенитальной патологии у проводниц пассажирских вагонов находится остеохондроз, который наблюдается в 67,1%, что в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения ($p<0,001$). Такая высокая частота патологии вызвана, по-видимому, тяжелыми условиями труда (воздействие вибрационного фактора, длительное пребывание на ногах в двигающемся составе, перемещением тяжелых предметов) В [1, 2] приводят различные цифры частоты остеохондроза. В среднем заболеваемость в популяции составляет 46,8–51,4%, что достоверно ниже, чем полученные нами данные в основной группе. Признавая факт

* Отделенческая КБ на ст. Барнаул, 656015, г. Барнаул, пр. Строителей, 14

влияния комбинации неблагоприятных факторов, следует отметить специфичность их воздействия на костную систему, так как варикозное расширение вен нижних конечностей встречается одинаково часто в обеих группах.

Вегетососудистая дистония имеет центральное происхождение [1, 2]. У обследованных нами женщин она выявлена в основной группе – у 39,5% женщин, в контрольной – у 20,6% ($p<0,01$). Полученные данные подтверждают, что одной из главных точек приложения неблагоприятных факторов труда является центральная нервная система, в частотности гипоталамус.

Заболеваемость диффузно-узловым зобом (ДУЗ), у проводниц пассажирских вагонов достоверно выше, чем в группе контроля и составляет 43,7%, против 27,2% ($p<0,001$). Важно отметить, что среди заболевания щитовидной железы встречались не только чаще, но и имели более тяжелое течение. Отмечен рост патологии щитовидной железы с увеличением стажа. В первые 5 лет работы на подвижном составе наблюдается явный рост патологии щитовидной железы. При стаже 1-5 лет ДУЗ был выявлен у 28,9% женщин, что в 4,3 раза выше, чем в группе сравнения.

В первые годы работы в виброопасной профессии наблюдается развитие патологических процессов в щитовидной железе [3]. При стаже 6-10 лет патология щитовидной железы встречается в 30,6% против 15,4 группы сравнения ($p<0,05$). В последующие годы идет уравнивание заболеваемости ДУЗ в основной и контрольной группах. При стаже свыше 15 лет наблюдается адаптация организма к неблагоприятным факторам трудового процесса и стабилизация заболеваемости.

Среди другой экстрагенитальной патологии у работниц основной группы обнаружена достоверно более высокая заболеваемость хроническими холециститами и панкреатитами, что, повидимому, можно объяснить нарушениями питания связанными со спецификой работы: несвоевременный прием пищи, стрессовые ситуации, необходимость работы в ночное время. Общая заболеваемость патологией органов пищеварения на 1000 работающих составила 1165,7 у работниц подвижного состава, против 845,6 группы сравнения ($p<0,05$). У работниц подвижного состава, имеющих патологию пищеварительной системы, выявлены более высокие показатели билирубина 16,5±2,52, против 13,6±2,94 группы сравнения ($p<0,001$), диастазы 25,0±4,60 против 19,8±5,93 ($p<0,001$), АЛаТ– 0,50±0,13 против 0,24±0,16 ($p<0,001$), АСаТ– 0,35±0,12 против 0,24±0,11 ($p<0,001$). Данные изменения в показателях свидетельствуют о действии неблагоприятных производственных факторов пищеварительную систему.

Указывается на возможность развития таких заболеваний, как хронический панкреатит и холецистит при действии неблагоприятных факторов труда [4], приводятся данные о высокой заболеваемости сердечно-сосудистой системы у работниц подвижного состава, но в нашем исследовании выявлено не было [4–7].

Выводы. У работниц подвижного состава отмечается достоверно чаще, чем в контрольной группе отмечается патология щитовидной железы, составляющая 43,7%, при частоте в группе сравнения 27,2%. Отмечается достоверная значимость в зависимости от стажа работы. У проводниц пассажирских вагонов достоверно чаще, чем в контроле отмечается остеохондроз, составивший 67,1%, при частоте его в контроле 25,0%. Отмечается зависимость остеохондроза от стажа работы проводником. Выявлена достоверно более высокая у проводников железнодорожного транспорта по сравнению с контрольной группой частота заболеваний желудочно-кишечного тракта (1165,7 на 1000 работающих против 845,6). Достоверно чаще у работниц подвижного состава встречается вегетососудистая дистония, свидетельствующая о нарушениях в гипоталамо-гипофизарной системе.

Литература

1.*Баянова Л.Р.* // Вертеброневрология.– 2002.– №3.– С. 87.

2.*Вербовой А.Ф.* // Гигиена труда.– 2004.– №3.– С. 39–40.

3.*Вильк М.Ф.* // Гигиена и санитария.– 2001.– №6.– С. 37.

4.*Копцов В.А. и др.*// Гигиена и санитария.– 2001.– №1.– С. 38–42.

5.*Копировский К. М., Делекторский Н. В.* // Гигиена и санитария.– 2001.– №5.– С. 25–27.

6.*Кривуля С. и др.* // Гигиена и санитария.– 2001.– №4.– С. 34–36.

7.*Любченко П. Н., Яньшина Е. Н.* // Медицина труда и пром. экология.– 2001.– № 6.– С.15–19

УДК: 616.34-007-43-089.844-006

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Ю.И. ЗИМИН*

Пластика вентральных грыж является одной из наиболее распространенных операций в абдоминальной хирургии, составляя 10-21% [1] от общего числа операций. Это связано не только с количественным ростом общего числа лапаротомий, но и с увеличением оперативных вмешательств у больных пожилого и старческого возраста. Примерно у 2–15% больных после лапаротомий возникают вентральные грыжи [2], и в связи с возрастающим числом хирургических вмешательств на органах брюшной полости частота послеоперационных вентральных грыж возросла за последнее десятилетие в 9 и более раз [38]. Учитывая распространение данной нозологической формы, проблема хирургической реабилитации является и медицинской, и социально-экономической. Пока нет единой концепции возникновения вентральных послеоперационных грыж и единого мнения по ряду вопросов тактики и техники операции. Вопрос, чему же отдать предпочтение – собственным тканям или инородному материалу.

Специальные исследования, посвященные лечению послеоперационных вентральных грыж у больных со злокачественными новообразованиями с комплексной и комбинированной терапией, немногочисленны. В ряде случаев это связано с тем, что данная проблема «растворяется» в общехирургических стационарах, в ряде случаев видится многими хирургами у данной категории больных неактуальной, в силу неясности прогноза и оперативные вмешательства проводятся только по жизненным показаниям. Но, учитывая улучшающиеся результаты лечения онкобольных в последнее время, вопросы хирургической реабилитации онкобольных с послеоперационными вентральными грыжами с целью улучшения качества жизни имеют немаловажное значение. У больных, которым проводится первичное оперативное вмешательство, имеются такие патологические показатели, как потеря веса, анемия, дистрофические процессы мышечно-апоневротических слоев передней брюшной стенки, что ведет к неполноценности раневого процесса. Наряду с масштабным характером оперативных вмешательств, продолжение лечения специальными методами (лучевая терапия, химиотерапия) позволяет говорить о специфике вентральных грыж у онкобольных.

Несмотря на значительное количество предложенных пластических методов грыжесечений, данная проблема далека от разрешения, что свидетельствует о неудовлетворительных результатах лечения. Для закрытия мышечно-апоневротического дефекта передней брюшной стенки используют синтетические материалы, металлические сетки, алло- и ксенотрансплантаты. Однако использование чужеродного материала нередко является причиной развития инфильтратов, нагноения, свищей, что является предпосылкой возникновения рецидивной грыжи. В последнее время возрастает число работ, посвященных использованию собственной кожи как пластического материала. Данный материал доступен, взятие его с зоны операционной раны проводится без нанесения дополнительной травмы. Достаточная механическая прочность во всех направлениях [4], а содержание комплекса биоактивных веществ способствует улучшению местного гемостаза и стимуляции процессов регенерации [5]. В.Н. Янов [6] называет аутодермальный лоскут «превосходным материалом», преимущества которого перед другими несомненны.

Цель – улучшение результатов лечения онкобольных с послеоперационными вентральными грыжами, имеющих в анамнезе лучевую и химиотерапию, путем хирургической тактики и техники оперативных вмешательств с применением аутодермы.

Материал и методы. Обследовано 37 больных, которым выполнено пластическое пособие с использованием аутодермы. Работа выполнена на базе отделения абдоминальной хирургии Пензенского Облонкодиспансера. Оперированные были женщинами. По возрасту: от 31 года до 40 лет – 1; от 41 года до 50 лет – 2; от 51 года до 60 лет – 16; от 61 года до 70 лет – 15; от 71 года до 80 лет – 3. 23 больным со злокачественными новообразованиями матки (С54) выполнена радикальная пангистерэктомия с последующей лучевой терапией (у 6 – сочетанная лучевая тера-

* Пензенский областной онкологический диспансер

пия). 9 больным со злокачественными новообразованиями яичников (С56) выполнена радикальная пангистерэктомия с химиотерапией (6 курсов). 5 больным проводилось лечение рака молочной железы – радикальная мастэктомия с лучевой (в пред- и послеоперационных периодах) с последующими курсами адъювантной химиотерапии. Вентральные грыжи у последних сформировались до лечения от предшествующих холецистэктомий.

Методика операции: при выполнении герниолапаротомии иссекался лоскут кожи в виде шнура шириной 10-12 мм по всей длине раны. Пластическое пособие проводили в 2 вариантах. В первом варианте (32 наблюдения) аутодермальным шнуром простегивали в челночном порядке мышечно-апоневротические лоскуты с целью укрепления лигатуры при вентропластиках, выполненных по методу К.М. Сапежко в модификации Н.А. Баулина (2 ряда П-образных швов с третьим рядом подкрепляющих). Во втором варианте (5 наблюдений) сочетали метод И.Ф. Бородина (пластика полиспастными швами) и аутодермальную шнуровку. У этих больных в анамнезе имелась лучевая и химиотерапия, а также наличие отягощающих факторов – ожирение, сахарный диабет, рецидивные грыжи. Зону пластики дополнительно укрепляли эксплантатом (полипропиленовая сетка «Линтекс») в режиме in lay. Операцию заканчивали ирригационным дренированием. Статистическая обработка материала проведена в программе SPSS 13.0 методами составления таблиц выживаемости и прогнозирования выживаемости методом Каплан – Майера.

Результаты. У всех оперируемых не было гнойно-раневых осложнений. В одном случае отмечена серома, купируемая консервативно. Данное осложнение не вызвало увеличение сроков лечения. При изучении ближайших и отдаленных результатов больные прослежены в сроки от 1 года до 7 лет. Выявлен рецидив только у 1 больной (2,7 %). Трехлетняя выживаемость с момента начала онкологического лечения составила 92 ± 4 %. Пятилетняя выживаемость 78±7%. Медиана выживаемости 85±12,16 месяцев.

Выводы. У онкобольных, получивших спецлечение, раневой процесс неполноценен и длителен. Следует думать о нестандартных подходах в лечении этой категории больных. В пластическом пособии на основное место выходит «удерживающий» компонент, где аутодермальный лоскут, как биопротез, отвечает нужным целям.Ввиду возможной генерализации процесса может вновь потребоваться спецлечение. Кожный трансплантат обеспечивает формирование естественной линии опоры брюшной стенки для векторов силы мышц живота, что приводит брюшную полость к естественной анатомической форме. С учетом хороших результатов и достоинств аутодермальной погружной пластики считаем его возможным для практического применения у онкобольных со спецметодами лечения в анамнезе.

Литература

1.*Бородин И.Ф. и др.* Хирургия послеоперационных грыж живота.– Минск, 1986.

2.*Грубник В.В. и др.* Современные методы лечения брюшных грыж.– Киев: Здоровье, 2001.– 280 с.

3.*Веронский Г.И., Зотов В.А.*//Вест.хир.– 2001.– №5.– С. 92.

4.*Каншин Н.Н. и др.* // Хир.– 1989.– №10.– С. 82-85.

5.*Пенесян Р.В.* Особенности течения послеоперационной раны при аутодермальной пластике брюшной стенки: Автореф. дис… к.м.н.– М., 1982.

6.*Янов В.Н.* Реконструкция пахового канала с помощью аутодермального имплантанта при трудных формах паховых грыж: Автореф. дис. … канд.мед.наук.– М., – 1971.

УДК 616.12-008.1-073.7:616.98:579.841.93

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ

Н.Д. ЮЩУК, М.Д. АХМЕДОВА, Ю.А. ВАСЮК*

Для вирусной и бактериальной инфекции характерно поражение сердечно-сосудистой системы [2–4, 8–9]. При этом среди бактериальных инфекций (дифтерия, туберкулез, скарлатина и др.) значительное место занимает бруцеллез [1, 5, 6, 10]. Одним из информативных методов диагностики поражения сердца является электрокардиография (ЭКГ) [8]. Она позволяет диагностировать нарушения ритма, возбудимости, проводимости и реполяризации, гипертрофию миокарда желудочков и предсердий и др. [7].

Цель – изучение ЭКГ проявлений функций сердца у лиц с разными клиническими формами острого бруцеллеза (ОБ).

Нами проведено обследование 160 больных ОБ, клинические показатели которых приведены в табл. 1. У больных ОБ отмечены различные клинические формы заболевания: у 57 – легкая, у 57– среднетяжелая, у 46 – тяжелая. Диагноз ОБ был выставлен на основании анамнестических и клинико–лабораторных данных: положительных результатов реакции Райта и Хеддельсона, РПГА с эритроцитарным бруцеллезным диагностикумом, внутрикожной пробы Бюрне. Статистическая обработка полученных данных была проведена с применением программы Биостат. Для описательной статистики использованы средняя арифметическая (M) и статистическая ошибка средней (m). Разница средних значений между группами определялась с помощью непараметрического критерия Крускала – Уоллиса и считалась достоверной при значениях не более 0,05.

Таблица 1

Демографическая характеристика больных ОБ, M±m (%)

Показатели	ОБ (n=160)
Возраст, лет	34,5±7,6
Мужчины	116 (73)
Женщины	44 (27)
Индекс массы тела, кг/м^2	24,8±0,6
Длительность заболевания, дни	17,9±1,3

Анализ частоты клинических проявлений ОБ у больных показал, что наиболее частыми симптомами заболевания являются общая слабость (86%), потливость (82%), лихорадка (70%), лимфоаденопатия (68%), артралгия (65%), гепатомегалия (62%) головная боль (56%), глухость тонов сердца (51%), тахикардия (50%), артериальная гипотензия (38%), кардиалгия (27%), спленомегалия (24 %), анорексия (17%), миалгия (15%) и снижение массы тела (11% случаев). Для оценки функционального состояния сердца у 160 больных различными клиническими формами ОБ использована стандартная ЭКГ в 12 отведениях на аппарате Dr Lee 310A фирмы Fucuda ME (Япония). Изучены проявления автоматизма, возбудимости, проводимости.

Таблица 2

ЭКГ-проявления основных функций миокарда у больных ОБ (%)

ЭКГ-изменения	Легкая (n=57)	Среднетяжелая (n=57)	Тяжелая (n=46
Нарушения автоматизма	27 (47)	43 (78)	43 (92)
Синусовая тахикардия	7 (12)	30 (55)	37 (79)
Синусовая брадикардия	6 (10)	3 (6)	0 (0)
Синусовая аритмия	14 (24)	10 (18)	6 (13)
Нарушения проводимости	7 (12)	6 (11)	4 (9)
Атрио-вентрикулярные блокады	3 (5)	3 (6)	2 (4)
Внутрижелудочковые блокады	4 (7)	3 (6)	2 (4)
Нарушения возбудимости	7 (12)	11 (20)	11 (23)
Предсердная экстрасистолия	5 (9)	8 (15)	9 (19)
Желудочковая экстрасистолия	4 (7)	5 (9)	6 (13)
Нарушения реполяризации	8 (14)	7 (13)	13 (28)
Депрессия сегмента ST	0 (0)	2 (4)	5 (11)
Отрицательный зубец T	3 (5)	2 (4)	4 (9)
Синдром ранней реполяризации желудочков	5 (9)	4 (7)	6 (13)

ЭКГ-признаки нарушений автоматизма выявлены у 71% больных, из них у 47% – при легкой форме ОБ, у 78% – при среднетяжелой и 92% – при тяжелой. Нарушение автоматизма проявлялось в виде синусовой тахикардии или аритмии. Нарушения проводимости имелось у 11% больных ОБ, в т.ч. при легкой форме – у 12%, среднетяжелой – у 11% и тяжелой – у 9% больных и характеризовалось внутрижелудочковой и атривентрикулярной блокадой 1 степени. Нарушение возбудимости было у 18% больных ОБ в виде предсердной и желудочковой экстрасистолии, из них в 12% случаев – при легкой, 20% – при среднетяжелой и 23% – при тяжелой форме заболевания. Нарушение реполяризации – у 18% больных ОБ, при этом у 14% больных – легкой, 13% – среднетяжелой и 28% –тяжелой формой ОБ в виде депрессии сегмента ST, отрицательного зубца T, синдрома ранней реполяризации желудочков и синдрома удлиненного интервала QT (табл. 2).

Нарушения основных функций сердца, выявляемых на ЭКГ, нарастали по мере возрастания тяжести течения ОБ.

* Каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, каф. клинической функциональной диагностики ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета, ул. Делегатская, 20/1

У 11 (6,9%) больных ОБ на основании клинико-инструментальных и лабораторных данных был выявлен миокардит, а симптомы интоксикации и висцеропатий были более выражены, чем у лиц без признаков поражения миокарда. У больных с поражением миокарда помимо клинических проявлений в виде артериальной гипотензии (66%), тахикардии (64%), сердцебиения (55%), приглушенности 1 тона (53%), перебоев в работе сердца (43%), одышки (18%), кардиалгии (14%), систолического шума на верхушке сердца (17%), имелись ЭКГ-изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST>2 мм и глубокого отрицательного зубца Т, а также нарушений функции автоматизма, возбудимости и проводимости миокарда. У них выявлены маркеры некроза миокарда (рост уровня тропонина 1, креатинфосфокиназы МВ-фракции, аспартатаминотрасферазы, лактатдегидрогенезы).

Наиболее частыми клиническими признаками ОБ являются симптомы интоксикации, лимфоаденопатии, поражения висцеральных органов, в т.ч. сердца и сосудов. При ЭхоКГ у 1 больного ОБ выявлен экссудативный перикардит.

Таблица 3

Основные электрокардиографические параметры у больных ОБ

Параметры	Больные без поражения миокарда (n=149)	Больные с поражением миокарда (n=11)
ЧСС, в мин	83,5±7,7	96,1±5,1
Интервал PQ, с	0,154±0,01	0,180±0,02*
Комплекс QRS, с	0,08±0,003	0,086±0,02
Интервал QT, с	0,41±0,06	0,46±0,05

Примечание: * – P<0,05 для критерия Крускала – Уоллиса.

Анализ средних значений ЭКГ-параметров показал, что у больных ОБ с клинико-инструментальными и лабораторными признаками поражения миокарда ЧСС выше, а длительность интервалов PQ и QT и ширина комплекса QRS – больше, чем у лиц без миокардита (табл. 3). Результаты ЭКГ-исследования у них говорят о нарушении функций миокарда с развитием тахикардии, экстрасистолии, блокад сердца, что требует коррекции. Отмечена прямая связь частоты выявления ЭКГ-изменений и тяжести течения острой бруцеллезной инфекции.

Литература

1. *Алигишиева М.Д.* Роль антиоксидантной системы в развитии кардиогемодинамических нарушений у больных бруцеллезом: Дис…канд.мед.наук.– Нальчик, 2000.
2. *Богомолов Б.П. и др.* // Клин. мед.– 2007.– №2.– С. 68–70.
3. *Востокова А.А. и др.*Миокардиты и кардиомиопатии: Уч. пос.– Н.Новгород, 2004.– С. 5–27.
4. *Казанцев А.П.* Бруцеллез: Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина.– М., 2003.– С. 108–117.
5. *Латфуллин И.А. и др.* Кардиология: Уч. пос.– М.: МЕД-пресс-информ, 2006.– С. 204–208.
6. *Попов П.Н. и др.* // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины.– СПб, 2006.– С. 254–255.
7. *Струтынский А.В. и др.*// Кардиология: Рук-во для вр. /Под ред. Р. Оганова, И. Фоминой.– М.: Медицина, 2004.– С. 156.
8. *Филиппов П.Г.* Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях: Дис...д.м.н., 2001.
9. *Чубкар А.В.* Микроархитектоника проводящей системы сердца человека и ее изменения при дифтерии и некоторых других инфекционных болезнях: Дис…докт. мед. наук.– М., 2001.
10. *Börger H.H.* // Med. Klin.– 1982.– Bd.77 (12).– S. 381–384.

УДК 616.12-008.1-073.43:616.98:579.841.93

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ БРУЦЕЛЛЕЗОМ

М.Д. АХМЕДОВА*, Ю.А. ВАСЮК*, Н.Д. ЮЩУК*

УЗ-диагностика заболеваний и поражений сердца, в частности у больных бруцеллезом, является эффективным методом неинвазивного исследования [1, 2, 5]. В настоящее время эхокардиография (ЭхоКГ) играет ведущую роль в оценке систолической и диастолической функций левого (ЛЖ) и правого желудочков, их ремоделирования, для чего используется расчет ударного и минутного объема, показателей фракции выброса и укорочения волокон миокарда, массы миокарда, напряжения стенки и относительной толщины стенки желудочка [5]. Для оценки диастолической функции ЛЖ анализируются скорость быстрого (Е) и медленного диастолическое наполнение ЛЖ (А) и их соотношение. ЭхоКГ важно в диагностике кардиомиопатий и в выяснении их этиологии [3, 4]. Инфекционный (бактериальный) миокардит и бактериальный эндокардит могут быть причиной дилатации камер сердца [3, 6–8].

Цель – изучение состояния миокарда путем ЭхоКГ у больных острым (ОБ) и хроническим бруцеллезом (ХБ).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОБ и ХБ

Показатели	Здоровые (n=30)	Острый бруцеллез (n=160)	ХБ (n=162)
Возраст, лет	**28,9±10,4**	**34,5±7,6**	41,2±14,5
Мужчины, n (%)	**19 (63)**	**116 (73)**	59 (78)
Женщины, n (%)	**11 (37)**	**44 (27)**	17 (22)
Индекс массы тела, кг/м^2	**26,7±0,5**	**24,8±0,6**	26,4±0,6
Длительность заболевания, дни		17,9±1,3	675±242

Материалы и методы. Проведено открытое контролируемое, рандомизированное исследование 322 больных бруцеллезом, 160 из них – ОБ и 162 – ХБ в стадии субкомпенсации. В качестве контрольной группы (КГ) обследованы 30 практически здоровых лиц (табл. 1). У больных ОБ наблюдались различные клинические формы заболевания: у 57 – легкая, 57 – среднетяжелая и 46 – тяжелая формы. Диагноз бруцеллеза был выставлен на основании жалоб, анамнеза, эпидемиологических сведений, клинических данных и итогов бактериологического и серологического исследования крови (реакция агглютинации Райта и Хеддельсона, РПГА с эритроцитарным бруцеллезным диагностикумом) и постановки аллергической внутрикожной пробы Бюрне.

Изучаемые параметры представлены в виде средней арифметической (М) и ее статистической ошибки (m). Критический уровень достоверности разницы между группами равен 0,05 для непараметрического критерия Крускала – Уоллиса. С помощью УЗ-диагностической системы SSH-140A Toshiba (Япония) нами проведена ЭхоКГ и допплерКГ оценка систолической функции с определением ударного индекса (УИ), сердечного индекса (СИ), фракции выброса (ФВ) и диастолической функции сердца с измерением пиковой трансмитральной скорости в ранней (Е) и поздней диастоле (А). Клиническая картина заболевания у больных характеризовалась при ОБ и ХБ общей слабостью в 86 и 60% случаев, головной болью в 56 и 46%, потливостью в 82 и 65%, лихорадкой в 70 и 38%, артралгией в 65 и 96%, миалгией в 15 и 18%, лимфоаденопатией в 68 и 21%, гепатомегалией в 62 и 46% и спленомегалией в 24 и 11% соответственно.

При ЭхоКГ у 1 больного экссудативным перикардитом обнаружены уплотнение аортального клапана, вегетации размерами 0,3×0,5 см с неровными контурами, уплотнение створок митрального клапана с вегетациями 0,2×0,3 см, митральная и аортальная регургитация (++).

Анализ допплер-ЭхоКГ исследования показал, что у больных ОБ по сравнению со здоровыми лицами выявлялось нарушение систолической функции ЛЖ сердца. При этом УИ не претерпевал явных изменений. В группе больных с ХБ отмечалось статистически недостоверное увеличение УИ по сравнению с таковым у здоровых лиц. У больных ОБ и ХБ отмечается статистически достоверное увеличение КДИ, КСИ, СИ и уменьшение ФВ. ЧСС имело тенденцию к росту у больных ОБ и к незначительному снижению у больных ХБ, а ОПСС снижалось у больных ОБ и увеличивалось у больных ХБ.

У больных ОБ и ХБ отмечается изменение показателей и диастолической функции левого желудочка сердца. При этом у больных бруцеллезом в сравнении со здоровыми, больше при ОБ уменьшается максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е) и увеличивается скорость позднего наполнения в систолу предсердий (А). Соотношение Е/А имело тенденцию к стойкому снижению (табл.2). Результаты ЭхоКГ у больных ОБ и ХБ свидетельствуют о нарушении систолической и диастоличе-

*Каф. клинической функциональной диагностики ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета, каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, г.Москва, ул. Делегатская, 20/1.

Таблица 2

Кардиогемодинамические особенности у больных острым и хроническим бруцеллезом (M±m)

Параметры	Здоровые (n=30)	Клинические формы острого бруцеллеза			ХБ (n=162)
		Легкая (n=57)	Среднетяжелая (n=57)	Тяжелая (n=46)	
КДИ ЛЖ, мл/м^2	56,9±0,5	61,3±5,4	61,5±3,3	62,0±4,5	60,5±5,1
КСИ ЛЖ, мл/м^2	18,2±0,2	23,0±3,4	23,3±2,3	23,4±2,4	21,1±3,1
УИ, мл/м^2	38,5±0,8	38,3±2,5	38,1±2,5	38,6±2,6	39,5±2,3
СИ, л/мин/м^2	2,8±0,1	3,22±0,11	3,48±0,09	3,80±0,12	2,82±0,06
ФВ, %	66,4±0,4	62,5±3,4	62,7±3,3	62,3±3,3	63,3±3,2
Е, м/с	0,55±0,01	0,49±0,01*	0,42±0,01*	0,40±0,007*	0,52±0,005
А, м/с	0,34±0,01	0,42±0,008*	0,37±0,01	0,36±0,009	0,43±0,01*
Е/А	1,62±0,05	1,17±0,01*	1,14±0,008*	1,11±0,01*	1,21±0,01*
ЧСС, в мин	71,8±2,4	84,1±3,1*	91,3±2,3*	98,4±4,7*	71,4±5,5
АДср, мм рт.ст.	87,2±5,4	91,5±6,8	90,1±7,2	82,4±5,4	96,1±5,2
ОПСС, дин·с/см^5	1405±158	1382±259	1305±207	1136±229	1899±190

Примечание. * - разница достоверна при P<0,05 для критерия Крускала – Уоллиса по сравнению с данными группы здоровых.

ской функций сердца на фоне повышения автоматизма, обусловленным синдромом интоксикации.

Литература

1.*Абдуллаев Р.Я.* Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца.– Харьков, 2001.– С133–137.

2.*Казанцев А.П.* Бруцеллез: Рук-во по инфекционным болезням. / Под ред. Ю.В. Лобзина.- М., 2003.– С. 108–117.

3. *Востокова А.А. и др.* Миокардиты и кардиомиопатии: Уч. пос.– Н.Новгород: НГМА, 2004.– С. 5–43.

4.*Моисеев С.В.* // Кардиология: Рук-во для врачей / Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой.– М.: Медицина, 2004.– С.760–782.

5.*Павлюкова Е.Н. и др.*// Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2002.– №3.– С. 71–76.

6.*Тюрин В.П.* Инфекционные эндокардиты.– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.– С. 121–150.

7.*Филиппов П.Г.* Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях: Дис...д.м.н.., 2001.

8.*Чубкар А.В.* Микроархитектоника проводящей системы сердца человека и ее изменения при дифтерии и некоторых других инфекционных болезнях: Дис…докт.мед.наук.– М., 2001.

УДК 616.314: [616.833.17- 06:616- 018.2-007.17

ОДОНТОГЕННЫЕ ЛИЦЕВЫЕ БОЛИ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И.А. КУПРИЯНОВ, О.Н. КУПРИЯНОВА, П.В. ЛЫСАКОВ, Т.Ф. ПОПОВА*

Применение в лечении больных с одонтогенными прозопалгиями, обусловленными воспалительными заболевания пульпы и периодонта, и дисплазии соединительной ткани ангиопротекторов, транквилизаторов, нейрометаболиков, коллагенстабилизирующих, противовоспалительных, кальциевосодержащих, анаболических и иммунокорригирующих препаратов оказывает целительный эффект.

Лицевая боль представляет собой феномен, нозологическая идентификация которого часто затруднительна. Трудность диагностики обусловлена полиморфизмом клинических проявлений, как отражение сложности многоуровневой системы рецепции области лица, а также высокой персональной значимостью патологических процессов в данной области, обычно приводящих к развитию различных психо-эмоциональных расстройств, способных усугублять симптомы основного заболевания [6].

Одонтогенная лицевая боль продолжает оставаться одной из актуальных проблем неврологии и нейростоматологии и занимает важное место среди причин развития нейропатий тройничного нерва. Распространенность одонтогенной лицевой боли достаточно велика, и составляет до 20-40 больных на 100 000 населения, а заболеваемость по данным ВОЗ находится в пределах 2 - 4 человек на 10 000 населения. Одонтогенные прозопалгии разнообразны по клиническому проявлению, имеют тяжелое течение и часто носят хронический рецидивирующий характер. В патогенезе заболевания играют роль дисфункция центральной антиноцицептивной системы с формированием ирритативного очага патологической активности, местный одонто - или риногенный воспалительный процесс, нейроиммунные взаимоотношения, сосудистые нарушения [7,9]. Представляя определенную сложность в дифференциальной диагностике, эти заболевания требуют специальных подходов в диагностике, а главное адекватных методов лечения [9]. Остается ещё много дискуссионных и нерешенных вопросов, относящихся, прежде всего к основным разделам – этиологии, патогенезу и принципам терапии одонтогенных лицевых болей [1–3, 6].

Все большее внимание исследователей и врачей-практиков привлекает роль диспластикозависимой и ассоциированной с дисплазией соединительной ткани патологии в формировании прозопалгий, поскольку имеются подтвержденные данные исследований, говорящие о том, что характер клинических проявлений лицевых болей в условиях дисплазии соединительной ткани (ДСТ) имеет принципиальные отличия по тяжести и течению [5, 8]. Однако врачи мало информированы об основных критериях диагностики данной патологии, что может служить причиной недостаточной эффективности лечения и фактором, обусловливающим рецидивы одонтогенной лицевой боли [4,10]. В связи с этим представляется актуальным изучение особенностей клинических проявлений, а также разработка и внедрение новых диагностических и лечебных методов при одонтогенной лицевой боли у пациентов с дисплазией соединительной ткани, что создало предпосылки для проведения настоящего исследования.

Цель работы – улучшение качества диагностики и лечения лиц с одонтогенной лицевой болью при ДСТ на основе изучения особенностей клинических проявлений, психофизиологических, гемодинамических показателей и иммунологических реакций.

Обследована группа больных (n=42) с одонтогенной прозопалгией и дисплазией соединительной ткани. Результаты исследований сравнивали с контрольной группой, состоящей из больных с одонтогенной прозопалгией без ДСТ (n=40). Для изучения характера и степени выраженности патофункциональных нарушений проведено комплексное обследование, включавшее: клиническое, клинико-неврологическое, нейропсихологическое обследование, определение фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, исследование показателей электровозбудимости пульпы зуба, изменений лицевого скелета методом ортопантомографии, состояния системной микрогемоциркуляции, а также иммунологические методы исследования.

Проведенная по данному диагностическому алгоритму оценка клинических проявлений заболевания позволила выявить определенные различия в состоянии пациентов с одонтогенной лицевой болью на фоне ДСТ и пациентов группы сравнения.

Клинические особенности одонтогенной лицевой боли у лиц с ДСТ характеризовались высокой интенсивностью боли (5,01±0,87 по визуальной аналоговой шкале; 1,98±0,72 – в группе сравнения), прогредиентным течением воспалительного процесса (79,3%; 18,7% – в группе сравнения), выраженностью вегетативных симптомов в виде гиперемии кожи лица и конъюнктивы глаз, отека мягких тканей лица, ринореи, слезотечения, слюнотечения (63,4%; 21,3% – в группе сравнения), астено-невротическими реакциями (87,3%; 10,7% – в группе сравнения), более частой иррадиацией боли (67,3%; 14,4% – в группе сравнения), трофическими расстройствами – десквамацией эпителия слизистой оболочки, рыхлостью и кровоточивостью десен (43,7%; 11,2% – в группе сравнения), недостаточной эффективностью проводимого лечения (52,1%; 9,6% – в группе сравнения).

Таблица 1

Характер и частота сопутствующих жалоб у пациентов с одонтогенными лицевыми болями (%)

Основные жалобы	Одонтогенная лицевая боль и ДСТ	Группа сравнения
Головная боль	74,2	12,8
Головокружение	70,6	10,1
Неустойчивость при ходьбе	38,3	8,2
Нарушение глотания	25,7	4,5
Тошнота, рвота	41,8	7,1
Быстрая утомляемость, слабость	82,9	15,4
Шум в ушах	65,6	14,8
Снижение работоспособности	64,5	12,7
Раздражительность	73,2	10,8
Нарушение сна	85,1	14,4

* Каф стоматологии ФПК ППв Новосибирского ГМУ

Характерными явились данные анамнеза, говорящие о молодом возрасте пациентов с одонтогенной лицевой болью при ДСТ (31,8±1,9 года; 44,1±2,1 года – в группе сравнения). Важно, что у 57,9% больных с ДСТ средовые факторы, такие как изменение погодных условий, переохлаждение, инфекции, интоксикации вызывали обострение одонтогенной лицевой боли (10,4% – в группе сравнения). Наряду с этим обращало на себя внимание наличие у пациентов основной группы множества сопутствующих жалоб при их значительном полиморфизме (табл. 1).

Исследование неврологического статуса указывало на наличие у большинства пациентов с одонтогенной лицевой болью при ДСТ изменений в вегетативной и в сенсомоторной сферах с повреждением основных функциональных систем (табл. 2).

Таблица 2

Основные неврологические нарушения у пациентов с одонтогенными прозопалгиями (%)

Клинические признаки	Одонтогенная лицевая боль и ДСТ	Группа сравнения
Двигательные расстройства	60,8	8,5
Мозжечковые расстройства	42,4	5,6
Дисфункция черепных нервов	34,8	4,6
Чувствительные расстройства	8,5	1,9
Зрительные нарушения	16,7	2,3
Нарушения высшей нервной деятельности	25,6	2,9
Клинические признаки внутричерепной гипертензии	20,8	1,9

Характерно, что выявленные у обследованных больных основной группы надсегментарные расстройства отличались большой полисистемностью и высокой степенью выраженности синдрома вегетативной дистонии с преобладанием симпатических влияний, при достоверном отличии от показателей, полученных в группе сравнения ($p<0,05$). Анализ результатов проведенной вариационной пульсометрии позволил объективно подтвердить наличие у пациентов с одонтогенной лицевой болью при ДСТ изменений вегетативного статуса, выявленных при клиническом исследовании; при этом также обращало на себя внимание достоверное преобладание среди пациентов с одонтогенной лицевой болью и ДСТ лиц с преимущественным влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы. Проведенное экспериментально-психологическое исследование также выявило достоверные различия между обследованными группами. Уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с одонтогенной лицевой болью и ДСТ превышал аналогичные показатели группы сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Показатели личностной и реактивной тревожности по шкале Спилбергера у лиц с одонтогенной прозопалгией (M±m)

Показатели	Одонтогенная прозопалгия и ДСТ	Группа сравнения
Реактивная тревожность	48,15±0,61*	20,86±0,79
Личностная тревожность	41,53±0,73*	31,25±0,49

Примечание: *– показатель достоверен по отношению к группе сравнения.

Показатель степени депрессивных расстройств в группе лиц с одонтогенной лицевой болью и ДСТ составил 24,9±1,47, а в группе сравнения этот показатель составил 10,1±1,02 балла, что свидетельствовало о тяжелой степени депрессии у пациентов основной группы. Оценка показателей качества жизни у больных с одонтогенной лицевой болью и ДСТ показала статистически достоверную разницу по шкалам между исследуемыми группами: физическая активность, эмоциональная реакция и сон (табл. 4).

Таблица 4

Показатели качества жизни у пациентов с одонтогенной прозопалгией (M±m)

Показатели	Одонтогенная прозопалгия и ДСТ	Группа сравнения
Энергичность	21,75±4,07*	47,19±2,55
Болевые ощущения	20,45±3,78*	16,48±3,21
Социальная изоляция	22,27±2,48*	14,77±3,01
Физическая активность	9,95 ±2,36*	29,16±1,82
Эмоциональные реакции	41,13±1,27*	14,35±2,26
Сон	19,74±4,48*	40,51±2,91

Примечание: * – показатель достоверен по отношению к группе сравнения.

Выявленная специфичность клинических проявлений одонтогенных лицевых болей у пациентов с дисплазией соединительной ткани послужила основанием для уточнения возможности прямого, либо опосредованного влияния функциональных и органных диспластикозависимых изменений, на характер и особенности прозопалгии. Так, при изучении фенотипических признаков ДСТ у пациентов с одонтогенной прозопалгией, выявлен полиорганный характер патологических проявлений, при этом наиболее часто отмечались как фенотипические признаки ДСТ в строении и особенностях скелета, кожи и мышц, так и типичные изменения со стороны внутренних органов. Особое внимание привлекали фенотипические признаки ДСТ со стороны зубочелюстной системы – аномалии лицевого скелета, высокий свод неба, нарушения прикуса. В группе пациентов с одонтогенной прозопалгией при ДСТ частота выявления фенотипических признаков ДСТ превышала величины группы сравнения в 9–13 раз. При этом в группе сравнения встречались, в основном, внешние фенотипические признаки со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата, а висцеральные (внутренние признаки) наблюдались значительно реже.

Корреляционный анализ показал наличие значимой корреляционной связи (r) между степенью тяжести одонтогенной прозопалгии и сердечно-сосудистой патологией (r=0,74), нарушением осанки (r=0,42), аномалиями лицевого скелета (r=0,85), деформациями конечностей (r=0,47), деформациями грудной клетки (r=0,69), мышечной слабостью (r=0,62), высоким сводом неба (r=0,89), нарушениями прикуса (r=0,91). Не менее значимые результаты получены при сравнении показателей электровозбудимости пульпы зуба у пациентов с одонтогенной прозопалгией при ДСТ и без таковой. Оценка показателей электровозбудимости пульпы «причинных» зубов (пульпит, периодонтит) выявила их снижение у лиц с ДСТ (93,7±1,14; 48,3±1,08 – в группе сравнения). Оценка показателей электровозбудимости пульпы интактных зубов, стоящих рядом с «причинными» и иннервируемых пораженным нервом, выявила двукратное их снижение у лиц с одонтогенной лицевой болью и ДСТ по сравнению с лицами без ДСТ, превалирующее в области зубов нижней челюсти, что говорило о наличии более выраженного компрессионного фактора воспалительного отека вследствие более плотной организации костной ткани нижней челюсти и развитии одонтогенной нейропатии с нарушением чувствительности альвеолярного нерва у больных с ДСТ. При оценке результатов рентгенологических методов исследования при пульпите у 28,3% больных с одонтогенной лицевой болью без ДСТ, были выявлены деструктивные изменения в периодонте в виде расширения периодонтальной щели. У больных с одонтогенными прозопалгиями и ДСТ выявлены и деструктивные изменения в периодонте в виде расширения периодонтальной щели (59,6%), и очаги разрежения с нечеткими контурами в 52,4% случаев.

При оценке результатов рентгенологических методов исследования при хроническом верхушечном периодонтите у пациентов с одонтогенными лицевыми болями в сочетании с ДСТ в 70,4% случаев выявлено расширение периодонтальной щели и деструкция костной ткани, в 75,8% случаев выявлены гранулемы и кисты (30,7% – в группе сравнения). У больных с одонтогенной прозопалгией без ДСТ расширение периодонтальной щели и деструкция костной ткани выявлены в 40,1% случаев. У большинства лиц с одонтогенной лицевой болью и ДСТ рентгенологически выявлен остеопороз альвеолярной части верхней и нижней челюсти (84,2%; 14,3% – в группе сравнения), как локальное проявление системного остеопороза, являющегося одним из признаков ДСТ и обусловливающего выраженные деструктивные изменения в костной ткани у данной группы пациентов.

Доказан факт корреляционной взаимозависимости между состоянием ВНС и показателями иммунитета, и выявленная у пациентов с одонтогенной лицевой болью и ДСТ выраженная вегетативная дисфункция, послужили основанием для изучения ряда показателей общего и местного иммунитета у данной категории пациентов. Результаты проведенного изучения иммунологических параметров выявили существенное снижение содержания субпопуляций Т-клеток у пациентов с одонтогенной лицевой болью и ДСТ по сравнению с пациентами без ДСТ, причем, это касалось как абсолютных, так и относительных величин (табл. 5).

Полученные данные позволили предположить, что доминирующим на клиническом уровне нарушением функции иммунной системы у пациентов с ДСТ являлся синдром вторичного имму-

нодефицита. При этом снижение «иммунорегуляторного соотношения» расценивалось нами как следствие снижения содержания $CD4^+$-клеток, что свидетельствовало о существенном дисбалансе иммунной системы у больных с ДСТ. Наряду с этим, у пациентов с одонтогенной лицевой болью и ДСТ, в отличие от группы сравнения, были выявлены некоторые особенности состояния гуморального звена иммунитета. При исследовании сывороточных Ig отмечалось достоверное снижение содержания Ig класса А (1,61±0,12; p<0,05), снижение Ig класса G (8,86±0,64; p<0,05) при недостоверном изменении Ig класса М (1,29±0,05; p>0,05). При изучении зависимости клеточного и гуморального иммунитета от характера функционального состояния вегетативной нервной системы, было установлено достоверно значимое снижение $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$-лимфоцитов в абсолютных и относительных величинах при преобладании у пациентов влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы. При этом имела место отрицательная корреляционная связь *(r = – 0,29)* между индексом симпатического напряжения и угнетением клеточного звена иммунитета: чем выше был индекс, тем более выраженные было снижение всех субпопуляций *Т*-лимфоцитов в абсолютных и относительных значениях. При исследовании гуморального звена иммунитета установлено снижение всех показателей у лиц с одонтогенной лицевой болью и ДСТ с влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с данными, полученными для всей группы обследованных.

Таблица 5

Исследование Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с одонтогенной лицевой болью (M±m)

Популяции клеток	Одонтогенная прозопалгия и ДСТ	Группа сравнения	p
$CD3^+$(%)	47,21±0,28	63,87±0,52	<0,05
$CD3^+$($x10^9$/л)	0,79±0,07	1,43±0,05	<0,05
$CD4^+$(%)	38,22±0,12	47,57±0,09	<0,05
$CD4^+$($x10^9$/л)	0,71±0,19	1,14±0,17	<0,05
$CD8^+$(%)	31,15±0,09	29,35±0,10	>0,05
$CD8^+$($x10^9$/л)	0,61±0,98	0,59±0,15	>0,05
CD4/CD8	1,42±0,08	1,87±0,07	<0,05

Поскольку тромбоцитарно-сосудистые и микроциркуляторные нарушения принято считать облигатными в структуре синдрома ДСТ, а в патогенезе одонтогенной лицевой боли нарушения микрогемоциркуляции играют значимую роль, в соответствии с задачами исследования всем пациентам и лицам контрольной группы проведено исследование состояния системной микрогемоциркуляции методом биомикроскопии сосудов конъюнктивы. Полученные данные свидетельствовали о том, что для пациентов с одонтогенной лицевой болью и ДСТ было характерно нарушение системной микроциркуляции, при этом показатели всех конъюнктивальных индексов превышали величины, имеющиеся у болльных группы сравнения в 2–2,5 раза (табл. 6).

Таблица 6

Показатели микроциркуляции у пациентов с одонтогенной лицевой болью (по данным конъюнктивальной биомикроскопии) (M±m)

Индекс	Одонтогенная прозопалгия и ДСТ	Группа сравнения	p
Сосудистый	7,02±0,54	3,57±0,46	<0,05
Внутрисосудистый	2,21±0,27	1,10±0,32	<0,05
Околососудистый	0,74±0,17	0,26±0,18	<0,05
Общий конъюнктивальный	9,97±0,98	4,93±0,96	<0,05

Проведенное обследование позволило установить клинические особенности одонтогенной прозопалгии у пациентов с дисплазией соединительной ткани: относительно молодой возраст пациентов, высокая интенсивность боли, выраженное вегетативное сопровождение, тяжелая степень клинического течения местного одонтогенного воспалительного процесса, обусловливающая развитие нейропатии альвеолярных нервов с нарушением чувствительности в зоне пострадавшего нерва и трофическими расстройствами в соответствующей зоне иннервации, сопутствующее поражение ЦНС. Наряду с этим у лиц с одонтогенной лицевой болью и ДСТ были выявлены высокие величины показателей реактивной и личностной тревожности, сниженные показатели качества жизни, тяжелая степень депрессии, признаки нарушения системной микроциркуляции и выраженной вегетативной дисфункции с преобладанием влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, коррелирующие с депрессией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, при доминировании на уровне синдрома вторичного иммунодефицита.

Эта совокупность патологических механизмов обусловливает большую тяжесть одонтогенной прозопалгии у больных с ДСТ. Полученные в ходе исследования данные позволили разработать лечебную программу для лиц с одонтогенной прозопалгией при ДСТ. Лечение больных с одонтогенной прозопалгией и ДСТ было направлено на звенья патогенеза: болевой синдром, психологические нарушения, системный остеопороз, сосудистые нарушения, нейроиммунные нарушения. Комплекс лечения одонтогенной прозопалгии включал традиционные методы: санацию полости рта, медикаментозную терапию: пикамилон (0,05 г 3 раза в сутки в течение 1,5–2 месяцев); кетопрофен (100 мг 1 раз в сутки), нейромультивит (1 таблетка 2 раза в сутки).

С учетом выявленных патогенетических механизмов формирования одонтогенной прозопалгии при ДСТ в лечебный комплекс также было включено применение коллагенстабилизирующего медикаментозного комплекса (витамины Е, B_2, B_6, С, РР в лечебных дозах в течение 1–2 месяцев), транквилизатор бензодиазепинового ряда грандаксин (1 таблетка 2 раза в сутки в течение 1,5 – 2 месяцев), кавинтон (0,05 г 3 раза в день в течение 3 недель), нимесулид (нестероидный противовоспалительный препарат II поколения, обладающий выраженным периферическим противовоспалительным, антиэкссудативным эффектом и не обладающий разрушающим действием на соединительную ткань; 100 мг 2 раза в сутки), цетиризин (блокатор Н-1 гистаминовых рецепторов; 10 мг 1 раз в сутки), иммуномодулятор арбидол (0,2 г 4 раза в сутки в течение 5–6 недель), кальцемин адванс (стабилизатор тонуса и проницаемости сосудов, антиоксидант, кальцийсодержащий препарат; 1 таблетка 2 раза в сутки), оротат калия, препарат анаболического действия (стимулятор синтеза соединительной ткани; 0,5 г 3 раза в сутки).

Местное лечение одонтогенного воспалительного процесса проводили традиционными методами. Продолжительность наблюдения составила в среднем 0,5±0,1 года. Результаты лечения оценивали после окончания периода наблюдения. Для сравнительной оценки все пациенты с одонтогенной прозопалгией и ДСТ были разделены на 2 подгруппы. Пациентам основной подгруппы (23 пациента) кроме традиционного лечения назначали препараты разработанного лечебного комплекса, пациентам контрольной подгруппы (19 чел.) применен только традиционный метод лечения. Результаты лечения оценивали по следующей схеме: клинический и клинико-неврологический анализ; исследование психологического статуса; оценка показателей электровозбудимости пульпы зубов; рентгенологический контроль лечения; оценка иммунных показателей; оценка микрогемоциркуляции путем биомикроскопии сосудов конъюнктивы. По результатам клинического исследования установлено, что период купирования болевого синдрома у пациентов основной подгруппы составил 16,2±1,5 дней, в контрольной подгруппе – 42,7±2,4 дня.

При оценке психологических показателей были выявлены достоверные различия между подгруппами пациентов. Уровень реактивной и личностной тревожности и депрессии у лиц основной подгруппы был значительно снижен после лечения и достоверно отличался от величин контрольной подгруппы. Оценка показателей качества жизни показала статистически достоверную разницу по шкалам между исследуемыми подгруппами (табл. 7).

Оценка показателей электровозбудимости пульпы интактных зубов, рядом стоящих с пролеченными «причинными» и иннервируемых пораженным нервом, выявила достоверные отличия данных показателей в основной подгруппе больных по сравнению с контрольной подгруппой. В контрольной подгруппе больных показатели электровозбудимости пульпы интактных зубов, находящихся в зоне иннервации пораженного нерва, превышали значения основной подгруппы в 1,2-1,4 раза. При оценке рентгенологических методов исследования после окончания лечения у 70, 5% больных основной подгруппы с деструктивными изменениями в периодонте выявлено замещение очага деструкции костной тканью. Величина этого показателя в контроле больных составила 22,4%. Оценка клеточного и гуморального иммунитета показала рост иммунных показателей по сравнению с контрольной подгруппой после лечения (p<0,05).

Показатели микрогемоциркуляции у лиц с одонтогенными прозопалгиями и ДСТ после лечения выявили достоверное сни-

жение показателей конъюнктивальных индексов в основной подгруппе больных по сравнению с контролем (табл. 8).

Таблица 7

Показатели качества жизни пациентов с одонтогенными прозопалгиями и ДСТ после проведенного лечения (M±m)

Показатели	Основная до лечения	Основная после лечения	Контроль до лечения	Контроль после лечения
Энергичность	21,46±3,12	49,16±2,71*	21,79±4,82	36,41±4,29
Болевые ощущения	20,89±3,39	5,23±1,21*	20,39±3,58	13,43±3,84
Социальная изоляция	22,37±2,17	6,79±1,94*	22,83±2,94	13,11±2,25
Физическая активность	9,27±2,44	48,18±1,62*	10,01±3,57	33,51±2,48
Эмоциональные реакции	41,25±1,94	10,44±2,11*	41,12±1,75	24,74±1,79
Сон	19,61±4,59	50,37±2,19*	20,28±3,48	39,72±3,34

Примечание: * – показатель достоверен по отношению к группе «Контроль после лечения»

Таблица 8

Показатели микроциркуляции у лиц с одонтогенными прозопалгиями и ДСТ после проведенного лечения (M±m)

Индекс	Основная до лечения	Основная после лечения	Контроль до лечения	Контроль после лечения
Сосудистый	7,11±0,41	3,49±0,41*	7,08±0,34	6,02±0,35
Внутрисосудистый	2,19±0,38	1,08±0,25*	2,23±0,27	2,42±0,29
Околососудистый	0,65±0,15	0,28±0,17*	0,67±0,32	0,50±0,12
Общий конъюнктивальный	9,95±0,94	4,85±0,83*	9,98±0,93	8,94±0,76

Примечание: * – показатель достоверен по отношению к группе «Контроль после лечения»

Применение в лечении лиц с одонтогенными прозопалгиями, обусловленными воспалительными заболевания пульпы и периодонта, ДСТ – ангиопротекторов, транквилизаторов, нейрометаболиков, коллагенстабилизирующих, противовоспалительных, кальцийсодержащих, анаболических и иммунокоррегирующих препаратов оказывает выраженный терапевтический эффект.

Литература

1. *Гречко В.Е. и др.* Нейростоматологические заболевания и синдромы: клиника, диагностика, основные принципы лечения.– М.: Медицина, 1997.– 62 с.
2. *Василенко А.М. и др.* // Бюл. эксперим. биол. и мед.– 1995.– Т.119, №4.– С. 405–409.
3. *Вейн А.М.* Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение.– М.: Мединфагентство, 1998.– 752 с.
4. *Кадурина Т. И.* Наследственные коллагенопатии.– СПб.: Невский диалект, 2000.– 271 с.
5. *Куприянова О.Н.* Клинические и морфофункциональные особенности лицевых болей у больных с дисплазией соединительной ткани: Дис... д. м..н. – М., 2007.– 319 с.
6. *Неврология:* Рук-во для врачей / Под ред. В.А. Карлова.– М.: Мединфагентство, 2002.– 640 с.
7. *Неврология* лица: Рук-во для врачей / Под ред. В.А. Карлова.– М.: Медицина, 1991.– 288 с.
8. *Попова Т. Ф.* Системные механизмы множественного очагового поражения белого вещества головного мозга: Автореф. дис... д.м.н.– Новосибирск, 2003.– 32 с.
9. *Пузин М.Н.* Лицевая боль.– М.: РУДН, 1992.– 310 с.
10. *Яковлев В.М. и др.* Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани.– Ставрополь, 2005.– 234 с.

ODONTOGENIC FACIAL PAINS IN THE STRUCTURE OF THE SYNDROME OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

I.A. KUPRIYANOV, O.N. KUPRIYANOVA, P.V. LYSAKOV, T.F. POPOVA

Summary

It was found out some particularities of odontogenic prosoplasia in patients with connective tissue dysplasia: enough young age of the patients, high intensity of the pain, bright vegetative accompaniment, severe degree of clinical course of the local odontogenic inflammatory process, concomitant damage of the central nervous system, disturbances of system microcirculation, neuroimmune damages. Using in complex treatment in patients with odontogenic prosopalgias stipulated by inflammatory diseases of pulpa and periodonyium and connective tissue dysplasia of angioprotectors, neurometabolic drugs, collagenous stable, anti-inflammatory, with calcium, anabolic and immune supporting preparations produce frank therapeutic effect.

Key-words: odontogenic facial pain, dysplasia.

УДК: 615.22.003.1:616-083.98:004

АСПЕКТЫ АЛГОРИТМИЗАЦИИ И АВТОМАТИЗАЦИИ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА СМП

И.А. ДОРОДНЫХ, Г.С. МАЛЬ*

Ежегодно в РФ служба скорой медицинской помощи (СМП) выполняет от 46 до 48 миллионов вызовов, оказывая медицинскую помощь более чем 50 миллионам граждан [1]. Своевременность и качество оказания СМП зависит от того, какие формы и методы управления используются в учреждении, от экономических возможностей, направленных на реализацию выполнения медицинских услуг на догоспитальном этапе. Для оптимизации деятельности и процесса оказания СМП необходимо информационное обеспечение, позволяющее оценить своевременность и качество оказываемой медпомощи, а также экономические затраты на весь медико-технологический процесс. Особую актуальность имеет разработка мероприятий по оптимизации СМП кардиологическим больным на догоспитальном этапе.

Цель исследования – разработка фармакоэкономической автоматизированной модели оценки вызовов СМП.

Служба СМП на современном этапе оказалась одной из самых востребованных из-за ухудшения здоровья населения, ослабления медицинской профилактики [2]. В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы остаются самой частой причиной смерти и составляют от 40 до 60% от всех причин смерти. Основное место в структуре летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ИБС, гипертоническая болезнь [3] . Вне стационара умирают порядка 60-77% больных с ИБС, среди них более 80% – внезапно. От того, как быстро больному будет оказана высококвалифицированная медицинская помощь, зависит прогноз заболевания и жизни больного [4]. В решении этой проблемы большое значение придается экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе, и прежде всего, службе СМП, так как большая часть больных обращается сюда за первой медицинской помощью от начала заболевания, и кроме этого, данный вид медицинской помощи является самым мобильным и срочным [5]. До сих пор нет ясности в вопросе о том, каковы же реальные возможности и пути решения службой СМП этой проблемы [6]. Имеющиеся исследования по совершенствованию оказания СМП больным с кардиологической патологией касаются отдельных аспектов и направлений, отсюда недостаточная их эффективность. Появление новых и совершенствование уже существующих технологий приводят к удорожанию стоимости оказания медицинских услуг. При условии ограниченных финансовых ресурсов (по ВОЗ, ни одна страна мира не имеет достаточных финансовых ресурсов для покрытия потребностей национального здравоохранения) остро встает вопрос выбора наиболее эффективных путей их распределения [7]. Экономическая оценка в системе здравоохранения представляет собой способ определения денежной стоимости различных технологий. Она должна использоваться для анализа альтернативных методов лечения [8]. Проведение фармакоэкономических исследований лекарственной терапии кардиологических больных является актуальной проблемой, т.к. такое лечение эффективно, но дорого.

Для алгоритмизации СМП кардиологическим больным, страдающих гипертонической болезнью, нужна разработка и внедрение фармакоэкономической автоматизированной модели.

В основу исследования было положена разработка и внедрение фармакоэкономической автоматизированной модели оценки вызовов СМП (свидетельство для регистрации программы для электронно-вычислительной машины (ЭВМ) №2008610108 от 9.01.2008 г., разработанное на кафедре клинической фармакологии Курского ГМУа. Программа апробирована и адаптирована для оценки фармакоэкономических затрат СМП г. Курска).

Методы исследования включали в себя: ретроспективный анализ выборки, состоящей из 10000 карт вызовов бригад СМП; выкопировка карт вызовов по поводу сердечно-сосудистой патологии, в том числе гипертонических кризов; оценка клинической эффективности купирования гипертонических кризов (в расчете на 1% по уровню систолического артериального давления (САД)); создание информационной базы данных лекарственных препаратов используемых для купирования гипертонических

* Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО КГМУ Росздрава. Курск. 305004, ул. К.Маркса д.3

кризов врачами СМП; фармакоэкономический анализ: опросник для оценки стоимости потребления лекарственных средств; опросник для пациентов с гипертонической болезнью (для изучения затрат на лечение); статистические, с использованием статистического пакета «Statistika». Также оценивались прямые затраты на оказание СМП, стоимость лекарственных препаратов, учет повторных вызовов и частота госпитализации. Автоматизированная программа обеспечивала выполнение анализа лекарственной стоимости каждого вызова бригадами СМП с учетом аптечных цен используемых препаратов и доз, а также фармакоэкономической эффективности каждого вызова через формирование объектов с определенным набором стратификационных признаков (например, возраст, адрес, диагноз, территориальное обслуживание поликлиникой, диагностическая обоснованность обращения), получение списка объектов по фильтру и систематизацию объектов согласно стратификационным признакам.

Программа предназначена для проведения клинических исследований с формированием рандомизированных групп по стратификационным признакам. Она обеспечивала выполнение исследований с учетом современных стандартов систематизации изучаемых объектов и признаков. С помощью данной методологии удалось разработать и внедрить в практику работы СМП фармакоэкономическую оценку затрат при купировании неотложных состояний в кардиологии на догоспитальном этапе. Принцип функционирования программы для оценки фармакоэкономических затрат в условиях бригад СМП представлен на рис.

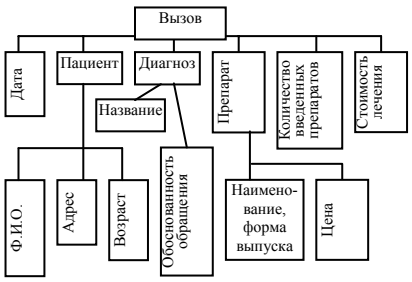


Рис. Структура автоматизированной программы для проведения фармакоэкономических исследований на догоспитальном этапе с формированием рандомизированных групп по стратификационным признакам в условиях СМП

Частота назначения гипотензивных препаратов в условиях СМП в 2005-2006 гг. представлена следующим образом: 8,9% – бета-блокаторы, 51% – блокаторы кальциевых каналов, 37,5% – диуретики и 2,5% – ингибиторы АПФ. Достоверных различий в выборе групп гипотензивных препаратов для купирования гипертонических кризов по месяцам года и по времени суток отмечено не было. Для купирования гипертонического криза в 80% случаев использовались гипотензивные препараты в качестве монотерапии, в 12% случаев – комбинированная двухкомпонентная терапия и в 8% – комбинированная трехкомпонентная терапия.

Стоимость снижения САД на 1% (учитывались только стоимостные затраты лекарственных препаратов) у больных при купировании гипертонического криза бригадами СМП при монотерапии бета-блокаторами составила 0,644 руб., дигидропиридинами – 0,247 руб., недигидропиридинами – 0,101 руб., диуретиками – 0,25 руб. и ингибиторами АПФ – 0,158 руб. При комбинированной двухкомпонентной терапии стоимость снижения на 1 % САД представлена следующим образом: при фармакотерапии диуретик+фенилалкиламин – 0,23 руб., диуретик+дигидропиридин – 0,17 руб., диуретик + бета-адреноблокатор – 0,19 руб., диуретик+ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – 0,34 руб. При трехкомпонентной терапии (диуретик + дигидропиридин + бета-блокатор) стоимость снижения на 1% снижения уровня САД составила 0,21 руб., а при комбинации диуретик + дигидропиридин + ингибитор АПФ – 0,395 руб..

Проведенный фармакоэкономический анализ ретроспективного материала работы СМП позволил выявить наиболее эффективный и экономически выгодный способ коррекции гипертонических кризов врачами на догоспитальном этапе: петлевой диуретик и дигидропиридины, а из трехкомпонентной – диуретик, дигидропиридины и бета-блокаторы, что согласуется с данными автоматизированной программы.

Литература

1. *Бойков А.А* // Менеджер здравоохр-я. – 2006.– № 4 – С.14–18.

2.. *Бойков А.А.* // Скорая медицинская помощь – 2006.– №3.– С.3–11.

3. *Бойков А.А.* Организация службы СМП в крупном городе в условиях разделения скорой и неотложной медицинской помощи.– СПб.– ГУЗ ГССМП.– 2006.

4. *Мазур Н.А.*// Кардиол.– 2002.– №4.– С. 78–80.

5. *Танковский В.Э* // Экономика здравоохр-я.– 2001.– №9.– С. 23–25.

6. *Танковский В.Э. и др.* // Экономика здравоохр-я.– 2003.– №5.– С. 27–30

7.*Дремова Н.Б.* // Экон. Вест. фармации. 2001.– Т.1, № 1.– С. 123–128.

8. *Петров В.*// Клин. фармакол и тер.– 2002.– №1.– С. 62.

УДК 616.753

РОЛЬ ТРАНСКУТАННОЙ ОКСИМЕТРИИ ПОСЛЕ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ НА СОСУДИСТОЙ НОЖКЕ

И.А. МИХАЙЛОВ, В.Ю. МОРОЗ, А.А. ЮДЕНИЧ*

Метод микрохирургической аутотрансплантации различных тканевых комплексов на сосудистой ножке расширил возможности пластической и восстановительной хирургии. Однако это вмешательство характеризуются техническими сложностями, так как требует прецизионной хирургической техники и владения сосудистым швом. Погрешности, допущенные при наложении сосудистых анастомозов, угрожают острым нарушением кровообращения в трансплантате с последующим развитием некроза [1–5]. Своевременное выявление этих осложнений является одним из путей улучшения результатов тканевой трансплантации на сосудистой ножке [6–7]. В этой связи предлагались разные способы оценки кровообращения в пересаженных лоскутах. Такие высокоинформативные методы, как сцинтиграфия компьютерной томографии с ангиографией [8] являются инвазивными и достаточно дорогостоящими, часто занимают время и сопровождаются лучевой нагрузкой. Измерение показателей РН, термометрия среди микрохирургов не получили широкого распространения. Часто для этих целей используются обычная ультразвуковая допплерография [9–11], а также напряжения кислорода в тканях [12–14, 6], которая известна с начала 1980-х годов. Вместе с тем среди публикаций, посвященных этой проблеме, не затрагивался вопрос оценки кровообращения в тканевых трансплантатах с осевым кровообращением разной площади. В связи с этим целью нашего исследования явилось выявление особенностей микрогемодинамики в свободных тканевых аутотрансплантатах разной площади в ближайшие сроки после пересадки.

Методы исследования. В качестве модели для исследования был взят сложный кожно-фасциальный лопаточный лоскут на сосудах огибающих лопатку. В ретроспективное исследование включено 80 пациентов (мужчин 59, женщин 35) в возрасте от 18 до 65 лет. Из них 55 пациентам транскутанная оксиметрия (ТКО). Всем им в связи с последствиями термомеханической травмы шеи, нижних конечностей, и кисти выполнена аутотрансплантация лопаточного лоскута, осевая артерия которого анастомозировалась с лицевой, берцовыми и лучевой артериями в зависимости от локализации поражения. Венозный отток шел через комитантные или подкожные вены. После наложения сосудистых анастомозов кровоток в лоскуте был восстановлен. В исследование не включены наблюдения, сопровождавшиеся погрешностям при заборе лоскута или невозможностью использовать реципиентные сосуды для формирования анастомозов.

ТКО проводилась с помощью газоанализатора ТСМ-222 фирмы Radiometer, (Дания) накожным датчиком мембранного электрода, предварительно нагретого до 45°. Искусственная гипертермия создает локальную гиперемию кожи, повышает диффузию кислорода через роговой слой эпидермиса и улучшает

* ФГУ Института хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий, КБ № 85 (Москва)

проницаемость мембраны для кислорода за счет деструкции клеток эпидермиса. Так как, часть кислорода утилизируется в слоях эпидермиса его количество, попадающее на мембрану датчика меньше, чем в крови (в норме от 50 до 80 мм рт. ст.). Одновременно в качестве контроля измеряли напряжение в лопаточной области и системное артериальное давление. После начала исследования выявляли максимальное значение Тс PO_2, фиксируя полученный результат в течении 1 минуты и затем определяли максимальный его прирост после ингаляции кислорода. Исследование проводили в центральной части лоскута в положении больного лежа, при благоприятном течении послеоперационного периода –раз в сутки, а при артериальной или венозной недостаточности – через каждые 3 часа или в режиме мониторирования.

Результаты. В первые сутки после пересадки состояние аутотрансплантата целиком зависело от проходимости артериально-венозной ножки, так как его сосудистые связи с окружающими тканями начинают формироваться приблизительно с 4–6 суток после операции. Причем этот срок может увеличиваться в зависимости от толщины и лоскута, длительности его ишемии, степени рубцовых изменений окружающих тканей и т.д. Перед выпиской из стационара прижилось 80 (84%) трансплантатов. У 15 (16%) пациентов трансплантат был удален в связи с тотальным некрозом из-за острой непроходимости сосудистой ножки.

При проведении операций в связи с разной площадью поражения кожного покрова нами использовались лопаточные лоскуты разных размеров. В большинстве случаев (45 наблюдений) окраска кожных покровов лоскута к 3–5 суткам после операции была нормальной, что свидетельствовало о сбалансированном притоке и оттоке. Незначительные проявления артериальной или венозной недостаточности, имевшие место сразу после операции разрешались в ближайшие сутки, т.к. их причиной явились внесосудистые факторы (сдавление артериально-венозной ножки рубцовыми тканями). Та же картина была при трансплантации 42 лопаточных лоскутов обычных размеров и только в 3 наблюдениях при трансплантации лоскутов увеличенной площади. В остальных 35 (43,7%) случаях имелись устойчивые признаки расстройства кровообращения, напоминающие острое нарушение кровообращения в трансплантате (рис. 1). На этом основании все прижившиеся 80 лоскутов были разделены на три группы: 1 группа (45 случаев) – лоскуты обычных размеров с площадью приблизительно от 100 до 250 $см^2$; 2 группа (23 случаев) лоскуты увеличенных размеров после тканевого растяжения – 250÷350 $см^2$; 3 группа (12 случаев) лоскуты небольших размеров – с площадью 80÷00 $см^2$. ТКО в 1-й группе была выполнена 24 пациентам, во 2-ой группе – 18, в 3-ей группе – 10 пациентам.

Рис. 1. Устранение послеожоговой рубцовой сгибательной контрактуры шеи с пластикой растянутым лопаточным лоскутом на сосудистой ножке. Анастамозы сформированы с лицевыми сосудами. Отмечаются выраженные расстройства кровообращения в лоскуте на первые сутки после операции. Больная З., Ист. бол. №3337.

В 1–3 сутки в 1 группе пациентов средние значения измерений напряжения O_2 в лоскутах составило (уровень ошибки P=0,05) 45,2±1,9 мм рт. ст., у пациентов 2 группы – 10,5±0,8 мм рт. ст., а в 3 группе – 53±3,5 мм рт. ст. Отличия в уровне напряжения кислорода в не растянутых и растянутых лоскутах были статистически достоверны (P<0,05). Самые низкие показатели O_2 наблюдались в лоскутах, площадь которых была максимальной (350 $см^2$). Контрольные замеры Тс PO_2, проведенные в лопаточной области, составили 76±2,2 (уровень ошибки P=0,05).

У пациентов 1 группы во всех наблюдениях кожные покровы в большинстве случаев имели нормальную окраску и скорость заполнения капилляров после надавливания. Лишь у 7 из 45 пациентов в первые несколько суток отмечалась незначительная бледность и отечность трансплантата, разрешившаяся в течение 3–7 дней. Во 2 группе, пациентов при низких показателях O_2 окраска кожного покрова лоскута имела устойчивый бледновато-цианотичный оттенок, иногда напоминающий нарастающие ишемические изменения. Это явилось причиной не оправданного проведения ревизии анастомозов у 4-х пациентов, так как во время операции выяснилось, что сосудистая ножка на всем протяжении была проходима. Полиморфность клинического состояния предварительно растянутых лоскутов сразу после трансплантации подтвердилась при исследовании напряжения кислорода (табл. 1) непосредственно над сосудистой ножкой (1-я точка) и в самом отдаленном от нее участке лоскута (2-я точка).

Таблица 1

Результаты Тс PO_2 (в мм рт. ст.) в растянутых лопаточных лоскутах после аутотрансплантации

Область пересадки	в 1 сутки после операции		в 11 сутки после операции		До операции над экспандером	
	1 точка	2 точка	1 точка	2 точка	1 точка	2 точка
Шея	17	11	35	30	61	42
Стопа	14	8	33	27	65	39

Примечание: 1-я точка наиболее приближена к проекции сосудистой ножки; 2 -я точка наиболее удалена от сосудистой ножки

Для сравнения перед удалением тканевого расширителя и моблизизацией лоскута были сделаны измерения в этих точках.

Отдаленные участки растянутых лоскутов находиться в худших условиях кровоснабжения, чем участки расположенные вблизи сосудистой ножки, как в процессе тканевого растяжения, так и после трансплантации что подтверждалось. В дальнейшем в случае выраженных изменений кожного покрова аутотрансплантата мы прибегали к дуплексному сканированию и проведению пробы с кислородной нагрузкой. В табл. 2 отражены результаты Тс PO_2 с учетом этой пробы в ближайшие сутки после операции. Рост напряжения кислорода во всех трех группах в 1–3 сутки после операции превышал исходные данные не менее чем в три раза. В более поздние сроки через 12–15 суток та же тенденция сохранилась. Дуплексное сканирование подтвердило проходимость артериально-венозной ножки лоскутов. Иначе выглядят изменения Тс PO_2 при нарастающем артериальном тромбозе сосудистой ножки. В качестве примера в табл. 3 представлены данные в раннем послеоперационном периоде у 3-х пациентов.

Таблица 2

Показатели ТсP-O_2 (в мм. рт. ст.) лопаточного лоскута при функционирующей сосудистой ножке

Группы пациентов	Тс PO_2 на 1-3 сутки после операции.		
	Без кислородной пробы	С кислородной пробой	Ср.разница значений O_2
1 группа n=24	45,2±1,9	157,4±6,5	112,2±6,8
2 группа n=18	15,3±0,9	63,7±4,7	48,4±4,8
3 группа n=10	50,3±1,7	191,5±3,7	141,2±4,1

Исходные показатели кислорода в лоскуте в 1-е сутки после трансплантации значительно отличаются от аналогичных показателей в лоскутах с функционирующей сосудистой ножкой (табл. 2). Во 2 группе (пациенты с растянутыми лопаточными лоскутами) эти отличия оказались не столь существенными. Вместе с тем, средняя разница ТсP-O_2 после ингаляции кислородом оказалась примерно в 2 раза меньше чем в растянутых лоскутах с проходимой сосудистой ножкой.

Таблица 3

Показатели ТсP-O_2 в мм. рт. ст. при нарастающем тромбозе артериальной ножки лопаточного лоскута

Группы пациентов	Тс PO_2 на 1 сутки после операции.		
	Без кислородной пробы	С кислородной пробой	Разница значений O_2
1 группа	18	62,5	44,5
2 группа	8	36	28
3 группа	19	57	38

Поэтому этот показатель может рассматриваться, как своеобразный индикатор состояния проходимости сосудистой ножки в ближайшем послеоперационном периоде при использовании предварительно растянутых лоскутов. Этот тест оказался информативным, особенно в часы и сутки после операции, когда иссле-

дование проводится в хирургическом отдалении у койки больного. Результаты этого исследования опережают по времени клинические проявления острого нарушения кровообращения в трансплантате. По TcP-O_2 можно судить об особенностях изменений кровообращения в лопаточных аутотрансплантатах разной площади (рис. 2). В 1 и 3 группе шло постепенное увеличение напряжения кислорода В 1 группе TcP-O_2 с 45,2±1,9 мм рт. ст. в 1 сутки достигало 62,5±3,5 мм. рт. ст. к 11 суткам. Динамика изменений напряжения кислорода в 3 группе была близка 1 группе пациентов. Во 2 группе сразу после пересадки и первые 3-е суток значения O_2 оказались крайне низкими (15,3±0,9 мм рт. ст.) и только с 4–5-х суток отмечалось постепенное увеличение напряжения кислорода достигшее к 11 суткам значения в 35,30±3,5 мм рт. ст. Разница показателей при этом была статистически достоверной (P<0,05). Прирост кислород отмечался заметно лучше, при отсутствии венозной недостаточности и длительного введения дезагрегантов и сосудорасширяющих средств.

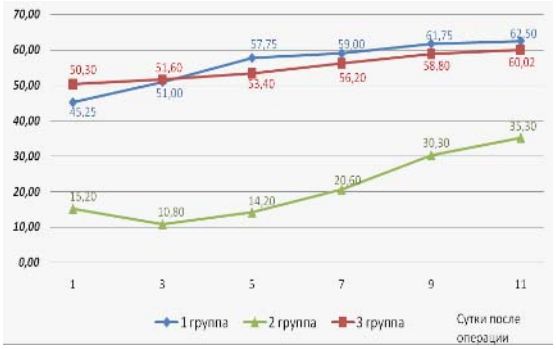


Рис. 2. Динамика Tc PO_2 (мм рт. ст.)

Транскутанная оксиметрия является важным методом исследования кровообращения в пересаженных тканевых аутотрансплантатах на сосудистой ножке. Использование для этой цели накожного датчика и прибора TCM-222 фирмы Radiometer, (Дания) позволяет проводить исследование непосредственно у постели больного. Характер кровенаполнения лопаточного лоскута зависит от его площади, а не от особенностей микрососудистого анастомоза и анатомического расположения сосудистой ножки. При пересадке предварительно растянутых лоскутов тканевой кровоток может быть ослаблен, что замедляет приживление трансплантата в ране. Восстановление полноценного кровенаполнения в растянутых трансплантатах отличается от лопаточных лоскутов, имеющих обычные анатомические размеры.

Литература

1.*Гайнуллин Р.М.* Острые нарушения кровообращения при микрохирургической аутотрансплантации: Дис…к.м.н. М.,1989.

2.*Пшенисное К.П.* Микрохирургическая аутотрансплантация при повреждениях, их последствиях и заболеваниях опорно–двигательной системы: Дис…д.м.н.– М.,1992.

3.*Bui D.T. et al.* // Plast. Reconstr. Surg.–2007.–Vol.119, № 7– P. 2092–2100.

4.*Chen K.T. et al.* // Plast. Reconstr. Surg.–2007.– № 1– P. 185.

5.*Pohlenz P. et al.* // Clin. Oral. Investig.– 2007.– № 1– P. 89.

6.*Kamolz L.P. et al.* // Handchir Microchir Plast Chir.– 2002. Vol.34, № 3 – P.195–200.

7.*Fisher J.,Wood M.*//Plast Reconstr Surg.–1984.– №2 – P.274–278.

8.*Dunn, R.M. et al.* // Plast. Surg. Fmurn –1990.– Vol. 13, № 1.– P.50–52.

9.*Gross J.E., Friedman J.D..* // Orthop. Clin. North Am.– 1993.– Vol 24, № 3.– P: 531–533.

10.*Stepnick, D., Hayden, R.* // Clin North Am.–1994.– Vol 27, № 5:–P 1201.– 1204.

11.*Machens H.et al.* // Microsurg. –1994.–Vol.15, №4.– P 778.– 781.

12.*Трофимов Е.И.* Микрохирургическая аутотрансплантация тканей – наплавление восстановительной микрохирургии: Дис…д. м.н.– М.,2001.

13.*AchaucT B. M., Black K. S.* // Plast. Reconstr. Surg. –1984,– Vol 74, №4.–P: 721– 723.

14.*Driemel O. et al.* // Mund Kiefer Gesichtschir.– 2004. – Vol. 8, – № 6 – P.361– 368.

УДК 616-005.001.6

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ С КАПТОПРИЛОМ И АНАПРИЛИНОМ НА СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

С.Л.ЕШКИНА[*], О.В.МОЛОТКОВ[**], О.В.ХАЛЕПО[***]

Система микроциркуляции (МЦ) обеспечивает обмен веществ между кровью и окружающими тканями, а ее нарушения, делая невозможным адекватное снабжение тканей кислородом, питательными веществами, удаление продуктов метаболизма, часто становятся центральными звеньями патогенеза при формировании и развитии самой разнообразной патологи [1]. В этой связи особо важным представляется вопрос о компенсаторных резервах как самой системы МЦ, так и ее регуляторных механизмов, что позволяет без значительных последствий справляться с предъявляемыми к организму повышенными нагрузками и в определенной мере предупреждать возможное развитие патологического процесса. Поскольку при различной патологии сердечно-сосудистой системы эффекторным звеном является как раз состояние транскапиллярного обмена, представлялось важным оценить вариабельность резервов микроциркуляторного русла у здоровых людей при использовании проб, изменяющих функциональную активность этой системы. Среди таких проб [2] особого внимания заслуживают фармакологические тесты с каптоприлом и анаприлином, которые широко используются, прежде всего с лечебной целью при сердечно-сосудистой патологии.

Механизм действия каптоприла связан с конкурентным ингибированием активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что ведет к снижению скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II, который оказывает выраженное сосудосуживающее действие и стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Каптоприл оказывает влияние на кинин-калликреиновую систему, препятствуя распаду брадикинина. В результате каптоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (постнагрузку), давление заклинивания в легочных капиллярах (преднагрузку) и сопротивление в легочных сосудах; повышает минутный объем сердца и толерантность к нагрузке [3–5]. Анаприлин (пропранолол) относится к группе β-адреноблокаторов. Блокада адренорецепторов сопровождается уменьшением частоты сердечных сокращений, величины ударного объема и секреции ренина. При этом устраняются избыточные влияния симпатических нервов на процессы, регулируемые через β-адренергические системы. Анаприлин, являясь некардиоселективным адреноблокатором, угнетает β_1- и β_2-рецепторы, вызывает брадикардию, снижает атриовентрикулярную проводимость, сократимость и возбудимость миокарда, сердечный выброс, потребность миокарда в кислороде [6, 7]. Анаприлин блокирует выброс ренина за счет блокады β_2-рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек, дает положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов, мембраностабилизирующее действие. Тонус бронхов из-за блокады β_2-адренорецепторов растет.

Одной из медицинских и социальных проблем во всех странах мира является рост заболеваемости ИБС, чаще среди мужчин наиболее трудоспособного и активного возраста. Это сопровождается ранней инвалидизацией, высокой летальностью, что обуславливает значимость профилактических мероприятий, направленных на выявление и устранение факторов риска сердечно-сосудистой патологии среди такого контингента лиц [8].

Цель работы – оценка вариабельности резервов микроциркуляторного русла у здоровых мужчин в возрасте 40-55 лет при проведении нагрузочных проб с каптоприлом и анаприлином, используемых в клинической практике у больных ИБС.

Материалы и методы. Обследовано 20 практически здоровых мужчин в возрасте 40-55 лет. Состояние МЦ в кожных покровах изучали методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-01. Функциональные нагрузочные пробы делали с помощью блока «ЛАКК-Тест» (НПП «Лазма», Россия). ЛДФ [9], являясь неинвазивным и безвредным методом оценки состояния МЦ, позволяет определить уровень перфузии тканей и оценить особенности механизмов управления периферическим кровотоком. Этот метод признан одним из наи-

[*] КБ скорой медицинской помощи 214014, г. Смоленск, ул. Тенишевой, д.9
[**] Смоленская ГМА, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28
[***] Смоленский гуманитарный ун-т, 214014, г. Смоленск, ул. Герцена, д.2

более адаптированных для клинических исследований нейрососудистых взаимосвязей [10]. Базальный кровоток регистрировали 15 минут в зоне Захарьина – Геда для сердца на правом предплечье. Исследование вели в условиях, рекомендованных группой стандартизации ЛДФ European Contact Dermatitis Society (1994) [11]. Проведена компьютерная обработка параметров базального кровотока и рассчитаны показатель МЦ и коэффициент вариации.

В дальнейшем был проведен амплитудно-частотный Фурье-анализ колебаний кровотока и Вейвлет-преобразование ЛДФ-грамм, что определило влияние отдельных механизмов регуляции МЦ на тонус микрососудов. Рассчитывали нейрогенный тонус (НТ) прекапиллярных резистивных микрососудов, миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ) и эндотелий-зависимый компонент тонуса (ЭЗКТ), характеризующие активные механизмы контроля микрогемодинамики [9, 10].Определяли максимальную амплитуду колебаний кровотока в диапазоне дыхательных экскурсий и кардиоритмов, отражающую состояние пассивных механизмов регуляции МЦ.

Для изучения компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла использовали пробу с задержкой дыхания, дающую информацию о реакции микрососудов на адренергические влияния, что связано как с состоянием симпатической периваскулярной иннервации, так и с реактивностью сосудистой стенки. Отметим, что в норме глубокий вдох сопровождается активацией сосудосуживающих симпатических волокон и снижением величины перфузии. Оценивали изменение величины перфузии в ответ на 15-секундную задержку дыхания на высоте глубокого вдоха в области подушечки II пальца кисти, т.к. эта зона имеет высокую плотность симпатической иннервации [9, 10]. Оценивали амплитуду спада величины перфузии (ΔПМ, %). При этом определяли средний показатель степени спада кривой для двух вдохов с интервалом в 2 минуты. Для оценки состояния механизмов регуляции кровотока выполняли тепловую пробу с линейным локальным нагревом 32°÷45°С со скоростью 2° в минуту в течение 13 минут записи, что позволяет оценить реакцию системы МЦ на нагревание. Изучение проводили в области наружной поверхности правого предплечья вблизи лучезапястного сустава.

По результатам пробы оценивали амплитуду прироста величины перфузии. Для изучения механизмов, регулирующих расширение микрососудов при нагревании, оценивали амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока участка ЛДФ-граммы, соответствующего процессу вазодилатации. Для этого фрагмент допплерограммы, соответствующий периоду тепловой вазодилатации, после удаления низкочастотной составляющей подвергался амплитудно-частотному Фурье-анализу и Вейвлет-преобразованию. По итогам компьютерного анализа оценивали влияние ряда механизмов на тонус микрососудов (нейрогенный тонус, миогенный тонус и эндотелиально-зависимый компонент тонуса, вклад дыхательных экскурсий и кардиоритмов) при росте температуры. Нарастание перфузии в первые минуты локального повышения температуры определяется нейрогенными факторами, а затем – метаболическими, в частности выработкой NO.

Для изучения компенсаторных возможностей функции эндотелия микроциркуляторного русла выполняли ионофоретическую пробу, являющуюся одним из перспективных способов оценки степени эндотелиальной дисфункции. С этой целью изучали микрососудистые реакции в ответ на локальное ионофоретическое введение 1% раствора нитропруссида натрия, экзогенного донатора NO, вызывающего непосредственное расслабление гладкомышечных клеток сосудов (эндотелий-независимую вазодилатацию) и 1% раствора ацетилхолина, активирующего эндотелий-зависимую вазодилатацию (за счет стимуляции локального высвобождения эндогенного NO клетками эндотелия) [9]. Ионофорез осуществляли последовательно (экспозиция 3 мин для каждого препарата, сила тока 50 мкА) с последующей регистрацией кожной микрогемодинамики в течение 7 минут. В каждом случае оценивали максимальную амплитуду прироста величины перфузии и показатели амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока участка ЛДФ-граммы, соответствующего процессу вазодилатации – нейрогенный тонус, миогенный тонус, эндотелиально-зависимый компонент тонуса, а также максимальную амплитуду дыхательных и сердечных ритмов. После регистрации исходного состояния системы МЦ и механизмов ее регуляции пациенты разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=7) выполнен острый сублингвальный фармакологический тест с каптоприлом (25 мг), а во 2-й группе (n=7) – тест с анаприлином (40 мг). У всех через 10 минут шел спад артериального давления на ≤10 мм рт.ст., после чего вторично вели изучение состояния микроциркуляторного русла. Статобработку данных вели с помощью программы «Statgraphics Plus», 1996, Version 2.1 с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Введение каптоприла вело к спаду вазомоторной активности микрососудов. После выполнения этого теста среднеквадратичное отклонение показателя МЦ (σ) снижалось в 2,2 раза, а коэффициент вариации – в 1,7 раза ($p<0,05$ в обоих случаях); кровенаполнение тканей изученной области значительно не изменялось, о чем свидетельствует значение показателя МЦ. Амплитудно-частотный анализ колебаний кровотока показал, что после применения каптоприла происходило уменьшение интенсивности всех активных механизмов регуляции кровотока. В частности, величины НТ, МТ и ЭЗКТ микрососудов снижались соответственно на 29% ($p<0,05$ во всех случаях). Максимальная амплитуда кардиоритмов не менялась после введения каптоприла, а амплитуда дыхательных колебаний снижалась на 25% ($p<0,05$). Каптоприл уменьшал степень выраженности симпато-адреналовых влияний на артерии и артериолы, мышечный тонус прекапилляров и сфинктеров, эндотелиальную активность микрососудов. При этом обнаружены признаки, говорящие о формировании венозного застоя в микроциркуляторном русле.

Результаты дыхательной пробы говорят, что ΔПМ на фоне введения каптоприла увеличивалась на 29% ($p<0,05$). Это может свидетельствовать о повышенной реакции микрососудов на адренергические влияния, обусловленные как усилением симпатических влияний, так и изменением состояния сосудистой стенки. Введение каптоприла сопровождается снижением вазомоторной активности микрососудов с угнетением всех активных механизмов контроля микроциркуяторного русла. Выполнение тепловой пробы на фоне введения каптоприла показало, что максимальный прирост показателя МЦ в ответ на локальный нагрев был меньше аналогичного показателя, полученного до введения лекарственного препарата на 18% ($p<0,05$). При этом достижение максимальной вазодилатации происходило на 19% быстрее ($p<0,05$).

Что касается механизмов регуляции локальной МЦ в период тепловой вазодилатации, то у здоровых лиц до введения каптоприла вклад активных механизмов регуляции в процесс тепловой вазодилатации составил для НТ 2,0±0,09, для МТ – 2,5±0,1, а для ЭЗКТ – 2,7±0,2. При этом амплитуда колебаний, отражающих пассивные механизмы контроля микрогемодинамики, ставила для дыхательных колебаний 0,3±0,03, а для кардиоритмов 0,6±0,05. На фоне введения каптоприла обнаружено нарастание амплитуды дыхательных колебаний в 2 раза ($p<0,05$), по сравнению с исходными цифрами. Все другие параметры, характеризующие активные механизмы регуляции МЦ (МТ, НТ, ЭЗКТ), а также амплитуда кардиоритмов в период тепловой вазодилатации существенно не различалась у здоровых лиц до и после введения каптоприла. При проведении ионофоретической пробы с нитропруссидом натрия оказалось, что прирост показателя МЦ в период эндотелий-независимой вазодилатации явно не различался до и после введения каптоприла. У здоровых до введения препарата период эндотелий-независимой вазодилатации характеризовался следующим состоянием активных и пассивных механизмов регуляции МЦ: НТ составил 2,1±0,1, МТ – 1,96±0,1, ЭЗКТ – 3,1±0,3, при этом амплитуда респираторных колебаний была равна 0,29±0,05, а кардиоритмов – 0,35±0,03. Введение каптоприла вело к росту ЭЗКТ в период эндотелий-независимой вазодилатации в 1,7 раза ($p<0,05$). При этом показатели НТ и МТ оставались в пределах исходных значений. После введения каптоприла обнаружен рост амплитуды сердечных колебаний (в 1,5 раза, $p<0,05$), что говорит о росте артериального притока в микроциркуляторное русло. На фоне каптоприла механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации были иными: максимальный прирост показателя МЦ рос по сравнению с исходными параметрами на 31% ($p<0,05$).

Период эндотелиалий-зависимой вазодилатации у здоровых до введения препарата характеризовался следующим состоянием активных и пассивных механизмов регуляции микрогемодинамики: величина НТ составила 2,3±0,1, МТ – 2,2±0,1, а ЭЗКТ – 2,9±0,3, при этом амплитуда дыхательных колебаний составила – 0,27±0,03, а кардиоритмов – 0,48±0,03. Частотный анализ колебаний кровотока, характеризующих период эндотелий-зависимой вазодилатации у здоровых лиц после ведения капоприла выявил

снижение величины НТ на 29% ($p<0,05$). Фармакологическая пробы с каптоприлом (ингибитором АПФ) показала, что последний вызывает сдвиги показателей, характеризующих систему МЦ и механизмы ее регуляции до и на фоне нагрузочных проб. Состояние микрогемодинамики в покое характеризовалось спадом интенсивности всех активных механизмов регуляции МЦ и показателей, характеризующих вазомоторную активность микрососудов. На фоне введения каптоприла шло угнетение активных механизмов регуляции регионарного кровообращения.

При выполнении пробы с анаприлином (2-я группа) оказалось, что показатели, характеризующие состояние микроциркуляторного русла и механизмы его регуляции после его введения были близки таковым, наблюдаемым после введения каптоприла. В частности происходило снижение σ в 2 раза и Kv на 36% ($p<0,05$ в обоих случаях), что свидетельствует об уменьшении вазомотоной активности микрососудов. При этом показатель микроциркуляции оставался в пределах исходных величин. Амплитудно-частотный анализ ритмических составляющих флаксмоций показал, что введение анаприлина приводило к снижению всех показателей, характеризующих активные механизмы регуляции базального кровотока: НТ, МТ и ЭЗКТ соответственно в 1,5 раза, 1,4 раза и 1,3 раза ($p<0,05$ во всех случаях). Что касается пассивных механизмов регуляции, то его введение не оказывало заметного влияния на амплитуду сердечных ритмов, а амплитуда дыхательных колебаний увеличивалась на 37% ($p<0,05$). Это единственный показатель базального кровотока, динамика которого у лиц 2-й группы (после введения анаприлина) отличалась от таковых у лиц 1 группы (после введения каптоприла). Эти различия можно объяснить известными эффектами неселективных β-блокаторов на бронхиальное дерево (повышение тонуса бронхов за счет блокады β_2-адренорецепторов).

Выполнение нагрузочных проб показало, что анаприлин не изменяет реакцию микрососудистого русла на использованные воздействия. Все показатели, полученные в ходе выполнения пробы с задержкой дыхания, пробы с линейным локальным нагревом, а также пробы на эндотелий-независимую и эндотелий-зависимую вазодилатацию оставались в пределах значений, полученных до введения β-блокатора. Анаприлин, снижая интенсивность активных механизмов регуляции микрогемодинамики и уменьшая вазомоторную активность микрососудов, не оказывал заметного влияния на резервные, компенсаторные возможности системы периферического кровообращения у здоровых лиц.

Заключение. Тест с каптоприлом и анаприлином у здоровых лиц достаточно информативен для изучения состояния микроциркуляторного русла и механизмов его регуляции. Причем параллельное использование названных препаратов позволяет получить более полное представление об исходном уровне различных звеньев, определяющих уровень перфузии тканей. Применение каптоприла оказывает более выраженное и многостороннее влияние, как на состояние самого микроциркуляторного русла, так и на механизмы его регуляции.

Литература

1. *Александров П.Н., Еникеев Д.А.* Методы исследования микроциркуляции.– Уфа.: Диалог.– 2004.
2. *Корнеев Н.В., Давыдова Т.В.* Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии.– М.: МЕДИКА.– 2007.
3. *Мареев В.Ю.* // РМЖ.– 2000.– Т.8, № 15–16.– С. 5–9.
4. *Скворцов А.А. и др.* // РМЖ.– 2000.– Т.8, № 15–16.– С. 17–21.
5. *Чазова И.Е.* // РМЖ.– 2000.– Т.8, № 15–16.– С. 22–25.
6. *Зиц С.В.* Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности.– М.: Медпресс.– 2000.
7. *European* Study Group on Diastolic Heart Failure // Europ. Heart J.– 1998.– Vol.19.– P. 990–1003.
8. *Драпкина О.М. и др.* //Лечение нервных болезней.– 2006.– Т.7, №2 (19).– С. 3–10.
9. *Лазерная* допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Рук-во для врачей / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В.Сидорова.– М., 2005.
10. *Крупаткин А.И.* Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика).– М.: Научный мир.– 2003.
11. *Маколкин В.И. и др.* Микроциркуляция в кардиологии.– М, 2004.

УДК:616.523+616.375

ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

О.О. ОБУХОВА, А.Н. ТРУНОВ, О.М. ГОРБЕНКО, А.П. ШВАЮК, Л.А. ТРУНОВА[*], А.П. КОВАЛЕВСКИЙ[**]

Рост числа больных хронической герпетической инфекцией (ХГИ) делает актуальной проблему изучения патогенеза этого заболевания [10,11]. Особую значимость при этом приобретает изучение состояния иммуновоспалительных механизмов, определяющих противовирусную резистентность организма. Интерфероны (ИФН) являются наиболее важными цитокинами, участвующими в развитии противовирусного иммунного ответа [1–3, 9]. При герпетической инфекции ИФН-γ является одним из ключевых компонентов развития полноценного иммунного ответа и противовирусной защиты [2–4]. Активность продукции ИФН-γ имеет важное значение в предотвращении рецидивов ХГИ [2, 3, 8]. Однако имеются данные, свидетельствующие о сниженной продукции ИФН-γ при ХГИ, что обуславливает развитие неэффективного иммунного ответа и механизмов латенции [4]. Возможно наличие различной выраженности иммунного ответа у лиц с ХГИ в зависимости от активности синтеза ИФН-γ.

Для иммунокоррекции при ХГИ применяются индукторы ИФН. Благодаря способности стимулировать в организме синтез собственного (эндогенного) ИФН, данные препараты проявляют антивирусные, иммуномодулирующие и другие эффекты [2, 7, 8]. В настоящее время возрос также интерес к растительным веществам, обладающим свойствами индукции синтеза ИФН, к каковым относятся препараты, изготавляемые на основе эхинацеи (Echinacea) [6]. В ряде исследований показана активность препаратов эхинацеи в отношении стимуляции выработки макрофагами in vitro ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, усиления антителозависимой цитотоксичности мононуклеаров периферической крови, а также продукции активированными Т-лимфоцитами ИФН-γ.

Цель работы – изучение динамики уровня ИФН-γ в сыворотке крови лиц с обострением и ремиссией ХГИ после иммуностимуляции эхинацеей в зависимости от исходного уровня.

Материалы и методы. Обследовано 106 человек в возрасте от 17 до 52 лет, с верифицированным диагнозом хронической рецидивирующей герпетической инфекции. У 54 из них тестировалась стадия клинического обострения патологического процесса, при этом длительность обострения к моменту обследования не превышала двух суток. У 52 пациентов тестировался период клинической ремиссии длительностью не менее 1 месяца. У всех пациентов было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования. Исследование проводилось открытым методом. Больные обследовались четырехкратно: до начала иммуноактивного воздействия (I обследование) и после окончания пятидневного курса терапии эхинацеей – на 7-й, 14-й и 21-й дни (II, III и IV обследования соответственно).

Обследование шло на базе дерматологического отделения больницы г. Бердска (Новосибирская область) и кожно-венерологических диспансеров г. Новосибирска. При отборе на этом этапе отклоняли больных, получавших кортикостероиды или иммуноактивные препараты, а также лиц с сопутствующей патологией воспалительного характера. У всех обследованных диагностирована хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция легкой и средней степени тяжести, с частотой рецидивирования от 2 до 6 раз в год. Срок заболевания – 4–10 лет (в среднем 6 лет). В качестве средства иммуноактивной терапии применялся препарат растительного происхождения, содержащий экстракты Echinacea purpurea (60%) et Echinacea pallida (40%) в виде фитомикросфер по схеме: 1-й день – 1 капсула 2 раза в день утром и вечером, со 2-го по 5 день – 1 капсула в день [6].

Для определения концентраций ИФН-γ в сыворотке крови использовали коммерческие наборы реагентов фирмы «Протеиновый контур» (С-Петербург, Россия), специфичные для определяемого цитокина. В качестве нормативных значений изучаемых иммунологических показателей были использованы данные «практически здоровых» лиц, полученные в лаборатории иммунологии репродукции ГУ НЦ клинической и экспериментальной

[*] НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, 630117, г.Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2
[**] Новосибирский ГТУ, г. Новосибирск

медицины СО РАМН и представленные в литературе. Результаты обработаны статистически методом дисперсионного анализа.

Результаты. В обеих группах больных имела место гетерогенность значений ИФН-γ. Концентрации ИФН-γ, превышающие нормативный уровень, в периоде обострения определялись у 53,06% больных, а в периоде ремиссии – у 44,44% пациентов.

Фактическое соотношение числа больных с высоким уровнем ИФН-γ в период обострения ХГИ – 53,06%, с низким и нормативным уровнем – 46,94%; в период ремиссии соотношение числа лиц с высоким уровнем ИФН-γ – 44,44%, с низким и нормативным уровнем – 55,56%, то есть при обострении хронической герпеттической инфекции и в периоде клинической ремиссии заболевания практически половина обследованных имела высокие уровни ИФН-γ, и почти столько же – низкие и нормативные значения показателя.

В ряде исследований отмечается снижение содержания ИФН-γ в дебюте обострения с последующим его повышением [11]. В то же время, в представленном исследовании больные в обострении обследовались не позднее вторых суток от его начала. Данных о содержании ИФН-γ в периоде ремиссии ХГИ крайне мало и, хотя считается, что именно ИФН-γ играет существенную роль в предотвращении рецидивов заболевания [2], некоторыми авторами отмечаются значительные количественные различия показателя. В связи с этим крайне интересной представлялась оценка динамики продукции ИФН-γ не в среднем в группах, различающихся по клиническому периоду заболевания, а в зависимости от его исходного содержания внутри каждой из обследованных групп. Другими словами, сделана попытка оценить значимость такого фактора как уровень ИФН-γ до начала лечения на динамику его продукции после иммуностимулирующего воздействия у больных с обострением и ремиссией ХГИ.

Проведен дисперсионный анализ данных для проверки гипотезы о том, что теоретические средние значения показателей совпадают во всех четырех группах сравнения (гипотезы однородности). Дисперсионный анализ проводился для каждого номера обследования (с I по IV). У пациентов с обострением ХГИ при I обследовании (0 день) гипотеза однородности отвергалась на уровне 0,001, поскольку изначально подгруппы формировались исходя из исходного уровня ИФН-γ, что и подтверждается результатом исследования. Значения выборочных средних ИФН-γ при обострении для групп с высоким и низким его содержаниями составляли 69,84 pg/ml и 25,23 pg/ml соответственно.

При II обследовании (7 день) для уровней ИФН-γ в обострении процесса также не выявлено однородности выборок, при этом значения выборочных средних исследованного цитокина в разных группах при обострении составляли 73,94 pg/ml и 48,5 pg/ml. При III обследовании (14 день) гипотеза об однородности выборок по содержанию ИФН-γ у лиц с обострением ХГИ подтверждается с высоким уровнем достоверности (больше 0,01). Дисперсионный анализ подтверждает, что разница между выборочными средними становится незначимой. Для исследованных групп выборочные средние составляют 87,63 pg/ml и 75,36 pg/ml. При IV обследовании (21 день) у лиц с обострением ХГИ также нет основания (на уровне значимости 0,1) отвергать гипотезу об однородности уровней ИФН-γ: выборочные средние составляют 96,94 pg/ml и 96,05 pg/ml. У пациентов с ремиссией ХГИ, как и при обострении, при I обследовании (0 день) гипотеза однородности отвергалась на уровне 0,001, поскольку изначально подгруппы также формировались исходя из исходного уровня ИФН-γ, что подтверждается результатом исследования. Значения выборочных средних ИФН-γ при ремиссии для групп с высоким и низким его содержаниями составляли 81,0 pg/ml и 33,12 pg/ml соответственно. При II обследовании (7 день) для уровней ИФН-γ при клинической ремиссии не выявлено однородности выборок, при этом значения выборочных средних цитокина в подгруппах при ремиссии составили 83,33 pg/ml и 54,2 pg/m соответственно.

При III обследовании (14 день) гипотеза об однородности выборок по содержанию ИФН-γ у лиц с ремиссией ХГИ подтверждается с высоким уровнем достоверности (больше 0,01). Дисперсионный анализ подтверждает, что разница между выборочными средними незначима. Для исследуемых групп ИФН-γ выборочные средние составляют 88,63 pg/ml и 79,84 pg/ml.

При IV обследовании (21 день) у лиц с ремиссией ХГИ также нет основания (на уровне значимости 0,1) отвергать гипотезу об однородности уровней ИФН-γ – в исследованных группах выборочные средние составили 95,33 pg/ml и 105,4 pg/ml .

При анализе выборочных средних в разные клинические периоды в сопоставимые сроки в группах с низким и высоким исходным содержанием ИФН-γ выявлено наличие однородности значений выборочных средних к III исследованию (14 день) с высоким уровнем значимости (0,01), а также сохранение этой закономерности к IV исследованию (21 день). Подтверждением этого является то, что при III и IV обследованиях имелось выравнивание внутригрупповых дисперсий по всем 4 группам, что и обосновывает применимость методов дисперсионного анализа. При III обследовании выборочные дисперсии у лиц с обострением принимали значения 345,34 и 492,05, а при ремиссии – 432,24 и 361,64. При IV обследовании значения выборочных дисперсий у пациентов с обострением равнялись 287,03 и 486,24, а при ремиссии – 571,85 и 411,68. Для группы с ремиссией ХГИ и изначально низким уровнем ИФН-γ среднее значение его уровня при 4-м обследовании оказывается выше, чем для прочих групп.

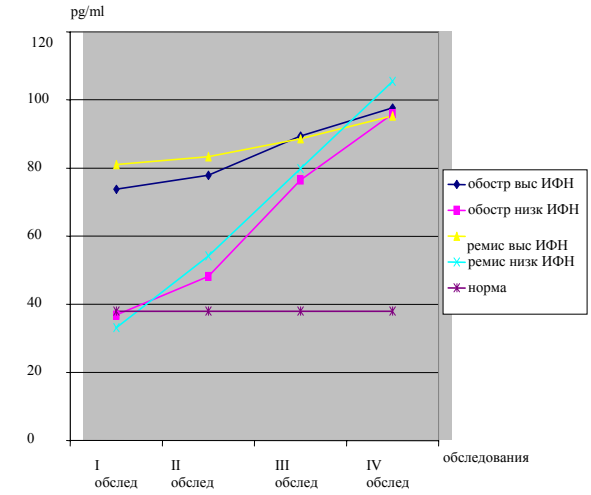


Рис. 2 Динамика выборочных средних ИФН-γ при обострении и ремиссии ХГИ в зависимости от исходного содержания цитокина

Полученные результаты говорят о выравнивании изначально разнородных уровней ИФН-γ при обострении и ремиссии ХГИ, что не дает основания отвергать гипотезу об однородности уровней цитокина для разных периодов заболевания к 14 и 21 дню после иммунокоррекции. При этом, уже к 7 дню после лечения во всех обследованных группах значения выборочных средних ИФН-γ достоверно превышают нормативные уровни цитокина. После иммуноактивного воздействия низкие уровни ИФН-γ начинают прогрессивно повышаться, а изначально высокие – несколько снижаться, но при этом выборочные средние нарастают во всех группах, и уже к 14 дню после проведенного лечения происходит практическое выравнивание как средних значений показателя, так и выборочных дисперсий во всех группах независимо от периода заболевания (рис. 2). Активность нарастания выборочных средних гораздо выше при исходных низких значениях ИФН-γ как при обострении, и особенно при ремиссии ХГИ.

Фактор исходного уровня ИФН-γ является более значимым для его дальнейшей динамики после иммуностимуляции, чем клинический период заболевания ХГИ.

Выводы. При первичном обследовании имела место значительная гетерогенность уровней ИФН-γ независимо от периода заболевания, что может являться свидетельством фазно протекающего иммуновоспалительного процесса как в периоде обострения, так и в периоде клинической ремиссии хронической герпетической инфекции. В динамике исследования после иммунокоррекции имело место нарастание значений выборочных средних во всех группах, и к 7 дню «средние» концентрации ИФН-γ превышали нормативные значения цитокина и в группах с исходным низким его значением. К 14 дню после проведенного лечения имело место выравнивание выборочных средних ИФН-γ во всех исследуемых группах, что подтверждается выравниванием внутригрупповых дисперсий по разным группам пациентов, причем аналогичная тенденция сохраняется к 21 дню. Выборочные

средние ИФН-γ прогрессивно повышались во всех обследованных группах, но повышение было более активным при исходно более низких его концентрациях, при этом для группы с ремиссией ХГИ и изначально низким содержанием ИФН-γ среднее значение его уровня при четвертом обследовании оказывается выше, чем для остальных групп. Полученный результат является подтверждением того, что более значимым фактором для клинико-иммунологического эффекта иммуноактивного воздействия является не период заболевания, а исходный уровень иммунологического показателя – в представленном исследовании ИФН-γ.

Литература

1. *Бахов Н.И. и др.* // Успехи современной биологии.– 2003.– Т.123.– № 2.– С. 161–174
2. *Ершов Ф.И.* // Вестник РАМН.–2004.– № 2.– С. 9–13
3. *Мезенцева М.В. и др.*// Вопр. вирусол.– 2004.– Т.47, №1.– С. 44–47
4. *Нестерова И.В.* // Цитокины и воспаление.– 2005.– Т.4, № 3.– С. 89–94
5. *Носик Н. Н.* // Вопр. вирусол.– 2000.– № 1.– С. 4–10
6. *Обухова О.О. и др.* // Ж. клин. и эксперим. медицины.– 2004.– № 4.– С. 24–28
7. *Петров Р.В. и др.*// Иммунол.– 2002.– № 6.– С. 324.
8. *Тутушкина Т.В. и др.*// Цитокины и воспаление.– 2005.– Т.4, № 2.– С. 59–65
9. *Фрейдлин И.С.* // Мед. иммунол.– 1999.– Т.1, № 3–4.– С. 25–26.
10. *Шульженко А.Е.* // Цитокины и воспаление.– 2005.– Т.4, № 3.– С. 76–81
11. *Ball S.C.* // AIDS. Read.– 2001.– Vol. 11, № 5.– P. 249.

УДК 617.751.62-085.361

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С АСТЕНО-ИПОХОНДРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СОМАТОФОРМНЫМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ

О.В. ХРИПУНОВА, А.А. МИХАЙЛОВА*

В современной психиатрии большое внимание уделяется пограничной психической патологии, проявляющейся сочетанием психопатологической и болевой симптоматики, к которой относятся и соматоформные расстройства. Хроническая боль, достигающая значительной выраженности и остающаяся необъяснимой после физикального или лабораторного обследования, является их главной чертой. Понятия «ипохондрия» и «соматоформные расстройства» в значительной степени соответствуют друг другу, поскольку определяемая этими понятиями симптоматика «перекрывается». Степень выраженности ипохондрии является отличительным признаком соматоформной патологии от патологии депрессивной [16]. Высокая коморбидность соматоформных расстройств с т.н. малыми и хроническими психическими расстройствами (в частности, с ипохондрией), свидетельствует о недостаточной прогностической определенности и диагностической валидности новых диагностических категорий [2].

Терапия соматоформные расстройства также крайне трудна, и какой-либо единой, хорошо отработанной концепции ее не существует. Терапевтическая неудовлетворенность закономерно согласуется с описанной выше неудовлетворенностью диагностической. Т.к. большинство исследователей основной психофарамакологической мишенью обозначают проявления расстройств настроения и тревоги, коморбидные соматоформным симптомам. В рамках такого подхода первостепенной является задача по контролю «сосуществующих» с соматическими психических симптомов [20]. По литературным данным, лекарственное лечение часто наносит этим пациентам больше вреда, чем пользы: наблюдается резистентность, недостаточная эффективность или возникновение побочных эффектов терапии [3–8]. В последние годы значительно возрос интерес врачей и пациентов к нелекарственным методам, к объективному изучению их оптимального использования при лечении различных заболеваний.

Цель работы – лечение соматоформных головных болей, коморбидных с астено-ипохондрическим синдромом с применением рефлексотерапии совместно с фармакотерапией, что способствует повышению эффективности лечения и является необходимым условием для восстановления функциональных резервов человека и улучшения качества жизни больных.

Отбор и лечение пациентов проводился на базе кафедры нелекарственных методов лечения и клинической физиологии ММА им. И.М. Сеченова и московской городской клинической психиатрической больницы №12. Для проведения исследований была разработана карта обследования, в которую были включены: сведения о больном (пол, возраст, социальное положение, трудовой и семейный статус), анамнестические данные, данные о психическом и соматическом состоянии больного, оценка изменения психического состояния в динамике, данные психометрических шкал в динамике. Психопатологическое состояние пациентов определялось врачом-психиатром. Неврологическое состояние оценивалось на основании осмотра неврологом и результатов параклинических исследований (рентгенологическое исследование черепа, рентгенография шейного отдела позвоночника). Всем больным проводился стандартный набор лабораторных и инструментальных методов обследования.

В исследование включались женщины, состояние которых соответствовало критериям для диагностических рубрик «соматизированное расстройство» (F45.0), «недифференцированнное соматоформное расстройство» (F45.1), «ипохондрическое расстройство» (F45.2), «соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» (F45.3), «устойчивое соматоформное болевое расстройство» (F45.4) Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Из исследования исключались больные с выявленным эндогенным процессом, с депрессивными расстройствами, головными болями вследствие органического поражения ЦНС, с мигренями, головной болью напряжения, вертеброгенными головными болями, а также страдающие злоупотреблением психоактивными веществами, включая алкоголь.

Для оценки состояния больных использовался клинико-психопатологический метод (с учетом диагностических критериев МКБ-10) [9–13] .Также использовались психометрические шкалы: методика диагностики самооценки реактивной и личностной тревоги Ч.Д. Спилбергера, методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге, методика многостороннего исследования личности (MMPI). Состояние вегетативной нервной системы оценивалось с использованием вопросника для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна. Степень выраженности боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. Для оценки многомерного болевого опыта в работе использовался Мак-Гилловский болевой опросник. Он состоит из 78 слов-дескрипторов, определяющих болевые ощущения, образующих две главных шкалы: сенсорную и аффективную. Первая описывает восприятие боли (дергающая, пульсирующая и т. д.), вторая – эмоциональную переработку болевого ощущение (тревога, страх), т.е. негативный ответ, вызываемый болью, страхами. Использовались ранговый индекс боли (РИБ) – сумма регистров интенсивности боли, индекс сенсорных компонентов боли (РИБ-с) – регистры сенсорных компонентов боли (в % от суммарного индекса), индекс аффективных компонентов боли (РИБ-а) – регистры аффективных компонентов боли (в % от суммарного индекса).

В соответствии с критериями отбора в исследование было включено 26 больных (все женщины), из которых случайным образом (рандомизация) были сформированы две группы: основная (ОГ), пациенты которой получали комплексную психофармакотерапию (ПФТ) – 14 человек и рефлексотерапию, и контрольную (КГ), пациенты которой получали только медикаментозное лечение – 12. Больные обеих групп сопоставимы по возрасту, семейному и социальному положению, длительности заболевания (встречающиеся различия не достигли уровня достоверных). Возраст принимавших участие в исследовании женщин от 28 до 50 лет (средний возраст 38,8±5,2 лет), длительность заболевания – 1÷5 лет (средняя длительность заболевания 3,1±1,2 года). Около 60% больных находятся в наиболее трудоспособном возрасте (до 40 лет). Большинство больных сохраняли хорошую социальную адаптацию: по социально-демографическим показателям преобладали лица, состоящие в браке (64,3%), с высшим образованием (56,3%) и занятые квалифицированным трудом (64,4%). Все пациенты предъявляли жалобы на хроническую головную боль: сдавливающие или распирающие боли, диффузные, без четкой локализации и без напряжения перикраниальных мышц. Выявлялся астено-ипохондрический синдром: у пациентов наблюда-

* ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

лись повышенная утомляемость, снижение трудоспособности, эмоциональная лабильность, сочетающиеся с пессимистическим восприятием своей патологии, гипертрофированной оценкой ее последствий, нарушениями сна, расстройствами аппетита и массивными вегетативными нарушениями.

Основным провоцирующим фактором соматоформных головных болей являлись ситуации острого или хронического эмоционального дистресса, прослеживалась четкая взаимосвязь появления головной боли или ее обострения с субъективно-значимыми психотравмами, которые выступали в качестве провоцирующих факторов. Среди них больные указывали изменение финансового положения (36,9%), смерть близкого члена семьи (21,4%) или изменение в состоянии здоровья семьи (29,8%), развод (10,7%) или усиление конфликтности отношений с супругом (16,7%), сексуальные проблемы (20,2%), угроза потери работы (15,7%). Больные получали психофармакотерапию с использованием двух основных групп препаратов: транквилизаторы и антидепрессанты по схеме: амитриптилин (25-50 мг/сут), феназепам (0,5-1,0 мг/сут). Средства и режим психофармакотерапевтического воздействия корректировались в зависимости от клинической оценки состояния пациентов.

Рефлексотерапия проводилась только пациентам ОГ.

Для комплексной терапии были разработаны дифференцированные методики рефлексотерапии, оказывающие аналгетическе и стресс-лимитирующее действия. Применялись локальные точки для подавления сенсорного компонента боли и точки «общего действия» с учетом психопатологического синдрома для подавления эмоционального компонента боли.

Таблица 1

Динамика болевого синдрома по опросникам при комплексном лечении

	ВАШ, *баллы*		Мак-Гилловский болевой опросник			
			ИЧВД, баллы		РИБ, баллы	
	До	После	До	После	До	После
ОГ	4,2±0,6	1,5*±0,3	8,0±1,7	5,6±2,0	11,0±3,2	9,4±3,7
КГ	4,1±1,1	2,5±0,8	8,3±1,5	6,2±2,6	10,8±3,1	9,7±2,9

Значения р динамики показателей внутри одной группы считались при помощи критерия Вилкоксона

Методики состояли из трех этапов: I этап – был направлен на снятие психо-эмоционального напряжения, тревоги, вегетативного дисбаланса. Использовались точки «общего действия», время воздействия 20 минут, количество корпоральных точек 2-3 на процедуру. II этап – применялся с учетом ведущего психопатологического синдрома: у пациентов использовался второй вариант возбуждающего метода, количество точек 4-5 на процедуру. Воздействие производилось на отдаленные точки меридианов MC, C, RP, R, F, I; например: MC9, MC6, MC5, C9, C6, C5, RP2, RP4, RP6, R7, R4, R5, F8, F5, F6, I14. Одновременно применялись локальные корпоральные точки по ходу меридианов VB, E, TR, IG, (1-2 на процедуру VB4, VB7, E8, TR21, TR23, IG19,) и аурикулярные точки (1-2 на процедуру: AT13,25, 7a, 55, 35, 34, 51). III этап – использовались корпоральные точки общего действия, вторым вариантом тормозного метода, количество 2-3 (MC6, C5, TR8, E36, F8, RP6, RP9). Длительность лечения каждого больного – 6-8 недель. Терапевтический эффект комплексного лечения оценивался по динамике клинических симптомов, по субъективным отчетам больных и по результатам психологических обследований. Для статистической обработки данных применяли компьютерную программу «Statistika 6.0». Показатели по оценочным шкалам сравнивались по непараметрическим критериям.

Динамика клинико-психологического состояния пациентов под влиянием терапии. Анализ динамики болевого синдрома по Визуальной Аналоговой Шкале (ВАШ) показал (табл. 1), что в основной группе, получавшей комплексное лечение, уровень боли после окончания курса достоверно снизился ($p<0,01$) и составил 1-2 балла, что соответствовало отметке «слабая боль».

При сравнении эффективности комплексного лечения и фармакотерапии (табл. 1, 2) отмечалось значимое уменьшение боли у пациентов всех подгрупп при применении ПФТ и РТ, а в контроле – добиться уменьшения боли не удалось ($p>0,05$).

Анализ психометрических тестов. Уровень реактивной тревоги (табл. 3) явно не изменился. Достоверно уменьшение уровня вегетативного дисбаланса (табл. 3) у пациенток ОГ ($p<0,01$), а у лиц КГ вегетативный дисбаланс усилился или не изменился, что говорит о побочных эффектах в вегетативной сфере. У 4,4% лиц ОГ значения вегетативного дисбаланса достигли нормы (<15).

Таблица 2

Сравнение относительного уменьшения боли по болевым опросникам

ВАШ, %		Мак-Гилловский болевой опросник			
		ИЧВД, %		РИБ, %	
ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
67,7*±18,0	40,5±19,5	28,7±15,6	11,9±3,2	40,2±17,5	22,8±6,5
0,037 (p**<0,05)		0,015 (p**<0,05)		0,021 (p**<0,05)	

* – значения р динамики показателей внутри группы считались при помощи критерия Вилкоксона ($p<0,05$); ** –значения р разницы показателей между группами считались при помощи критерия Манна – Уитни

Таблица 3

Динамика психометрических шкал у пациентов основной и контрольной групп

	Уровень реактивной тревоги		Уровень вегетативного дисбаланса	
	До	После	До	После
ОГ	38,7±3,2	37,2±6,1	50,8±2,8	36,8*±4,7
КГ	39,2±2,8	38,3±3,3	49,7±3,2	48,4±5,0

Значения р динамики показателей внутри группы считались при помощи критерия Вилкоксона ($p<0,05$)

При рассмотрении динамики профиля MMPI (рис.) по окончании лечения в ОГ отмечалось снижение пиков невротической триады: тип профиля не изменялся, однако пик по 1 шкале и уровень шкалы F достоверно уменьшались ($p<0,05$), кроме того, отмечалась статистическая тенденция к снижению значения по 8 шкале. Динамика профиля в КГ была та же, но менее выражена.

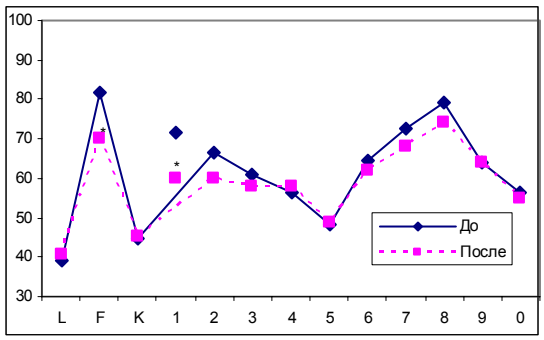


Рис. Динамика профиля MMPI в первой подгруппе основной группы

У пациентов ОГ отмечался положительный эффект в 85,7%, а в КГ – только в 58,3%. При этом в 7,1% случаев при комплексном лечении наблюдалось полное исчезновение болей, отсутствовавшее в КГ. Отсутствие динамики в этой подгруппе выявлялось только в 7,1% при комплексном лечении, а при применении только фармакологического лечения – в 41,7% случаев. Оценивая побочные эффекты терапии, выявили, что при применении только ПФТ они возникли у 3 (16,7%) пациентов (дневная сонливость, сухость во рту, колебания артериального давления, запоры), а при комплексном лечении – только в 1 (7,1%) случае.

Для лечения больных с соматоформными головными болями применяются психотропные препараты [2], однако нередки случаи резистентности к терапии и появление побочных эффектов, особенно у пациентов с ипохондрическими расстройствами [1,3]. При анализе полученных данных выявлено, что присоединение рефлексотерапии к психофармакологическому лечению потенцирует его противоболевой и психотропный эффекты [5, 14]. Происходит снижение как сенсорного, так и эмоционального компонента боли, в то время как фармакотерапия воздействует в основном, на ее эмоциональную переработку [19].

Терапевтический эффект у пациентов при комплексном применении рефлексотерапии и психофармакотерапии превосходил таковой при лекарственном лечении. Выявлено, что при присоединении рефлексотерапии к лекарственному лечению наблюдается повышение эффективности лечения за счет более выраженной редукции болевого синдрома, а также преодоление резистентности, характерное для данных пациентов.

Литература

1.*Александровский Ю.А.* Пограничные психические расстройства.– М, 2000.– 496 с.

2.*Бениашвили А.Г.* // Психиатрия и психотерапия.– 2001.– Т.3, №1.– С.16–18.

3.*Бундало Н Л.* Лечение хронических невротических и соматоформных расстройств трансактно–тренинговой методикой: дис. ..к.м.н.– Красноярск, 2001

4.*Ван дер Мир Антония* Облегчение хронической головной боли: Пер. с англ.– М.: Крон–Премм, 1994.– С163

5.*Василенко А. М.* Реабилитация.– М., 2000.– 251 с

6.*Вегетативные* расстройства: Клиника, диагностика, лечение/ Под. ред. А.М. Вейна.– М. 2003.– С. 54

7.*Вейн А.М.* Боль. Обезболивание.– М.: Медицина, 1997.

8.*Вейн А.М.* Головная боль.– М.: Медицина, 1991.

9.*Гойденко В.С.* Струкурно–функционалная теория действия иглотерапии и микроиглотерапии.– М., 1985.– 19 с

10.*Запускалова Е.Г.* Клинические и рефлексотерапевтические аспекты цефалгического синдрома в клинике пограничных состояний: Дис... к.м.н.– М., 1998

11.*Зилов В.Г., Михайлова А.А.* Современный подход в традиционной диагностике: Рук–во по реабилитации лиц, подвергшихся стрессовым нагрузкам.– М., 2004.– 112с.

12.*Карсарварский Б.Д.* Головные боли при неврозах и пограничных состояниях.– Л.: Медицина, 1969.– 192 с.

13.*Михайлова А.А. и др.* Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии.– Тула, 2004.– 119 с.

14.*Михайлова А.А.* Диагностика и комплексная коррекция психосоматических и соматоформных расстройств: Дис...д.м.н.– М., 2003.– 223 с.

15.*МКБ–10:* Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. Женева, 1994.– 208 с.

16.*Alexander F.* Psychosomatic medicine K New York, 1950.– P30–42.

17.*Fritz G.K. at al* Somatoform Disorders in Children and Adolescents // J Am Acad Children Adolescent Psychiatry.– №10.– 1997.

18.*Okasha Ahmed M.D. at al.*// Psychosom.– 1999.– Vol. 40.– P. 233–238.

19.*Pintov S. at al* // Pediatr Neurol.– 1992.– Vol.17.– P.129.

20.*Tavola T. at al* // Pain.– 1976.– Vol.48.– P.325–329.

УДК 616-006

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С ПОМОЩЬЮ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА И МЕТОДА ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ.

Ю.В.ШЕВЧЕНКО, С.Л.ШВЫРЁВ, Т.В.ЗАРУБИНА*

Основным методом лечения рака легкого остается хирургическое вмешательство. Хирургическое лечение заключается в удалении части или целого легкого, пораженного опухолью (пневмонэктомии, лобэктомии, сегментэктомии) [6]. После операции по поводу рака легкого пациенты поступают в отделение анестезиологии и реанимации с целью проведения интенсивного наблюдения и терапии. В большинстве случаев послеоперационный период протекает гладко, однако возможно развитие осложнений, в связи с чем течение послеоперационного периода может быть тяжелым. В течение нескольких лет на кафедре медицинской кибернетики и информатики ГОУ ВПО РГМУ Росздрава ведется работа, посвященная построению моделей, прогнозирующих тяжесть течения послеоперационного периода у онкологических больных. Ожидается, что такая модель поможет врачам выбрать оптимальное лечение как на этапе планирования операции, так и в послеоперационном периоде. Построение модели осуществлялось на основе данных дооперационного обследования пациента, типа хирургического вмешательства и интраоперационных данных с использованием метода бинарной логистической регрессии и метода искусственных нейронных сетей.

Материалы и методы. Для построения моделей использовались два массива данных. Первый массив включал в себя данные пациентов, находившихся в раннем послеоперационном периоде на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (АИР) Российского научного центра рентгенорадиологии в период с 1992 по 2003 годы. Описание каждого пациента включало 125 переменных, содержащих паспортную информацию, характеристику опухоли, тип операции, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования до и во время операции, характеристику кровопотери. В качестве зависимой переменной выбрана экспертная оценка тяжести течения послеоперационного периода. В группу с гладким течением послеоперационного периода вошли 217 (61%) лиц, в группу с осложненным течением – 138 (39%). Массив содержал ретроспективные данные, имел большое число пропусков (заполнение массива ~60%) и использовался на 1-м этапе для построения первичных моделей.

Второй массив также включал данные лиц, оперированных по поводу рака легкого в Российском научном центре рентгенорадиологии в период с мая 2005 по октябрь 2007 года, но собирался проспективно. С целью построения более точной модели, в этом массиве был значительно расширен набор оцениваемых параметров. Для описания опухолевого процесса использовались данные компьютерной томографии, рентгенологического исследования, а также результаты гистологического и цитологического исследований материала биопсии. В массив добавлены результаты общего анализа крови, биохимического анализа крови, исследования свертывающей системы крови. Расширен набор переменных, описывающих сопутствующие заболевания пациентов. Использовались данные анамнеза, инструментальных исследований, информация о проведенных курсах химиотерапии и лучевой терапии. Кроме исхода, длительности пребывания в АИР и экспертной оценки, в массиве содержится описание послеоперационных осложнений. Проспективный массив имел минимальное число пропущенных данных (заполнение массива 99%). В массив вошли 64 пациента (55%) с гладким и 53 пациента (45%) с осложненным течением послеоперационного периода.

Необходимая информация была получена из историй болезни пациентов, из общебольничной медицинской информационной системы Российского научного центра рентгенорадиологии «МЕДИС» и информационной системы отделения реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС» [1], разработанной специалистами кафедры медицинской кибернетики и информатики ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. Данные интраоперационного мониторинга системы кровообращения пациентов импортировались в ИНТЕРИС из мониторно-компьютерной системы оценки параметров центральной гемодинамики, разработанной специалистами ГУ Российский НЦ хирургии им.академика Б.В.Петровского РАМН [5]. Для извлечения количественных данных из текстовых документов был разработан программный модуль обработки текста в программной среде Visual Basic for Applications.

Построение моделей велось с использованием метода бинарной логистической регрессии [9] и метода искусственных нейронных сетей [7]. При построении нейросетевых моделей использовались 2 принципиально разные структуры: полносвязные нейронные сети [2,4] и многослойные [3]. В полносвязных нейронных сетях каждый нейрон связан с каждым; в слоистых сетях существуют группы нейронов, называемые слоями, и сигнал поступает с одного слоя на другой последовательно. В слоистых сетях различают входной слой, куда подаются значения независимых переменных, выходной слой, а также скрытые слои, находящиеся между ними. Наиболее распространенной моделью слоистых нейронных сетей является многослойный персептрон.

Для построения моделей переменные анализировались на полноту, характер распределения и корреляцию между собой. Где это было нужно, использовались процедуры заполнения пропусков. Часть непрерывных переменных преобразована в категории. Для определения граничных значений использовали ROC-анализ. Затем провели бивариантный анализ по каждой переменной в группах с гладким и осложненным течением послеоперационного периода [8]. Наличие различий средних определялось с помощью Т-критерия Стьюдента для нормально распределенных и с помощью критерия Манна – Уитни для остальных переменных. Для проверки гипотезы о нормальном распределении переменных применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Использовались переменные с $p \leq 0{,}1$.Для построения логистической регрессионной модели пользовались прямым и обратным пошаговыми методами отбора переменных. В 1-м случае построили модель на основе одной наиболее значимой переменной, а затем, добавляя оставшиеся переменные, оценивали воздействие каждой переменной на модель. При использовании обратного метода строили

* РГМУ

модель с помощью значимых переменных, а затем, исключая по одной, оценивали влияние этой переменной на качество модели.

Для построения моделей на основе полносвязных нейронных сетей мы использовали нейронные сети, состоявшие из 6, 8,10 и 12 нейронов. На вход каждой из них подавались все доступные переменные, а затем отбирались дающие максимальный вклад в результат. На основе этих четырех списков был построен 5-й общий список, который включал 8 переменных, позволяющих построить наилучшую модель. Для построения проверочной модели использовался набор входных переменных из регрессионной модели, а для проверки результатов – четыре варианта разбиения массива, в которых на тестовую выборку приходилось соответственно 50%, 40%, 30% и 20% случаев. При построении многослойных нейронных сетей мы использовали специальный алгоритм, позволяющий подобрать оптимальную нейронную сеть, основываясь на параметрах задачи.

Для оценки качества построенных моделей применялся показатель производительности (процент правильных отнесений). Для каждой модели рассчитывали параметры чувствительности и специфичности и площадь под ROC- кривой. При оценке качества регрессионной модели использовали скользящий экзамен и тест Хосмера – Лемешева [9].

Результаты. Для построения модели использовались данные 355 пациентов, собранные ретроспективно и данные 117 пациентов, накопленные во время проведения исследования. Все пациенты перенесли радикальные операции по поводу рака легкого в период с 1992 по 2007 годы в Российском научном центре рентгенорадиологии. Средний возраст пациентов ретроспективного и проспективного массива составил 57±8,5 лет и 61±8,3 год соответственно. В обоих массивах около 70% составили пациенты с периферическим раком легкого. Подавляющее большинство пациентов в ретроспективном и в проспективном массиве составили мужчины, что хорошо согласуется с [6]. По возрасту, полу, локализации и размеру опухоли распределения пациентов в массиве статистически не различаются. В проспективной группе оказалась достоверно больше доля пациентов, которым выполнялась пневмонэктомия и меньше пациентов, которым были проведены органосберегающие операции. В обеих группах 2/3 хирургических вмешательств составляют лобэктомии (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов

Параметр		Ретроспективный массив		Проспективный массив	
		Кол-во	%	Кол-во	%
Пол:	Муж	281	79%	85	73%
	Жен	74	21%	32	27%
Локализация опухоли:					
Центральный рак		114	32%	36	31%
Периферический рак		241	68%	81	69%
Размер опухоли:					
TNM: T1-T2		303	85%	103	88%
TNM: T3-T4		52	15%	14	12%
Тип операции:					
Сегментэктомии и краевые резекции		73	21%	14	12%
Лобэктомии		223	62%	75	64%
Пневмонэктомии		59	17%	28	24%

На 1-м этапе работы мы строили модели на основе ретроспективного массива данных. При обработке ретроспективного массива мы столкнулись с большим количеством пропусков (заполнение массива составляло около 60%). Часть переменных была заполнена меньше чем у половины пациентов. После заполнения пропусков с помощью процедуры линейной интерполяции нам удалось построить модель бинарной логистической регрессии с процентом правильных отнесений 74% (чувствительность 0,70, специфичность 0,87). Лучшая модель на основе полносвязных нейронных сетей показала 77% верных отнесений (чувствительность 0,80, специфичность 0,76), а на основе многослойных нейронных сетей – 75% (чувствительность 0,75, специфичность 0,75). Недостаточно высокое качество моделей связано, по нашему мнению, с большим количеством пропущен

На следующем этапе работы построение моделей велось на основе проспективного массива данных. Все регистрируемые параметры пациентов были разбиты на 3 группы: данные, доступные до начала операции, собираемые во время операции и доступные при поступлении в АИР. К данным, доступным до операции, относятся диагноз, анамнестические, а также данные предоперационных исследований: рентгенографии легких, спирографии, гистологического анализа материала биопсии. К интраоперационным – параметры центральной гемодинамики и газообмена крови во время операции. В конце операции определяются длительность операции, анестезии и объем интраоперационной кровопотери. По результатам бивариантного анализа каждой переменной были отобраны 19 непрерывных переменных и 7 переменных – категорий, для которых $p \le 0{,}1$. В табл. 2 отображены среднее значение и стандартное отклонение по каждой из непрерывных переменных для групп пациентов с гладким и осложненным течением раннего послеоперационного периода, а также p. Наиболее значимые различия ($p \le 0{,}01$) наблюдаются по 3 параметрам, доступным до операции: резервному объему вдоха, мгновенной объемной скорости на 75% выдоха и проценту палочкоядерных лейкоцитов; а также по операционной кровопотере. К переменным, для которых $p < 0{,}05$, также относятся два спирометрических параметра: форсированная частота дыхания и минутный поток воздуха, а также АСТ. Остальные переменные, включенные в регрессионный анализ, имели $0{,}05 > p > 0{,}1$ (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения и стандартные отклонения непрерывных переменных, включенных в регрессионный анализ по результатам бивариантного анализа, для пациентов с гладким и с осложненным течением послеоперационного периода. Проспективный массив

Параметр	Гладкое течение п/о периода		Осложненное течение п/о периода		P
	Ср. знач.	Ст. откл.	Ср. знач.	Ст. откл.	
Данные, доступные до операции					
Возраст, лет	59,5	8,5	62,3	8,0	0,06
АСТ, ЕД	22,9	16,0	18,7	7,4	0,04
Палочкоядерные лейкоциты, %	1,7	2,5	0,8	1, 9	0,01
Сегментоядерные лейкоциты, %	31	31,8	20	28,9	0,05
Эозинофилы, %	1,5	1,9	1,1	2,0	0,09
Протромбиновый индекс, %	94,7	12,9	98,9	12,3	0,07
Жизненная емкость легких, л	3,1	0,9	2,8	0,8	0,09
Резервный объем вдоха, л	1,5	0,6	1,2	0,5	0,01
Мгновенная объемная скорость на 75% выдоха, л/с	4,2	1,5	3,5	1,3	0,01
Форсированная частота дыхания, дых/мин	70,0	34,8	78,0	31,3	0,02
Минутный поток воздуха, л/мин	1,5	0,9	1,1	0,7	0,02
Данные, доступные во время операции					
В начале операции					
Сатурация, %	89,7	23,1	95,8	2,1	0,1
В конце операции					
Сист. артериальное давление мм рт.ст.	113,3	63,5	132,9	47,8	0,09
Конц CO_2 в конце выдоха, %	3,5	2,6	4,4	2,3	0,06
Конц N_2O в конце выдоха, %	11,7	6,3	13,8	4,9	0,05
Кровопотеря, мл	334,4	264,1	567,7	571,1	0,01
Данные, доступные при поступлении в АИР					
pH	7,29	0,07	7,27	0,06	0,05
Калий плазмы, мэкв/л	4,7	0,7	5,0	0,7	0,09
Кальций плазмы, мэкв/л	1,26	,10	1,23	,14	0,07

Некоторые независимые переменные, использованные для построения модели, были дискретными (переменные-категории) (табл.3). Все дискретные переменные, включенные в модель по результатам бивариантного анализа, относятся к данным, доступным до операции. Два параметра являются результатами рентгенографии легких, пять параметров отражают анамнестические данные пациента. По данным опроса пациента устанавливалось наличие у пациентов вредных привычек, в частности, курения. Пациенты, отрицающие курение, относились к группе некурящих. Курящие пациенты были распределены на две группы: курильщики и злостные курильщики. Мы использовали два критерия для включения пациента в группу злостных курильщиков – ежедневная норма курения и стаж. К злостным курильщикам относились пациенты курящие больше пачки сигарет в день, а также пациенты, у которых стаж курения превышал 10 лет. При формализации сопутствующих заболеваний пациентов мы разделили их на группы по вовлеченной системе организма. Каждая переменная описывала наличие или отсутствие патологии (да/нет). Патология сердечно – сосудистой системы включала 3 основных заболевания – ИБС, гипертоническую болезнь и наличие инфаркта миокарда в анамнезе. Дополнительно мы ввели еще одну переменную – другие заболевания сердечно-сосудистой системы. В эту группу вошли пациенты с варикозной болезнью (63%), с облитерирующим атеросклерозом конечностей (23%) и с пороками сердца (14%) в анамнезе. При построении регрессионной модели эта переменная оказалась значимой для разделения пациентов на группы с гладким и с осложненным течением по-

слеоперационного периода. При построении модели использовался факт наличия в анамнезе хирургических операций, требующих проведения общей анестезии. Наличие онкологического заболевания отражало присутствие у пациента первичного множественного рака или операций по поводу онкологического заболевания в анамнезе. Пациенты с метастатическими поражениями легких и с отдаленными метастазами рака легкого в массив не включались, так как радикальных операций у них не было.

Таблица 3

Количество и процент пациентов с гладким и осложненным течением послеоперационного периода для каждого значения переменных-категорий, включенных в модели по результатам бивариантного анализа. Проспективный массив

Параметр	Значение	Гладкое течение п/о периода		Осложн.течение п/о периода		p-знач.
		Кол-во	%	Кол-во	%	
Данные, доступные до операции						
Рентгенограмма легких: Признаки эмфиземы	Нет	48	75,0%	29	54,7%	0,02
	Есть	16	25,0%	24	45,3%	
Рентгенограмма легких: Признаки пневмосклероза	Нет	49	76,6%	31	58,5%	0,04
	Есть	15	23,4%	22	41,5%	
Анамнез: вредные привычки - курение	Не курит	30	46,9%	14	26,4%	0,1
	Курильщик	15	23,4%	21	39,6%	
	Злостный курильщик	19	29,7%	18	34,0%	
Анамнез: перенесенные операции в анамнезе	Нет	39	60,9%	21	39,6%	0,02
	Есть	25	39,1%	32	60,4%	
Анамнез: проведенная лучевая терапия	Нет	61	95,3%	45	84,9%	0,06
	Есть	3	4,7%	8	15,1%	
Сопутствующая патология: другие заболевания серд.-сосудистой системы	Нет	42	65,6%	24	45,3%	0,03
	Есть	22	34,4%	29	54,7%	
Сопутствующая патология: сопутствующее онкологическое заболевание	Нет	60	93,8%	44	83,0%	0,07
	Есть	4	6,3%	9	17,0%	

Для улучшения качества модели величины дооперационных измерений резервного объема вдоха и мгновенной объемной скорости на 75% выдоха, а также величины pH и кальция плазмы при поступлении в АИР были преобразованы в переменные-категории с помощью ROC-анализа. Три из четырех преобразованных переменных были использованы в качестве независимых переменных во всех моделях (табл. 4). В общий список параметров для построения модели на основе бинарной логистической регрессии, вошли 18 переменных, доступных до начала операции, 10 параметров, определяемых во время операции, и 3 параметра, определяемых после операции во время поступления в АИР.

Таблица 4

Количество и процент пациентов с гладким и осложненным течением послеоперационного периода для каждого интервала переменных-категорий, полученных в результате преобразования непрерывных переменных. Проспективный массив

Параметр	Интервал	Гладкое течение п/о периода		Осложн.течение п/о периода		p-знач.
		Кол-во	%	Кол-во	%	
Данные, доступные до операции						
Резервный объем вдоха, л	≤1,30	23	35,9%	34	64,2%	0,001
	1,30 - 1,56	12	18,8%	14	26,4%	
	>1,56	29	45,3%	5	9,4%	
Минутная объемная скорость на 75% выдоха, л/с	≤4,05	29	45,3%	41	77,4%	0,001
	4,05 - 6,05	26	40,6%	12	22,6%	
	>6,05	9	14,1%	0	,0%	
Данные, доступные при поступлении в АИР						
pH	≤7,21	3	4,7%	6	11,3%	0,005
	7,21 - 7,30	36	56,3%	37	69,8%	
	7,30 - 7,35	11	17,2%	8	15,1%	
	>7,35	14	21,9%	2	3,8%	
Кальций плазмы, мэкв/л	≤1,15	7	10,9%	20	37,7%	0,002
	1,15 - 1,26	24	37,5%	16	30,2%	
	>1,26	33	51,6%	17	32,1%	

Использование прямого и обратного методов отбора переменных позволило построить несколько моделей, в которые входило от 6 до 10 переменных. Процент правильных отнесений – от 83% до 92,5%. Для каждой модели проводился скользящий экзамен. Наилучшая модель при скользящем экзамене имела процент правильных отнесений 84%, чувствительность 0,81, специфичность 0,86, площадь под ROC-кривой 0,88. Результаты прямого экзамена: верных отнесений – 87%, чувствительность – 0,85, специфичность – 0,89, площадь под ROC-кривой 0,91 (рис. 1). Тест качества модели по Хосмеру – Лемешеву для модели показал результат 0,22 (положительный результат >0,05). В модель вошли 8 независимых переменных: % палочкоядерных лейкоцитов, АСТ, резервный объем вдоха, мгновенная объемная скорость на 75% выдоха, наличие перенесенных операций в анамнезе, объем интраоперационной кровопотери, кальций плазмы и pH.

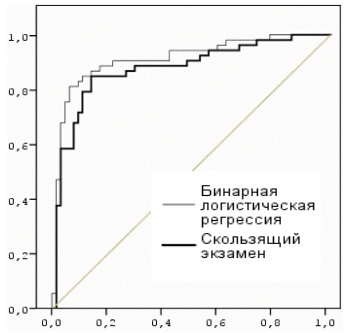


Рис. 1. ROC-кривые для модели бинарной логистической регрессии при прогнозировании течения послеоперационного периода у больных раком легкого (процент верных отнесений – 87%, чувствительность -0.85, специфичность – 0,89, площадь под ROC-кривой 0,91) и для скользящего экзамена (процент верных отнесений – 84%, чувствительность -0.81, специфичность – 0,86, площадь под ROC-кривой 0,88).

На следующем этапе осуществлялось построение модели на основе полносвязных нейронных сетей. В качестве проверочной использовалась модель, в которую вошли независимые переменные из построенной ранее регрессионной модели. Проверочная модель показала следующие результаты: процент правильных отнесений 77%, чувствительность 0,75, специфичность 0,80.

В дальнейшем построение моделей на основе полносвязных нейронных сетей в зависимости от количества нейронов (6, 8, 10, 12) велось с использованием 5 списков независимых переменных. Для каждого списка получалось несколько результатов в зависимости от разбиения массива. Для разбиений массива, где тестовая выборка составила 40%, 30% и 20% результаты были близкими. Процент верных отнесений был <75%. При разбиении массива на 2 равные части построить модель удовлетворительного качества не удалось. Лучший результат показала модель, состоящая из 8 нейронов, для которой % верных отнесений составил 86%, чувствительность 0,80, специфичность 0,92 (рис. 2). В эту модель вошли переменные из регрессионной модели и переменные, отобранные для полносвязных нейронных сетей. Всего использовано 8 переменных, 6 из которых были в списке параметров для построения регрессионной модели и 6 – в полносвязных нейронных сетях (4 переменные вошли в обе модели) (табл.5).

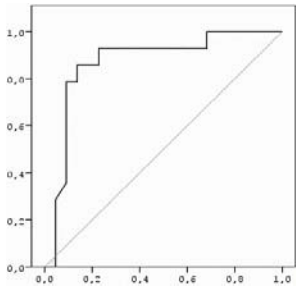


Рис.2. ROC-кривая для лучшей модели на основе полносвязных нейронных сетей, состоящей из 8-ми нейронов (процент верных отнесений – 86%, чувствительность -0,80, специфичность – 0,92, площадь под ROC-кривой 0,86). Тестовая выборка – 22 пациента (19%).

При построении моделей на основе многослойных нейронных сетей лучшие результаты получены на 3-слойных моделях с одним скрытым нейронным слоем. Проверочная модель многослойной нейросети, которая построена с использованием параметров, вошедших в регрессионную модель, показала следующие результаты: процент правильных отнесений 77%, чувствительность 0,75, специфичность 0,86, площадь под ROC-кривой 0,83.

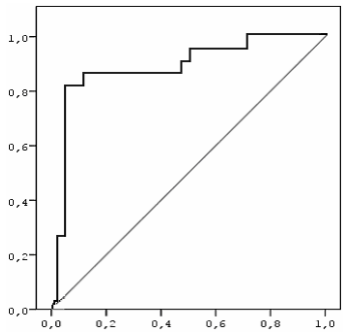


Рис. 3. ROC-кривая для лучшей модели на основе многослойных нейронных сетей (процент верных отнесений – 89%, чувствительность - 0.87, специфичность – 0,90). Тестовая выборка –30 пациентов (26%)

Таблица 5

Сопоставление списков независимых переменных, включенных в модели бинарной логистической регрессии, полносвязных и многослойных нейронных сетей

Независимые переменные	Бинарная логистическая регрессия	Полносвязные нейронные сети	Многослойные нейронные сети	P
Данные, доступные до операции				
Операции в анамнезе	+	+		0,02
Палочкоядерные лейкоциты	+	+	+	0,01
Сегментоядерные лейкоциты		+		0,05
Эозинофилы			+	0,09
АСТ	+			0,04
Резервный объем вдоха	+	+	+	0,001
Минутная объемная скорость на 75% выдоха	+	+	+	0,001
Данные, получаемые во время операции				
Давление на плато вдоха		+	+	0,76
Кровопотеря при операции	+	+	+	0,01
Данные, доступные при поступлении в АИР				
pH	+		+	0,005
Кальций плазмы	+	+	+	0,002

Затем был сформирован ряд наборов независимых переменных, содержащих от 2 до 27 переменных, по которым удалось построить 10 моделей удовлетворительного качества с процентом правильных отнесений от 68% до 75%. На следующем этапе на вход многослойной нейронной сети подавался комбинированный набор переменных, вошедших в лучшие модели, построенные на предыдущем этапе, а также использованных в регрессионной модели. Наиболее качественная модель показала процент правильных отнесений 89%, чувствительность 0,87, специфичность 0,90, площадь под ROC – кривой 0,88 (рис. 3). Модель представляла собой трехслойную нейронную сеть, с 8 входными нейронами, 7 нейронами в скрытом слое и 1 выходным нейроном. В модели использованы 8 независимых переменных, 6 из которых были ранее включены в регрессионную модель (табл. 5).

При построении моделей для прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у больных раком легкого на основе бинарной логистической регрессии мы использовали переменные, у которых при нахождении различий между группами с гладким и осложненным течением послеоперационного периода $p \leq 0{,}1$. При построении нейросетевых моделей на вход подавались все имеющиеся в массиве независимые переменные. Настоящее исследование показало, что в наиболее качественные модели на основе нейронных сетей вошли независимые переменные, для которых значимость различия межу группами с гладким и осложненным течением послеоперационного периода была меньшее 0,1 (табл. 5). Исключение составил показатель, отражающий давление на плато в дыхательном контуре ИВЛ в начале операции. Его удаление из списка независимых переменных вело к снижению качества моделей.

Таблица 6

Сопоставление показателей качества наилучших моделей, построенных на основе бинарной логистической регрессии (БЛР), полносвязных нейронных сетей (ПНС) и многослойных нейронных сетей (МНС)

Вид модели	Кол-во незав-х перем-х	% верных отнесений	Чувствительность	Специфичность	Площадь под ROC-кривой
БЛР (скользящий экзамен)	8 8	87 84	0,85 0,81	0,89 0,86	0,91 0,88
ПНС тестовая выборка	8	86	0,80	0,92	0,86
МНС тестовая выборка	8	89	0,87	0,90	0,88

В итоге при построении всех видов моделей было использовано 11 независимых переменных, среди которых 7 доступны до операции, 2 – во время хирургического вмешательства и 2 - при поступлении в АИР. Все эти показатели являются прогностически значимыми и не могут быть удалены из моделей без серьезного снижения их качества. Для сопоставления качества построенных моделей использовались процент верных отнесений, чувствительность, специфичность и площадь под ROC – кривой. Настоящее исследование показало, что качество, как регрессионной модели, так и моделей на основе полносвязных и многослойных нейронных сетей, является вполне сопоставимым (табл.6.).

Литература

1.*Зарубина Т.В. и др.* // Врач и информ. технол – 2006.– №3.– С.27–40.

2.*Вахрушев С.Г. Россиев Д.А.* // Новости отоларингол. и логопатол.– 2001.– №1.– С.12–18.

3.*Осовский С.* Нейронные сети для обработки информации: Пер. с пол.– М.,2004.

4.*Россиев Д.А* Самообучающиеся нейросетевые экспертные системы в медицине: теория, методология, инструментарий, внедрение: дис…д.м.н.– Красноярск, 1995.

5.*Саблин И.Н. и др.* // Анестез. и реаниматол.– 1999.–№ 5.– С. 59–62.

6.*Харченко В.П Кузьмин И.В.* Рак легкого: Рук-во для врачей.– М.: Медицина, 1994.

7.*Jaimes F. et al.* // Critical Care.– 2005, №9.– P150–156.

8.*Groeger S. et al.*// J of clinl oncol.– 1998.– Vol.16.– P. 761.

9.*D.W. Hosmer, S. Lemeshow.* Applied Logistic regression.– 2nd Ed.– Wiley,NY, 2000.

PROGNOSIS OF CURRENT EARLY AFTER OPERATION PERIOD IN PATIENTS WITH LUNGS CANCER BY MEANS OF REGRESSION ANALYSIS AND METHOD OF ARTIFICIAL NEURONNET

YU.V. SHEVTCHENKO, S.L. SCHVYREV, T.V. ZARYBINA

Summary

In article the authors propose the model for prognosis quality of post operative period in onkological patients which determine the optimal method of treatment

Key words: lungs cancer, regression analysis

УДК 572.12; 591.08

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У ШКОЛЬНИКОВ СТАРШИХ КЛАССОВ

М.П. МАНЕРОВА*, А.И. ТОЧИЛИНА*, Ю.А. ФАДЕЕВ**

В настоящее время накоплено немало данных о связи узора гребневой кожи на дистальных подушечках пальцев человека (дерматоглифика) с морфо-функциональной организацией его ЦНС [1,3–4]. Учитывая общий генетический источник развития

* Средняя общеобразовательная школа № 5 г. Суворов, Тульской обл.
** ММА им. И.М.Сеченова

кожи и нервной системы [5, 10], можно предположить, что узоры на концевых фалангах пальцев могут служить информационным маркером врожденных индивидуальных психологических особенностей личности человека, определяющих его поведение.

Цель исследования – поиск коррелятов между узорами на концевых фалангах пальцев рук и уровнем успеваемости школьников, а также их врожденными психологическими качествами, с целью ориентации учащихся в выборе будущей специальности в оптимальной для них сфере деятельности.

Методика. В исследовании участвовало 114 школьников 10 и 11 классов, юношей и девушек в возрасте от 15 до 17 лет. Исследования проводились на добровольной основе с зафиксированного согласия каждого школьника. Пальцевые узоры (дерматоглифика) определялись визуально с помощью увеличительного стекла на концевых фалангах десяти пальцев правой и левой рук. Узоры классифицировались по трем общепринятым типам: дуга (А), петля (L) и завиток (W) (рис. 1).

В качестве информативных дерматоглифических параметров изучались дельтовый индекс, дерматоглифические фенотипы и расположение типов узоров по пальцам рук. Дельтовый индекс определялся индивидуально для каждого школьника как сумма дельт на 10 пальцах (для узора типа дуга количество дельт равно 0, для петли – 1, для завитка – 2). Для оценки уровня интеллекта учеников использовался тест умственного развития [7]. Диагностика показателей и форм агрессии школьников велась по методике А. Басса и А. Дарки в адаптации А.К. Осницкого [6]. Успеваемость оценивалась по итоговым годовым оценкам по всем предметам (кроме физкультуры). Предметы разделены на две группы: гуманитарные дисциплины (русский и английский языки, литература, биология, история, география) и точные дисциплины (алгебра, геометрия, физика, химия).

Результаты. Вначале провели сравнительный анализ распределения дельтового индекса (интегральный показатель сложности пальцевых узоров) (табл.1).

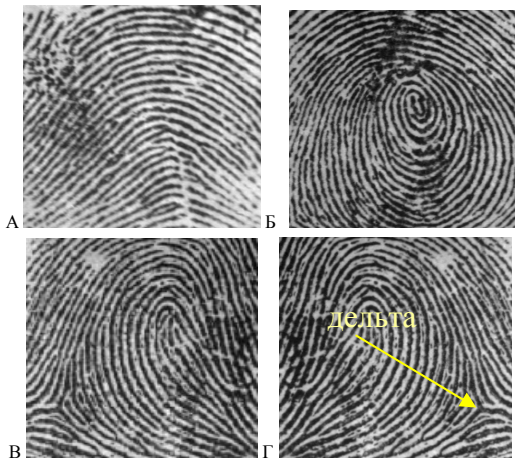


Рис. 1. Типы папиллярных узоров: А - дуга (А), Б - завиток (W), В - петля ульнарная (Lu), Г - петля радиальная (Lr)

Таблица 1

Сравнительное распределение величин дельтового индекса

Дельтовый индекс	Девушки, кол-во, %	Юноши, кол-во, %	Всего, кол-во, %
3	0	1-1,8	1-0,9
4	0	0	0
5	0	0	0
6	1-1,7	1-1,8	2-1,8
7	1-1,7	2-3,6	3-2,6
8	5-8,6	4-7,1	9-7,9
9	3-5,2	7-12,5	10-8,8
10	8-13,8	6-10,7	14-12,2
11	7-12,1	8-14,3	15-13,2
12	2-3,4	6-10,7	8-7,0
13	5-8,6	5-8,9	10-8,8
14	4-6,9	1-1,8	5-4,4
15	6-10,3	1-1,8	7-6,1
16	5-8,6	7-12,5	12-10,5
17	4-6,9	1-1,8	5-4,4
18	4-6,9	2-3,6	6-5,3
19	1-1,7	3-5,4	4-3,5
20	2-3,4	1-1,8	3-2,6
Всего	58-100,0	56-100,0	114-100,0

Наибольшее количество девушек имело дельтовые индексы 10 (13,8%), 11 (12,1%) и 15 (10,3%), а среди юношей наибольшее число имело дельтовые индексы от 9 до 12 (12,1%) и 16 (12,5 %).

В дерматоглифическом фенотипе у юношей преобладали завитковые узоры, что указывало на их более высокий интеллектуальный потенциал. Хотя в целом по исследованной группе школьников дельтовый индекс составлял 12,5. На следующем этапе исследований 86 школьников было протестировано по умственному развитию. По результатам тестирования все учащиеся были разделены на четыре группы в зависимости от уровня интеллекта: высокий, выше среднего, средний и низкий (табл. 2). Низкий уровень умственного развития выявлен только у 3-х (3,5%) из 86 протестированных школьников. Наибольшее количество учащихся (39–45,3%) имело уровень умственного развития выше среднего. Исследование дерматоглифических фенотипов показало, что школьники с высоким и выше среднего уровнем интеллекта имеют намного больше завитков (32,4% и 35,9% соответственно) по сравнению со школьниками со средним и низким уровнем интеллекта (27,6% и 33,3% соответственно). Причем у первой группы завитки преобладают на больших пальцах правой руки. У школьников со средним и низким уровнем интеллекта преобладают петлевые узоры (64,5% и 63,3% соответственно), причем большинство петель находится на 3-х и 5-х пальцах правой и левой рук. Немного меньше петлевых узоров у учеников с высоким и выше среднего уровнем интеллекта (58,2% и 58,9%), но к этому следует добавить большое количество завитков на больших пальцах правой руки.

Таблица 2

Распределение типов узоров по десяти пальцам в зависимости от уровня умственного развития школьников

	Правая рука				Левая рука						Σ%
Высокий уровень умственного развития											
	1	2	3	4	5	6(1)	7(2)	8(3)	9(4)	10(5)	
W	11	5	3	9	3	6	4	3	8	3	55-32,4
L	6	9	13	7	12	11	9	12	8	12	99-58,2
A	0	3	1	1	2	0	4	2	1	2	16-9,4
Σ	17-100%										170-100
Уровень умственного развития выше среднего											
	Правая рука				Левая рука						Σ
	1	2	3	4	5	6(1)	7(2)	8(3)	9(4)	10(5)	
W	22	14	10	19	4	16	17	13	11	7	133-35,9
L	15	17	24	17	33	21	14	23	24	30	218-58,9
A	0	6	3	1	0	0	6	1	2	0	19-5,2
Σ	37-100%										370-100
Средний уровень умственного развития											
	Правая рука				Левая рука						Σ
	1	2	3	4	5	6(1)	7(2)	8(3)	9(4)	10(5)	
W	13	10	7	11	2	11	10	4	11	1	80-27,6
L	15	12	19	18	26	17	14	21	17	28	187-64,5
A	1	7	3	0	1	1	5	4	1	0	23-7,9
Σ	29 – 100%										290-100
Низкий уровень умственного развития											
	Правая рука				Левая рука						Σ
	1	2	3	4	5	6(1)	7(2)	8(3)	9(4)	10(5)	
W	1	1	1	2	0	1	1	1	1	1	10-33,3
L	2	2	2	1	3	2	1	2	2	2	19-63,3
A	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1-3,4
Σ	3 – 100%										30-100

Отметим асимметрию в представленности узоров на первых пальцах рук. У школьников с высоким и выше среднего уровнем интеллекта на первых пальцах правых рук преобладают завитки, а на первых пальцах левых рук преобладают петлевые узоры.

Последующий анализ распределения папиллярных узоров по пальцам рук был осуществлен в корреляции с результатами тестирования школьников на выраженность такого врожденного личностного качества как агрессивность. Всего было исследовано 70 школьников. Наименьшее количество школьников имело высокую (6-8,6%) и низкую (5-7,1%) агрессивность. Больше половины обследованных учащихся (39-55,7%) показали средний уровень агрессивности. Результаты дерматоглифического анализа указывают на преобладание петлевых узоров у всех выделенных групп школьников по тесту на выраженность агрессивности, причем примерно в равном количестве как у учеников с высокой и повышенной агрессивностью (51,7% и 65,0% соответственно), так и у учеников со средней и низкой агрессивностью (61,3% и 64,0% соответственно). Петлевые узоры у большинства преобладали на пятых пальцах правой и левой рук в трех первых группах, а у учеников со средней и низкой выраженностью агрессивности также большинство петель было на третьем пальце левой руки.

Можно отметить также некоторую асимметрию в представленности узоров на первых пальцах рук. У школьников с повышенной и средней выраженностью агрессивности на первых пальцах правых рук преобладают завитки, а на левых – петлевые узоры.

Был определен общий средний балл успеваемости, средний балл успеваемости по гуманитарным предметам и по точным дисциплинам. Обследовано 109 школьников (табл.3).

Таблица 3

Успеваемость школьников 10 и 11 классов по среднему баллу за год

Средний балл	5,0 – 4,6	4,5 – 4,1	4,0 –3,6	3,5 – 3,0	Σ
Все предметы	8	34	23	44	109
Точные предметы	8	18	33	50	
Гуманитарные предметы	9	39	20	41	

Анализ полученных результатов показал, что наибольшее количество школьников имело средний балл успеваемости за год в интервале от 3,5 до 3,0 (44 –40,4%), достаточно большое количество учащихся имело средний бал успеваемости в интервале от 4,5 до 4,1 (34 – 31,2%). Следует также отметить незначительное количество школьников находящихся в группе высоко успевающих (8 учащихся – 7,3 %). Распределение школьников на группы по годовой успеваемости по точным и гуманитарным предметам выявило некоторые особенности. Наибольшее количество учащихся находилось в группе со средним баллом успеваемости по точным предметам от 3,5 до 3,0 (50 – 45,9%). Также большое число школьников находилось в группе с успеваемостью от 4,0 до 3,6 (33–30,3%). Со средним баллом успеваемости по гуманитарным предметам наибольшее количество школьников находилось в группе с успеваемостью от 3,5 до 3,0 (41 – 37,6%) и в группе с успеваемостью от 4,5 до 4,1 (39 – 35,8%).

Далее был осуществлен анализ комбинаций типов пальцевых узоров у школьников в зависимости от их склонности к гуманитарным и точным предметам, выявляемых на основе итоговой годовой успеваемости (табл.4).

Таблица 4

Распределение школьников по дерматоглифическим фенотипам в зависимости от склонности к предметам

Склонность	N	AL	ALW	10L	LW	WL	10W
Гуманитарий	63	8-12,7%	15-23,8%	6-9,5%	20-31,7%	13-20,6%	1-1,6%
Технарь	22	6-27,3%	3-13,6%	1-4,5%	9-40,9%	3-13,6%	0
Гуманитарий = технарь	24	2-8,3%	4-16,7%	2-8,3%	7-29,2%	8-33,3%	1-4,2%

Полученные результаты указывают на преобладание в равной степени у всех трех групп учащихся дерматоглифического фенотипа LW. Однако у склонных к точным наукам чаще встречается фенотип AL (27,3%), а у гуманитариев преобладают фенотипы ALW (23,8%) и WL (20,6%). У лиц без предпочтения предметов чаще встречается фенотип WL (33,3%).

Представляло интерес анализ распределения папиллярных узоров на пальцах в корреляции со склонностью учащихся к гуманитарным или точным предметам. Сравнительный анализ полученных результатов показывает, что у школьников с одинаковой склонностью к гуманитарным и точным предметам чаще встречаются узоры типа W (40,8%) по сравнению со школьниками, имеющими склонность к гуманитарным (28,7%) или точным (24,5%) предметам. У школьников со склонностью к точным дисциплинам так же как и к гуманитарным чаще встречаются узоры типа L (69,5% и 64,5% соответственно) по сравнению с учащимися с равным предпочтением всех предметов (51,7%). Если у технарей на всех пальцах преобладают узоры типа L (от 50,0% до 86,4%), то у гуманитариев на 1 и 4 пальцах правой руки в равной степени с узором типа L (50,8% и 52,4% соответственно) встречается и узор типа W (49,2% и 47,6% соответственно). У учащихся с равной склонностью ко всем предметам узор типа W встечается чаще на 1 (66,7%) и 4 (54,2%) пальцах правой руки и на 2(7) (54,2%) и 4 (9) 58,3%) пальцах левой руки. При небольшом объёме выборки школьников можно говорить только о выраженности тенденции в различии полученных данных.

Заключение. Проведенные исследования основываются на представлении об общем генетическом источнике развития кожи и нервной системы. Следовательно, узоры на концевых фалангах пальцев могут служить информационным маркёром врожденных индивидуальных психологических особенностей личности человека, определяющих выбор его профессиональной деятельности.

Одним из показателей интеллектуального потенциала школьников может служить дельтовый индекс. Известно, что чем сложнее тип узора на большинстве пальцев, а, следовательно, и выше величина дельтового индекса, тем выше запросы (мотивации) индивидуума к качеству жизни [8]. Проведенные нами исследования указывают на более высокий интеллектуальный потенциал у юношей по сравнению с девушками, однако в среднем по всей исследованной популяции школьников дельтовый индекс составил 12,5, что несколько ниже, чем в популяции студентов [2, 7, 9]. Учитывая, что в вузы стремится молодежь при наличии мотивации к получению знаний, у студентов выше дельтовый индекс за счет преобладания в их фенотипе завитковых узоров.

Высокий дельтовый индекс свойственен лицам, способным к активной творческой работе, к вариабельности действий, а низкий дельтовый индекс чаще связан с прямолинейным мышлением [2].Учитывая индивидуальный дельтовый индекс надо обращать внимание на школьника для выявления интересов.

При тестировании школьников на выраженность агрессивности не было существенных отличий в распределении типов узоров по пальцам у учащихся с различной выраженностью данного качества. Корреляция между врожденной агрессивностью и высоким уровнем умственного развития школьников не была случайной. Рассматривая агрессивность в смысле активности, заключаем, что асимметрия служит прогностическим критерием.

В плане прогноза выбора школьниками профессии обращает на себя внимание сравнение среднего балла успеваемости за год у учащихся с предпочтением точных или гуманитарных дисциплин. Следует отметить более высокую успеваемость школьников по гуманитарным предметам и выраженную низкую успеваемость школьников по точным предметам.Особый интерес представляли результаты анализа комбинаций типов кожных пальцевых узоров у «технарей» и «гуманитариев».

У «технарей» преобладал фенотип AL, а у «гуманитариев» фенотип ALW и WL (преобладание завитков). Преобладание завитков (фенотип WL) доминирует у школьников без предпочтения предметов. Подобное преобладание узоров типа W выявлено у школьников, имеющих одинаковую склонность к гуманитарным и точным предметам.

Дельтовый индекс и дерматоглифический фенотип могут служить индикатором предпочтительного отношения школьников в выборе гуманитарных или технических специальностей. Проведенный анализ индивидуальных дерматоглифических фенотипов позволяет ориентировать школьника в выборе будущей специальности в оптимальной для него сфере деятельности (гуманитарная или техническая) и прогнозировать его направленность в выборе профессии после окончания школы.

Литература

1.*Аполлонова И.А. и др.* // Вестн. МГТУ.– Сер. Приборостроение.– 1998.– №4.– С. 51–67.

2.*Баландин Р.Н.* Дар судьбы по отпечаткам пальцев // Наука – техника – бизнес.– 1994.– №4.– С.11–15.

3.*Богданов Н.Н.*//Успехи физиол. наук.–1997.– Т.28, № 2.– С.21–38.

4.*Гладкова Т.Д.* Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека.– М.:Наука,1966.– 151 с..

5.*Гусева И.С.* Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека.– Минск :Беларусь, 1986.– 158 с.

6. *Райгородский Д.Я.* Практическая психодиагностика: Методика и тесты.– Самара: Бахрах, 1998.– 672 с.

7. *Рогов Е.И.*// Настольная книга практического психолога в образовании.– М.:Владос,1996.– 529 с.

8. *Спиридонов И.Н.* // Сознание и физическая реальность– 1999.–Т.4, №1.– С.47–57.

9. *Фадеев Ю.А. и др.* // Дерматоглифический фенотип как информационный маркер системной организации внутримозговых прочесов: Тр. Межведом. совета по эксперим. и прикл. физиолог. РАМН.– М., 2002.– Т.11.– С.29–34

10. *Schaumann B., Alter M.*Dermatoglyphiks in medikal disorders.–N.Y., 1976.– 253 p.

.

УДК 616.345-006

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ТОНКО-ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

В.В. СПИРЕВ*

Прогрессирующий рост заболеваемости раком ободочной кишки и увеличение его осложненных форм, делает особо актуальной проблему хирургического лечения данной категории больных [4,6,8,14]. Послеоперационная летальность при осложненном течение рака ободочной кишки достигает 25-54,5% [1,7,9]. Кишечная непроходимость является наиболее частым осложнением рака ободочной кишки, а опухоли правой половины ободочной кишки с осложненным течением составляют 22–44,4%[2,12]. Операцией выбора является одномоментная правосторонняя гемиколэктомия [11,13] с наложением тонко-толстокишечного анастомоза. В осложненных условиях сочетания кишечной непроходимости и перитонита, когда возникает риск несостоятельности соустья предпочтения отдаются двухмоментным операциям типа Лахея и У-образных тонко-толстокишечных анастомозов, осложнения и летальность после которых высока [3,5,10]. Решение данной проблемы мы видим в формировании компрессионных тонко-толстокишечных анастомозов устройствами на основе никелида титана.

Цель работы – усовершенствование оперативного лечения больных с осложненными формами рака правой половины ободочной кишки (ППОК) путем применения технологии формирования тонко-толстокишечных анастомозов устройствами с эффектом «памяти» формы на основе никелида титана.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов оперативного лечения 97 больных с осложненными формами рака ППОК с 1997 по 2006 г. Из них женщин было 50(51,5%), мужчин – 47(48,5%). Средний возраст – 61,14±1,34 года (от 31 до 86 лет). Группу повышенного операционного риска составили 59(60,1%) больных с сопутствующей патологией. Диагностическая программа осложненного рака ППОК включала данные клинической картины заболевания, физикального, лабораторного, рентгенологического и УЗ-исследования, компьютерной томографии по показаниям. Локализация опухоли в слепой кишке была у 46 больных, в восходящей ободочной – у 32, правом изгибе ободочной кишки – у 15, в правой половине поперечной ободочной – у 4 пациентов. Гистологически выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Рак ППОК, осложненный кишечной непроходимостью, был у 80,41% (78 больных); кровотечение из опухоли – у 12,37%(12), перифокальный абсцесс –у 4,12%(4), перфорация опухоли – у 3,1%(3). Все больные с осложненным раком ППОК оперированы в экстренном и срочном порядке. Правосторонняя гемиколэктомия выполнялась по общепринятой методике с соблюдением правил онкологии.

В 1-ю группу вошли 62 больных, которым был выполнен ручной узловой инвагинационный тонко-толстокишечный анастомоз конец в бок. Во 2-ю – 14 пациентов с компрессионным инвагинационным тонко-толстокишечным анастомозом, выполненным устройством Зиганьшина – Гюнтера в виде «скрепки» из никелида титана. В 3-ю группу – 18 больных, у которых был сформирован компрессионный инвагинационный тонко-толстокишечный анастомоз «конец в конец» устройством для наложения компрессионного анастомоза (УКА[1]), основным элементом которого была никелид-титановая пружина с эффектом памяти формы. В 4-ю группу – 3 больных, которым выполнен первично-отсроченный компрессионный инвагинационный поперечный тонко-толстокишечный анастомоз «бок в бок» устройством Зиганьшина – Гюнтера. Ручной узловой тонко-толстокишечный анастомоз делали по методике Я.Д. Витебского.

Для создания компрессионного инвагинационного тонко-толстокишечного анастомоза конец в бок использовали устройства Зиганьшина – Гюнтера. Техника формирования соустья: культя ободочной кишки прошивалась скрепочным швом и погружалась в кисет. Культя подвздошной кишки прошивалась однорядным скрепочным швом и фиксировалась к середине анастомотической площадки ободочной кишки тремя узловыми швами в поперечном направлении. Электрокоагулятором вскрывали просветы тонкой и толстой кишок, в образовавшиеся отверстие внедряли стерильное охлажденное до 0–4°С компрессионное устройство. При нагревании устройства теплом тела оно сокращалось, сдавливая стенки кишок. Специальными ножницами создавали первичную проходимость анастомоза. Раны ушивали однорядным швом. Моделирование илеоцекального замыкательного аппарата вели инвагинацией линии шва и скрепки в просвет ободочной кишки на 2,5 см серо-мышечными швами.

Формирование компрессионного инвагинационного тонко-толстокишечного анастомоза «конец в конец» мы вели с помощью УКА с диаметром компрессионных колец ∅22,24,26,28,30 мм. Способ формирования анастомоза[2]: на культи тонкой и толстой кишок под зажимами Кохера накладывали кисетные швы. После снятия зажимов в просвет обработанных антисептиками культей тонкой и толстой кишок внедряли стерильное, предварительно охлажденное до 0–4°С УКА, с фиксированными компрессионными кольцами. Кисетные швы завязывали на втулке устройства и отсекали. Затем устройство снимали с фиксаторов.

При нагревании пружины теплом организма она сокращалась, сдавливая стенки кишок компрессионными кольцами. Для моделирования илеоцекального замыкательного аппарата накладывали серо-серозные швы, инвагинирующие тонкую кишку и анастомоз вместе с УКА в просвет толстой кишки на расстояние до 2,5 см. Формирование первично-отсроченного компрессионного инвагинационного поперечного тонко-толстокишечного анастомоза «бок в бок» устройством Зиганьшина – Гюнтера: к ушитой культе поперечно-ободочной кишки подшивали приводящую петлю тонкой кишки в поперечном направлении. Через микроразрезы на тонкой и толстой кишке внедряли охлажденное компрессионное устройство «скрепка». Первичной проходимости не создавали. Раны внедрения ушивали. Зону анастомоза инвагинировали в просвет толстой кишки. Формировали концевую илеостому.

Результаты. Среднее время, затраченное на формирование компрессионных инвагинационных тонко-толстокишечных анастомозов было в 3-4 раза короче по сравнению с ручным узловым соустьем. Незначительное время нахождения открытых культей во время операции при формировании компрессионных анастомозов позволяет снизить инфицирование брюшной полости и уменьшить послеоперационные осложнения. Отторжение компрессионных устройств, наступает в сроки от 7 до 12 суток. Среднее время элиминации УКА – 10,85±0,82 суток. При формировании ручного узлового инвагинационного тонко-толстокишечного анастомоза «конец в бок» в раннем послеоперационном периоде несостоятельность соустья была у 5 (8,1%) больных, несостоятельность культи поперечно-ободочной кишки – у 2(3,2%) больных, летальность – 6,5%(4 больных).

В группе больных, которым был сформирован компрессионный инвагинационный тонко-толстокишечный анастомоз «конец в бок» устройством Зиганьшина – Гюнтера несостоятельность соустья развилась у 1(7,1%) больного. При формировании компрессионного инвагинационного тонко-толстокишечного анастомоза «конец в конец» с помощью УКА осложнений и летальных исходов не было. Первично-отсроченный компрессионный инвагинационный поперечный тонко-толстокишечный анастомоз «бок в бок» устройством Зиганьшина – Гюнтера накладывали при перитоните. Анастомоз сформирован на 7-10 сутки после отторжения устройства и появления самостоятельного стула. Осложнений в раннем послеоперационном периоде нет.

Выводы. Компрессионные устройства сокращают время наложения анастомоза, а метод инвагинации создает дополнительную защиту линии соустья. Конструкции устройств создают каркас для формирующегося соустья и первичную проходимость для тонкокишечного содержимого. Предлагаемые методики формирования тонко-толстокишечных анастомозов компрессионным швом при осложненных формах рака ППОК позволяют снизить послеоперационные осложнения и летальность, что дает основание к более широкому использованию в экстренной хирургии.

* 640000, г. Курган, ул. Томина д.63, ОКБ, отделение колопроктологии

[1] Патент на изобретение №2126657, выдан 27.02.1999. Приоритет изобретения от 28.12.95. Заявка № 95122350

[2] Патент на изобретение № 2278622, выдан 27.06.06. Приоритет изобретения от 06.12.04. Заявка №2004135603,калового перитонита и летальный исход. Дефект был выявлен в ручной порции анастомоза, составляющего 15% от сформированного соустья

Литература

1. *Алиев С.А.* // Хир.– 1998.– №8.– С.58–67.
2. *Алиев С.А.* // Хир.– 2001.– №8.– С.44–50.
3. *Булынин В.И. и др.* // Хир.– 1997.– №5.– С.14–17.
4. *Воробьев Г., Тотиков В.* // Хир.– 1993.– №5.– С.47–51.
5. *Воробьев Г.И.* // Врач, 1997.– № 10.– С 9–12.
6. *Воробьев Г.И. и др.* // Анн. хир.– 1998.– №3.– С.33–36.
7. *Пахомова Г.В. и др.*// Хир.– 2003.– № 6.– С. 55–59.
8. *Пророков В.В. и др.* // Хир.– 2001.– С.6.– С. 38–42.
9. *Тотиков В.З. и др.* // Хир.– 2001.– №8.– С.51–54.
10. *Федоров В.Д. и др.* Клиническая оперативная колопроктология.– М.: ГНЦ колопроктологии, 1994.– 432 с.
11. *Хавина Е.М. и др.* // Вест. хир.– 2000.– №4.– С.37–39.
12. *Яицкий Н.А. и др.* Опухоли толстой кишки.– М.:МЕДпресс–информ, 2004.– 376 с.
13. *Lee Y.et al.*// J Am Coll Surg.– 2001.– Vol 192(6).– P.719.
14. *Piront P. et al.* // Rev Med Liege.– 2007.– №1.– P.15–20.

УДК 615.814.1 + 615.84:616.33/.34-08

АЛЬГОМЕТРИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

О.И. МИЛУШКИНА, А.Б. ПЕСКОВ, И.А. ГАЛУШИНА*

Объективизация выраженности болевого синдрома является одной из наиболее сложных задач клинициста – как в практическом, так и в научно-исследовательском аспекте. Количественное измерение боли необходимо для адекватной оценки степени тяжести состояния, уточнения объема обезболивающей терапии, анализа эффективности проводимого лечения, определения степени нетрудоспособности и качества жизни пациента [1,2]. В настоящее время большинство методик для оценки болевого синдрома базируется на интерпретации утверждений самих пациентов. Наиболее распространены так называемые «аналоговые шкалы боли», предполагающие ассоциацию выраженности боли с цветом («цветовая шкала») или с длиной отрезка, указанного испытуемым между точками «боли нет» и «боль нестерпима» (визуально-аналоговая шкала – ВАШ) [3]. Очевидная субъективность таких подходов ограничили сферу их применения научными исследованиями; в практике же чаще всего критерием выраженности боли является не утверждение пациента, а врачебная оценка этого утверждения – в комплексе с рядом клинических признаков (мимические гримасы, стоны, повышение голоса, бледность, потливость, слезотечение, расширение зрачка, тахикардия, гипертензия, дискоординация дыхания и др.). Для объективизации боли разработан ряд методов «физической» альгометрии, позволяющих установить минимальную болевую чувствительность и/или болевой порог путем применения механических или электрических раздражителей с изменяемой (и регистрируемой) силой воздействия [4]. Полученные в ходе ряда таких исследований данные коррелируют с субъективными оценками пациентов и могут применяться для динамической оценки боли, что значимо, в частности, для анализа эффективности лечебных вмешательств [5]. К минусам «физической» альгометрии следует отнести этические недостатки (врачу приходится причинить умышленную боль пациенту), условные различия в объективности со «шкалами боли»: результаты оценивает сам пациент. Привлечение пациента в качестве «эксперта» представляется наиболее уязвимым в альгометрии: эффекты «участия» и аггравации удается устранить только на уровне статистически репрезентативных групп, путем применения специальных «доказательных» приемов, но далеко не в каждом индивидуальном случае.

В ходе исследований, посвященных оценке эффективности компьютерной электроакупунктуры (КЭАП) в терапии болевой формы синдрома раздраженного кишечника (СРК), был установлен феномен близкой к линейной связи между выбираемой самим пациентом в процессе лечения амплитуды стимулирующих импульсов и выраженностью боли, оцениваемой по ВАШ [6,7]. Интерес к эффекту обусловлен «неявным» участием пациента в альгометрии: само измерение оказалось «побочным» эффектом лечебной методики, направленной против болевого синдрома. Ряд негативных моментов, присущих общепринятым альгометрическим методам, предполагалось устранить, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель – разработка методики оценки выраженности хронического абдоминального болевого синдрома путем КЭАП.

Материал и методика. В динамике трех ежемесячных пятидневных курсов КЭАП, включенных в комплексную терапию СРК, обследовано 120 пациентов, из которых 68 страдали хроническими абдоминальными болями.

В исследование включали добровольцев обоего пола с верифицированным в соответствии с Римскими критериями II [8] диагнозом СРК, в возрасте от 18 до 60 лет. Из исследования исключали лиц, перенесших хирургические вмешательства в брюшной полости, страдавших онкологическими заболеваниями, заболеваниями системы крови, нарушениями ритма сердца (мерцательной аритмией, синдромом слабости синусового узла, синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта, синоатриальными и атриовентрикулярными блокадами), болевыми синдромами экстраабдоминальной локализации, с любыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Пациенты с болевой или смешанной формой СРК (включавшей болевой синдром) составили основную группу (68 чел.), пациенты с «безболевыми» формами заболевания (преобладают диарея или запоры) – референтную (52 чел.) (табл. 1, 2).

Среди пациентов женщин было втрое больше, чем мужчин; преобладающий возраст добровольцев составил 30-50 лет (68%).

Таблица 1

Стратификация лиц, включенных в исследование, по формам СРК

Группа / Форма СРК	Основная	Референтная	Всего
СРК с болевым синдромом	35	–	**35**
СРК с диареей	–	31	**31**
СРК с запорами	–	21	**21**
Смешанная форма СРК	33	–	**33**
Всего	**68**	**52**	**120**

Таблица 2

Возрастно-половая характеристика пациентов

Пол / Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
18-29	5	19	**24**
30-39	8	32	**40**
40-49	13	28	**41**
50-60	3	12	**15**
Всего	**29**	**91**	**120**

Пациенты получали фармакотерапию, направленную на купирование болевого синдрома и/или нормализацию частоты стула. При преобладании болевого синдрома назначали М3-антихолинергические средства (гиасцина тиабромин); антихолинергические препараты (циметропия бромид, клидиния бромид, октилония бромид, дицикламин); блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид – дицетел); блокаторы натриевых каналов – мебеверин (дюспаталин).

При диарейном синдроме – антагонист М-опиатных рецепторов – лоперамид (имодиум) в традиционных или лингвальных таблетках. При запорах применяли лактулозу, магнезиальное молочко, макролголь (форлакс), мукофальк; при упорных запорах присоединяли прокинетики (цизаприд). Вне зависимости от основного синдрома назначали психофармакотерапию (транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики).

КЭАП (применяли прибор и программы КЭС-01-МИДА [9], ЗАО «МИДАУС») была введена в схему лечения всех пациентов. Процедуру проводили на протяжении 3 ежемесячных 5-дневных сеансов, продолжительность каждого из которых составляла 20-40 минут. Применяли биаурикулярную схему биологически активных точек (БАТ) и режимов их стимуляции, апробированную в предыдущих исследованиях (табл. 3).

Использовали одноразовые посеребренные акупунктурные иглы, к которым перед сеансом подключали провода связи с кардиоэлектростимулятором. Положение пациента во время проведения сеанса – «сидя»; электрод-массу подключали к левой

* 432009 г.Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, Ульяновский ГУ

ведения сеанса – «сидя»; электрод-массу подключали к левой руке, пальцы правой руки располагались на пульте управления амплитудой стимуляции (рис. 1). Алгоритм работы прибора предполагал проведение первичной адаптации пациента к амплитуде стимулирующих импульсов: в ходе этой процедуры, выполнявшейся перед проведением первого сеанса каждого курса КЭАП, поочередно на каждую БАТ схемы подавали напряжение с медленно нарастающей амплитудой импульсов (от 0 до 10 В за 30 с).

Таблица 3

Схема лечения методом КЭАП, примененная в исследовании

Аурикулярные БАТ*	Тип импульса**	Длительность импульса, мс	Частота, Гц	Длительность стимула, с
Симпатич.1 (л.)	2	10	50	10
Симпатич.1 (пр.)	2	10	50	10
Th IV-S II (л.)	1	10	75	10
Th IV-S II (пр.)	1	10	75	10
Шэнь-мэнь (л.)	1	4	70	15
Шэнь-мэнь (пр.)	1	4	70	15
Тонк. киш. (л.)	1	15	30	15
Тонк. киш. (пр.)	1	15	30	15
Солн. сплет. (л.)	1	10	70	10
Солн. сплет(пр.)	1	10	70	10
Желудок (л.)	1	10	30	10
Желудок (пр.)	1	10	30	10
Селезенка (л.)	1	4	30	10
Селезенка (пр.)	1	4	30	10
Тонус гл. муск. (л.)	2	20	70	15
Тонус гл. муск. (пр.)	2	20	70	15

* - названия БАТ приведены по Я.С. Песикову, С.Я. Рыбалко, 2000
**- «1» - положительная равнобедренная трапеция; . «2» - отрицательная равнобедренная трапеция

Задача пациента состояла в выборе (фиксируемом нажатием клавиши) оптимальной для каждой БАТ амплитуды, соответствующей утверждению: «ощущения абсолютно явные, но не болезненные». В ходе проведения 1-го сеанса выбранные при адаптации амплитуды стимуляции становились исходными; БАТ стимулировали поочередно; на протяжении всего сеанса пациент мог менять (с помощью клавиш «больше» и «меньше») амплитуду стимуляции в соответствии со своими ощущениями; для контроля «достаточности» амплитуды врач задавал вопрос: «С какой стороны – слева или справа сейчас идет стимуляция?» и при неуверенном или неправильном ответе просил увеличить амплитуду. Число повторов схемы за сеанс (от 1-го к 5-му сеансу): 3-5-7-5-3. После сеанса исходная и конечная амплитуда стимуляции каждой БАТ заносились в базу данных; последующий сеанс начинался с применения конечных амплитуд предыдущего.

Рис. 1. Пациент во время сеанса КЭАП

Перед 1-м и после 55-го сеансов каждого курса КЭАП пациентам обеих групп предлагали оценить выраженность болей в области живота с помощью ВАШ – до и после процедуры. Анализировали соотношение исходной (при проведении 1-го сеанса курса) и конечной (при проведении завершающего, 5-ого сеанса курса) средних амплитуд стимуляции (рассчитанных как среднее арифметическое 16 значений БАТ схемы) с соответствующими данными альгометрии по ВАШ (перед началом и по окончании каждого курса КЭАП). Таким образом, сравнению подвергали результаты, полученные в шести контрольных точках: до 1 курса КЭАП (1); после 1 курса КЭАП (2); до 2 курса КЭАП (3); после 2 курса КЭАП (4); до 3 курса КЭАП (5); после 3 курса КЭАП (6).

Применяли средства параметрической статистики (Statistica 6.0, StatSoft): корреляционно-регрессионный анализ, t-тесты для связанных и несвязанных случаев. Данные в тексте приведены в виде: среднее арифметическое ± стандартное отклонение.

Результаты. Проведено сопоставление итогов самооценки выраженности боли (по ВАШ) со средними значениями амплитуд стимуляции. Для корреляционно-регрессионного анализа объединены результаты тестирования во всех контрольных точках. На большом объеме материала (6-кратное тестирование 68 пациентов основной группы) подтвержден эффект близкой к линейной взаимосвязи указанных показателей (рис. 2).

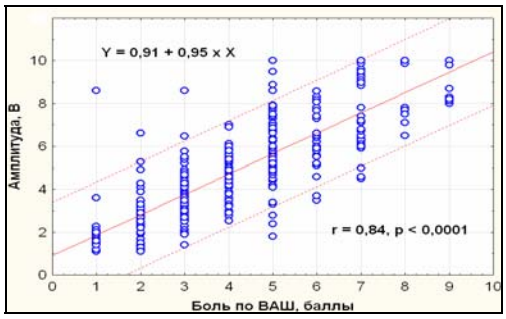


Рис. 2. Результаты корреляционно-регрессионного анализа 408 оценок выраженности боли (по ВАШ) и соответствующих средних значений амплитуд КЭАП-стимуляции у пациентов основной группы.

В референтной группе такая связь отсутствовала (рис. 3); наличие «ненулевых» результатов тестирования по ВАШ объясняется зарегистрированными у ряда пациентов эпизодами незначительных по интенсивности и продолжительности болей в области живота. Слабая выраженность этих проявлений (данные анамнеза и клинических осмотров), наряду с доминирующими «неболевыми» симптомами СРК, не позволили отнести эти случаи ни к смешанной, ни к болевой форме заболевания.

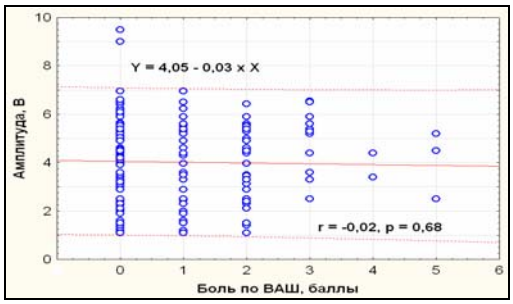


Рис. 3. Результаты корреляционно-регрессионного анализа 312 оценок выраженности боли (по ВАШ) и соответствующих средних значений амплитуд КЭАП-стимуляции у пациентов референтной группы

Таблица 4

Динамический анализ выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов основной группы (см)*

№ контр. точки	Средн. арифм.	Станд. отклон.	N	t	p
1	6	2	68	14,44	<0,001
2	3	1			
1	6	2	68	4,45	<0,001
3	5	2			
1	6	2	68	10,71	<0,001
4	3	2			
1	6	2	68	8,17	<0,001
5	4	2			
1	6	2	68	10,44	<0,001
6	4	1			

* - сравнения с 1 контрольной точкой путем t-теста для связанных случаев

В динамике 3-месячного наблюдения, по результатам тестирования по ВАШ, выраженность болевого синдрома у лиц основной группы статистически значимо снижалась (табл. 4); показатель явно не менялся в референтной группе (табл. 5).

Средняя амплитуда стимулирующих импульсов, самостоятельно выбираемая пациентами по субъективным ощущениям («стимуляция должна быть явно ощущаемой, но не болезненной»), статистически значимо снижалась у пациентов основной

группы (табл. 6) и практически не изменялась в референтной группе (табл. 7). Монотонность поведения показателя в референтной группе обусловила возможность вычисления среднего для «безболевых» форм СРК значения стимулирующей амплитуды, выбираемой пациентами вне зависимости от продолжительности лечения методом КЭАП.

Для расчета были объединены все результаты регистрации амплитуды в шести контрольных точках. Искомой величиной оказалась 4,0±1,5 В (n=312; t=46,16; p<0,0001 по t-тесту для единичного случая). Проведенный в контрольных точках анализ межгрупповых различий средних амплитуд стимуляции (табл. 8) показал, что таковые постепенно нивелировались в процессе лечения (первая контрольная точка: p<0,001, шестая – p=0,833).

Таблица 5

Анализ выраженности болевого синдрома по ВАШ у лиц референтной группы (см)*

№ контр. точки	Средн. арифм.	Станд. отклон.	N	t	p
1	0,6	0,9	52	-0,12	0,904
2	0,6	0,9			
1	0,6	0,9	52	-1,03	0,308
3	0,8	1,4			
1	0,6	0,9	52	-1,96	0,056
4	1,0	1,1			
1	0,6	0,9	52	0,09	0,927
5	0,6	1,1			
1	0,6	0,9	52	-0,71	0,483
6	0,7	1,0			

* - сравнения с 1 контрольной точкой путем t-теста для связанных случаев. Дробные значения ср. величин и стандартных отклонений не являются претензией на точность оценки выраженности болевого синдрома

Таблица 6

Динамический анализ средней амплитуды стимуляции у пациентов основной группы (В)*

№ контр. точки	Средн. арифм.	Станд. отклон.	N	t	p
1	8,1	1,7	68	13,52	<0,001
2	4,3	1,9			
1	8,1	1,7	68	9,32	<0,001
3	5,0	1,9			
1	8,1	1,7	68	13,39	<0,001
4	3,6	1,9			
1	8,1	1,7	68	15,08	<0,001
5	4,4	1,6			
1	8,1	1,7	68	15,54	<0,001
6	3,9	1,5			

* - сравнения с 1 контрольной точкой путем t-теста для связанных случаев

Таблица 7

Динамический анализ средней амплитуды стимуляции у пациентов референтной группы (В)*

№ контр. точки	Средн. арифм.	Станд. отклон.	N	t	p
1	4,1	1,4	52	0,43	0,671
2	4,0	1,5			
1	4,1	1,4	52	0,31	0,757
3	4,0	1,7			
1	4,1	1,4	52	0,31	0,758
4	4,1	1,5			
1	4,1	1,4	52	0,61	0,545
5	4,0	1,5			
1	4,1	1,4	52	0,79	0,433
6	3,9	1,7			

* - сравнения с 1 контрольной точкой путем t-теста для связанных случаев

Методика КЭАП, ориентированная при болевой форме СРК на уменьшение проявлений абдоминальных болей, оказалась эффективной для альгометрии. При ее применении подбор амплитуды стимуляции в каждой БАТ схемы самим пациентом, ср. значение амплитуды обладает явной корреляцией с интенсивностью боли, оцениваемой по ВАШ (r=0,84; p<0,0001; n=408). Учитывая, что пациент регулирует амплитуду с целью добиться максимально комфортных ощущений, а не для измерения боли, субъективность такого теста считаем меньшей по сравнению с ВАШ или «физической» альгометрией, которые делегируют полномочия эксперта больному. Боль, при применении КЭАП, меряется при ее лечении – т.е. пациент не подвергается воздействиям или тестам. Воспроизводимость измерений достигается применением стандартного прибора и единиц системы СИ (В).

Максимальное напряжение, подаваемое на акупунктурные иглы прибором КЭС-01-МИДА, не всегда достаточно для пациента, – об этом говорит «срезанное сверху», на уровне аппаратного ограничения в 10В, распределение на рис. 2. Но это вопрос сугубо технический. Клинически значимыо наличие постоянного среднего значения амплитуды, соответствующего выбору больных СРК, не испытывающих абдоминальной боли (в данный момент и вообще) – 4,0±1,5В. Это позволяет применить КЭАП для дифференциальной диагностики аггравации, выявления повышенной/сниженной болевой чувствительности, что может служить базой для коррекции итогов индивидуальных тестирований по стандартным альгометрическим методам.

Таблица 8

Сравнительный анализ средних амплитуд стимуляции (В)*

№ контр. точки	Осн. группа		Реф. Группа		t	p
	Средн. арифм.	Станд. отклон.	Средн. арифм.	Станд. отклон.		
1	*8,1*	*1,7*	*4,1*	*1,4*	*13,65*	*<0,001*
2	4,3	1,9	4,0	1,5	1,02	0,309
3	*5,0*	*1,9*	*4,0*	*1,7*	*2,74*	*0,007*
4	3,6	1,9	4,1	1,5	-1,40	0,164
5	4,4	1,6	4,0	1,5	1,37	0,172
6	3,9	1,5	3,9	1,7	-0,21	0,833

* - межгрупповые сравнения произведены в соответствующих контрольных точках с помощью t-теста для несвязанных случаев. Жирным курсивом выделены статистически значимые различия (p<0,05).

Вывод. Разработана методика применения КЭАП для оценки выраженности абдоминальной боли при СРК. Для ее реализации достаточно расчета ср. арифметического исходных и/или конечных амплитуд стимуляции всех БАТ схемы любого сеанса КЭАП, направленного против боли. Часто при наличии абдоминальной боли рассчитанный так показатель >5,5 В и снижается при лечении до 4,0±1,5 В. Поскольку средняя амплитуда КЭАП-стимуляции линейно коррелирует с выраженностью болевого синдрома, определяемого по ВАШ (r=0,84; p<0,0001), а шкалы этих методик имеют одинаковые диапазоны (0…10В для КЭС-01-МИДА и 0…10см для ВАШ), их значения близки клинически.

Литература

1. *Вейн А.М., Авруцкий М.Я.* Боль и обезболивание.– М., 1997.– 279 с.
2. *Василенко А.М. и др.* Лекции по рефлексотерапии: Уч. пос.– М., 2002.– 374 с.
3. *Кузьменко В.В. и др.* // Сов. мед.– 1986.– №10.– С.44.
4. *McCaffery M., Beebe A.* Pain: Clinical Manual for Nursing Practice.– Baltimore, 1993 – 274 p.
5. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины: Пер. с англ.– М., 2004.– 240 с.
6. *Песков А.Б и др.* // Рефлексотер.– 2006.– №3.– С. 26–29.
7. *Peskov A., Stuchebnikov V.* // 2nd Intern Workshop on Med Measurement and Applications.– Warsaw, Poland.– 2007.– P.38–40.
8. *Шептулин А.А.* // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.– 2003.– № 3.– С.15–21.
9. *Http:* www.midaus.com/kes
10. *Песиков Я., Рыбалко С.* Атлас клинической аурикулотерапии.– М., 2000.– 254 с.

ALGOMETRIC POSSIBILITIES OF THE COMPUTER ELECTROACUPUNCTURE BY AT THE CHRONIC ABDOMINAL PAIN

O.I.MILUSHKINA, A.B. PESKOV, I.A. GALUSHINA

Summary

Computer electroacupuncture can be used for algometrical measurement by the painful form of the bowl irritable syndrome. The amplitude of stimulation impulses set by the patient highly correlates with the pain intensity determined according to the Visual Pain Scale(r=0,84; p<0,0001). In the absolute majority of cases the patients with abdominal pain chooses the stimulation amplitude over 5,5V. This index decreases in dynamics of effective treatment.

Key words: computer electroacupuncture

УДК 616.24-006.6-02-07

РАННИЕ СИМПТМЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Е.Н. КОЛОСОВ, В.Я. ЛАПТЕВ*

Рак легкого занимает одно из первых мест среди опухолей различной локализации. Рак легких в общей структуре злокачественных опухолей в настоящее время занимает первое место. Высок удельный вес запущенных форм рака легкого, несмотря на неоднократное обращение больных к врачу. В ряде индустриально развитых странах рак легкого ежегодно служит причиной смерти 3 мужчин из 100 старше 45 летнего возраста. Среди всех локализаций злокачественных новообразований рак легкого имеет многообразные клинические формы течения, с ранним метастазированием и поэтому плохими результатами лечения. Клиническая симптоматика рака легкого на ранних стадиях отсутствует, а в более поздних стадиях дает клиническую картину, которую трудно дифференцировать от других легочных поражений. Исходя из результатов анализа литературы за последние 10 лет по рентгенодиагностике рака легкого, говорить о больших успехах нет основания. На раннюю стадию рака легкого приходится примерно 10% больных, в остальных случаях диагноз устанавливается в далеко зашедших стадиях процесса, когда появляются многочисленные осложнения. По материалам города Новосибирска, I-II стадия диагностировалась в 11% случаев, III–IV стадия – в 89%. Причины запущенности рака легкого: в 38% случаев – бессимптомное течение процесса; в 32% случаев – из-за поздней обращаемости с наличием клинической картины и в 30%– за счет врачебных ошибок. Клинико-рентгенологическая картина рака легкого многообразна, зависит от локализации процесса, характера направления роста и сопутствующих осложнений [1–6].

Цель исследования – улучшение результатов диагностики больных с центральным раком легкого (ЦРЛ).

Материал и методы. Работа основана на ретроспективном изучении историй болезней и обследовании больных, лечившихся в онкодиспансерах города Новосибирска. Проанализировано 144 историй болезни. Проведен анализ заболевания мужчин, женщин, заболеваемости по возрастам, связи заболеваемости ЦРЛ с сопутствующими заболеваниями, диагностических методов, связи с группой крови, курением, вредными привычками, профессиональными вредностями.

Результаты. При определении факторов, влияющих на заболевание ЦРЛ, выявили, что на первом месте курение – 79,1% больных курили от 10 до 40 лет. Далее – профессия: обработка металла – 8,3%; химическое производство –5.6%; радиационное производство – 4,2%; 2,8% работа сварщика, работа каменщика – 2,4%; у 1,4% связана с СВЧ-полем. У 73,6% обследованных больных с ЦРЛ имелись сопутствующих заболевания. Наибольшее сочетание ЦРЛ с хроническим бронхитом – 46,2%. На 2-м месте – сердечно-сосудистые заболевания (24,6%) и на 3-м месте – сочетание с язвенной болезнью желудка (13,2%).

Ряд авторов предполагает генетическую связь онкозаболеваний в т.ч. ЦРЛ, с группами крови. Наиболее часто встречается связь ЦРЛ со 2-й группой крови (32,2%), со 2-й отрицательной – 4,1%. 26,4% составляют пациенты с 1-й положительной группой крови, а 1-я отрицательная – у 4,9% больных. У пациентов с 3-й группой крови – в 23,9% случаев, причем только резус-положительной. У лиц с 4-й группой крови ЦРЛ имеется в 8,1% случаев (резус-положительная) и резус-отрицательная – в 2,4%. Больные, страдающие ЦРЛ, имеют положительный резус в 88,3% случаев, и только 11,7% имеют отрицательный резус-фактор. Ранним клиническим симптомом у больных ЦРЛ является кашель – 68,2%. Вторым по частоте встречаемости симптомов оказались боли в грудной клетке (38%) и одышка (37.9%), слабость (20,2%). В 18,2% случаях отмечено кровохарканье, у 17,8% – повышение температуры тела. Обращают на себя внимание 3 симптома, указывающие на позднюю диагностику ЦРЛ, и больные с этими симптомами поступают с III–IV стадией процесса: кровохарканье – 18,2%, осиплость голоса – 12,2%, дисфагия – 4,9%.

Лабораторные показатели указывают на наличие воспалительной реакции, иммунодефицита, что косвенно может подтверждать наличие ЦРЛ. Анализ лабораторных показателей при поступлении в стационар не выявил значительных изменений в крови, подтверждающих ЦРЛ. Средние показатели СОЭ у больных ЦРЛ составили 30 мм/час, высокие – 38-50 мм/час, минимальные – 5-10 мм/час. Корреляции данного показателя со стадией патологического процесса и длительностью заболевания не выявлено. У больных с ЦРЛ, проживающих в городе, средние цифры процентного содержания лимфоцитов в периферической крови составляло 29%, лимфопения – 31,3%. При изучении снижения количества лимфоцитов по стадиям заболевания, выявлено, что у больных во II стадии она отмечена в 36,8%, в III стадии – в 23,8%, и в IV – в 33,3% случаев.

Одним из факторов, определяющих тяжесть течения ЦРЛ, является иммунная недостаточность. Синдром иммунной недостаточности формируется при ЦРЛ в ранние сроки, во многом предопределяя дальнейшую прогрессию эндотоксикоза и нарастания органных дисфункций. Проведено исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с ЦРЛ. При анализе Т-клеток иммунного статуса поступивших в стационар пациентов с I и II стадиями заболевания выявлено: незначительное снижение общей популяции Т-лимфоцитов (CD3), Т-клетки с хелперной активностью (CD4) составили 78% и 76% от абсолютных значений нормы по г. Новосибирску. Т-супрессоры (CD8) были снижены на 14,6% и на 23,2%. В обеих группах у больных с I и II ст. заболеваниями ЦРЛ уровень NK-клеткок (CD16) снижен на 16,3% и на 17,4%. При этом отмечено увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов.

Флюорография органов грудной клетки была выполнена в 34,0% случаев, рентгенография – в 99,9%. Дополнительно использовалась линейная рентгеновская томографии – в 11,1%. Для уточнения диагноза применена рентгеновская компьютерная томография – в 16,6% случаев, бронхоскопия – в 82,6%. У 14,5% больных, находящихся на лечении в ЛПУ с пневмониями, ОРЗ, сердечной недостаточностью, диагноз не был выставлен. С поздней госпитализацией пациенты обследовались через несколько месяцев в онкодиспансере с установлением ЦРЛ.

Самым частым симптомом при рентгенографии является уплотнение легочной ткани – 68,4%, чаще всего в прикорневой зоне. В 52,6% данный симптом отмечен и при флюорографии, в 20,0% случаев описан при рентгенотомографии и в 64,7% случаев – при компьютерной томографии (КТ). Бесструктурный корень легкого при рентгенографии отмечен в 52,2%, при флюорографии – в 10,5%, при рентгенотомографии – в 30,0% случаев и при КТ – в 29,0% случаев. Сужение бронха описано при рентгенографии в 28,8% случаев, при рентгенотомографии – в 30,0% и при КТ – в 81,9% случаев. Ателектаз доли или сегмента выявлен при рентгенографии в 25,2% случаев, при флюорографии – в 2,6%, при линейной томографии – в 20,0% и КТ – в 47,0% случаев. Уменьшение объема легочной ткани выявлено при рентгенографии в 16,2%, при флюорографии – в 2,6%, при КТ – в 23,5% случаев. Смещение тени средостения зафиксировано при рентгенографии в 15,3% случаев, при КТ – в 17,6%. Увеличенные бронхопульмональные узлы выявлены при рентгенографии в 14,4%, при томографии – в 10% случаев и при КТ – в 70%. Разрешающая способность КТ в 5 раз выше, чем при других методах обследования. Эмфизема легочной ткани выявлена при рентгенографии в 11,7% случаев, при КТ – в 11,6%. Ампутирование бронха при рентгенографии выявлено в 10,8% случаев, при томографии – в 10,0% и при КТ – в 11,7% случаев. Этот рентгенологический симптом выявляется одинаково при разных методах лучевой диагностики. Утолщение междолевой борозды, уплотнение костальной плевры, наличие жидкости в плевральной полости диагностировано при КТ в 11,7% случаев.

В оценке стадийности ЦРЛ, определении рациональной лечебной тактики и объема предполагаемой операции, большое значение имеет распространенность злокачественного процесса. Широкие возможности в этом плане открывает КТ, которая позволяет оценивать вовлечение в опухолевый процесс главного бронха, легочных сосудов и других структур средостения. КТ позволяет оценить увеличение лимфатических узлов средостения, что важно для определения стадии процесса, оценки операбельности и прогноза заболевания.

Выводы. ЦРЛ в общей структуре злокачественных заболеваний занимает первое место; в городе Новосибирске ЦРЛ I–II стадий диагностируется только у 11% заболевших; самым частым фактором риска развития ЦРЛ является курение (79,1%); у 32,2% больных ЦРЛ сочетается со 2-й положительной группой крови;

* 630091. Россия, г. Новосибирск, Красный проспект 52, Новосибирский ГМУ, Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии

частым клиническим симптомом ЦРЛ является кашель (68,2%); у 31,3% больных отмечена лимфопения; при лучевой диагностике выявляется уплотнение легочной ткани (68,4%).

Литература

1.*Бородулин Б.и др.*// Вопр. онкол.– 2006.– № 1.– С.105–111.

2. *Брамбийя Е. и др.*// Вест. рентгенол. и радиол.– 2003.– № 1.– С.32–35.

3. *Нечаев В.А*. Стандартизация флюорографического скрининга заболеваний легких: Дис…к.м.н.– Барнаул, 2002.–16 с.

4. *Онищенко Г.Г.* // Иммунол.– № 6.– 2006.– С.352–356.

5. *Ростовцев М.В. и др.*// Вест. рентгенол. и радиол.– 2003.– № 1.– С. 32–35.

6. *Shih A. et al.*// J. Radiat Oncol Biol Phys.– 2004.– Vol. 60.– P. 613–622.

УДК 616.379-008.64-085.361.4

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

О.А. ШИВЦОВА, А.Я. ВЕЛИЧКО, Н.Г. КОЛОСОВ, В.В. РЫБИН, Г.В. СЕЛЕДЦОВА [*]

Сахарный диабет (СД) - эпидемия XXI века, является проблемой не только медицинского, но и социального характера [5]. Распространенность, хроническое пожизненное течение, ранняя инвалидизация, высокий уровень смертности – все это ставит СД в один ряд с такими катастрофическими недугами, как СПИД и онкологические заболевания [10, 12]). СД определен в качестве первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех, без исключения, всех стран мира [8]. Несмотря на систематическое консервативное лечение больных СД, его осложнения существенно укорачивают жизнь больных [5,7]. В развитых странах осложнения СД уже сейчас стали основной причиной слепоты, нетравматических ампутаций и терминальной почечной недостаточности среди трудоспособного населения [6]. Многие хирурги пытались корригировать гликемию оперативным путем [9], но, несмотря на вариабельность оперативных подходов, не добились положительных результатов. Выполнялись и трансплантации поджелудочной железы, но это технически и организационно сложная и рискованная для больного операция [7]. Консервативная терапия с использованием современных препаратов не дает желаемых результатов. Очевидна необходимость дальнейшей разработки единой патогенетической концепции подхода к коррекции сахара крови у больных с СД.

Кроме традиционной терапии, появилось предложение лечения СД стволовыми клетками (СК) [1]. Трансплантация СК на сегодняшний день зарекомендовала себя как метод лечения многих заболеваний [1–12].

Цель исследования – оптимизация лечения больных СД.

Материал и методы исследования. Нами пролечено 14 пациентов, страдающих СД I, II типа. Пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1-й группы выполнялась трансплантация аутологичных стволовых клеток (АСК) внутривенно. Второй группе проводилась трансплантация фетальных стволовых клеток (ФСК). Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, этиологическим факторам заболевания, давности и стадии заболевания, что позволило достоверность оценить результаты лечения. Перед трансплантацией СК пациенты обследованы.

Методика трансплантации. АСК и сертифицированные ФСК получали из лаборатории клеточных технологий НИИКИ СО РАМН в количестве 100 мл клеток в 200 мл физраствора. Введение ФСК проводилось при информированном согласии пациента. В день трансплантации, перед манипуляцией проводилось однократное внутримышечное введение антигистаминных препаратов. Трансплантация стволовых клеток проводилась внутривенно капельно. Контрольные анализы проводили через 3, 10, 15, 30 дней после введения СК.

Результаты. Поступивших на лечение мужчин было – 5 пациентов, женщин – 9. Средний возраст составил 56,4 года. Больных с СД I типа лечилось – 6, с СД II типа – 8. При обследовании больных СД выявили сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – в 67% случаев; ИБС – в 34,7%; атеросклероз сосудов нижних конечностей – в 35,.5% случаев. При поступлении у больных выявлены осложнения: ретинопатия – у 81,.8%; полинейропатия – у 69,0%; нефропатия – у 46,9%; ангиопатия сосудов нижних конечностей – у 77,2%; энтеропатия – у 49,7%. В биохимических анализах крови выявили: гипопротеинемию – в 44,7% случаев; повышенный уровень холестерина – в 38,3%; ЛПВП, ЛПНП оказались повышенными в 2 раза. Исследуя иммунный статус, выявили в 32% нарушение Т- и В-звеньев иммунной системы. При обследовании больных, поступивших в клинику, мы выявили, что, несмотря на проведение медикаментозной терапии, показатели сахара крови оставались повышенные в 2-3 раза. Что указывает на неэффективность проводимой медикаментозной терапии.

Исследуемые нами больные СД I типа получали лечение по 3 схемам: Лантус 20 Ед+Хумалог 20 Ед; Humulin NPH 24 Ед + +Humulin Reguliar 8 Ед; Протафан 20 Ед + Актрапид 12 Ед.

Несмотря на медикаментозное лечение различными препаратами, в данной группе больных терапия не оказала должного эффекта. Показатели сахара крови при всех схемах лечения оставались высокими. Учитывая неэффективность АСК при СД I типа проводили терапию ФСК.

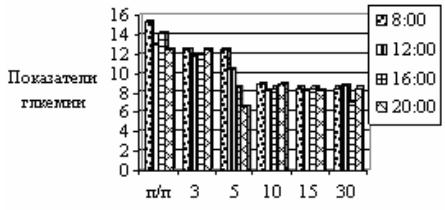


Рис. 1 Гликемический профиль больных СД I типа после трансплантации ФСК при медикаментозной поддержке Лантус+Хумалог.
Примечание: в верхнем правом углу представлено время забора крови.

Снижение сахара крови при данной схеме лечения произошло к 10 дню после клеточной терапии (рис. 1). Показатели гликемии снизились на 15% по сравнению с исходными. К 30 дню снижение показателей сахара крови составило 30%. Соответственно снизили суточную дозу принимаемого препарата. на 14 ЕД (35%).

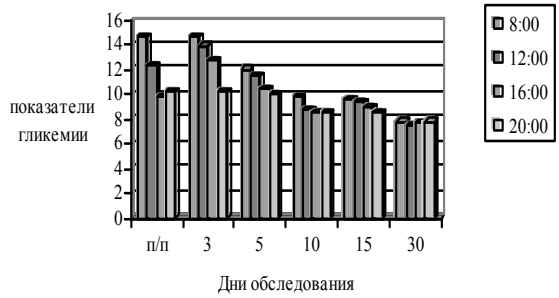


Рис. 2. Гликемический профиль больных СД I типа после трансплантации ФСК при медикаментозной поддержке Humulin NPH+ Humulin Regular

После трансплантации ФСК к 10 дню показатели сахара крови снизились (рис. 2) на 18,8%, а 30 дню – на 31%. По показателям гликемии проводилась коррекция доз принимаемых препаратов. Суточная доза к 30 суткам составила 22 ЕД, что на 30% меньше первоначальной дозы. При лечении больных СД I типа Протафан + Актрапид + ФСК удалось снизить постепенно показатели сахара крови к 30 дню на 26 %. При этом суточная доза принимаемого препарата уменьшилась на 6 ЕД (18,9%).

При исследовании больных СД II типа мы выявили неэффективность проводимой медикаментозной терапии; наиболее благоприятная картина – при применении диабетона. Самые высокие показатели сахара крови оказались при применении препарата Глибомед, а также инсулинов короткого типа действия Актрапид, Новорапид.

[*] 630091. г. Новосибирск, Красный проспект 52, Новосибирский ГМУ кафедра травматологии, ортопедии и медицины катастроф

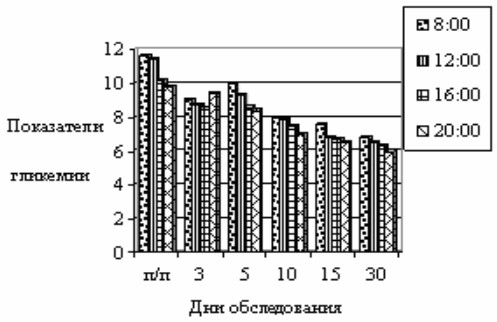


Рис. 3. Гликемический профиль больных СД II типа после трансплантации АСК при медикаментозной поддержке Новорапидом

К 10 дню после трансплантации АСК гликемия снизились на 12,5%, и удалось скорригировать дозу принимаемого препарата на 25%. Исследуя показатели сахара крови пациентов с СД II типа, принимающих Актрапид, мы заметили снижение уровня сахара крови с 5-го дня. К 30 суткам после трансплантации показатели снизились на 24,8%., что позволило нам уменьшить дозу принимаемого инсулина на 27,3%. У больных, принимающих манинил 3,5 мг (2 т) + ФСК, к 3 дню произошло резкое снижение показателей сахара крови. Препарат был отменен, что в последующем повлекло за собой гипергликемию до 6.4 мМоль/л. В период с 10 по 30 день происходили колебания показателей сахара крови и подбор дозы препарата. К 30 дню суточная доза составила 0,85 мг, что на 75,3% меньше исходной дозы. При этом уровень сахара крови возвратился к норме. У пациентов, принимающих глибомед 80 мг (2 т.) и которым трансплантировали ФСК, сахар крови начал снижаться с 5-х суток. Доза препарата уменьшена на 50%. Показатели сахара крови не превышали нормы.

После проведенной трансплантации стволовых клеток улучшилось качество жизни больных: повысилась чувствительность нижних конечностей; снизилось чувство онемения; исчезали боли в мышцах; повысилась толерантность к физическим нагрузкам. Показатели допплерографии сосудов нижних конечностей улучшились на 10%. Иммунный статус у данной категории больных в процессе комплексного лечения стволовыми клетками восстанавливался на 10–15 сутки.

Выводы. При поступлении, средние цифры сахара крови у больных СД на фоне медикаментозной терапии превышали норму в 2–3 раза. Трансплантация стволовых клеток больным СД является эффективным, малотравматичным методом коррекции сахара крови. Уровень сахара крови у больных СД I типа снизился на 29%, СД II типа – на 26,8%, что позволило снизить дозу инсулина в среднем на 23% и на 34,3% у больных СД II. Совмещение клеточных технологий с традиционными методами лечения диабета дает многократное увеличение эффективности в лечении этого опасного заболевания.

Литература

1. *Аметов А.С.* // Терапевт. архив.– 2005.– № 10.– С. 5–9.
2. *Берсенев А.В и др.* // Вест. трансплантол. и искусственных органов.– 2001.– №2.– С. 46–47.
3. *ВОЗ*: комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету.– М.: Медицина, 2000.– С. 90–92.
4. *Данилова А.И., Дектерева О.С.* // Проблемы эндокринологии.– 1994.– Т.30, № 5.– С. 29–32.
5. *Дедов И. И. и др.* Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия.– М., 2001.– С. 251–253.
6. *Ефимов А.С.* Диабетические ангиопатии.– М.: Медицина.– 2002.– 287 с.
7. *Мак Дермотт М.* Секреты эндокринологии.– М.: Бином.– 1998.– С.308–312.
8. *Родбард Х.Е.* // Сахарный диабет.– 2004.– №2.– С. 20–24.
9. *Русаков В.И.* Основы частной хирургии».– Изд-во Ростовского ГУ, 1977.– 476 с.
10.*СидоровП.И. и др.* // Пробл. эндокринол.– 2006.– Т.52, № 3.– С. 56–64.
11. *Bacha F. et al.*// Diabetes Care.– 2004.– Vol. 27.– P.1520–1521.
12. *Efrat S.* // Trends Mol. Med.– 2002.– 8.– P. 334–339.

УДК 616.379-008.

МЕТФОРМИН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ВНЕ (ОБЗОР)

С.А. ПРИЛЕПА*

Сахарный диабет (СД) остается одной из важных медико-социальных проблем. Настороженность вызывает факт неуклонного роста числа больных, полагают, что к 2025 году эта цифра достигнет 400 млн. и до 600 млн. дойдет число лиц с нарушением толерантности к углеводам [1]. Тяжесть СД определяется развитием осложнений, которые ведут к ранней инвалидизации и смертности. 90% больных составляют пациенты с СД 2 типа (СД 2). При СД 2 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта возрастает в 2-3 раза, хронического пиелонефрита – в 15-20 раз, полной потери зрения – в 10-20 раз. Основу патогенеза СД 2 составляют инсулинорезистентность (ИР) и нарушение секреции инсулина. Степень ИР зависит от ряда факторов, включая генетические особенности организма, уровень внутриутробного развития и средовых воздействий (избыточное питание, высокий индекс массы тела, стрессы и т. д.) [2]. ИР бывает генетически детерминированной и приобретенной. Известно более 40 различных состояний, при которых развивается ИР (табл.).

Таблица

Состояния, провоцирующие ИР

Физиологическая	Период полового созревания Старение Беременность Голодание Ночной сон
Вторичная ИР	Стресс (травмы, заболевания, операции)
ИР на фоне избытка гормонов	Синдром гиперкортицизма Акромегалия Феохромоцитома Глюкогонома Синдром тиреотоксикоза
ИР на фоне дефицита гормонов	Дефицит СТГ
ИР на фоне органной недостаточности	Хр почечная недостаточность Хр. печеночная недостаточность Сепсис
Первичная ИР	СД 2 типа Метаболический синдром СПЯ
Генетическая ИР	Дефицит инсулиновых рецепторов Генетические синдромы (Прадер – Вилла и др.)
Липодистрофия	Врожденная генетическая или парциальная Лечение ингибиторами протеаз (СПИД)

Чувствительность тканей к инсулину снижается на 40% при превышении массы тела на 35-40%, особенно за счет висцерального жира. Сначала у генетически предрасположенных лиц еще задолго до появления СД развивается ИР и повышается продукция глюкозы печенью, но β-клетки компенсируют гипергликемию повышенной секрецией инсулина, что сохраняет гомеостаз глюкозы. Но в это время уже начинают развиваться осложнения СД, Многочисленные исследования показали, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС, инфаркта миокарда, гипертонии. ИР и прогрессирование нарушение секреции инсулина ведут к хронической гипергликемии. К моменту установления диагноза более чем у 50% больных СД 2 имеются осложнения. В последнее время растет внимание врачей многих специальностей к метаболическому синдрому (МС), при котором всегда имеется нарушение углеводного обмена. Этот диагноз уже ставится детям, подросткам. По данным эпидемических. исследований 12% российских подростков имеют избыточную массу тела , а каждый третий подросток с ожирением имеет МС [3].

Современные критерии МС: окружность талии у женщин >80см , у мужчин >94 см, триглицериды >1.7мм/л; ЛПВП <1 у мужчин и <1.3 у женщин, АД > 135/85 мм рт ст, сахар крови натощак >5.6мм/л или СД 2 в анамнезе.

Ожирение по висцеральному типу часто сопутствует СД 2. Такой вид ожирения снижает чувствительность периферических тканей к инсулину, то есть развивается ИР. В связи с этим лечение СД 2 и МС необходимо начинать с нормализации массы тела, что предполагает изменение образа жизни, рациональное питание, физические нагрузки, психологическую реабилитацию.

Из лекарственных средств для лечения СД 2 применяют согласно рекомендациям международной федерации диабета и

*Тульская областная больница, отделение эндокринологии

Европейской группы по изучению СД метформин. С 2005 года метформин – препарат первой линии фармакологического вмешательства при СД 2 в рекомендациях международной диабетической ассоциации. Его назначают сразу же при установлении диагноза СД 2 типа параллельно с изменением образа жизни и диетой. К этому привело лучшее понимание механизма действия, его относительная безопасность даже при использовании высоких доз в различных клинических ситуациях, метформин эффективен в лечении СД, профилактике СД и негативных кардиальных исходов, относительно недорог [4].

Бигуаниды использовались в лечении СД в Европе еще со средних веков, когда было обнаружено, что французская лилия содержит гуанидин, уменьшающий симптомы СД. В 20-е годы прошлого века использовались разные бигуаниды, но ныне к применению допущен только метформин. Ключевой фигурой в создании метформина является французский врач и фармаколог Жан Стерне. Впервые метформин применен в клинике в 1957 г. Накоплен опыт работы с этим препаратом – сенситайзером инсулина. Метформин выдержал испытание временем.

Эффект метформина обусловлен: снижением уровня глюкозы в крови, оттекающей от печени. в связи с уменьшением количества глюкозы, продуцируемой печенью и ингибированием глюконеогенеза посредством угнетения окисления липидов, усилением потенцирования действия инсулина вследствие усиления пострецепторных механизмов действия, и в частности , тирозинкиназы и фосфотирозинфосфотазы, повышение сродства и числа рецепторов к инсулину, стимуляция тирозинкиназной активности рецептора инсулина, усилением синтеза гликогена, стимуляции активности глюкозного транспортера ГЛЮТ 4. ГЛЮТ 3 ГЛЮТ 1, в жировой ткани усиливает эстерификацию жирных кислот и подавляет липогенез, снижает число свободных радикалов, снижает глюконеогенез и гликогенолиз, что обеспечивает нормализацию тощакового уровня глюкозы. Важной особенностью действия препарата является замедление всасывания пищи из кишечника, что способствует сглаживанию пиков постпрандиальной гликемии. На фоне снижения ИР снижается количество базального инсулина. Инсулин способен увеличивать вызванную ЛГ продукцию андрогенов стромой яичника, что ведет к развитию гиперандрогении и кистозной атрезии фолликулов. Повышение уровня инсулина, кроме того, вызывает торможение образования в печени глобулина, связывающего половые гормоны, что способствует накоплению эффектов, обусловленных периферической конверсией андрогенов в активным тестостероном. Доказан генетический механизм параллельного развития ИР и гиперандрогении. Причина кроется в генетически детерминированной экспрессии гена, кодирующего активность серин-треонинкиназы, которая обусловливает фосфорилирование серина. Аминокислота серин входит в состав рецептора инсулина и обеспечивает связывание инсулина с рецептором и регуляцию цитохрома Р450с17. При ИР серин фосфорилируется частично, поэтому инсулиновый рецептор становится резистентным к гормональным и ростовым воздействиям, а активация цитохрома приводит к врожденному усилению синтеза андрогенов. Подобные больные являются группой высокого риска ановуляции, бесплодия, прогрессирующего МС. Положительный клинический эффект оказывает метформин, повышая чувствительность тканей к инсулину и подавляя глюконеогенез в печени. В зарубежной литературе имеются данные о снижении уровня андрогенов и восстановлении менструального цикла при назначении метформина. Метформин усиливает анаэробный гликолиз в тонкой кишке, отмечается положительный эффект на липидный профиль – снижение триглицеридов на 10-20%, холестерина – на 20%., что положительно влияет на течение макроангиопатий, обладает анорексигенным свойством, что ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела, что является важным фактором ИР. Анорексигенный эффект связан с центральным действием на уровне гипоталамических нейронов, модулируя экспрессию орексигенного нейропептида гамма.

СД характеризуется разнообразными нарушениями коагуляции, фибринолиза, антикоагулянтной системы, функции тромбоцитов. Эти факторы вносят значимый вклад в появление и прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2. Чем менее удовлетворительны показатели углеводного обмена, тем сильнее нарушения в системе гемостаза. Метформин оказывает благоприятное действие на систему гемостаза. Обеспечивая снижение уровня ингибитора активатора плазминогена, снижение количества и активности тканевого активатора плазминогена, фактора Виллебранда, влияет на структуру (полимеризацию) фибрина, увеличивает активность антитромбина III, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Метформин можно назвать антиатерогенным препаратом. Его вазопротективные эффекты заключаются в нормализации цикла сокращения / расслабления артериол, уменьшения проницаемости сосудистой стенки и торможения процессов неоангиогенеза, восстановления функции пейсмекерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность. В совместной работе ученых ММА им. Сеченова и НИИ кардиологии было показано, что метформин оказывает ангиопротекторное действие и ингибирующее неферментное гликирование независимо от его антигипергликемического действия (за счет связывания альфа-оксалальдегидов, снижением первичных (окси-ЛПНП) и вторичных (малонового диальдегида) продуктов перикисного окисления липидов) и тем самым значительно влияет на окислительный стресс. Проспективное исследование показало снижение общей смертности на 36%, смертности по поводу СД – на 42%, инфаркта миокарда – на 39%, инсульта – на 41% у лиц, получающих метформин. Доказано кардиопротективное действие метформина: сократилось число больных с приступами стенокардии на 2/3, снижается риск развития повторных инфарктов миокарда. Очевиден факт профилактического действия в отношении СД 2 Метформин и акарбоза введены в стандарт, утвержденный МЗ РФ, для профилактики СД у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Добавление метформина к инсулинотерапии позволяет уменьшить негативное влияние инсулина на вес и частоту гипогликемических реакций. Метформин рекомендован детям и подросткам старше 10 лет с СД 2 в максимальной дозе до 2000 мг в сутки.

Лечение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Выбор оптимальной тактики медикаментозной терапии НАСГ определяется многофакторным генезом болезни. Ведущую роль в патогенезе играет ИР, поэтому логично применение сенситайзеров инсулина. Метформин – это эффективное лекарственное средство, снижающее ИР на всех уровнях: печени, скелетной мускулатуре, в жировой ткани. На молекулярном уровне действие метформина обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени. В печени метформин усиливает инсулинопосредованную супрессию продукцию глюкозы посредством подавления глюконеогенеза. В скелетных мышцах он способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и транслокации переносчика ГЛЮТ 4, в результате чего повышается захват глюкозы и синтез гликогена. В жировой ткани метформин стимулирует реэстерификкацию СЖК и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих СЖК уменьшает их цитотоксическое действие на гепатоциты [5–6].

Эффективность применения метформина исследовалась у лиц с НАСГ без НТГ и СД. Отмечено снижение ИР на 63,3%, благодаря чему вторично корригируются проявления синдрома ИР: снижение массы тела, АД, компонентный состав крови. Это сопровождается подавлением активности трансаминаз у 53% (75%) больных и их нормализации у 47%. Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения метформином демонстрирует уменьшение выраженности стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и снижение выраженности некровоспалительных изменений. Одним из составляющих компонентов МС является гиперурикемия. акад. В.А. Насонова в клиническом исследовании доказала, что к моменту постановки диагноза – подагра уже имеет место ~10 лет. А все предыдущие годы бывает гиперурикемия в рамках МС. При назначении метформина отмечается эффект снижения уровня мочевой кислоты, т.е. лечения подагры без аллопуринола, который плохо переносится многими.

При назначении препарата надо помнить об адекватных дозах и противопоказаниях [7–8]. Лечение инициируют с 500-850 мг вечером или на ночь, в дальнейшем доза препарата увеличивается на 500-850 мг каждые 1-2 недели, максимальная доза – до 1700 мг при МС и 3000 мг при СД. Важно постепенное наращивание дозы. Опасность приема всей суточной дозы сразу, при первом приеме, без титрования, и к тому же без учета клиренсовой функции почек чревато развитием лактацидоза. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, т. е. предшественников глюкозы в процессе глюконеогенеза. Поступающий при этом в печень лак-

тат используется для образования глюкозы как глюконеогенный субстрат, что препятствует развитию гипогликемии. Но количество нарастающего лактата превышает образование пирувата и создаются условия для развития молочнокислого ацидоза. В случае постепенного прибавления дозы это осложнение не встречается. Побочные эффекты: диспептические явления (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический привкус во рту), снижение всасывания витамина В12 и фолиевой кислоты в ЖКТ, лактацидоз (частота сравнима с плацебо),кожные реакции.

Противопоказания: нарушение функции почек (креатинин крови >132 у мужчин и >123 мкм/л у женщин, фильтрации <50 мл/мин), гипоксические состояния любой этиологии (сердечно-сосудистая недостаточность, заболевания легких, анемия, инфекция), острые осложнения диабета, алкоголизм, беременность и лактация, лактацидоз в анамнезе, применение рентгеноконтрастных веществ, хирургические вмешательства.

Рациональная терапия метформином, обладающим благоприятным спектром фармакологических эффектов, позволяет улучшить качество жизни больных и предотвратить возникновение сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. *Балаболкин М. И.* Диабетология. – М.: Медицина, 2000.– 672 с.

2. *Недосугова Л. В. и др.* // Проблемы эндокринологии.– 2007.– Т 53, №1.– С. 3–6

3. *Лещенко О. Я.* // Фарматека.– № 10.– 2006.– С. 1–3

4. *Бирюкова Е. В. и др.* // РМЖ.– Т. 15, №6.– 2007.– С.1–4

5.*Дедов И., Шестакова М.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.– М., 2006.

6. *UKPDS 34* // Lancet.– 1998.– Vol.352.– P. 854–865.

7. *Балаболкин М. И.* // Сах. диабет.– 2004.– №4.– С. 2–5

8. *Андреева Е. Н. и др.* Климактерий и заместительная гормональная терапия у женщин с ожирением.– М., 2006.– 48 с.

УДК 616.34+089.86

ОЦЕНКА РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ АНАСТОМОЗОВ ТОНКОЙ КИШКИ

Е.Ю.ЗАЙЦЕВ, Н.А.БОРОДИН*

Несмотря на совершенствование принципов неотложной резекции кишки, несостоятельность швов межкишечных анастомозов встречается в 4,3-69% и является осложнением этой операции, сопровождаясь летальностью, достигающей 60-92,7%. Основными причинами несостоятельности швов являются: механическая нагрузка на анастомоз, обусловленная послеоперационным парезом и внутрикишечной гипертензией; проницаемость токсинов и вирулентной микробной флоры через биологически негерметичные швы; гемодинамические нарушения в области шовной полосы анастомоза и перитонит [1, 2, 4, 7]. Лечение несостоятельности межкишечных анастомозов – сложная задача для хирургов всех уровней. Развитие несостоятельности межкишечного анастомоза усугубляет течение основного заболевания по поводу которого выполнялась резекция кишки и в несколько раз повышает риск летального исхода. Хирург сталкивается с необходимостью заниматься лечением уже другой – ятрогенной – патологии [5, 7]. Поэтому прогнозирование развития осложнений и определение хирургической тактики является важной задачей хирурга. Многочисленные шкалы тяжести состояния дают возможность предсказать исход, определить тактику лечения, косвенно по ним можно судить и о вероятности несостоятельности соустья. Однако, выполняя в неотложном порядке резекцию кишечника, хирург нуждается в четкой установке, объективных критериях, учет которых позволил бы выбрать оптимальную операционную тактику в том или ином случае [2–3, 6–8].

Материалы и методы. В ЗАО «МСЧ «Нефтяник» в течение более чем 10 лет используются при неотложный резекции кишки компрессионные межкишечные соустья сформированные устройствами из никелида титана. Это принципиально новое направление в соединении отрезков пищеварительной трубки имплантатами из никелида титана разработано в 80-х годах профессором Р.В. Зиганьшиным в клинике факультетской хирургии Тюменской медакадемии. В 1985 году совместно с сотрудниками Сибирского физико-технического института им. В.Д. Кузнецова разработан новый «Способ создания анастомозов» (А.С. №1186199 от 22.06.85г., опубликованное в БИ № 39, 1985; патент РФ № 1186199 от 10.01.94г. Авторы: Р.В. Зиганьшин, А.И. Макаров, Н.А. Бородин, В.Э. Гюнтер, Е.Ф. Дударев).

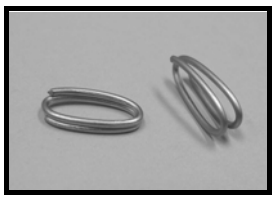


Рис. 1. Компрессионное устройство овальной формы в своей первоначальной форме и в деформированном состоянии после охлаждения

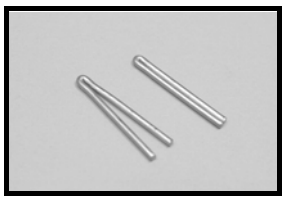


Рис. 2. Линейное компрессионное устройство для формирования отсроченного анастомоза в деформированном состоянии и после восстановления своей первоначальной формы

На рис. 1 представлено компрессионное устройство овальной формы, которое мы применяли в клинической практике. Он представляет собой два витка никелид-титановой проволоки, соприкасающихся по образующей и имеющей форму эллипса. Мы использовали имплантаты с внутренними размерами 26×8 мм, изготовленные из проволоки ∅2 мм (наружные размеры составляют соответственно 30×12 мм). Для формирования межкишечного анастомоза применяли имплантат линейной формы, изготовленный из никелида титана, обладающего термомеханическим эффектом «памяти» формы (рис. 2). Это устройство разработано нами в 2001 г. (патент на изобретение № 2241390 «Устройство для создания анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта» Гиберт Б.К. и соавт.). Оно представляет собой отрезок никелидтитановой проволоки ∅2 мм и длиной 8 см, сложенный вдвое, бранши соприкасаются по прямой линии на протяжении 4 см, формируя линию компрессии.

Под анастомозом с первичной проходимостью (первичный) понимаем такое межкишечное соустье, при котором имеется сообщение между приводящим и отводящим отделами кишки, достаточное для свободного пассажа кишечного содержимого: присутствуют сразу после формирования линия соприкосновения сшитых органов (анастомотическое кольцо) и возможность свободного пассажа кишечного содержимого через нее в естественном направлении. Под «отсроченным анастомозом» понимали такое межкишечное соустье, после формирования которого созданы лишь условия для образования полноценного анастомоза через некоторое время. При этом сразу после формирования анастомоза отсутствует анастомотическое кольцо с возможностью свободного пассажа кишечного содержимого через нее. Отличие от анастомоза с первичной проходимостью заключается в том, что отсроченный не работает сразу после формирования. Логично сочетание отсроченного межкишечного анастомоза и приводящей энтеростомы, которая до момента образования полноценного соустья играет роль дренажа для отведения содержимого кишечника, а после образования функционирующего анастомоза обеспечивает защиту соустья от внутрипросветной гипертензии. Исходя из этих определений, мы стали относить к первичным анастомозам соустья, сформированные при помощи ручного шва типа Альберта – Шмидена, аппаратный шов металлическими скрепками. Анастомоз, сформированный при помощи компрессионного устройства Зиганьшина – Гюнтера, не совсем подходит под определение первичного анастомоза, поскольку он образуется позже, к 7-9 суткам. Изначально мы имеем дело с имплантированным устройством в виде кольца в просвет сши-

* ТюмГМА, 625024. Г.Тюмень. Ул. Одесская 54. тел: 8-3452-20-23-13, 8-912-923-62-35

ваемых органов, которое сжимает стенки кишки, а внутри кольца при помощи режущего инструментария образовано отверстие, обеспечивающее т.н. «первичную» проходимость. После отторжения компрессионного имплантата, т.е. после образования компрессионного анастомоза формируется его проходимость.

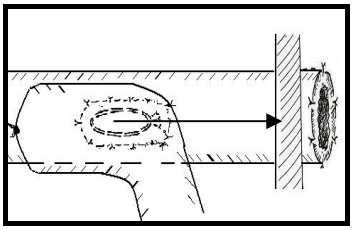


Рис. 3. Схема компрессионного отсроченного анастомоза и энтеростомы

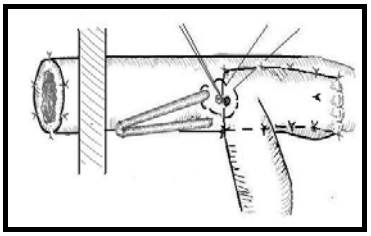


Рис. 4. Первым этапом выведена энтеростома. Устройство с разведенными браншами вводится в просветы сшиваемых органов

Такой анастомоз можно считать и первичным, учитывая тот факт, что главным признаком первичного анастомоза является его проходимость. Поэтому в нашем исследовании компрессионный анастомоз, сформированный компрессионным устройством Зиганьшина – Гюнтера мы отнесли к первичным. Варианты формирования отсроченных компрессионных межкишечных анастомозов как двухвитковым устройством Зиганьшина – Гюнтера, так и линейным представлены на рис. 3 и 4 .

Клинический материал работы представляет анализ 155 историй болезни больных, которым была выполнена неотложная резекция тонкой кишки. Пациенты в зависимости от способа завершения резекции кишки распределены в три группы. Группа 1: 62 пациента, которым была произведена резекция тонкой кишки с формированием У-образной декомпрессионной энтеростомы с компрессионным отсроченным тонко-тонкокишечным, либо тонко-толстокишечным анастомозом. Группа 2: 45 человек, которым был сформирован первичный компрессионный анастомоз никелидтитановым устройством. Группа 3: 48 больных которым был сформирован первичный межкишечный анастомоз лигатурным швом Альберта – Шмидена. При проведении сравнения групп по полу, возрасту, показаниям в экстренной резекции кишечника, срокам госпитализации, объему операций выяснено, что статистически значимых различий между ними нет, то есть группы являются сопоставимыми

В книге [4] предложили для определения варианта окончания операции руководствоваться 15 факторами риска развития несостоятельности межкишечного соустья [6]: это – сопутствующие заболевания сердечнососудистой системы; заболевания органов дыхания; наличие дистрофических и гнойно-воспалительных заболеваний др. органов и систем; возраст старше 70 лет; некомпенсированный сахарный диабет; нарушения свертывающей системы крови и хронические сосудистые заболевания; септические или шоковые состояния, а также интоксикация, обусловленная инфекционным заболеванием; нарушения водно-электролитного обмена, белкового обмена и кислотно-щелочного баланса со значительным отклонением параметров от верхних или нижних границ нормы; ожирение и истощение; иммунодефицитные состояния: длительная гормональная, интенсивная лучевая или цитостатическая терапия; исходная анемия или выраженная интраоперационная кровопотеря. повышенная травматичность операции: резекция двух участков или более двух метров кишки, продолжительность операции более трех часов; наличие разлитого гнойного перитонита; повторность оперативного вмешательства в течение двух недель [7]. Проведя мультифакторный анализ причин несостоятельности при формировании 813 кишечных анастомозов пришли к выводу о том, что факторами, прогнозирующими это осложнение являются хроническая бронхобструкция, перитонит, кишечная непроходимость, недоедание, использование кортикостероидов, и послеоперационное переливание крови [6] .Данные двух источников не противоречат друг с другу. Руководствуясь этим, а так же имея в наличии данные об особенностях компрессионного анастомоза, новый способ создания отсроченного анастомоза решено было ретроспективно оценить риск развития несостоятельности разных соустий в нашем исследовании для тонкой кишки. Выявление факторов риска в одной категории, по В.В.Сумину и Ф. С. Жижину, считали равным 1 баллу. Для статистической проверки гипотез о наличии, либо отсутствии различий в сравниваемых группах использовали критерий Манна – Уитни при сравнении числовых данных в двух независимых группах. Для проверки гипотез при сравнении качественных (категориальных) данных между двумя и тремя независимыми группами – критерий χ^2 Пирсона. Разницу между группами считали достоверной если $p \leq 0,05$, где p - % ошибок. Для изучения статистической взаимосвязи признаков использовали параметрический корреляционный анализ Сирмена. Использовали следующую классификацию силы корреляции в зависимости от коэффициента корреляции r. Если $r \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25<r<0,75$ – умеренная корреляция; $r \geq 0,75$ – сильная корреляция. Значения достоверности коэффициента корреляции трактовали следующим образом: $p<0,05$ – полученный коэффициент корреляции является достоверным. Когда относительные показатели получались равными 0, рассчитывали условный показатель относительной доли Ван дер Вардена.

$$P = \frac{m+1}{n+2} \times 100$$, когда m=0, а n – число наблюдений.

Результаты. С позиций эффективности разработанного метода завершения неотложной резекции тонкой кишки интересовала частота несостоятельности шва соустий х (табл. 1). Случаев несостоятельности шва отсроченного компрессионного анастомоза с У-образной энтеростомой не было. Это объясняется отсутствием первичной проходимости, нагрузки на анастомоз и линию шва; применением линейного имплантата, что позволяет уменьшить протяженность лигатурного шва за счет ушивания отверстия для имплантации кисетным швом; снижением механической нагрузки на линию шва благодаря У-образной энтеростоме.

Таблица 1

Частота осложнений в группах сравнения после неотложной резекции тонкой кишки со стороны брюшной полости

Характер осложнения	Группа 1 n=62 (абс./%)	Группа 2 n=45 (абс./%)	Группа 3 n=48 (абс./%)	P**
Несостоятельность шва анастомоза	0(1,5±1,5)*	7(15,6±5,6)	6(12,5±4,8)	0,002
Др. осложнения в брюшной полости	3(4,8±2,7)	7(15,6±5,6)	2(4,2±2,9)	1,0

Примечание: * - осложнения не наблюдали, рассчитан условный относительный показатель по формуле Ван дер Вардена.
** - показатель p выявлен при помощи χ^2 Пирсона.

Достоверное снижение частоты несостоятельности соустья при использовании отсроченного компрессионного анастомоза в целом привело к снижению частоты общего числа осложнений со стороны брюшной полости по сравнению со 2 и с 3 группами. Использование разработанного способа окончания неотложной резекции тонкой кишки уменьшает частоту послеоперационных осложнений при такой операции из-за отсутствия несостоятельности соустья. Но формирование любого соустья пищеварительного тракта не исключает развития несостоятельности, поэтому надо оценить риск ее развития в зависимости от вида анастомоза. Чтобы это сделать, мы выяснили число баллов риска (по [7]) в каждого больного и применительно к группе среднее число баллов риска и попытались выявить зависимость между числом баллов и вероятностью развития несостоятельности анастомозов. Мы применили корреляционный анализ Пирсона и получили результат, что с ростом числа баллов имеется рост вероятности развития несостоятельности швов межкишечных анастомозов (критерий корреляции Спирмена равен 0,46, при $p<0,05$). Пользуясь балльной шкалой оценки риска несостоятельности, можно с высокой степенью достоверности прогнозировать ее развитие.

При использовании компрессионного анастомоза при неотложной резекции тонкой кишки (группа 2) среднее количество

баллов было выше (табл. 2), чем при лигатурном шве (группа 3) на 0,5 (1,8±0,2), и умерло из 2-ой группы пациентов больше чем в 3-й – 10 человек. У умерших без несостоятельности соустья среднее число баллов во 2-й группе было 1,6±0,2. Среди умерших при несостоятельности здесь число оценочных баллов было 2,7±0,3. Из 48 случаев формирования лигатурного анастомоза (группа 3) число выявленных баллов составило 1,3±0,2, умерло из них 6 человек. Среднее число баллов у лиц, у которых не было несостоятельности соустья, – 1,1±0,2. Среди лиц с развившейся несостоятельностью число баллов - 2,6±0,3.

Таблица 2

Оценка риска несостоятельности при неотложной резекции тонкой кишки в баллах в зависимости от методики его формирования

Группа больных	Наличие несостоятельности	Число наблюдений	Среднее число баллов (M±m)	Умерло
1	Число больных	62	2,9±0,1	15
	нет	62	2,9±0,1	15
	есть	-	-	-
2	Число больных	45	1,8±0,2	10
	нет	38	1,6±0,2	5
	есть	7	2,7±0,3	5
3	Число больных	48	1,3±0,2	6
	нет	42	1,1±0,2	2
	есть	6	2,6±0,3	4

Среднее число факторов риска в трех группах увеличивается в направлении от группы с анастомозами с узелковым швом (группа 3) к группе пациентов с отсроченными компрессионными анастомозами и У-образной энтеростомой (группа 1). Однако в группе с отсроченными анастомозами, несмотря на высокий средний балл, отсутствуют наблюдения несостоятельности соустья, а рост среднего балла во 2 группе по сравнению с 1 ведет к росту числа несостоятельности анастомозов. Использование методики У-образной энтеростомии с отсроченным компрессионным анастомозом при большем числе факторов риска развития несостоятельности способствует ее профилактике. Среди лиц с несостоятельностью с лигатурным первичным анастомозом и компрессионным различий между средними баллами нет (2,6 балла – лигатурный, 2,7 балла – компрессионный, $p>0,05$).

Нет различий между числом баллов в этих группах и группой с отсроченными анастомозами, хотя недостаточности швов соустий здесь не было ни одной ($p>0,05$ – первичный лигатурный – отсроченный компрессионный, $p>0,05$ – первичный компрессионный – отсроченный компрессионный). Различия между средним числом баллов в группах с несостоятельностью и без нее с одинаковыми анастомозами весомы. Это разница в 1,5 балла между лигатурными соустьями и в 1,1 балл между компрессионным с первичной проходимостью ($p<0,05$). При среднем балле риска 2,6±0,3 развивается несостоятельность первичного лигатурного анастомоза; при 2,7±0,3 – несостоятельность первичного компрессионного анастомоза; при 1,1±0,2 не развивается несостоятельности первичного лигатурного анастомоза; при 1,6±0,2 нет несостоятельности первичного компрессионного анастомоза; при 2,9±0,1 нет несостоятельности отсроченного компрессионного анастомоза с У-образной энтеростомой.

Выводы. При выявлении риска развития несостоятельности 0–1 балл рекомендуется формирование первичного анастомоза (лигатурного или компрессионного), если >2 баллов рекомендуется заканчивать неотложную резекцию тонкой кишки формированием компрессионного отсроченного анастомоза с У-образной приводящей энтеростомой.

Литература

1. *Егоров В.И.* // Анналы хирургии.– 2001.– №3.– С.25–28.
2. *Сигал З.М.* и др. // Вест. хирургии.– 1986.– №7.– С.96–98.
3. *Сигал З.,*Шпилевой Е.// Клин. хир..– 2000.– №3.– С.63–66.
4. *Сумин В.В. и др.* Неотложная резекция кишки.– Ижевск, 1992.
5. *Черноусов А.Ф. др.* //Хир..– 2005.– №12.– С. 25–29.
6. *Golub R et al.*// J Am Coll Surg.-1997.– № 4,- P. 364–372.
7. *Catena F. et al.*// Minerva Chir.– 2002.– 57:363–369.
8. *Testini M et al.*// Ann Ital Chir.–2000.– №4.– P. 433–440.

УДК 615.275.4:616.12

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА КОЭНЗИМА Q_{10} И ПРЕДУКТАЛА МВ

А.Т. ЛОЛАЕВА*

Под ишемической болезнью сердца (ИБС) понимают различные формы коронарной недостаточности, обусловленные либо атеросклеротическим поражением, либо спазмом коронарных артерий. При этом нарушается соответствие между потребностью сердца в кровоснабжении и его реальными возможностями. В основе патогенеза всех форм ИБС лежит гипоксия миокарда, устранение которой основная задача лечения ИБС [4,6]. Существует много лекарственных средств разных фармакологических групп, способных оказывать антигипоксическое действие. Это препараты, растворяющие тромбы (тромболитики), препятствующие ретромбозу (антикоагулянты), снижающие потребность миокарда в кислороде (β-блокаторы, нитраты, антогонисты ионов кальция). Большую роль в борьбе с гипоксией играют препараты, относящиеся к классу антиоксидантов, обладающие антигипоксантной активностью и антирадикальным действием, влияя на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Вопросы свободно-радикального окисления широко рассматриваются в литературе, как один из механизмов повреждения клеток и тканей [2,5]. Существует ряд механизмов активации ПОЛ при ишемии миокарда. Снижение парциального давления кислорода в ишемизированном миокарде ведет к восстановлению пиридиннуклеотидов, в результате чего кислород начинает акцептировать электроны на ранних участках цепи переноса (не достигая терминального). При этом образуются молекулы полувосстановленного кислорода, имеющего лишний электрон (анион-радикал). В зону ишемии устремляются полиморфно-ядерные лейкоциты, которые активируются под действием ряда факторов, характерных для зоны ишемии, и начинают продуцировать активные формы кислорода, способствую усилению повреждения. Снижается выработка молекул АТФ в условиях повышенного его катаболизма, что ведет к образованию аденозина и гипоксантина, а они приводит к сдвигу pH крови в сторону ацидоза. Снижение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глютатионтрансферазы, глютатионпероксидазы, каталазы) также усугубляет процессы клеточно-тканевого повреждения [2,5].

Традиционная терапия больных ИБС основана на комбинации антиангинальных средств «гемодинамического» действия. Но имеющиеся на сегодня данные убеждают в недостаточной эффективности лечения стенокардии традиционным подходом. В связи с этим в Европейских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии прямо указывается, что перед назначением комбинации антиангинальных препаратов необходимо оценить эффект монотерапии препаратом другого класса, способным регулировать метаболические процессы в миокарде и уменьшить ишемические повреждения [1,3]. Одним из таких препаратов является предуктал МВ [7,8]. Перспективными, по данным литературы, и недостаточно изученными являются вопросы использования природного антиоксиданта коэнзима Q_{10} в сочетании с цитопротекторами и с предукталом МВ.

Цель – анализ состояния миокарда, активности про- и антиоксидантной систем, патогенетическое обоснование фармакотерапии предуктала МВ и коэнзима Q_{10} при ИБС.

В исследование было включено 90 пациентов трудоспособного возраста (48 мужчин и 32 женщины) в возрасте 25 – 65 лет (возраст 45,03±1,65 года), страдающих стабильной стенокардией, которые не получали регулярного лечения по поводу данного заболевания в течение последних 6 месяцев. В качестве контрольной группы обследовано 30 относительно здоровых добровольца (18 мужчин и 12 женщин, возраст 40,7±2,35 года). В исследование не включали лиц с сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями печени, ЖКТ, с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, первичной легочной гипертензией, врожденными пороками сердца, с клиническими признаками недостаточности кровообращения и нарушениями ритма сердца.

Все пациенты были разделены на 3 группы, каждая составила 30 больных. Пациенты 1-й группы получали традиционное лечение, включая β-адреноблокаторы, блокаторы медленных

* г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, СОГМА, каф. биохимии, каф. поликлинической терапии с внутренними болезнями

кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, диуретики, тромбо-АСС; пациенты 2-й группы – помимо традиционного лечения получали предуктал МВ по 35 мг 2 раза в день во время еды; пациенты 3-й группы на фоне традиционной терапии получали комбинацию предуктала МВ и коэнзима Q_{10} (по 1 капсуле 2 раза в день во время еды). Данная группа была разбита на 2 подгруппы – по 15 человек в каждой. В 1-й подгруппе пациенты получали предуктал МВ и коэнзим $Q_{10,}$ а во 2-ой подгруппе – предуктал МВ и коэнзим Q_{10} с Гинкго.

Проводились общеклинические (общий анализ крови, определение содержания триглицеридов, холестерина и его эфиров, глюкозы); функционально-диагностические (ЭхоКГ, ЭКГ, ВЭМ) и биохимические методы исследования (интенсивность ПОЛ определяли по уровню МДА в эритроцитах и плазме крови по методу Osacawa 1980 г; о состоянии антиоксидантной защиты (АОЗ) клетки судили по активности антиоксидантных ферментов – каталазы (метод М.А. Королюка, 1988) и супероксиддисмутазы (СОД) (метод аутоокисления адреналином). Анализы проводили до назначения лекарств, через 1 месяц после начала курса терапии, через 3 месяца, т.е. после курса терапии. Кровь для определения биохимических показателей и показателей ПОЛ брали из локтевой вены до еды утром. Первое исследование показателей ПОЛ провели через 3 недели. В соответствии с этими сроками на обследование приходили лица из контрольной группы.

Пациенты, у которых было выявлено повышенное содержание липидов в крови, были во всех рандомизированных группах. Для анализа показателей липидного спектра крови в исследование включались пациенты 2-й и 3-й группы, т.е. получавшие предуктал МВ на фоне традиционного базового лечения и комплексную терапию – предуктал МВ и коэнзим Q_{10} на фоне базовой терапии. Базовая терапия включала в себя: *нитраты* – нитросорбит 10 мг; *антагонисты кальция* – нифедипин 10 мг; *β-блокаторы* – тенормин 100 мг; *ингибиторы АПФ* – престариум, а также фуросемид, тромбо-АСС, дигоксин – по показаниям.

Отобрано 27 больных (22 мужчин и 5 женщин; средний возраст 43,6±1,3 года), содержание холестерина в (ХС) в плазме крови которых ≥6,5 ммоль/л. Давность стенокардии составила 3,9±1,5 года (от 1 до 10 лет). К моменту первичного обследования у всех больных ИБС наблюдалась стенокардия напряжения с частотой приступов 2,5±0,3 в неделю. I функциональный класс констатирован у 7 больных (25,9 %), II – 16 (59,2 %), III – у 5 (18,5 %) больных. В анамнезе у 23 (25,5 %) больных был перенесенный инфаркт миокарда. Отобранные пациенты разделены на 3 группы. В 1-й группе (8 чел., 29,6 %) пациенты получали предуктал МВ, на фоне традиционного лечения, во 2-й группе – предуктал МВ и коэнзим Q_{10} (9 чел., 33,3%), а в 3-й группе – предуктал МВ и коэнзим Q_{10} с гинкго (10 чел., 37%). Срок применения предуктала МВ, коэнзима Q_{10} и коэнзима Q_{10} с гинкго составил 3 месяца. В качестве контроля использовали лиц с гиперлипидемией, получавших базовую терапию без предуктала МВ (n=10).

Полученные данные говорят о выраженном гипохолестеринемическом действии предуктала МВ и коэнзима Q_{10}; явное снижение отмечено после 3-месячного курса лечения. До лечения содержание ХС в группе, получающей предуктал МВ и коэнзим Q_{10}, составило 6,6±0,03 ммоль/л, содержание общих триглицеридов – 3,27±0,04 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,7±0,02 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,42±0,04. ммоль/л. После курса лечения содержание ХС составило 5,3±0,04 ммоль/л, содержание общих триглицеридов – 2,9±0,03 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,97±0,05 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,1±0,1 ммоль/л, а в группах больных, получающих традиционную терапию с применением предуктала МВ, достоверных изменений липидного спектра крови не наблюдалось.

В группе, где пациенты получали предуктал МВ и коэнзим Q_{10} с Гинкго к концу 3 месяца терапии достоверно снизились показатели общего ХС и ХС ЛПНП ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно), по сравнению с группой, получающей предуктал МВ и коэнзим Q_{10}, что позволило нам сделать вывод о более выраженном влиянии данной комбинации на содержание ХС ЛПНП.

Налицо снижение активности антиоксидантных ферментов (каталазы и СОД) у пациентов основной группы по сравнению с теми же показателями контроля в 1,5–2 раза, а уровень МДА повышался почти в 2 раза. Повышение активности антиоксидантных ферментов – каталазы и СОД (почти в 2 раза) – и снижение уровня МДА (в 1,9 раза) отмечено в 3-й группе, т.е. у больных, получающих предуктал МВ и коэнзим Q_{10} на фоне традиционного лечения. Индуцирующее действие коэнзима Q_{10} на активность каталазы и СОД позволило компенсировать их снижение до начала лечения, преодолеть супрессию ферментов. Изменение соотношения активности каталазы и СОД при терапии делает более эффективными условия утилизации активных форм кислорода (АФК) – анион-радикала (O_2^-) и пероксидводорода (H_2O_2), что снижает уровень окислительного стресса при ИБС.

В исследовании оценивали клиническое состояние больных, переносимость данной комбинации (предуктала МВ и коэнзима Q_{10}), частоту ангинозных приступов в неделю, частоту сердечных сокращений, а также величину пороговой мощности при велоэргометрии до и после лечения данной комбинацией. Ни у одного из 27 отобранных пациентов мы не наблюдали ухудшения клинического состояния. В 1-й группе (n=8) у 3 (11,1%) приступы стенокардии уменьшились менее чем на 50%; у 1-го пациента (3,7%) не было отмечено изменения частоты приступов стенокардии. Во 2-й группе (n=9), через 1 месяц лечения, у 3 (12,4 %) пациентов приступы стенокардии прекратились, у 6 (22,2%) пациентов приступы стенокардии уменьшились на ≥50%.

В 3-й группе через 1 месяц приступы стенокардии прекратились у 5 (20,5%) пациентов, у 3 (12,3%) – частота их уменьшилась на ≥50%, у 2 (8,2%) пациентов – на ≤50%. Во 2-й и 3-й группе мы не выявили больных с зарегистрированными приступами стенокардии. Трехмесячный курс лечения препаратами вел к объективному улучшению течения ИБС, выражающемуся в снижении ангинозных приступов у большинства пациентов.

Всем больным оценивали диастолическую и систолическую функции левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков. Определяли следующие параметры инотропной функции ЛЖ и ПЖ: ЧСС, фракция выброса (ФВ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО). За минимальный уровень значимости принято $p\leq0,05$. Все больные были разделены на 2 группы: нормальной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ФВ>40%) и с ФВ ЛЖ<40%.

У больных 1-й группы с ФВ >40% диагностирована стабильная стенокардия IV ФК и тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II – III степеней (IV ФК по NYHA), а в анамнезе у всех был инфаркт миокарда (ИМ). Кроме того, у 8 больных ИБС с ФК IV была артериальная гипотония; у 12 больных этой группы при лечении нитросорбитом возникала головная боль. У больных 2-й группы преобладала стабильная стенокардия II и III ФК; 5 из них перенесли ИМ. Тяжелые стадии ХСН у них наблюдались реже. За время наблюдения в группе больных с ФВ>40 % имелась тенденция к снижению ФВ как ЛЖ, так и ПЖ, что отражает естественный процесс прогрессирования процессов ремоделирования сердечной мышцы и подтверждается увеличением объемных показателей. Вместе с тем УО сохранялся в пределах нормы и имелась тенденция к его росту. Прослеживается зависимость между УО и ростом КДО и КСО. Компенсация УО, отражающего адекватность кровоснабжения организма, происходит за счет увеличения объемной нагрузки на миокард, что, по-видимому реализуется через механизм Франка – Старлинга.

Показатели насосной функции миокарда в группе лиц с ФВ ЛЖ<40%. значительно снижены, причем в большей степени ЛЖ, чем ПЖ. Наблюдалось увеличение КДО и КСО обоих желудочков. На фоне лечения несколько повысилась ФВ, была тенденция к нарастанию УО, в большей степени – ЛЖ, причем этот эффект достигался за счет уменьшения КСО, что может быть свидетельством улучшения сократимости ЛЖ. На фоне лечения снизились ФК стенокардии и выраженность хронической сердечной недостаточности, заменены нитровазодилататоры на комбинированную терапию, хотя она не влияла явно на сократимость миокарда.

Литература

1.*Зенков Н. К. и др.* Фенольные антиоксиданты.– Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2003.– 328 с.

2.*Зенков Н.К. и др.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты.– М.: МАИК, 2001.– 343 с.

3.*Капелько В. И., Руге Э. К.* У // Кардиология.– 2004.

4.*Ланкин В. З.* // Кардиология.– 1980.– Т. 20, №8.– С. 42–48.

5.*Ланкин В.З.* Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих.– М.: Наука, 1981.– С. 75–95.

6.*Ланкин В. З. и др.* // Кардиология.– 2000.– №7.– С. 48–61.

7. *Klein W.* // Eur Heart – J 2001.– Vol. 3,Suppl. 01-08-011.

8. *Task force* of the European Society of Cardiology // Eur Heart J 1997.– Vol. 140.– P. 821–829.

УДК 616.34+089.86

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДВУХ СПОСОБОВ ФОРМИРОВАНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

М. В. РОГАЧЕВ*

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имеет острый социальный характер. Несмотря на значительные успехи консервативной терапии в лечении язвенной болезни и разработку новых лекарственных средств, большое число больных продолжает поступать в хирургические стационары уже с осложненными формами язвенной болезни, которые требуют неотложного оперативного лечения по жизненным показаниям [4]. Отмечается устойчивый рост больных с перфорацией язвы в молодом, трудоспособном возрасте при отсутствии язвенного анамнеза, а также пациентов с язвенными кровотечениями [5], это наиболее тяжелая группа больных. Резекция 2/3 желудка – наиболее радикальный, технический отработанный способ лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Одним из показаний к резекции желудка является осложненная перфорацией или кровотечением язвенная болезнь [1]. Резекция желудка – операция, сопровождающаяся значительным уровнем постгастррезекционных расстройств. Развитие ряда из них обусловлено недостатками в формировании гастроэнтероанастомоза.

Исследования школы Я.Д.Витебского показали, что оптимальным является гастроэнтероанастомоз размером ≤20 мм. Увеличение размера анастомоза ведет к ускорению эвакуации и увеличивает частоту развития демпинг-синдрома и гастрорезекционных расстройств. Обстоятельством, определяющим состояние анастомоза, является качество хирургического шва.

В основе работы лежат результаты лечения 88 больных с осложненной язвенной болезнью. Первая группа представлена 46 больными, оперированными в экстренном порядке по поводу язвенного кровотечения – 30 человек, перфоративной язвы – 16. Пациентам была выполнена резекция желудка по Бильроту – 2, с формированием гастроэнтероанастомоза с помощью компрессионного имплантата [2, 3], изготовленного из никелид-титанового сплава. Вторая группа больных – 42 человека, которым гастроэнтероанастомоз формировали двухрядным лигатурным швом.

Изучалось течение раннего послеоперационного периода, определяли сроки восстановления тонуса культи желудка и перистальтики кишечника, а также исследовали функцию анастомоза, проводя эндоскопическое и рентгеноскопическое исследование этим больным. Сроки восстановления тонуса культи желудка и разрешения пареза кишечника во многом свидетельствуют о течении раннего послеоперационного периода. В первой группе больных длительность послеоперационного пареза более трех суток наблюдалась у 46% больных, а во второй достигала 80%, что нашло свое объяснение при изучении эндоскопической картины анастомоза и рентгеноскопии его. При фиброгастроскопии у больных с компрессионным анастомозом через 12-14 суток после операции видна полностью эпителизированная линия соустья. Отек зоны анастомоза незначителен, края его смыкались, обеспечивая замыкательную функцию. Анастомоз, сформированный лигатурным швом, был к этому времени резко отечен, по линии анастомоза видны прорезавшие ткань нити, место соединения стенок органов покрыто фибрином. Анастомоз зияет, стенки его ригидны, не смыкаются. Безусловно, такое его состояние влияет на эвакуаторную функцию культи желудка. Рентгенологическое исследование, проведенное у данной группы больных, свидетельствует о том, что у большей части обследованных (16 из 28) эвакуация бариевой взвеси из культи желудка была ускоренной, а у остальных – непрерывной. Это в значительной степени связано с ригидностью гатроэнтероанастомоза вследствие его воспалительного отека, в то время как у больных с компрессионным анастомозом в 87% случаев эвакуация бария была порционно-ритмичной, что обусловлено меньшей травматичностью этапа формирования гастроэнтероанастомоза. Таким образом, компрессионный анастомоз уже к концу 2-й недели обеспечивает порционную, физиологическую эвакуацию из культи желудка, что является следствием малой травматичности формирования анастомоза и заживлением анастомозируемых тканей первичным натяжением. Послеоперационных осложнений в первой группе больных, связанных со способом формирования анастомоза, мы не наблюдали. В трех случаях отметили нагноение операционной раны. Во второй группе в 2 случаях наблюдали анастомозит, разрешившийся консервативным путем.

Компрессионный способ формирования гастроэнтероанастомоза при неотложной резекции 2/3 желудка по поводу осложненной язвенной болезни имеет преимущества перед обычным лигатурным способом, о чем говорят представленные данные.

Литература

1.*Горбунов В.Н. и др*. // Хир.– 1991.– №6.– С. 164–169.
2.*Макаров.А.И.* Способ формирования компрессионного анастомоза в желудочно-кишечной хирургии с помощью устройства с памятью формы: Дис…канд. мед. наук.– Тюмень, 1986.
3.*Зиганьшин. Р.В*. и др. // Хир.– №4 – 1995.– С. 60–64
4.*Попова Т.Н.и др.* // Хир.–1999.– №5.– С 29–30.
5.*Ратнер Г.Л. и др.*// // Хир.–1999.–№6.–С 23–24.

* Федеральное медико-биологическое агентство КБ №85 г .Москва

УДК 616.61+ 612.015.13.

ПАТОБИОХИМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТА ВИТРУМ-ЛАЙФ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

З.С. БРЦИЕВА*

Нарушение свойств липидного бислоя как барьера и как структуры не только сопровождает многие заболевания, но и во многих случаях является первопричиной патологического процесса в клетках тканей и организма в целом. В тканях интактных животных, сыворотки крови и форменных элементах здорового человека обнаружен низкий уровень эндотелиальных продуктов свободнорадикального окисления (СРО), большая часть которых приходится на гидроперекиси мембранных фофсфалипидов и конечный продукт – малоновый диальдегид (МДА).

Большинство биохимических реакций в организме протекает при участии свободных радикалов, обладающих высокой химической активностью. Классическим примером свободнорадикальных процессов в организме является перекисное окисление липидов (ПОЛ) [1,2,7]. К настоящему времени накопился значительный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о важной роли СРО в возникновении и развитии нефропатии при различных заболеваниях почек (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит). У больных с патологией почек, сопровождающейся воспалительной реакцией, мигрировавшие в ткани нейтрофилы и моноциты, а также мезангиальные клетки при действии мембраноатакующих иммунных комплексов и фактора, активирующего тромбоциты выделяют активные формы кислорода (АФК) [3,4]. В этих условиях кислород, необходимый организму для функционирования дыхательной цепи, становится одновременно токсичным веществом. Образующиеся АФК: O_2^-, OH^-, H_2O_2, О инициируют СРО и образование гидроперекисей, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (МДА). Эти метаболиты могут послужить причиной активирования и ингибирования ферментов и их трансформации, участвовать в переключении метаболических путей и оказывать цитотоксическое действие. Активность ПОЛ может быть связана не только с образованием АФК, но и ингибированием антиокислительной защиты (АОЗ) клеточными ферментами: супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, глутатионпероксидазой, глутатионредуктазы и т.д. То есть в поддержании стационарного состояния СРО существует тканеспецифическая система ингибирования АФК и липопероксидации. Активация ПОЛ может способствовать истощению в организме антиоксидантов [5,6].

Цель – изучение активности про- и антиоксидантной у больных с хроническим пиелонефритом (ХП).

Материалы и методы. Степень переокисления в мембранах эритроцитов изучали по изменению концентрации конечного продукта ПОЛ – МДА по методу Osacawa T. et al. (1980). О состоянии антиоксидантной системы судили по активности ферментов АОС – каталазы и СОД в сыворотки крови. Активность фермента каталазы мы определяли спектрофотометрически по методу М.А. Королюк и соавт (1988). Активность СОД – методом

* г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, СОГМА, каф. биохимии, каф. поликлинической терапии с внутренними болезнями.

автоокисления адреналина. Проведены общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам; содержание концентрации креатинина, мочевины, общего белка.

В исследование было включено 60 больных с ХП трудоспособного возраста (38 женщин и 22 мужчин) в возрасте от 21–55 лет (37,5±1,24 года), страдающих ХП, которые не получали регулярного лечения в течение последних 6 месяцев. В качестве контрольной группы обследовано 30 относительно здоровых добровольца (15 женщин и 15 мужчин, средний возраст 37,2±1,91 года). Все пациенты находились на амбулаторном лечении и были разделены на 2 подгруппы:1 подгруппа – 30 больных с хроническим пиелонефритом, получавшие традиционную терапию, 2 подгруппа – 30 больных с ХП, получавшие комплексную терапию с антиоксидантом Витрум-Лайф. Назначенный курс лечения больные принимали месяц, через 6 и 12 месяцев больным была проведена первая и вторая противорецидивная терапия.

При обследовании больных с ХП в стадии обострения выявлена протеинурия, которая до лечения составляла 1,18±0,04 г/л и приводила к гипопротеинемии до 59,6±1,02 г/л; изменение биохимических показателей крови: повышение уровня креатинина с 85,2±3,6 мкмоль/л до 139,1±2,04 мкмоль/л, мочевины с 5,3±0,2 ммоль/л до 7,5±0,2ммоль/л. У всех больных в стадии обострения заболевания мы выявили рост концентрация МДА с 17,9±0,3 до 30,7±0,5 нмоль/л и отмечалось угнетение АОС клеток организма: СОД с 2,5±0,2 до 0,46±0,001 ЕД/мл, каталазы с 230,8±1,08 до 177,8±0,07 мкат/мл.

В первой подгруппе больных через месяц после проведения традиционной терапии отмечалось снижение протеинурии с 1,118±0,04 г/л до 0,584±0,01 г/л ($p<0.001$), снижение уровня креатинина сыворотки крови с 139,1±2,04 до 118,7±0,2 мкмоль/л ($p<0.001$), снижение мочевины до 6,3±0,1 ммоль/л ($p<0.001$), повышение общего белка до 60,1±0,9 г/л ($p<0.001$). После проведения традиционной терапии показатели ПОЛ незначительно снижались, но не достигали нормальных показателей, показатели АОЗ клеток организма незначительно повышались и также не достигали нормы. Активность МДА незначительно понизилась до 29,2±0,3 нмоль/л ($p<0.001$), активность СОД незначительно увеличилась до 0,89±0,02 ЕД/мг ($p<0.001$), активность каталазы г до 184,6±1,4 мкат/мл ($p<0.001$). Во второй подгруппе больных с хроническим пиелонефритом через месяц после проведения комплексной терапии с применением антиоксиданта Витрум – лайф отмечалось значительное снижение протеинурии с 1,188±0,04 г/л до 0,376±0,04 г/л ($p<0.001$), повышение общего белка до 62,3±0,5 г/л ($p<0.001$). Улучшение биохимических показателей крови: уровня креатинина сыворотки крови до 100,4±0,3 мкмоль/л ($p<0.001$), снижение уровня мочевины сыворотки крови до 5,3±0,001 ммоль/л ($p<0.001$). При назначении комплексной терапии с антиоксидантом Витрум-Лайф шло значительное снижение процессов ПОЛ и повышение АОС организма: активность МДА снизилась с 30,7±0,5 до 24,7±0,3 нмоль/л ($p<0.001$), активность СОД повысилась с 0,46±0,01 до 1,73±0,02 ЕД/мг ($p<0.001$), активность каталазы с 117,8±0,07 до 205,1±0,1 мкат/мл ($p<0.001$).

После проведения первой противорецидивной терапии через 6 месяцев в 1-й подгруппе больных с ХП отмечается снижение протеинурии до 0,421±0,01 г/л ($p<0.001$), при назначении комплексной терапии показатели протеинурии понизились до 0,208±0,018 г/л ($p<0.001$). Через 12 месяцев больным 1-й и 2-й подгруппы проведена вторая противорецидивная терапия: у лиц 1-й подгруппы снизилась протеинурия до 0,220±0,47 г/л ($p<0.001$), у 2-й – до 0,003 г/л ($p<0.001$).

Улучшение биохимических показателей крови через 6 месяцев на фоне традиционной терапии, отмечалось снижение концентрации креатинина, мочевины сыворотки крови, повышение общего белка. У 2-й подгруппы на фоне комплексной терапии с применением антиоксиданта еще большее снижение уровня креатинина сыворотки крови до 64,2±0,08 г/л ($p<0.001$) снижение мочевины крови до 5,3±0,1 ммоль/л ($p<0.001$), повышение общего белка до 67,4±0,07 г/л ($p<0.001$). Анализ биохимических показателей через 12 месяцев показал, что на фоне традиционной терапии уровень креатинина, мочевины, общего белка приближались к контролю, на фоне комплексной терапии уровень креатинина, мочевины сыворотки крови, общего белка достигали контрольных величин.

В течение года у больных 1-й подгруппы отмечалось повышение продуктов ПОЛ и угнетение АОС организма на фоне традиционного лечения. У больных 2-й подгруппы с ХП отмечается значительное снижение МДА после проведения первой противорецидивной терапии в 6 месяцев до 22,2±0,2 нмоль/л ($p<0.001$), активность СОД до 1,91±0,01 ЕД/мл ($p<0.001$), активность каталазы до 210,5±0,18 мкат/мл ($p<0.001$). После проведения второй противорецидивной терапии отмечалось снижение активности МДА до 19,9±0,1 нмоль/л ($p<0.001$), то есть цифры приближались к контрольным данным. Повышение активности СОД до 1,98±0,003 нмоль/мл ($p<0.001$), повышение активности каталазы до 212,8±0,002 нмоль/л ($p<0.001$).

Эффективность комплексной терапии подтверждается и корреляционным анализом. Между интенсивностью ПОЛ и степенью протеинурии у больных с ХП, который показал до лечения прямую корреляционную связь r=0,629, на фоне традиционной терапии прямая корреляционная связь выявляется к концу второго противорецидивного лечения, но при этом она не существенная (r=0,241). Однако на фоне комплексной терапии у больных с ХП выявляется прямая корреляционная связь между концентрацией МДА и степенью протеинурии в течении года. Сразу после лечения r=0,515, через 6 месяцев r=0,545, через год r=0,91.

На фоне традиционной терапии у больных с ХП отмечалось уменьшение протеинурии, снижение биохимических показателей крови, но традиционная терапия не проводила к быстрой ремиссии заболевания. У всех больных в стадии обострения заболевания отмечалась активация ПОЛ и угнетение АОС организма, показатели которых оставались без изменения на фоне традиционной терапии в течение 12 месяцев. Комплексная терапия оказалась более эффективной, наступала клинико-лабораторная ремиссия уже после проведения первой противорецидивной терапии через 6 месяцев. Отмечалось снижение активности ПОЛ, и повышение антиоксидантных ферментов, цифры которых приближались к контрольным уже через 12 месяцев после проведения второй противорецидивной терапии.

Литература

1. *Дудник Л.Б. и др.*//Вопр. мед. химии.–2000.– №6.– С.1–12.
2. *Дзугкоева Ф.С., Гурина А.Е.* // Тр. Всерос. конф. «Проблемы медицинской энзимологии», «Современные технологии лабораторной диагностики нового столетия» Международный симпозиум «Пиридоксальфосфатзависимые ферменты: структура, молекулярная патология и медицина».– М., 2002.– С. 78–79.
3. *Дзугкоева Ф.С. и др.* // Нефрология и диализ сегодня.– Новосибирск, 2003.– Т.5, №3.– С. 229.
4. *Дзугкоева Ф.С. и др.* // Мат–лы III Рос. конгр. по патофизиологии с международным участием «Дизрегуляционная патология органов и систем».– М., 2004.– С. 122.
5. *Реброва.Т.Ю. и др.*// Вопр. мед. химии.– 2001.– № 3.– С.56–63.
6. *Payton M. et al.* // Epidemiology.– 2006.– Vol. 140.– P. 821.
7. Sanchez-Fructuoso A. *et al.* // Am J. Kidney Dis.– 2005.– Vol.40 (1).– P. 51–58.

УДК 616.85:616.833.17

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ НЕЙРОПАТИЯМИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

С.С. БЯЗРОВА, А.С. ЦОГОЕВ, Л.З. БОЛИЕВА*

Нейропатия лицевого нерва (НЛН) по частоте возникновения занимает первое место среди поражений черепных нервов (25 случаев на 100000 человек) и остается одной из актуальных проблем. При лечении традиционными методами восстановление функции лицевого нерва наступает в 40-60% случаев, а у 25-30% больных остаются осложнения в виде вторичной контрактуры мимических мышц (ВКММ) с патологическими син- и дискинезиями, что проявляется в виде грубого дефекта мимики [2, 3, 12] и может оказывать негативное влияние на качество жизни. В восстановительном периоде на первый план выступают воздействия, направленные на стимуляцию регенераторных процессов, улучшение метаболизма, восстановление адекватного моторного стереотипа, при затяжном течении патологического процесса актуальна проблема предупреждения развития ВКММ и умень-

* Северо-Осетинская ГМА

шения остаточного прозопареза. При этом обычно комбинируются фармакотерапия и нелекарственные методы лечения [6, 7, 11].

Цель работы – изучение клинической эффективности комплексной терапии НЛН, включающей гомеосиниатрию препаратом Траумель С, в сравнении со стандартным методом лечения.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 45 больных (мужчин – 15, женщин – 30). Работа проводилась на базе ВМУЗ городской поликлиники № 1 г. Владикавказа.

Дизайн исследования: сравнительное проспективное рандомизированное исследование. Критерии включения пациентов: основной диагноз – идиопатическая нейропатия (простудный паралич Белла), поздний восстановительный период (30 дней – 6 мес.) средней тяжести или тяжелый; возраст больных 18-65, информированное согласие пациентов на участие в исследовании, отрицательный тест на беременность (для женщин репродуктивного возраста). Критерии исключения: беременность, лактация, гиперчувствительность или индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств, необходимость проведения сопутствующей терапии, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования.

Для диагностики НЛН использовали клинические, лабораторные (клинический анализ крови и мочи, биохимия крови (общий белок, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, мочевина, креатинин, кальций, магний), инструментальные (электрокардиография, электронейромиография, УЗИ внутренних органов) методы обследования, анкетный метод диагностики состояния нервно-психической сферы и вегетативной нервной системы. Тяжесть проявлений прозопареза классифицировалась по системе, предложенной Ф.М. Фарбером (1984) [8, 9]. Электронейромиографию (ЭНМГ) проводили до и после лечения с определением латентности, амплитуды М-ответа и скорости проведения импульса по эфферентным волокнам ветвей лицевого нерва на аппарате НВП-4 в специально оборудованной лаборатории.

В зависимости от лечения больные были разделены на 2 группы по 22 и 23 человека соответственно. Пациентам 1-й группы проводилась стандартная терапия, направленная на улучшение проводимости по нерву и восстановление регионарного кровообращения. Она включала: тиамина хлорид 5 % раствор для инъекций («Брынцалов-А», Россия), пиридоксина гидрохлорид 5 % раствор для инъекций («Брынцалов-А», Россия), никотиновую кислоту 1% раствор для инъекций («Новосибхимфарм», Россия), папаверина гидрохлорида 2% раствор для инъекций («Микроген НПО ФГУП (Аллерген, Россия), трентал® 400 (табл. п.о. Aventis Pharma, Индия), дибазол (таблетки по 0,02 г, «Биохимик, Россия); иглорефлексотерапию (ИРТ). Пациенты 2-й группы вместо ИРТ получали инъекции гомеопатического препарата Траумель С в область акупунктурных точек. Для изучения эффективности использовались методы оценки динамики клинических проявлений нейропатии с определением выраженности пареза по Ф.М. Фарберу (1984), миографических изменений – по Л.О. Бадаляну, И.А. Скворцову [1], фазы заболевания – по В.С. Лобзину [4, 5].

Результаты исследования. Динамика двигательных нарушений зависела от тяжести НЛН и варианта терапии. У больных 2-й группы восстановление функций мимических мышц происходило в достоверно более ранние сроки; в этой группе положительный эффект (выздоровление, значительное улучшение и улучшение) был получен у 21 из 23 пациентов (91,3%). При проведении курса лечения пациентам 1-й группы подобные результаты были достигнуты в 18 случаях из 22 (81,8%) (p>0,05).

Наряду с регрессом неврологической симптоматики отмечена положительная динамика функциональных параметров нервно-мышечного аппарата, которые в обеих группах прямо коррелировали с данными ЭНМГ (табл.). До лечения латентный период «патологических» М-ответов был увеличен, разность между пораженной и здоровой стороной составляла 9,3±1,6 мс. После проведенного комплексного лечения в обеих группах больных отмечена положительная динамика электрофизиологических показателей, что проявлялось в нормализации формы самого мышечного ответа, увеличении амплитуды М-ответа и СПИ, уменьшении интервалов латентных периодов; при этом регресс неврологической симптоматики и динамика функциональных параметров нервно-мышечного аппарата отмечены в 1-й группе у 81,8%, а во 2-й – у 91,3% больных.

Таблица

Динамика показателей ЭНМГ у больных НЛН до и после лечения

Показатель	Контроль	Группа I		Группа II	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Интервал латентного периода	нет	2,09±0,28	0,33±0,0*	2,14±0,27	0,27±0,01*
Скорость проведения импульса, м/с	45±2,2	24,2±2,2#	41,1±1,1*	28,1±1,9#	45,1±1,3*

- различия с показателем контрольной группы достоверны: $p < 0,05$.
* различия с показателем до лечения достоверны: $p < 0,05$

Применение гомеосиниатрии обусловлено тем, что метод сочетает в себе два взаимно дополняющих аспекта лечебного воздействия – системный и местный фармакотерапевтический и пролонгированный рефлекторно-терапевтический. Выбор препарата Траумель С определяется данными экспериментальных морфологических исследований [13], которые свидетельствуют о том, что в восстановительном периоде НЛН имеет место избыточная пролиферация соединительной ткани в области невраль-ного рубца, препятствующая полноценной регенерации аксонов и восстановлению адекватных нервно-мышечных связей. Траумель С, оказывая противовоспалительное, антиэкссудативное, иммуномодулирующее, регенерирующее, обезболивающее и венотонизирующее действие, поддерживая и улучшая клеточное дыхание и окислительно-восстановительные реакции, способствует более полноценному течению репарационных процессов [10].

Выводы. Включение в схему лечения больных НЛН гомеосиниатрии с препаратом Траумель С дает более высокий терапевтический эффект по сравнению со стандартной терапией и позволяет сократить сроки реабилитации, ускоряя восстановление пораженного нерва и двигательной функции мимических мышц.

Литература

1. *Бадалян Л.О., Скворцов И.А.* Клиническая электронейромиография: Рук-во для врачей.– М., 1986.
2. *Иваничев Г.А.* Контрактура мимической мускулатуры.– Казань, 1992.– 108 с.
3. *Карлов В.А.* Неврология лица.– М.: Медицина, 1991.
4. *Лобзин В.С., Цацкина Н.Д.* // Ж. невропатол. и психиатр.– 1985.– Т. 85, № 4.– С. 528–531.
5. *Лобзин В.С. и др.*// Ж. невропатол. и психиатр.– 1989.– № 10.– С. 58-62.
6. *Петров К.Б.* Физическая и кинезиологическая терапия при поражениях лицевого нерва: Пособие для врачей.– Новокузнецк, 2000.– 36 с.
7. *Стрелис Л.П. и др.* Физиотерапия травм периферических нервов.– Томск, 2001.– С. 39-49.
8. *Фарбер Ф.М.*Клиническая оценка течения паралича Белла. // Здравоохранение Казахстана.– 1984.– N6.– С. 58-60.
9. *Фарбер М.А., Фарбер Ф.М.* Невропатии лицевого нерва.– Алма-Ата, 1991.–166 с.
10. *Фишер О. , Фишер Л.* // Биол. мед.– 2004.– №2.– С. 56
11. *Шиман А.Г., Максимов А.В.* Физические факторы в лечении ишемических невропатий и невритов лицевого нерва.– Л., 1991.
12. *Юдельсон Я.Б., Иваничев Г.А.* Вторичная контрактура мимических мышц.– Смоленск: СГМИ, 1994.–138 с.
13. *Юдельсон Я.Б., Грибова Н.П.* Лицевые гиперкинезы и дистопии.– Смоленск.: СГМА, 1997.– 192 с.

УДК 6616.12-008.331.1;577.3+615.849.19

РОЛЬ ОТНОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СТАНОВЛЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.Р. АНТОНОВ, С.А. КИРЬЯНОВА*

Гипертоническая болезнь (ГБ) и тесно связанная с ней сердечно-сосудистая патология остаются во всем мире, в том числе и в России, основной причиной смертности взрослого населения. Именно артериальная гипертензия является одним из важнейших факторов риска развития инфаркта миокарда и инсульта, что связано с высокой ее распространенностью, нередко несвоевременной диагностикой и недостаточно эффективным лечением. По

* Новосибирский ГМУ

праву можно считать ГБ одной из ведущих причин временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности взрослого населения. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 17 млн. человек. Доля ГБ в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России и странах СНГ составляет 14%. А в России, по официальной статистике, ~16,2 млн. россиян страдают кардиологическими заболеваниями, поэтому острой проблемой медицины являются диагностика и лечение болезней сосудов и сердца.

Благодаря многочисленным интенсивным исследованиям в этой области, выявлено множество причин (факторов риска), способствующих возникновению ГБ. Все известные причины можно подразделить на внешние (средовые) и эндогенные (генетические). ГБ является полигенным заболеванием, т.е. ее развитию способствует определенная констелляция генов, каждый из которых вносит свой определенный вклад в повышение артериального давления. У различных индивидуумов заболевание детерминируется разным набором генов, т.е. наличие генетической гетерогенности для ГБ характерно. Из внешних факторов следует отметить наиболее значимые, такие как, диета с повышенным содержанием соли, холестерина, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, эмоциональный стресс. Действуя на индивидуума, внешние обстоятельства потенциируют генетический компонент, вызывая повышение артериального давления, что в последующем приводит к формированию ГБ.

Широкое распространение получило использование экспериментальных генетических моделей ГБ в проводимых исследованиях. Использование генетических моделей способствует не только дальнейшему выяснению генетико-физиологических механизмов формирования артериальной гипертензии (АГ), но и делает возможным проведение поиска и испытаний гипотензивных препаратов, что, безусловно, имеет огромное значение в научной мировой практике. В качестве генетических моделей ГБ человека используют крыс. К настоящему времени получено несколько линий крыс, с повышенным АД (SHR и SHRSP – в Японии; GH – в Новой Зеландии; LH – во Франции; MHS – в Италии), но АД у этих линий повышается спонтанно, определяется в основном генотипом животного и мало зависит от внешних причин. Учитывая, что патогенетические механизмы заболевания формируются, в основном, в условиях взаимодействия генетических факторов с средовыми, наибольший интерес в научном мире представляют линии крыс именно с таким развитием патологии. К ним относятся DS и SBH.

У крыс линии DS повышение АД связано с увеличением потребления хлористого натрия, а у крыс линии SBH развитие гипертонии происходит под действием нескольких факторов: почечная недостаточность, обусловленная удалением одной почки, избыток минералокортикоидов, создаваемый их введением извне, наряду с дополнительным увеличением хлористого натрия в пище. Для изучения влияния эмоционального стресса на формирование устойчивой артериальной гипертонии у особей, имеющих генетическую предрасположенность к повышенному АД, была селекционирована линия крыс НИСАГ (наследственная, индуцированная стрессом артериальная гипертензия) в ИЦИГ СО РАН. В последние время не только ведутся исследования с использованием препаратов с различным механизмом действия на морфо-функционалъные показатели сердечно-сосудистой системы у крыс гипертензивных линий, но и сравнительное изучение влияния фармакологических препаратов одного класса на артериальное давление и органы-мишени. Подобные опыты проведены на нормотензивных белых крысах линии WKY и крысах со спонтанной гипертензией (линии SHR) в возрасте 18-20 нед. с использованием рилменидина и моксонидина, действующих избирательно на имидазолиновые рецепторы. Роль коррекции метаболизма NO в организме изучалась с использованием крыс линии SHRSP и их генетического контроля – крыс линии WKY путем введения кардиоселективного бета-блокатора небиволола, имеющего способность модулировать синтез NO в эндотелии сосудов, и кардиоселективного бета-блокатора метопролола. Такие исследования важны для выбора фармакокоррекции артериальной гипертензии.

Все больше внимания уделяется нарушениям баланса макро- и микроэлементов. Особый интерес вызывает роль микроэлементов в формировании артериальной гипертензии, особенно на начальных этапах. Биоэффекты микроэлементов настолько важны для регуляции гомеостатических функций организма в целом, что комплексное исследование межсистемных нарушений обмена микроэлементов при артериальной гипертензии имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение. В литературе только единичные посвящены онтогенетическим особенностям обмена микроэлементов на этапах становления артериальной гипертонии, равно как и участию в этих процессах лимфатической системы. Отсутствуют сравнительные сведения об этих изменениях в отношении крыс линии НИСАГ и MHS, что представляет особый интерес, поскольку эти линии имеют различный характер гипертонии. К тому же именно линия НИСАГ является именно той моделью, на которой хорошо воспроизводятся все признаки и симптомы, свойственные ГБ человека. Проводимое нами исследование позволило не только определить нарушения обмена микроэлементов, но и оценить их влияние на электрофизиологические параметры миокарда и антиоксидантный потенциал в процессе становления гипертензивного статуса. Определение изучаемых микроэлементов в плазме и центральной лимфе проводили методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

В работе впервые показаны системные нарушения обмена эссенциальных микроэлементов (железо, медь, цинк, марганец) в системе «плазма – лимфа» у гипертензивных крыс линий НИСАГ и MHS. Установлено, что практически все системные показатели обмена микроэлементов у гипертензивных и нормотензивных крыс имеют разнонаправленную динамику, особенно с 6-го до 12-го месяца. Совокупность выявленных изменений микроэлементного обмена (повышение содержания железа и цинка, дефицит меди и магния) подтверждает наличие у гипертензивных крыс первичного микроэлементоза.

Купродефицит у крыс НИСАГ сопровождается двухфазной динамикой уровня цинка в плазме (повышение в 1-й и 6-й месяцы), что вполне объяснимо с точки зрения физиологического антагонизма этих микроэлементов. У нормотензивных крыс явно преобладают биологические эффекты меди, тогда как у крыс НИСАГ и MHS цинка. Содержание Mn у крыс линии НИСАГ свидетельствует об абсолютном гипоманганозе, у крыс же линии MHS этот показатель практически не отличается от показателей группы нормотензивных животных.

Выявленные качественные отличия в межмикроэлементных взаимоотношениях свидетельствуют о модифицирующем влиянии генотипа на обмен микроэлементов и формирование гипертензивного статуса. Оценка системных соотношений микроэлементов у крыс обеих гипертензивных линий дала возможность оценить роль лимфатической системы в развитии и компенсации возникающих выраженных сдвигов в балансе микроэлементов у крыс, болеющих наследственной АГ.

Проводя сравнительный анализ между исследуемыми линиями, выявлены качественно отличные коррелятивные соотношения между микроэлементами и антиоксидантной активностью крови как в сравнении с нормотензивными животными, так и между собой. Сравнительный анализ функции сердца (поданным ЭКГ) у крыс линии НИСАГ и MHS в различные возрастные периоды показал, что процесс формирования гипертензивного состояния сопровождается: отклонением электрической оси сердца влево; учащением ритма сердца; нарушением внутрисердечной проводимости; развитием признаков относительной коронарной недостаточности. Впервые показано, что выявленные нарушения ЭКГ-параметров коррелируют с нарушениями обмена микроэлементов и антиоксидантного баланса, а также являются общими признаками для артериальной гипертонии независимо от линии животных. Динамика параметров обмена микроэлементов в онтогенезе у нормо- и гипертензивных крыс позволяет оценить этапы формирования адаптационного гомеостаза организма.

В то же время, вероятно, даже между генетически однородными гипертензивными линиями могут быть различия в механизмах формирования АГ. Это принципиально важно, поскольку предопределяет клинико-экспериментальный подход к использованию тех или иных животных как адекватной модели заболевания человека. В результате проведенного исследования получены данные, которые позволяют определить вклад онтогенетических изменений обмена эссенциальных микроэлементов в патогенез формирования артериальной гипертонии как одного из компонентов «метаболического синдрома». Эти результаты важны для понимания механизмов формирования ГБ человека, обусловленной воздействием эмоциогенных стресс-факторов среды. Роль подобных работ заключается не только в исследовании этиологии и патогенеза АГ, но и создает основу для разработки системы

мероприятий по профилактике стресс-чувствительной формы ГБ. Полученные результаты могут быть использованы в практической медицине при выборе терапевтической стратегии. Крысы линии НИСАГ могут служить адекватной моделью ГБ, на которой возможно проведение исследований новых гипотензивных лекарственных препаратов, поскольку они отражают признаки и симптомы, характерные для ГБ человека.

Литература

1. *Бакулин И.Г., Новоженов В.Г.*// Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.– 2006.– №5.– С. 116–118.

2. *Редина О.Е. и др.*// Клинич. и эксперимент. фармокол. и физиолог.– 2006.– Т.33, №5.– С. 456–464.

3. *Руммель А.Г.* // Бюллетень СО РАМН.–2005.– №3(117).– С. 148–150.

4. *Якобсон Г.С. и др.*// Бюллетень СО РАМН.– 2004.– №2(112).– С.164–165.

5. *Young JB.* // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.– 2000.– Vol. 279.– P. 1745–1752.

6. *Michel E. et al.* // Medicine.– 2005– №5.– P. 53–55

7. *Johnl Faul et al.* // Am. J. Respir. Crit. Care Med.– 2000.– Vol. 162, №6.– P. 2252–2258.

8. *Kronenberg G. et al* // Dev Neurosci.– 2007.– №29.– P. 124.

УДК 616-006; 618.19

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

С.Е.МАЛЫГИН, Е.Н. МАЛЫГИН, С.Б. ПЕТЕРСОН, А.И. БЕНЕВСКИЙ, Н.Ю. МОРГУНОВА, Э.Д. СМИРНОВА, А.Г. САИЯН, А.В. ГОСУДАРЕВА*

Современная концепция хирургического лечения РМЖ заключается в рациональном выборе между органосохраняющим лечением и радикальной мастэктомией.

Определение показаний к выбору типа хирургического вмешательства при раке молочной железы (РМЖ). Доминирующей целью хирургического лечения является достижение местного контроля над опухолью, т.е. удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Сохранение молочной железы (МЖ) в эстетически приемлемом виде при органосохраняющем лечении или реконструкция МЖ одномоментно с мастэктомией имеют также очень важное значение для качества жизни онкобольных. Принципы радикализма при выполнении хирургического вмешательства при РМЖ менялись. Американский хирург Холстед, который предложил операцию по удалению МЖ и лимфатического аппарата подмышечной области, полагал, что удаление грудных мышц и оставление раны открытой способствует повышению местного контроля и влияет на выживаемость. Сохранение большой грудной мышцы (модификация Пейти) [1] и малой (модификация Мадден) [2] не снижает радикальность операции, однако улучшает качество жизни больных. Существующая тенденция к сокращению объема оперативного вмешательства дала возможность женщинам сохранить свой статус в личной жизни и обществе без значительного риска вновь оказаться на операционном столе по поводу местного рецидива в оперированной уже МЖ.

Выбор между радикальной мастэктомией и органосохраняющей операцией идет с учетом факторов, среди которых значение имеет мнение пациентки, которая должна получить информацию о стадии и форме заболевания в максимально доступной форме для понимания и аргументированного выбора варианта лечения и выслушать мнение хирурга о выборе метода лечения. Критерием выбора между органосохраняющим лечением, которое включает в себя операцию и лучевую терапию, и радикальной мастэктомией является размер первичной опухоли.

Тактика выбора метода лечения в зависимости от символа Т. Выбор тактики хирургического лечения при T_{is} зависит от морфологической структуры и размера образования. При наличии протоковой карциномы in situ, влияние на объем оперативного вмешательства оказывают размеры образования. Принято считать, что если размеры ≤4 см и изменения носят моноцентричный характер, то возможно выполнение органосохраняющего лечения в объеме квадрантэктомии. При других обстоятельствах показана мастэктомия. Для определения необходимости лимфаденэктомии, надо исключить наличие инвазивного компонента опухоли, что может быть выполнено в результате морфологического исследования материала предварительной биопсии или интраоперационного материала. Метастазы в региональные лимфоузлы при протоковой карциноме in situ без инвазии и микроинвазии выявляются редко, но вопрос о подмышечной лимфаденэктомии при внутрипротоковом раке остается открытым.

При опухолях T_1 обычно не представляет сложности выполнить органосохраняющую операцию, за исключением случаев, когда опухоль располагается центрально или МЖ очень маленького размера. T_2 представляет собой группу опухолей с размером 2,0-4,9 см. Большое значение имеет размер опухоли МЖ и локализация. Лучшими кандидатами на органосохраняющее лечение являются женщины с опухолями <3 см со средним или большим размерами МЖ. При опухолях от 4 до 5 см, а также T_3 операцией выбора является радикальная мастэктомия, но при проведении предоперационного системного лечения, при условии сокращения объема опухоли минимум на 50% вопрос об органосохраняющем лечении может стать вновь актуальным. Больные местно-распространенным первично-неоперабельным РМЖ на 1-м этапе всегда получают индукционное системное лечение. Резорбция или уменьшение размера опухоли при опухолях T_4 является редким явлением, поэтому большинству выполняется радикальная мастэктомия в связи с высоким риском местного рецидива. Критерием радикальной операции является морфологическое исследование краев резекции, вне зависимости от объема вмешательства, подтверждающее отсутствие в краях опухолевого роста.

Абсолютные противопоказания к органосохраняющему лечению РМЖ: T_3–T_4 без предварительного лечения (высокий риск местного рецидива); мультицентричный рак (>2 опухолевых в более чем одном квадранте МЖ) (высокий риск местного рецидива); предшествовавшая лучевая терапия на область МЖ (например, лечение лимфогранулематоза) (противопоказания к лучевой терапии); системные заболевания соединительной ткани – склеродермия и системная красная волчанка (противопоказания к лучевой терапии); беременность (противопоказания к лучевой терапии); относительные противопоказания; центрально расположенные опухоли, требующие удаления сосково-ареолярного комплекса (неудовлетворительный эстетический результат); мультифокальность (более чем одно образование, расположенное в одном квадранте) (высокий риск местного рецидива); неблагоприятное соотношение размера опухоли и МЖ (высокий риск местного рецидива и неудовлетворительный эстетический результат). Окончательный выбор тактики хирургического лечения зависит от большого числа факторов.

Типы вмешательств при первично-операбельном РМЖ. Радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц (модифицированная радикальная мастэктомия). Радикальной мастэктомией называлась мастэктомия Холстеда, когда удалялись большая и малая грудные мышцы. Однако после того, как модификации Пейти и Маддена полностью вытеснили операцию Холстеда, термин «радикальная мастэктомия» стал синонимом термина «модифицированная радикальная мастэктомия». Основные цели радикальной мастэктомии сформулировал Мадден в 1965 году [3]: должны быть удалены: ткань МЖ, сосково-ареолярный комплекс, лимфатические узлы и клетчатка ипсилатеральной подмышечной области. Популярным доступом для выполнения этой операции является эллиптический, приводящий к образованию горизонтального рубца. По сравнению с вертикальным этот рубец более адекватен с точки зрения заживления и последующей реконструкции. При расположении опухоли высоко на границе верхних квадрантов рубец может быть ориентирован вертикально или в косом направлении в сторону подмышечной области, что оставляет зону декольте свободной от рубцов. Вопрос об объеме удаляемой кожи решается индивидуально в зависимости от размера опухоли, возможной связи с кожей (наличие кожных симптомов) и локализацией опухоли. Сформированные кожные лоскуты должны закрыть рану без натяжения, иначе могут сформироваться кожные некрозы и гипертрофические рубцы. Мобилизация кожных лоскутов производят чаще острым путем или при помощи электроножа. Для уменьшения кровопотери выполняется предварительная инфильтрация подкожной клетчатки физраствором с добавлением адреналина 1:400 000. Эта техника актуальна

* РГМУ, кафедра онкологии, РУДН, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии

при кожесохраняющей мастэктомии с реконструкцией через ограниченные доступы. Толщина клетчатки, оставляемой при мобилизации кожных лоскутов, должна обеспечивать их кровоснабжение с учетом натяжения при закрытии раны.

После завершения мобилизации кожных лоскутов ткань МЖ отсекается электроножом от поверхности большой грудной мышцы спереди и медиально, малой грудной мышцы латерально вверху и передней зубчатой мышцы латерально внизу. Вместе с тканью МЖ обычно удаляется поверхностные фасции указанных мышц, однако при отсутствии прилежания опухоли к фасции или других факторов, повышающих риск местного рецидива фасции большой грудной и передней зубчатой мышц может быть безопасно сохранена, что может быть полезным при формировании мышечно-фасциального кармана для силиконового имплантата в процессе реконструкции. Радикальная мастэктомия подразумевает аксиллярную лимфаденэктомию для уточнения стадии заболевания и удаления метастазов в аксиллярные лимфатические узлы. С учетом требований к стадированию РМЖ, нужна маркировка удаляемых лимфоузлов по уровням с I по III. Рациональнее всего удалять отдельно лимфоузлы II и III уровней и отправлять в лабораторию патоморфологии. Дискуссия о необходимости удаления лимфоузлов III уровня при клинически негативных аксиллярных лимфоузлах актуальна, особенно в связи с данными о технике и показаниях к биопсии «сторожевого» лимфоузла.

Органосохраняющие оперативные вмешательства. Выделяют два основных типа органосохраняющих оперативных вмешательств: лампэктомия – удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Дискуссия относительно безопасного расстояния от опухоли до края резекции не потеряла актуальности, но минимально это расстояние должно быть ≥10 мм. Необходимо при выполнении этого оперативного вмешательства проводить интроперационное патоморфологическое исследование краев резекции и измерение расстояния от краев резекции до опухолевого узла. Такие экономные резекции не предполагают удаления кожи над опухолью, за исключением случаев близкого расположения опухоли к коже или наличия рубца от предварительной биопсии. Для достижения эстетического результата рубец чаще не имеет радиального направления, а лимфаденэктомия выполняется через отдельный доступ в подмышечной области; квадрантэктомия – удаление квадранта МЖ с расстоянием от края резекции до опухоли 3 см с вышележащей кожей и нижележащей мышечной фасцией. Обычно направление рубца – радиальное, при локализации опухоли в верхне-наружном квадранте, лимфаденэктомия выполняется из того же доступа.

Таблица 1

Влияние лучевой терапии на снижение частоты возникновения местных рецидивов после органосохраняющих операций

Исследование	Кол-во больных	Макс. размер опухоли	Местные рецидивы (%)	
			операция	Операция+ЛТ
Milan	567	2,5	12	2
NSAPB	1262	4	35	10
Ontario	837	4	35	11
Sweden	381	2	18	2
Scottish	585	4	25	6
British	418	5	35	13

Определяющими при выборе типа операции являются размер опухоли, ее локализация и размер МЖ. Ограничения органосохраняющего лечения в связи с ожидаемым эстетическим результатом могут быть сокращены методом пластической хирургии. Это комбинация лампэктомии или квадрантэктомии с методами мастопексии или редукционной пластики, которые включают одномоментную коррекцию контралатеральной МЖ. Популярна комбинация радикальной резекции с коррекцией дефекта перемещенным торакодорзальным лоскутом. Этот подход получил название онкопластической хирургии МЖ. Данные клиник, практикующих этот подход, не отмечают роста частоты рецидивов в сравнении со стандартными органосохраняющими операциями. Выживаемость такого лечения, включающего экономную резекцию (лампэктомию или квадрантэктомию) с лучевой терапией составила 62–79%, а радикальной мастэктомии – 60–82%. В обе группы входили больные I-II стадией РМЖ с опухолями <5 см. Объем оперативного вмешательства не оказывал влияния на общую выживаемость, но частота местных рецидивов была больше в группе органосохраняющего лечения. Облучение МЖ после органосохраняющей операции является средством достижения местного контроля над опухолью и не позволяют сомневаться в целесообразности его назначения (табл.1) [4].

Техника выполнения подмышечной лифаденэктомии. При радикальной мастэктомии в модификации Пейти, сухожилие малой грудной мышцы пересекается в области ее начала в области processus coracoideus, с защитой нейроваскулярных структур подмышечной области. После пересечения сухожилия обнажается подмышечная вена и медиально освобождается от реберно-подключичной связки (связка Холстеда) для удаления лимфатических узлов и клетчатки спереди и ниже нее. Диссекция выше вены опасна, не дает преимуществ в радикальности. Опасность связана с вероятностью повреждения нервно-сосудистого пучка. Малая грудная мышца затем отделяется в месте прикрепления к ребрам и удаляется одним блоком с подмышечными лимфатическими узлами и клетчаткой. Медиальный грудной нерв и грудная ветвь торакоакромиальных артерии и вены сохраняются. Горизонтально идущие ветви n. Intercostobrachialis могут быть пересечены для облегчения полной лимфодиссекции, но пересечение этих нервов приводит к потере чувствительности медиальной и задней поверхностей плеча. В работе [4] провели проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее потерю чувствительности в области плеча и ее функциональную активность через 3, 6 и 12 месяцев после операции среди лиц, у половины которых этот нерв был сохранен, а у другой – пересечен во время лимфаденэктомии. Результаты показали отсутствие статистически значимой разницы между показателями обеих групп, что говорит об отсутствии необходимости технического усложнения данной операции. N. thoracicus longus лежит под n. intercostobrachialis и прилежит к фасции передней зубчатой мышцы и может быть быть найден в медиальной части подлопаточной ямки. Этот нерв обеспечивает моторную иннервацию передней зубчатой мышцы и должен быть сохранен. Повреждение этого нерва ведет к развитию т.н. «крыловидной лопатки» и спаду функциональной активности плеча. При выделении n. thoracicus longus диссекция продолжается латерально с перевязкой и пересечением сосудов малого калибра в этой области. Торакодорзальный нерв пересекает заднее подмышечное пространство ниже подмышечных сосудов, проходя медиально вместе с подлопаточными сосудами, и далее идет кпереди от них. Этот нерв обеспечивает моторную иннервацию широчайшей мышцы спины, поэтому должен сохраняться. Диссекция завершена, когда обнажается медиальная часть широчайшей мышцы спины и мобилизованные лимфатические узлы с клетчаткой отсекаются от передней зубчатой мышцы над n. thoracicus longus. Препарат затем ориентируется и маркируется по уровням удаленных лимфатических узлов от I до III, при этом удаленная малая грудная мышца в препарате является маркером II уровня.

При радикальной мастэктомии Маддена малая грудная мышца очищается медиально и латерально и затем при помощи ретрактора отводится кпереди и медиально для обнажения лимфоузлов центральной группы II уровня. Диссекция начинается от медиальной границы малой грудной мышцы с сохранением латерального грудного нерва. Завершение операции идентично вмешательству в модификации Пейти. После удаления препарата выполняется гемостаз в области кожных лоскутов, грудной стенки и подмышечной области, устанавливается дренаж через контрапертуру. У пожилых тучных пациенток надо использовать два дренажа в латеральной области нижнего кожного лоскута, который дренирует латеральные области в проекции грудной стенки и подмышечную впадину. Другой располагается в медиальной части нижнего кожного лоскута и дренирует центральные и медиальные области раны в проекции грудной стенки. Техника подмышечной лимфаденэктомии при органосохраняющей операции не отличается от описанной выше за исключением вариантов, когда удаление опухоли и лимфодиссекция выполняются через отдельные разрезы. Выполняется поперечный разрез кожи подмышечной области длиной 5-7 см, кожные лоскуты мобилизуются на ~5 см в каждом направлении, и выполняется лимфаденэктомия с удалением лимфоузлов I-II уровней. Для облегчения визуализации аксиллярной области через доступ, надо использовать ретрактор с насадкой для освещения операционного поля.

Оценка стадии опухолевого процесса. Подмышечная лимфаденэктомия (ПЛЭ) является наиболее достоверным диагностическим мероприятием для оценки состояния лимфоузлов, обеспечивая информацию о наличии или отсутствии их метастатического поражения. Клиническая оценка по методу пальпации

и УЗИ, ориентирующаяся на рост размера узлов, не позволяет достоверно подтвердить факт вовлечения подмышечных лимфоузлов в опухолевый процесс. У 30% больных первичным РМЖ с пальпируемыми лимфоузлами ПЛЭ выявляет отсутствие метастазов, и также ~30% с клинически негативными лимфатическими узлами демонстрируют их метастатическое поражение [5]. Чаще поражение метастазами подмышечных лимфоузлов является последовательным процессом. Сначала поражаются лимфоузлы I уровня, затем II и III.Опубликовали данные исследования [6], которое включало 539 больных с клинически позитивными подмышечными лимфоузлами. Всем больным была выполнена тотальная подмышечная лимфаденэктомия (I-III уровней). I уровень был поражен у 58%, I и II – у 22%, вовлечение в опухолевый процесс лимфоузлов всех трех уровней было отмечено у 16% больных. Пропущенные метастазы (метастазы в лимфоузлы III уровня при отсутствии поражения I и II уровня) встретились только у 4% больных. ПЛЭ I-II уровней может отразить реальную картину состояния лимфоузлов в 96% случаев. Удаление лимфоузлов III уровня мало увеличивает эффективность ПЛЭ, особенно у лиц с негативными лимфоузлами, зато повышает риск развития лимфатического отека верхней конечности. Полноценность патоморфологического исследования зависит от числа удаленных и обследованных лимфоузлов. По классификации ВОЗ, должно быть удалено и исследовано 6 лимфоузлов. При этом ≥10 узлов могут быть удалены при полной лимфодиссекции и лимфаденэктомии I-II уровня, рекомендованной при радикальном лечении рака I-II стадии с негативными подмышечными лимфоузлами [7].

В связи с сокращением объема радикальных вмешательств при первичном РМЖ, интересно диагностически снижение интенсивности подмышечной лимфаденэктомии. Шведские ученые сравнивали эффективность удаления 5 лимфоузлов и лимфодиссекции I-II уровней у 415 больных РМЖ ($T_{0-3}N_{0-1}M_0$) [8]. Всем выполнена биопсия 5 лимфоузлов и далее выполнялась диссекция I-II уровней. Чувствительность биопсии 5 лимфоузлов оказалась 97,3%, причем чувствительность была высокой в группе пальпируемых опухолей и среди лиц, у которых опухоль обнаружена в результате маммографии. Удаление 5 лимфоузлов у лиц с первично операбельным раком – альтернатива лимфодиссекции и биопсии сторожевого лимфоузла.

Роль микрометастазирования в подмышечные лимфоузлы. Проблема микрометастазов (МС) возникла в середине 80-х годов, когда иммуногистохимические методы (ИГХ) стали широко применяться в работе патоморфологов. Они позволили обнаруживать метастазы в подмышечных лимфоузлах, а стандартное исследование с гематоксилин-эозином не выявляло метастатического поражения. Спектр метастатического поражения лимфоузлов варьировал от полного замещения лимфоткани в лимфоузле до наличия микроскопических фокусов опухолевых клеток в субкапсулярных синусах. Общепринято называть МС фокусы опухолевых клеток в лимфоузле, размеры которых ≤2 мм в наибольшем измерении. Представление о клиническом значении МС изменялось на протяжении последних лет. Первые исследования не показали влияния МС на выживаемость, но исследования с более длительным периодом наблюдения изменили точку зрения на этот вопрос [9]. Основными способами определения МС являются использование более тонких срезов с окрашиванием гематоксилин-эозином, а ИГХ- и молекулярные методы, такие как антитела к цитокератинам и обратная реакция цепи транскриптазы полимеразы к цитокератинам РНК. Отметим отсутствие стандартного метода определения МС. факт наличия МС в виде опухолевых депозитов или единичных опухолевых клеток в лимфоузлах, выявленных ИГХ у больных РМЖ с отсутствием метастазов в лимфоузлах, по данным стандартного морфологического исследования, выводит этих больных из категории более благоприятного прогноза по сравнению с больными с «истинно» негативными лимфоузлами. Эту гипотезу подтверждает ряд исследований, направленных на изучение влияния МС на показатели выживаемости [10]. Эти же исследования показали достаточно высокую частоту выявляемости МС у лиц с морфологически негативными лимфоузлами от 12 до 29% [11]. Японское исследование, включавшее 148 больных с негативными лимфоузлами, выявило наличие МС у 14,2%. При оценке 7-летней выживаемости, было показано, что различия показателей выживаемости снижены у лиц, в лимфоузлах которых определялись МС. Безрецидивная выживаемость в группе МС в составила 71%, общая выживаемость – 76%, а как в группе без МС выживаемость составила соответственно 93% и 96% [12]. Надо ввести в современную практику ИГХ-исследования подмышечных лимфоузлов у лиц с «негативными» лимфоузлами, но требуется стандартизация методики определения МС, выяснение разницы прогностического значения единичных опухолевых клеток и кластеров.

Факторы, оказывающие влияние на метастазирование. Увеличение размера опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии [7, 13]. Размер опухолевого узла влияет на вероятность вовлечения подмышечных лимфоузлов в опухолевый процесс [14].

Таблица 2

Влияние размера опухоли на частоту поражения подмышечных лимфатических узлов при РМЖ

Размер опухоли (см)	Частота поражения подмышечных л/у (%)
<1 см	< 20-30
1-2	27-39
2-3	29-57

При опухолях ≥5 см вероятность метастазирования в лимфоузлы подмышечной области составляет 55–60%. Данные о риске метастазирования в подмышечные лимфоузлы противоречивы при размере опухолевого узла <0.5 см (T1a). Увеличение размера опухолевого узла инвазивного рака ведет к риску метастазирования в подмышечные лимфоузлы на 3-28% при опухолях T1 [7], что не позволяет отказаться от подмышечной лимфаденэктомии при инвазивном раке на основании данных о размере первичной опухоли. Частота поражения подмышечных лимфоузлов при протоковом раке in situ без инвазии составляет 0-1% [15], что показывает отсутствие необходимости подмышечной лимфодиссекции. Однако работа [16], которая заключалась в выполнении биопсии «сторожевого» лимфоузла с ИГХ-исследованием на предмет содержания МС у больных протоковым раком in situ (DCIS) с высоким риском (76 больных) и микроинвазией (31 больная) поставила под сомнение достоверность этого утверждения. В группу протокового рака in situ с высоким риском входили больные хотя бы с одним из признаков: пальпируемое образование, маммографически определяемая опухоль, гистологически подозрительное на предмет микроинвазии, но не подтвержденное окончательно, мультицентрические формы, по данным гистологии, высокий или низкий ядерный индекс с некрозом (comedo). «Сторожевой» лимфоузел оказался позитивным у 9 больных (12%) DCIS с высоким риском и у 3 (10%) с микроинвазией. При этом в основном это были МС, выявляемые только при ИГХ-исследовании. У 1 больной МС выявлены в «несторожевом» лимфоузле в группе микроинвазии. Больные DCIS с высоким риском или микроинвазией должны подвергаться биопсии «сторожевого» лимфоузла. Низкий риск метастазирования имеют больные тубулярным раком с размером опухоли <1 см [17].

В группе больных РМЖ T1N0M0 кроме размера первичного опухолевого узла только степень дифференцировки коррелировала с вероятностью вовлечения подмышечных лимфоузлов, но эта корреляция не была статистически значима. Возраст, локализация опухоли, рецепторный статус и гистологический тип инвазивного рака (протоковый или дольковый) не оказывали явного значения на инвазию лимфатических узлов. Статус лимфоузлов определяют лимфоваскулярная инвазия, ангиогенез в опухоли, ядерный индекс и факт пальпируемости опухоли. Молекулярно-биологические маркеры находятся в стадии изучения.

Биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ). БСЛУ скоро может заменить аксиллярную лимфаденэктомию. Противники использования этой методики отмечают, что аксиллярная лимфодиссекция обеспечивает лучший местный контроль над опухолью, который включает удаление метастазов в аксиллярные лимфоузлы. Концепция сторожевого лимфоузла опубликована в 1977 году, когда Cabanas описал поиск первого лимфатического узла, через который осуществлялся лимфодренаж при раке полового члена. В 1993 году Krag с коллегами впервые описал биопсию сторожевого узла при РМЖ с использованием радиоизотопа [17]. Эти данные были дополнены исследованием [20], где применили технику использования синего красителя при РМЖ. Радиоизотопная техника определила сторожевой лимфоузел у 82% из 22 лиц с точностью 100%. Метод прокрашивания идентифицировал сторожевой узел у 65% из 173 больных с точностью 96%. БСЛУ заменяет подмышечную лимфаденэктомию.

Идентификация сторожевого лимфатического узла зависит от качества морфологического исследования. Выполнение серийных срезов, использование иммуногистохимических реакций с использованием антител к цитокератинам, а также применение молекулярных методов (обратная реакция цепи транскриптазы/полимеразы) – наиболее эффективные методы определения микрометастазов [21]. Противопоказаниями к БСЛУ являются клинически позитивные лимфатические подмышечные узлы и расположение опухоли в хвостовом отделе МЖ. При невозможности обнаружения сторожевого лимфоузла или если он содержит опухолевые клетки должна быть выполнена лучевая терапия. По данным NSABP B-27, БСЛУ может быть успешно проведена после неоадъювантной химиотерапии [22]. Биопсия сторожевого лимфоузла при раке не является стандартом лечения РМЖ с клинически негативными лимфоузлами, и должна выполняться при соблюдении требований к условиям ее проведения.

Позитронно-эмиссионная томография в обнаружении метастазов в подмышечные лимфоузлы. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является неинвазивным методом исследования, которое включает инъекцию позитронно-эмиссионного радиофармпрепарата *2-деокси-(Ф-18)флуоро-Д-глюкозы* (ФДГ), являющегося аналогом глюкозы с 2-часовым периодом полураспада. При распаде Ф-18 происходит высвобождение позитронов, которые перемещаются на несколько миллиметров в мягких тканях и соединяются с электронами. В результате реакции аннигиляции позитронов и электронов выделяются гамма- фотоны в противоположном направлении друг от друга и могут быть определены в циркулярном поле детекторов ПЭТ после того, как они покидают тело пациента. Причина использования этого радиофармпрепарата в онкологии заключается в том, что большинство злокачественных опухолей обладают усиленным метаболизмом глюкозы, который может быть отражен в увеличении потребления ФДГ. Так как опухолевая клетка не может метаболизировать ФДГ, как обычную глюкозу, то, захватывая этот препарат, клетка становится «меченой». На экранах ПЭТ сканера участки ткани, содержащие опухолевые клетки выглядят, как «горячие» очаги с усиленной активностью. Анализ изменений, полученных в результате ПЭТ-сканирования является качественным, однако возможен и полуколичественный анализ с использованием «стандартизованного значения потребления» (СЗП). При использовании этого метода присваивается численное значение интенсивности потребления ФДГ в нужной области тела пациента, где располагается новообразование. Значение СЗП состоит в отношении концентрации активности в объеме ткани к объему введенной дозы и весу пациента. Обычно показатель СЗП в злокачественных опухолях колеблется от 2.5 до 15 [23].

Принципиальное отличие ПЭТ от маммографии, УЗИ, КТ, и МРТ, позволяющих получить детальную информацию об анатомии МЖ, заключается в полученим информации о метаболизме. Изменение метаболизма ткани позволяет определять наличие злокачественного процесса на ранних этапах, вести дифференциальную диагностику между рубцовыми изменениями, зло- и доброкачественными новообразованиями, оценить патоморфоз опухоли и наличие метастазов в неувеличенных лимфоузлах.

Чувствительность метода ФДГ-ПЭТ как детектора поражения подмышечных лимфаоузлов при РМЖ составила >90%, а специфичность – 69%-89% [23]. Мета-анализ исследований, включавших 203 больных с подтвержденным РМЖ, непальпируемыми подмышечными узлами и отсутствием отдаленных метастазов выявил чувствительность метода, составившую 40–93%, что объясняется ограниченными возможностями ПЭТ в определении МС и невыраженной инфильтрации в лимфоузлах. Специфичность составила 87–100%. Экспертная комиссия признала частоту ложно-негативных ответов высокой (19%) в связи с высокой вероятностью ухудшения показателей выживаемости в группах пациентов, которым стадирование может быть проведено с использованием ПЭТ. При РМЖ эта методика не способна улучшить ситуацию прогнозирования поражения лимфоузлов.

Существует тенденция к уменьшению объема вмешательства за счет выявления более ранних стадий заболевания, за счет оценки понятия радикальности, которое должно определяться морфологическими критериями. Развивающееся наиболее бурными темпами системное лечение РМЖ неспособно без хирургического лечения решить проблему исцеления РМЖ. Будущее хирургического лечения РМЖ заключается в выборе метода лимфаденэктомии, который основан на достоверной предоперационной диагностике состояния аксиллярных лимфоузлов. Совершенствование и внедрение методов реконструктивно-пластической хирургии в структуру хирургических вмешательств при РМЖ позволит избежать калечащего эффекта радикального лечения.

Литература

1.*Patey DH, Dyson WH.* // Br J Cancer 1948; 2(3): 7-13

2.*Madden JL.* // Surg Gynecol Obstet. 1965 ;121(60)1221-30

3.*Abeloff M et al.* Clinical Oncology. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2004:2369-2470.

4.*Salmon RJ et al.*// Eur J Surg Oncol; 24(3):158-61 1998 UI: 9630850

5.*Sacks NPM, Baum M* // Lancet 342:1402-1408, 1993

6.*Veronesi U. et al:* // Cancer 59:682-687, 1987

7.*Morrow M:* // Semin Surg Oncol 12:321-327, 1996

8.*Ahlgren L. et al.* // Cancer 28, 2: 97-102

9.*Steinhoff MM*. // J 1999 Sep;5(5):325-329

10.*Gray RJ, Cox CE* // Breast J 2001 Sep-Oct;7(5):303-7

11.*Viale G. et al.* Cancer 2001 Sep 15;92(6):1378-84

12.*Umekita Y*. // J Cancer Res 2002 Jun;93(6):695-8

13.*Fein DA et al.* // J Surg Oncol 1997; 65(1):34-9

14.*Rosen PP. et al.* // J Clin Oncol 199311: 2090-2100

15.*Silverstein MJ et al*: // Surgery, Gynecology and Obstetrics 172:211-214, 1991

16.*Klauber-DeMore N et al.* // Ann Surg Oncol 7(9):636-642, 1999

17.*Cabanas RM:* // Cancer 39:456-466, 1977

18.*Morton DL. et al:* // Arch Surg 127:392-399, 1992

19.*Krag D N et al.* // Surg Oncol 1993; 2(6): 335–339

20.*Giuliano A E et al.* // Ann Surg 1994; 220(3): 391–398

21.*Allweis TM et al*.// Breast J 2003; 12(3):163-71

22.*Miller A et al.* // Ann Surg Oncol 2002 9:248-255

23.*Mankoff DA, Eubank WB.* // J Mammary Glannd Biol Neoplasia. 11(2):125-36

THE MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF COMEDOCARCINOMA

S.E. MALYGIN, E.N. MALYGIN, S.B. PETERSON, A.I. BENEVSKII, N.YU.MORGUNOVA, E.D. SMIRNOVA, A.G. SAUYAN, A.V. GOSUDAREVA

Summary

The authors suppose thet the surgical treatment of comedocarcinoma in the future is concluded in the search method of lymphoadenostomy based on correct preoperative diagnostics of state of axillar lymphatic nodes.

Key words: comedocarcinoma, axillar lymphatic nodes

УДК 616-001

МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ НАДЕЖНОСТИ ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ.

О.Л.ЗОРОХОВИЧ, Г.М.КАВАЛЕРСКИЙ, Б.М.КЛИМЕНКО, М.А.ОРЛЮК, С.А.ТИМОХИН*

Большое внимание материаловедов, конструкторов, технологов и травматологов привлекают к себе коррозионностойкие аустенитные хромазотистые безникелевые стали (типа Х21А12024 с содержанием 21% Cr, 1,2%…1,3 % N), которые обладают в 2-3 раза большей прочностью по сравнению с широко применяемыми в медицине аустенитными хромоникелевыми сталями (12Х18Н10Т). Разработка и создание новых видов имплантатов, исследование их свойств представляют большую сложность и требуют совместного решения целого ряда задач, зачастую не связанных друг с другом. Это определяется, прежде всего, свойствами самого живого организма, где силовые элементы – костные структуры отличаются существенной анизотропностью свойств – пределы прочности и модули упругости у них различаются по трем взаимно-перпендикулярным направлениям, в отличие от изотропного металла, где они одинаковы для любых направлений. К имплантатам предъявляются иногда прямо противоположные требования: остеосинтез сломанных костей с одной стороны должен быть стабильным, а с другой – допускать

* ММА им. И.М.Сеченова, 119992 г. Москва, ул.Трубецкая д. 8 стр.е 2

микродеформации в зоне перелома, стимулирующие остеогенез. В литературе встречаются взаимоисключающие требования к жесткости фиксации – от утверждения, что необходима, возможно, большая жесткость, до указания, что эта жесткость должна соответствовать меньшей, чем у металла, жесткости костной ткани для демпфирования нагрузок. Пониженную жесткость очень трудно совместить с высокой прочностью, и это требует специальных конструктивных решений [1].

На первом месте стоит требование по обеспечению надежности остеосинтеза, т.е. полному исключению возможности разрушения имплантата за все время реабилитации пациента, а иногда и на очень длительный срок – более десятка лет (например, для искусственных суставов). Проблемы повышения надежности остеосинтеза костей голени требуют комплексного решения на всех стадиях до- и послеоперационного ведения больных и самой операции. Они особенно обострились в связи с использованием новой стратегии реабилитационного периода – ранней активизации больных после операции, что позволяет избежать многих, так называемых «болезней перелома» – контрактур суставов, атрофии мышц и т.п. Согласно исследованию [1], микродеформации и микроподвижность в зоне перелома, возникающие при ранней активизации и дозированной нагрузке, оказывают стимулирующее действие на остеогенез и способствуют ускоренному и качественному заживлению перелома.

При ранней активизации пациентов, когда еще не сформировалась надежная костная мозоль, участились случаи, как потери стабильности остеосинтеза, так и разрушения имплантатов – излом пластин, срезание шурупов, что почти всегда вызывает необходимость повторной операции. Это требует новых конструктивных и материаловедческих решений для повышения надежности имплантатов. Сохранение прочности остеосинтеза – основное назначение имплантата. К сожалению, широко распространенная у нас в стране и за рубежом коррозионностойкая аустенитная хромоникельмолибденовая сталь (у нас 12Х18Н10Т), из которой изготавливается до 90% всех имплантатов, имеет низкий предел текучести (≈240 н/м2) и недостаточную биоинертность, что ведет к часто наблюдающемуся металлозу тканей и межкристаллитной коррозии металла имплантата при длительном нахождении его в организме (год и более). Так как увеличение прочности накостных пластин за счет увеличения их толщины нежелательно, в работе предложен новый материал для имплантатов – высокоазотистая аустенитная сталь, и рассмотрены ее характеристики применительно к имплантатам для остеосинтеза. Эта сталь, в которой основным упрочняющим элементом служит азот, разработана в нашей стране в ИМЕТ РАН под руководством академика О.А.Банных, и на нее получено разрешение ГУН ВНИИИТ МЗ РФ № 6612-04 от 09.12.2004 г. для использования в клинической практике для погружных имплантатов.

Эта сталь несколько дороже стали 12Х18Н10Т и, сохраняя ее аустенитную коррозионностойкую структуру, имеет более высокий предел прочности и текучести. По прочностным характеристикам с ней сравним лишь высокопрочный и более дорогой титановый сплав ВТ6. Эта сталь имеет повышенное сопротивление межкристаллитной коррозии, высокое сопротивление износу при трении сопряженных элементов (шуруп-пластина), откуда начинается межкристаллитная коррозия металла.

Изучены прочностные характеристики высокоазотистой стали в сравнении со сталью 12Х18Н10Т применительно к имплантатам – пластинам для накостного остеосинтеза большеберцовой кости. При реабилитации и ранней активизации больных при еще не сформировавшейся костной мозоли основная нагрузка на восприятие усилий в конструкции остеосинтеза падает на пластину. Пластина подвергается продольным и изгибающим усилиям знакопеременного характера, которые по [2] могут 10-кратно превышать вес больного при скорости ходьбы уже в 1 м/с, поэтому бывают случаи усталостного разрушения пластин.

Проведены сравнительные испытания пластин из стали 12Х18Н10Т и высокоазотистой стали Х21А120 на усталостную прочность на универсальной резонансной машине УРМ-2000 с нагрузочной способностью до 2000 кг. Для получения сравнимых результатов испытывались пластины толщиной 4 мм из стали 12Х18Н10Т и 2,5 мм из стали А21Х120. Статистическая обработка результатов эксперимента с использованием критерия Стьюдента показала превышение усталостной прочности пластины из высокоазотистой стали даже при пропорционально уменьшенной толщине пластины. При нагрузке, составляющей 80% от предела текучести, пластины из стали 12Х18Н10Т выдержали 1555±447 циклов (10% доверительный интервал), а из стали Х21А120 - 1908±298 циклов. Более высокий показатель для стали Х21А120 связан с тем, что принято низшее превышение предела текучести этой стали – 2,5 раза, реально оно может достигать трех раз.

Для создания однотипных условий при испытаниях использовались имитаторы кости – металлические цилиндры с диаметром, обеспечивающим смещение пластины от оси большеберцовой кости ~17 мм. Цилиндры соединялись накостной пластиной шпильками с диастазом между ними 1 мм, концы образца закреплялись в захватах машины. Разрушение пластин происходило в области диастаза – там, где продольное нагружение материала суммируется с изгибным от смещения пластины от оси кости.

Проведенные испытания показали, что применение высокоазотистой стали позволяет без потери прочности уменьшить толщину накостной пластины до 2,5 мм, при использовании стандартной толщины 4 мм можно на порядок и более увеличить стойкость пластины к усталостному разрушению. Вторым типичным случаем разрушения конструкции накостного остеосинтеза является разрушение шурупов от срезающих нагрузок в месте прилегания пластины к кортикальному слою кости. Обычно срезаются крайние шурупы, на которые может приходиться до 80% нагрузки, передаваемой с отломка на пластину [3]. Шуруп находится под действием пары сил со стороны кортикального слоя и пластины. Особенно опасной является последняя, т.к. острый край отверстия вызывает появление в шурупе пика циклических срезающих напряжений, а предел прочности на срез $\tau_{ср}$ на ~40% меньше предела прочности на растяжение-сжатие.

В работе [3] предложен метод уменьшения амплитуды этого пика. Суть его состоит в выполнении галтели (скругления) острой кромки отверстия. Т.к. создание конической фаски под углом 45° не устраняет пика напряжений, добавляя за счет появления плеча между парой сил дополнительные изгибные напряжения, нужно скругление минимально допустимого (для уменьшения того же плеча) радиуса. При его наличии срезающая сила распределяется на большую площадь, зависящую от усилия, и пиковое напряжение среза уменьшается. Приведено решение задачи по определению оптимального радиуса закругления галтели. Величины действующих в месте контакта пластины и шурупа напряжений вычислены для разных радиусов закругления методом конечных элементов (МКЭ), который является фактически мировым стандартом для прочностных и других видов расчета конструкций. Метод учитывает все своеобразие задач по расчету и особенности используемых материалов, например, анизотропность костной ткани. Для расчета использовались широко распространенная версия МКЭ – MSC/N4W, специально ориентированная для использования на персональных компьютерах.

Результаты расчета показали, что, выполнив радиус галтели величиной всего 0,3 мм, можно снизить пик напряжения среза в шурупе до 2,5 раз. На наш взгляд очень важно также удлинить ненарезанную часть крайнего шурупа на толщину прилегающего к пластине кортикального слоя, чтобы исключить разрушение шурупа в месте резкого перехода от ненарезанной части шурупа к нарезанной, тоже встречающееся в клинической практике. На конструкцию пластины получен патент на изобретение [4].

Вторым способом защиты крайних шурупов от разрушения является использование вставок из биоинертного материала с низким модулем упругости, располагаемых между шурупом и кортикальным слоем кости. Вставки размещают напротив крайних отверстий накостных пластин. Достаточная толщина стенки вставки из полиамида-12, широко применяемого в эндопротезировании, составляет всего 0,5…0,6 мм. Деформация вставки позволяет перераспределить повышенные усилия с внешних шурупов на внутренние, добиваясь равномерности распределения этих усилий. На этот способ также получен патент на изобретение [5].

Применение для накостного остеосинтеза пластины из высокоазотистой стали с незначительными доработками конструкции пластины и шурупа позволило исключить разрушение конструкции остеосинтеза при диафизарных переломах большеберцовой кости, что особенно важно при ранней активизации больных.

Литература

1. *Мюллер М.Ф.* Руководство по внутреннему остеосинтезу.– М.: Медицина, 1996.

2. *Адамович И.С. и др.* Проблемы прочности в биомеханике.– М.: Высш. шк., 1988.–С. 311.

3. *Зорохович О.Л. и др.* // Применение пластин с демпфирующими вставками и галтелями для остеосинтеза при переломах большеберцовой кости. Материалы XI Международного симпозиума «Динамические и технологические проблемы механики конструкций и сплошных сред» .– 2005 .– Т.1,-С. 172-173.

4. *Пат. 2306898 РФ.* Устройство для накостного остеосинтеза / Зорохович О.Л., Кавалерский Г.М., Орлюк М.А. Тимохин А.С. // Бюллетень № 27.– 2007.

5. *Пат. 2210335 РФ.* Устройство для накостного остеосинтеза /Зорохович О.Л., Клименко Б.М., Либерзон Р.Е., Тимохин А.*С.* // Бюллетень № 23.– 2003.

УДК 617.51-07-097

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ИЗУЧАЕМОГО КАТАМНЕЗА

С.П. АВРАМЕНКО, И.А. ГРИБАЧЕВА, А.П. ДЕРГИЛЕВ, А.С. МАЛИКОВ, Н.М. МЕЛЬНИК, Д.Ф МУЛЯРОВ, И.Н. НОВИКОВА, Е.Ю. РАДОУЦКАЯ, О.М.СМИРНОВА, В.В. ФОНИН, Е.А. ШТЕЛЛЕ*

Проблема отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ), в частности, такие вопросы, как прогнозирование течения процесса, адекватная клинико-патофизиологическая и экспертная оценка и, особенно, вторичная профилактика осложнений имеют важное социально-экономическое и общемедицинское значение.

Многие вопросы этой проблемы изучены мало, некоторые из них остаются дискуссионными. Патологические процессы, возникающие при механических травмах, большинством исследователей рассматривались изолированно. С момента воздействия механической травмы появляется и непрерывно нарастает восходящий к структурным элементам головного мозга (ретикулярная формация, таламус, кора больших полушарий) мощный болевой поток, вызванный повреждением нервных элементов органов и тканей. Все это мобилизует и изменяет функции сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма [10].

Цель исследования – выявление особенностей иммунологических в различные сроки отдаленного периода ЗЧМТ с учетом степени тяжести полученной травмы для прогнозирования течения и исходов патологического процесса и создания индивидуальных реабилитационных программ.

Предметом изучения явились две группы больных. Первая из них состояла из 156 человек в возрасте 42,3±3,27 в отдаленном периоде ЗЧМТ различной степени тяжести с катамнезом до трех лет. На момент получения травмы средний возраст пациентов в этой группе составил 39,8±4,46. Среди обследованных было 106 (67,9%) мужчин и 50 (32,1%) женщин, что объяснялось большей подверженности травматизму, преимущественно производственному и транспортному, лиц мужского пола. Следующей категорией больных явилась группа больных из 94 человек в возрасте 50,6±3,91 лет в отдаленном периоде ЗЧМТ различной степени тяжести с катамнезом >10 лет. Среди обследованных – 52 (55,3%) мужчины. Для оценки клинических и иммунологических параметров была обследована контрольная группа, состоящая из 58 человек. Критерии включения в группу здоровых: отсутствие субъективных жалоб и объективной неврологической симптоматики, изменений магистральных церебральных сосудов по данным УЗИ. Необходимым условием считалось отсутствие в анамнезе ЧМТ. Курение не являлось критерием исключения.

Иммунологическое исследование проводилось путем определения моноклональных антител (мАТ) к CD3, CD4, CD8 и CD20 антигенам в прямой или непрямой реакции иммунной флюоресценции с учетом результатов на проточном цитофотометре или на люминесцентном микроскопе. Для определения Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, использовались диагностикумы, которые представляют собой фиксированный латекс, покрытый моноклональными антителами против CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD16+ (NK-клетки). Кроме того, расчитывался иммуннореактивный индекс как соотношение процентного содержания Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4/CD8). Для определения В-лимфоцитов использовались эритроциты, покрытые антителами к CD20 антигену, специфичному для В-клеток [9].

Методика определения концентрации интерлейкинов 1-β и 4 в сыворотке крови. Определение содержания цитокинов (интерлейкина-1β и 4) в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов Pro-Con («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Измерения проводили с помощью вертикального спектрофотометра «Multiscan MCC 340». Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости выражали в пкг/мл.

Тяжесть, длительность и исход болезни определяется первичным взаимодействием причинного фактора и организма. Энергия аутохтомного процесса может быть непропорционально большой по сравнению с энергией триггерного эффекта его первопричины. Это зависит от реактивности организма и степени его устойчивости по отношению к повреждающему фактору. Механизмы реактивности лишь относительно целесообразны и обладают потенциальной патогенностью. Поэтому адаптивное реагирование живых систем не всегда ведет к благоприятным последствиям для организма. Рассогласование между реальной ситуацией и той адаптивной программой, которую организм включает в ответ на эту ситуацию, приводит к развитию болезни.

При травматическом повреждении нервной ткани степень выраженности клинических проявлений и направленность адаптивных реакций зависят от характера и силы повреждающего агента, а также реактивности и резистентности организма. Реактивность во многом определяется состоянием иммунной системы и ее ответной реакцией на то или иное повреждение тканей. При ЗЧМТ происходит повреждение нервной ткани, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и в системный кровоток поступают внутриклеточные антигены, что стимулирует иммунокомпетентные клетки с последующим развертыванием иммунологических реакций. Степень выраженности иммунного ответа зависит от количества и свойств поступающих антигенов и реактивности иммунокомпетентных клеток. В раннем восстановительном периоде шло снижение количества этой клеточной популяции прямо пропорционально тяжести ЧМТ: чем тяжелее травма, тем выраженнее было снижение числа CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови (табл. 1).

Таблица 1

Содержание CD3+Т-лимфоцитов в крови у больных с ЗЧМТ (%)

Степень тяжести	Восстановительный период до 3-х лет (M ± m)	Восстановительный период >10 лет (M ± m)
Доноры	67,15±5,87	
Легкая	54,72±4,74*	63,44±5,02
Средняя	42,53±3,89*	58,81±6,72″
Тяжелая	31,08±3,14*	84,24±6,58*″

Примечание: * - обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, ″- обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения, здесь и далее

Любая травма является стрессом для организма, что мобилизует стресс-реализующие системы с выбросом в кровь глюкокортикоидов. Большинство авторов обнаружили у больных травматической болезнью продолжительную активацию коры надпочечников, причем по мере нарастания тяжести травмы и шока концентрация глюкокортикоидов в плазме крови также нарастала [8], было также показано увеличение концентраций АКТГ, 11-ОКС, кортизола и кортикостерона у больных травматической болезнью, причем не только в плазме крови, но и эритроцитах, моче и ликворе. Подобные изменения в работе *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* (ГГНС) авторы в большинстве случаев рассматривают с позиции стресс-реакции и общего адаптационного синдрома. Снижение количества Т-лимфоцитов в ранние сроки восстановительного периода связано с тем, что повышенные уровни глюкокортикоидов при травматическом стрессе вызывают апоптоз лимфоидных элементов [9], а катехоламины способствуют хомингу лимфоцитов в ткани.

В позднем восстановительном периоде у пациентов с легким течением заболевания содержание CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови не отличалось от контрольных значений и значений, зафиксированных в группе сравнения. При среднетяжелом течении ЗЧМТ содержание CD3+Т-лимфоцитов в крови также не отличалось от контрольных значений, но на 36% было выше значений, определенных в группе сравнения, и составило

* Новосибирский ГМУ Новосибирск, Красный проспект, 52

58,81±6,72%. И, наконец, при тяжелом течении посттравматического периода отмечалось повышение содержания CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови на 25% по отношению к контрольным значениям и на 171% – по отношению к значениям, зафиксированным в раннем восстановительном периоде. Это связано с подключением специфических механизмов защиты в ответ на поступление в кровоток тканевых антигенов через гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого при тяжелой травме значительно повышается, образованием циркулирующих иммунных комплексов и снижением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [12]. Интересным было изучение содержания не только общей популяции Т-лимфоцитов, но и отдельных субпопуляций данных клеток. Содержание CD4+Т-лимфоцитов в крови у этой категории больных имело такую же динамику, как у CD3+Т-лимфоцитов. У пациентов контрольной группы содержание CD4+Т-лимфоцитов в периферической крови составило 42,17±4,09 %. При легком течении ЗЧМТ в раннем восстановительном периоде отмечалось снижение изучаемого показателя на 22%, а в позднем периоде восстановления содержание CD4+Т-лимфоцитов в крови достоверно не отличалось от контрольных значений, но на 32% превышало значения, зафиксированные у пациентов в группе сравнения. Та же динамика прослеживалась и у лицх со среднетяжелым течением посттравматического периода. При тяжелой ЗЧМТ в период наблюдения до 3-х лет отмечалось снижение содержания CD4+Т-лимфоцитов до 18,92±2,03%, а в период наблюдения >10 лет – повышение до 67,72±5,25%, что превысило контрольные значения на 60%, а значения в группе сравнения – в 2,5 раза.

При изучении содержания CD8+Т-лимфоцитов отмечалась отличная от предыдущей динамика. У пациентов контрольной группы содержание CD8+Т-лимфоцитов в крови составило 28,76±3,09%. При легкой ЗЧМТ, изучаемый показатель на протяжении всего периода наблюдения достоверно не отличался от контрольных значений, не было различий в содержании CD8+Т-лимфоцитов в периферической крови и между группами сравнения. При среднетяжелой травме отмечалось повышение значений данного показателя в период наблюдения до 3-х лет на 37%, а в период наблюдения > 10 лет – на 21% по отношению к контрольным значениям и не было отмечено различий между группами сравнения. При тяжелом течении посттравматического периода у пациентов 1-й группы содержание CD8+Т-лимфоцитов в крови составило 46,72±1,78%, а во 2-й группе – 21,41±1,17%. То есть в раннем восстановительном периоде содержание CD8+Т-лимфоцитов было обратно пропорционально степени тяжести травмы, а в позднем восстановительном периоде прослеживалась обратная динамика: по мере нарастания степени тяжести травмы увеличивалось процентное содержание CD8+Т-лимфоцитов.

Таблица 2

Динамика иммунорегуляторного индекса крови при ЗЧМТ (усл. ед.)

Степень тяжести	Восстановительный период до 3-х лет (M ± m)	Восстановительный период >10 лет (M ± m)
Доноры	1,47±0,17	
Легкая	1,01±0,12*	1,37±0,15 ″
Средняя	0,74±0,06*	1,03±0,11* ″
Тяжелая	0,40±0,02*	3,16±0,23* ″

Наиболее точно соотношение между лимфоцитами с хелперными и супрессорными свойствами отражает иммунорегуляторный индекс, который и был изучен в данной работе (табл. 2). В раннем восстановительном периоде клеточное равновесие смещается в пользу лимфоцитов с супрессорными свойствами, а в позднем восстановительном периоде – в пользу Т-лимфоцитов с хелперными и индукторными свойствами. В раннем восстановительном периоде на фоне чрезвычайного стресса, каким является ЧМТ, организм пытается ограничить развитие иммунных реакций, и предотвратить еще один стресс – аутоиммунную атаку (т.к. нервная ткань относится к «забарьерным» тканям). В позднем восстановительном периоде при тяжелой травме степень выраженности иммунных реакций нарастает, так как кроме выраженных деструктивных изменений в самой нервной ткани существенно возрастает проницаемость гематоэнцефалического барьера и центральная нервная система может быть включена в иммунные реакции, возникающие в пределах мозга или в ответ на периферические иммунные стимулы. Активированные иммунокомпетентные клетки, такие как моноциты, лимфоциты, и макрофаги могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер и принимать резиденцию в мозге, где они выделяют свой набор цитокинов и др. воспалительных медиаторов и формируют своеобразный порочный круг развития аутоиммунного процесса.

Уровень CD20+В-лимфоцитов в периферической крови у лиц контрольной группы составило 17,96±2,07%. В период наблюдения >10 лет после травмы отмечался спад содержания CD20+В-лимфоцитов в крови, причем чем тяжелее была травма, тем ниже число CD20+В-лимфоцитов в сыворотке крови. У лиц 2 группы изучаемый показатель достоверно отличался от контрольных значений только у пациентов с тяжелой ЗМЧТ и был выше контрольных значений на 65%. То есть можно говорить о длительном подавлении на фоне травматического стресса и гуморального звена иммунной системы. В последующем в реализацию аутоиммунных процессов присоединяются и В-лимфоциты.

Содержание CD16+NK-лимфоцитов в крови при легкой ЗЧМТ на протяжении всего периода наблюдения достоверно не отличался от контрольных значений, не было различий в содержании CD16+NK-лимфоцитов и между группами сравнения. При ЗЧМТ средней степени тяжести отмечалось снижение данного показателя на 39% по отношению к контрольным значениям в группе пациентов, наблюдавшихся в первые 3 года после травмы, а в группе пациентов, наблюдавшихся в период >10 лет после травмы, содержание CD16+NK-лимфоцитов в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений, но на 85% превышало значения данного показателя, определенные в 1-й группе. При тяжелой травме в содержании CD16+NK-лимфоцитов в крови была следующая динамика: их содержание было снижено в обеих группах наблюдения, разница между группами составила 82%., более выраженное снижение отмечалось в ранние сроки наблюдения. Эти клетки были в большей степени подвержены супрессии на фоне травматического воздействия и в дальнейшем, по-видимому, не вовлекались в иммунные процессы. Учитывая сходные клеточные реакции в ответ на ЗЧМТ, мы можем предположить наличие регуляторной системы, способной координировать поведение клеток в ходе воспалительной реакции на травматическое повреждение. Вероятно, что контроль иммунной реактивности к компонентам ЦНС не может происходить исключительно, изолируя нейроантигены за пределами гематоэнцефалического барьера. Движение иммунокомпетентных клеток в ЦНС должно быть под сильным регуляторным влиянием. Которое оказывает цитокиновая система. Цитокины регулируют рост и дифференцировку различных клеток, их метаболическую и функциональную активность; ряд белков этого класса опосредует процесс программированной гибели клеток – апоптоз [1,3,5,6].

Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других воспалительных медиаторов, обеспечивая адекватную реакцию организма на повреждение. В начале воспалительной реакции в крови начинают одновременно появляться как про-, так и противовоспалительные цитокины. Без дальнейшего поступления микрофлоры из первичного очага, цитокины данных групп уравновешивают (нейтрализуют) активность друг друга. Это определяет благоприятное течение воспалительного процесса и способствует отграничению очага воспаления [11]. Вместе с тем значительное число травматических повреждений не «подчиняется» описанной закономерности.

Любая антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первого поколения» – IL-1, IL-6 и TNFα. Цитокины «второго поколения» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет регулировать иммунный ответ и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее количество клеток. Главными источниками цитокинов служат клетки иммунной системы: клетки специфической защиты (лимфоциты) и неспецифической защиты (мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, астроциты) [2,4]. Микроглия, которая эмбрионально и функционально имела отношение к макрофагам и астроцитам, подобно макрофагам и моноцитам, активизируется токсинами, антигенами, и продуктами повреждения клетки, возникающими в пределах мозгового или достигающего мозга из периферии. Эти клетки при активации могут выделять цитокины и воспалительные медиаторы. Все аспекты иммунных каскадов могут произойти в мозге, включая отрегулированную презентацию маркеров гистосовместимости в глиальных клетках (табл. 3).

Таблица 3

Содержание интерлейкина-1β в сыворотке крови при ЗЧМТ (пкг/мл)

Степень тяжести	Восстановительный период до 3-х лет (M ± m)	Восстановительный период >10 лет (M ± m)
Доноры	32,64±3,75	
Легкая	30,41±2,98	34,18±3,83
Средняя	25,72±1,99*	29,07±3,11
Тяжелая	19,54±1,77*	39,23±2,74* ″

У больных с ЗЧМТ легкой степени тяжести содержание данного цитокина не отличалось от контроля на протяжении всего срока наблюдения. При средней степени тяжести в раннем восстановительном периоде отмечалось снижение ИЛ-1β в сыворотке крови на 21% по отношению к контролю. В период наблюдения >10 лет после травмы содержание данного цитокина не отличалось от контроля и значений, зафиксированных в группе сравнения. При тяжелой ЗЧМТ в раннем восстановительном периоде зафиксировано явное снижение ИЛ-1β в сыворотке крови до 19,54±1,77 пкг/мл. Это может быть связано с тем, что активация тормозящих нейроиммунных путей подобных симпатической нервной системе, но также и ГГНС ведет к системной иммунодепрессии и снижению количества и функциональной активности клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины.

У больных 2 группы с тяжелой ЗЧМТ отмечался рост изучаемого показателя. Активация цитокинов в нервной ткани повреждением не может быть полностью разрушительной. Есть данные, что ИЛ-1 стимулирует продукцию фактора роста нервов, нейротрофического фактора и раскрытие периферических нейронов антагонисту ИЛ-1-рецептора тормозит их регенерацию. Ответ ИЛ-1 на нервное повреждение может иметь излечивающие эффекты через стимуляцию образования локально активных нейротрофических факторов, что объясняет повышение его содержания в сыворотке крови в отдаленные сроки наблюдения. В то же время избыток ИЛ-1β может вызывать повреждение нейроэндокринной и иммунной систем, а также стимулировать нейродегенераторные процессы в центральной нервной системе.

Интерлейкин-4 не относится к классическим провоспалительным цитокинам и характеризуется широким спектром действия на В-клетки (вхождение в S-фазу), Т-клетки (индуктор пролиферации и дифференцировки), тимоциты, макрофаги (повышение экспрессии Ia-антигенов), гемопоэтические предшественники, эозинофилы (поддерживает рост), нейтрофилы и эпителиальные клетки. Влияет на изотопическое переключение синтеза IgE и IgG1 в В-клетках, стимулированных липополисахаридом. Учитывая большую вероятность развития иммунных реакций в нервной ткани при черепно-мозговой травме, изучение содержания данного цитокина представлялось весьма интересным (табл. 4).

Таблица 4

Содержание интерлейкина-4 в сыворотке крови при ЗЧМТ (пкг/мл)

Степень тяжести	Восстановительный период до 3-х лет (M ± m)	Восстановительный период >10 лет (M ± m)
Доноры	25,22±2,93	
Легкая	21,05±2,98	24,82±3,11
Средняя	18,15±1,76*	29,18±2,12″
Тяжелая	14,82±1,61*	32,86±2,45*″

У пациентов с легким течением заболевания не было зафиксировано достоверных различий значений изучаемого показателя по сравнению с группой контроля. При среднетяжелом течении ЗЧМТ в раннем восстановительном периоде отмечалось снижение содержания интерлейкина-4 на 28%. В период наблюдения >10 лет после травмы у лиц данной группы содержание изучаемого цитокина возвращалось к контрольным значениям. При тяжелом течении ЗЧМТ содержание интерлейкина-4 в сыворотке крови было зафиксировано на уровне 14,82±1,61 пкг/мл и это было ниже контроля на 41%. В позднем восстановительном периоде значения интерлейкина-4 превысило контроль на 30%, в период наблюдения до 3 лет после ЗЧМТ подтверждают состояние посттравматической иммуносупрессии. Рост уровня ИЛ-4 в позднем восстановительном периоде связано с его участием в регуляции иммунного ответа на повреждение нервной ткани.

Баланс между провоспалительными и ингибиторными, антивоспалительными цитокинами является критическим в определении степени выраженности нейроиммунного процесса в пределах ЦНС, что способствует прогрессированию повреждения при ЗЧМТ и поддерживает хронический воспалительный процесс, приводящий к отсроченным нейрональным потерям [2,7,9]. Такая связь между структурой и функцией лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций [7]. У больных с катамнестическим периодом до 3-х лет после ЗЧМТ выявляется прогрессивное (по мере степени утяжеления повреждения) снижение концентрации интерлейнинов-1β и -4, значений CD3+, CD4+, CD16+, CD20+ и иммунорегуляторного индекса, а также повышение процентного содержания CD8+, что отражает развитие вторичной комбинированной иммунной недостаточности.

У пациентов с длительностью посттравматического периода >10 лет содержание интерлейнинов-1β и -4 в сыворотке крови, значения CD3+, CD4+, CD20+ и иммунорегуляторного индекса по мере утяжеления травмы повышались при снижении уровней CD8+ и CD16+, что отражает активацию гуморального звена иммунной системы и иммуновоспалительного процесса.

Литература

1.*Возианов А.Ф. и др.* Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства.– Киев: Наукова думка.– 1999.– 313 с.

2.*Гаин Ю. и др.* Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции.– Минск: Юнипресс, 2001.–256с.

3.*Грачёв Л А.* Цитокины в онкогематологии.– М., 1996.– 224 с.

4.*Григорьев Е.Г,. Коган А.С.*Хирургия тяжелых гнойных процессов.– Новосибирск: Наука, 2000.– 314 с.

5.*Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* // Иммунология.– 1995.– №3.– С.30–32.

6.*Ковальчук Л.В.* // РМЖ.– 1997.– Т. 6, №1.– С. 59–61.

7.*Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы (руководство).– М.: Медицина, 1997.

8.*Кулагин В.К.* Патологическая физиология травмы и шока.– Л.: Медицина, 1978.– 296 с.

9.*Новиков В.С. и др.*Физиология экстремальных состояний.– СПб.: Наука, 1998.– 247 с.

10.*Попов В.Л.* Черепно–мозговая травма: Судебно-медицинские аспекты.– Л.: Медицина, 1988.– С. 103–121.

11.*Шляпников С.А.* Синдром системной воспалительной реакции и сепсис при тяжелой механической травме: Автореф. дис. ... д-ра м. н.– Воен.-мед. акад.– СПб., 1994.– 37 с. : ил.

12.*Bernard F.et al.* // Br J Anaesth.– 2006.– Vol.96,№1.– P.72.

THE CHANGE OF IMMUNOLOGICAL VALUES IN PATIENTS WITH CLOSED CRANIOCEREBRAL INJURY DURING THE DIFFERENT STAGE OF STUDIED CATAMNESIS

S. AVRAMENKO, I. GRIBACHEVA, A. DERGILEV, A. MALIKOV, N. MEL'NIK, D.F. MULYAROV, I. NOVIKOVA, E. RADOUTSKAYA, O. SMIRNOVA, V. FONIN, E. SHTELL

Summary

Such connection between structure and function is a basis of the formation of the spatial connection of the initial and second pathological reactions. It was found out the progressive reduction (as consistent with weighting of the injury) of the concentration on the interleukins - 1b and -4, level of CD3+, CD+4, CD16+, CD20+ and immunoregulator index, increase of the percent CD8+, that shows the development of the secondary combine immune insufficiency in ones with catamnesis period till 3 years after the closed craniocerebral injury.

Key words: immunoregulator inde, immune insufficiency

УДК 616.127

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Х.М.АЙСАЕВА, С.Ш.АХМЕДХАНОВ, М.Г..АЛИЕВА [*]

Гипертоническая болезнь (ГБ) до настоящего времени остается одной из основных неинфекционных пандемий, определяющих структуру сердечно-сосудистых заболевания и смертности [1] . Распространенность ГБ в России составляет среди мужчин

[*] Дагестанская ГМА, г. Махачкала, кафедра внутренних болезней педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов

39,2%, среди женщин-41,1% [2]. ГБ именуют молчаливым убийцей [3], поскольку она опасна своими осложнениями, развитием инфаркта миокарда (ИМ). Однако осложнения у больных ГБ развивается с разной скоростью, что предполагает генетическую предрасположенность к их формированию. Фенотип является отражением генотипа, а, следовательно, может служить «визитной карточкой» самой патологии и предрасположенности к ней [3]. Фенотипические признаки представляют собой обширный массив данных, доступных осмотру, легко выявляемых и не требующих применения дорогостоящего оборудования, использующиеся при диагностике заболеваний, прогнозировании осложнений, предрасположенности к патологии еще на этапе доклинических проявлений. [3,4]. В настоящее время существует большое количество исследований, изучающих генетические и фенотипические маркеры, легко определяемые с использованием методик, воспроизводимых в клинических условиях, что расширяет возможности первичной профилактики распространенных заболеваний. Однако пока не проводилась прогностическая оценка генотипических и фенотипических маркеров в исходах гипертонической болезни, в частности в развитии ИМ.

Цель исследования – оценка прогностического значения генетических и фенотипических признаков в развитии ИМ у больных ГБ, проживающих на территории республики Дагестан.

Материалы и методы. Генетические маркеры были изучены у 150 больных ГБ. Из них 82 мужчин и 68 женщин в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст 61,1±0,79). Диагноз ГБ устанавливали на основании критериев ВОЗ. Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=78) – больные с неосложненным течением ГБ; 2-я группа (n=72) – больные, у которых, на фоне ГБ развился ИМ. Изучались различные генетические и фенотипические маркеры: группа крови, резус фактор, цвет волос, цвет глаз, тип ушной серы, наличие синофризма. Резус-принадлежность (Rh) устанавливали экспресс-методом с помощью стандартных антирезусных сывороток, группу крови системы АВО устанавливали с помощью стандартных гемагглютинирующих сывороток, согласно « Инструкции по определению группы крови АВО», утвержденной МЗ СССР 14.10.76. Тип ушной серы определяли отоскопически. Существует 2 типа ушной серы: влажный вариант «медовая ушная сера» или «кошачья ушная сера» и сухой – «рисовые отруби» [5]. Определение типа волос проводили при помощи шкал, согласно принятой антропологами разбивке. Выделяли следующие типы волос: светлый тип волос (белокурые и светло-русые); темный тип волос (русые, темно-русые); черный тип волос; рыжий тип волос [5]. Для определения цвета радужной оболочки использовали шкалу В.В. Бунака. В ней различают 3 основных типа окраски радужки, с разбивкой каждого типа на 4 класса: 1 тип – темный: черный, темно-карий, светло-карий, желтый ; 2 тип – смешанный: буро-желто-зеленый, зеленый, серо-зеленый, серый или голубой с буро-желтым венчиком: 3 тип – светлый: серый, серо-голубой, голубой, синий (основной фон синий, рисунок не выражен) [5]. Определяли синофризм (сросшиеся брови или брови, соединенные друг с другом волосяной дорожкой). Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 Пирсона (при необходимости учитывалась поправка Йетса).

Таблица 1

Распределение генетических маркеров в группах больных ГБ

Генетический маркер		1 группа (n= 78) %	2 группа (n=72) %	Критерий X^2 Пирсона
Rh фактор	(-)	3±2,1	13,4±4,7*	4,38*
	(+)	96,9±2,1	86,5±4,7*	4,38*
Группа крови	O(I)	35,7±5,7	26,6±5,7	1,22
	A(II)	41,4±5,8	43,3±6,3	0,04
	B(III)	14,2±4,1	6,6±3,2	0,39
	AB(IV)	10±3,5	9,8±3,8	0,001

Примечание: * - $p \le 0,05$; ** - $p \le 0,01$

Результаты. Проведен анализ взаимосвязи генетических и фенотипических показателей при осложненном и неосложненном течении ГБ. При анализе распределения генотипов системы Rh выявлено, что частота отрицательного резус-фактора значительно различается в первой и во второй группах. Так, выявлено, что у больных с ИМ на фоне ГБ частота отрицательного резус-фактора в 4,4 раз выше, чем в группе с неосложненным течением ГБ (13,4 % и 3% соответственно; $p<0,05$). Статистически значимых различий в распределении генотипов системы АВО у больных обеих исследуемых групп выявлено не было (см. табл.1). Вместе с тем, по данным исследований [6] выявлено увеличение фенотипа А(II) у больных ИМ. В вышеизложенных исследованиях изучалось распределение групп крови у больных ИМ, а нами проводилось изучение предикторов формирования ИМ именно у больных ГБ.

Определена статистически достоверная ассоциация высокого риска формирования ИМ у больных ГБ с черным типом волос, а русый цвет волос ассоциирован с устойчивостью к развитию ИМ (X^2=6,72; $p<0,01$) (табл.2). Эти данные подтверждаются в исследовании Кощеевой Е.А. [7]. В этой работе при анализе фенотипа было выявлено, что в группе больных ИБС достоверно чаще встречается черный цвет волос, а у пациентов с русыми волосами риск осложнений коронарной болезни был достоверно ниже.

Таблица 2

Распределение типа волос в группах больных ГБ

Тип волос		1 группа (n= 78) %	2 группа (n=72) %	критерий χ^2 Пирсона
Черный		38,4±5,5	58,3±5,8*	5,9*
Темный	темно-русый	33,3±5,3	34,7±5,6	0,1
	русый	28,2±5,0	5,5±2,6**	6,7**
Светлый		1,3±1,2	1,4±1,3	0,59
Рыжий		1,3±1,2	1,4±1,3	0,59

Примечание: * - $p \le 0,05$; ** - $p \le 0,01$

В распределении маркера, как цвет глаз, статистически значимых различий у больных ГБ в обеих группах нет (табл. 3).

Таблица 3

Распределение типа окраски радужки в группах больных ГБ

Тип окраски радужки	1 группа (n= 78) %	2 группа (n=72) %	Критерий X^2 Пирсона
Темный	60,2±5,5	62,5±5,7	0,07
Смешанный	24,3±4,8	23,6±5,0	0,01
Светлый	15,3±4,0	13,8±4,0	0,06

Примечание: * - $p \le 0,05$; ** - $p \le 0,01$

При анализе типа ушной серы и наличия синофризма в обеих группах больных определена достоверная статистическая значимость данных маркеров: частота пациентов с влажным типом ушной серы; и наличием сросшихся бровей среди больных с осложненным течением ГБ достоверно выше, чем в первой группе ($p \le 0,05$ и $p \le 0,01$ соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение фенотипических маркеров в группах больных ГБ.

Показатели		1 группа (n= 78) %	2 группа (n=72) %	Критерий X^2 Пирсона
Тип ушной серы	Влажный	41,2±6,2	62,2±6,6*	5,07*
	Сухой	58,7±6,2	37,7±6,6*	5,07*
Синофризм	Да	5,1±2,4	20,8±4,7**	8,3**
	Нет	94,9±2,4	79,2±4,7**	8,3**

Примечание: * - $p \le 0,05$; ** - $p \le 0,01$

Эти данные подтверждают результаты других исследований, в которых выявлено, что повышенный риск развития ИМ ассоциируется с влажным типом ушной серы [6,8,9]. Исследованные нами маркеры могут быть использованы для определения предрасположенности развития ИМ у больных ГБ.

Выводы. Факторами риска развития ИМ у больных ГБ являются наличие черного типа волос, влажного типа ушной серы, синофризма и резус-отрицательной группы крови. Предикторами кардиопротекции у больных ГБ являются маркеры: русые волосы, сухой тип ушной серы, отсутствие синофризма и резус-положительная группа крови.

Литература

1. *Нестеров Ю., Лазарева О.* //Тер. архив.–2006.–№1.–С. 16.
2.*Серов В., Горбунов В.*// Клин. мед.– 2007.– №3.– С. 65–68.
3.*Лоенко Н.А*. Фенотипические предикторы формирования гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией: Автореф. дис... к.м.н.– Нижний Новгород, 2006.– С.3–4.

4. *Машенцева Е.В. и др.*// Клин. мед.– 2005.– №4.– С.34–37.
5. *Рыбас А.В.* Гено-фенотипические маркерные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис...к.м.н.– Ставрополь, 2007.– С.10.
6. *Горбатовский Я. А.* Генетические маркеры в клинике внутренних болезней: Дис...д. м. н.– Новосибирск,1998.
7. *Кощеева Е.А. и др.* // Кардиоваскул. тер. и профилактика.– 2007.– №6(5).– С. 159–160.
8. *Matsunaga E.* // Ann. Hum. Genet.– 1962.– Vol. 25.– P. 273.
9. *Matsunaga E.* //Jap. Circulation J.– 1973.– Vol. 37.– P. 334.

УДК616.316-002:616.441-577.175.44.

СОДЕРЖАНИЕ ТИРОКСИНА И ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В СЛЮНЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С СИАЛОПАТИЯМИ НА ФОНЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. АСИЯТИЛОВ, С.А. АБУСУЕВ, А.Х.АСИЯТИЛОВ, Х.А.ОРДАШЕВ*

Функциональные и патологические изменения в слюнных железах (СЖ) при заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) изучены малоо. Гипотиреоз [6,12] и гипертиреоз [2,8] способствуют нарушению секреторной функции слюнных желез, а также изменению биохимических показателей ротовой жидкости. В эксперименте на животных показано, что после полного удаления ЩЖ развиваются выраженные функциональные изменения в СЖ [1, 5], а применение тиреоидных гормонов [10,11] приводит к восстановлению и повышению активности СЖ. Тиреоидные гормоны оказывают регулирующее влияние на пластические процессы, рост, дифференцировку, характер метаболизма [12].

Метаболические сиалозы являются наименее изученными заболеваниями. По предложению Рауха, вторичные гипертрофии СЖ объединены термином «сиалозы», т.е. гипертрофии, возникающие в результате реактивно-дистрофических процессов [3]. СЖ, являясь органами как экзокринной, так и эндокринной секреции, тонко реагируют на нарушение деятельности других желез внутренней секреции. Не вызывает сомнения участие СЖ в обеспечении гормонального режима организма в норме и при эндокринных нарушениях, что, в свою очередь, приводит к возникновению различных патологических состояний в самих СЖ [8]. Гормоно- и ферментовыделительная функция СЖ является патогенетическим признаком определенного заболевания и рекомендуют использовать этот показатель в диагностике различных заболеваний СЖ [4]. В СЖ образуется или аккумулируется большое количество биоактивных веществ. Снижение функции ЩЖ вызывает падение инкреторной и экскреторной активности СЖ. Сиаладенэктомия существенным образом отражается на функции ЩЖ. В клинике известны рецидивы сиалоза при беременности, климаксе, функциональных нарушениях поджелудочной и СЖ [7,12]. Установлена тесная взаимосвязь СЖ с состоянием ЩЖ. В эксперименте на лабораторных животных показано, что удаление ЩЖ вызывает атрофию околоушных СЖ, а удаление околоушных СЖ ведет к гипертрофии ЩЖ [2].

При гипотиреоидных состояниях имеет место снижение функциональной активности СЖ [8,9,12]. Эпидемический паротит нередко осложняется тиреоидитом, а современные биохимические исследования показывают, что у детей при паротите обнаруживаются выраженные изменения содержания тиреотропного гормона (ТТГ) в крови [8]. Значимость определения гормонов в слюне, а также возможности выявления патологических изменений в СЖ при сиалопатиях на фоне поражений ЩЖ, определили перспективность изучения информативности саливодиагностики в выявлении функционального состояния СЖ. При гипотиреоидных состояниях имеет место снижение функциональной активности СЖ [7]. Это говорит о необходимости детального обследования больных с патологией ЩЖ в целях выявления групп риска на развитие дистрофических заболеваний СЖ. Значимость определения гормонов в слюне, возможность выявления патологических изменений в СЖ при сиалопатиях на фоне поражений ЩЖ, определили перспективность изучения информативности саливодиагностики в выявлении функционального состояния СЖ.

Цель исследования – изучение функционального состояния СЖ при гипо- и гипертиреозе.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 100 больных с различными формами заболеваний СЖ на фоне поражения ЩЖ в возрасте от 1 5 до 70 лет. Продолжительность заболевания (сиалоз при гипо- и гипертиреозе) колебалась от 15 месяцев до 16 лет. Из 100 больных у 56 лиц сиалозы протекали на фоне гипертиреоза. При этом, помимо поражения ЩЖ, у них в анамнезе имелись перенесенные и сопутствующие заболевания (хронические респираторные заболевания, хронический холецистит, пиелонефрит). У 44 больных сиалозы протекали на фоне гипотиреоза, у этой группы больных также довольно часто отмечались в анамнезе такие перенесенные заболевания, как хронические респираторные заболевания, хронический холецистит, болезнь Боткина и т. д. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 70 лет. Диагноз поражения СЖ и ЩЖ устанавливали на основании характерной клинической картины заболевания, данных сиалометрии, определения вязкости, ультразвукового и лабораторных исследований. У обследуемых определяли содержание тироксина (T_4) и ТТГ. Исследование гормонов проводили радиоиммунологическим методом при помощи аппарата финской фирмы «Коннелаб» в Республиканском диагностическом центре г. Махачкала. При статистической обработке вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили показателей. Статистическую значимость различия при исследовании слюны оценивали по критериям Крускала-Уоллиса и Данна, а при исследовании сыворотки – по критерию Манна-Уитни. Использовали программы Biostat и MS Excel.

Результаты. В контрольной группе межквартильный размах содержания ТТГ в смешанной слюне составил от 0,70 до 1,03 МЕ/мл, T_4 – от 0,78 до 1,50 Пмоль/л. У больных с гипертиреозом аналогичные показатели были: ТТГ в пределах 0,38-0,72 МЕ/мл, а при гипотиреозе – о,36-1,3 МЕ/мл, что свидетельствует о том, что заметные различия показателей содержания ТТГ в смешанной слюне при гипо- и гипер функции ЩЖ не выявлены ($p>0,05$). Однако при сравнении с контрольной группой показатели содержания ТТГ у больных обеих групп статистически значимо ниже ($p<0,05$). Статистически значимых различий в уровне содержания T_4 в смешанной слюне как у больных, так и у здоровых по критерию Крускала – Уоллиса не выявлено ($p=0,526$), хотя медиана показателей T_4 у больных на фоне гипертиреоза в два раза больше, чем в контрольной группе, а при гиперфункции ЩЖ медиана превышает аналогичный показатель здоровых лиц в 1,3 раза ($p>0,05$) (табл. 1–2).

Таблица 1

Уровень T_4 и ТТГ в смешанной слюне при гипо- и гиперфункции ЩЖ

Показатели	Смешанная слюна		
	контроль	гипотиреоз	гипертиреоз
T_4 Me (25-75-й процентиль)	0,90 (0,78-1,50)Пмоль/л	0,18 (0,05-0,23)Пмоль/л	1,15 (0,39-2,73)Пмоль/л
ТТГ Me (25-75-й процентиль)	0,85 (0.70-1,03) МЕ/мл	0,94 (0,36-1,3)МЕ/мл	0,46 (0,38-0,72)МЕ/мл
Количество обследованных	20	44	56

Таблица2

уровень T_4 и ТТГ в сыворотке крови при гипо- и гиперфункцией ЩЖ

Показатели	Сыворотка крови	
	гипотиреоз	гипертиреоз
T_4 Me (25-75-й процентиль)	1,3 (0,9-1,8)Пмоль/л	21,80 (20,18-27,08)Пмоль/л
ТТГ Me (25-75-й процентиль)	0,46 (0,29-1,30) МЕ/мл	0,70 (0,38-1,9)МЕ/мл
Количество обследованных	44	56

Межквартильный размах показателей содержания гормонов ЩЖ в сыворотке крови при сиалозах на фоне гипотиреоза составил для T_4 – 0,9-1,8, при гипертиреозе – 20,18-27,08 Пмоль/л, а ТТГ соответственно при гипотиреозе – 0,29-1,30МЕ/мл, а при гипертиреозе – 0,38-1,9 МЕ/мл (табл. 2). Медиана показателей T_4в группе больных с гипертиреозом составляет 21,80 Пмоль/л, межквартильный размах – 20,18-27,08 Пмоль/л. В группе больных с гипотиреозом эти показатели составляют 12,5 Пмоль/л и 9,30-18,00 Пмоль/л соответственно. То есть 25-й процентиль показателей T_4 в группе больных с гипертиреозом выше 75-го процен-

* Кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, эндокринологии ДГМА, г. Махачкала

тиля показателей T_4 в группе с гипотиреозом. Различия между группами по критерию Манна – Уитни имеют высокую статистическую значимость ($p<0,001$). У больных сиалозами на фоне заболеваний ЩЖ наблюдается снижение функции ЩЖ железы и рост тиреотропной функции гипофиза. По мере улучшения состояния больных после лечения содержание ТТГ в крови и соответственно в слюне снижалось до уровня более низкого, чем у здоровых лиц, а уровень концентрации T_4 несколько повышался.

Закономерных изменений содержания гормонов в зависимости от этиологического фактора не наблюдалось. Представлял интерес сопоставление содержания изучаемых гормонов с состоянием секреторной функции СЖ. Было установлено, что с улучшением функционального состояния СЖ концентрация ТТГ в слюне заметно стабилизировалось (0,68-1,1МЕ/мл), а концентрация T_4 изменялась мало и составляла 0,46-2,30 МЕ/мл при гипотиреозе и 0,39-2,73 МЕ/мл при гипертиреозе. Отмечено, что с удлинением срока заболевания концентрации гормонов ЩЖ в слюне и сыворотке крови снижалась.

Концентрация гипофизарного тиреотропного гормона в зависимости от давности заболевания существенно не изменялась. Статистически значимых различий в уровне содержания T_4 в смешанной слюне у больных и здоровых, не выявлено ($p>0,526$), хотя медиана показателей T_4 у больных на фоне гипотиреоза в два раза больше, чем в контрольной группе, а при гиперфункции ЩЖ медиана превышает аналогичный показатель здоровых лиц в 1,3 раза ($p>0,05$) (табл. 1). Одной из причин снижения уровня гормонов ЩЖ у этих больных является нарушение процессов расщепления и усвоения белков при снижении секреторной функции СЖ (ксеростомия), что ведет к неполноценному синтезу гормонов ЩЖ, а это объясняется существованием обратной связи. Раз гормоны ЩЖ оказывают стимулирующее действие на СЖ, спад функции ЩЖ у лиц с сиалопатиями углубляет недостаточность секреторной функции СЖ. У больных сиалозами на фоне функциональных нарушений ЩЖ характерен симптом взаимного отягощения т.е. поражение ЩЖ угнетает слюновыделительную функцию СЖ, а сиалозы в свою очередь отрицательно влияют на ЩЖ.

Выводы. Рост уровня ТТГ у больных сиалопатиями связан с ухудшением состояния пациентов и носит компенсаторный характер, направленный на восстановление секреторной функции СЖ и ЩЖ. У больных сиалопатиями идет снижение функции ЩЖ, которое косвенно влияет на секреторную деятельность СЖ. При сиалопатиях наблюдается снижение функции ЩЖ, а тиреотропная функция гипофиза усиливается, но со стабилизацией дистрофического процесса снижается. Это обстоятельство имеет значение для расшифровки патогенеза поражения СЖ и коррекции функционального состояния ЩЖ и СЖ при сиалопатиях.

Литература

1. *Гильмиярова Ф.Н. и др.* // Биомед. химия.– 2004.– Т. 50, № 2.– С. 204–210.
2. *Готовцева Л.П., Коротко Г.Ф.*// Клиническая лабораторная диагностика.–М., 2002.–Т.7.–С. 9–11.
3. *Денисов В.*// Слюнные железы. Слюна.–М.,2003.– С. 19.
4. К*оваленко А.Ф. и др.*// Стоматология: Республ. межвед. сб.– Киев, 1991.– С. 69–70.
5. *Коротко Г.Ф., и др.*// Рос. физиол. ж.– 2002.– Т.88, №3.– С. 41–43.
6. *Матина В.Н.*// Учен. зап. СПб ГМУ им. И.П.Павлова.– 2000.– Т. 7, №2.– С. 143–144.
7. *Ордашев Х.А.* Заболевания слюнных желез при сахарном диабете: Дис… канд.мед.наук.– М., 1997.
8. *Парамонова Т.В., Артамонова Б.А.* Взаимодействие щитовидной и слюнных желез крыс при радиационном поражении. Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды.– Л., 1991.– С.186–187.
9. *Щипский А.В., Афанасьев В.В.*// Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально–диагностического алгоритма.– М., 2001.– С. 97–98.
10. *Bergdahl J., Bergdahl M.* // Acta Odontol Scand.– 2001.– Apr; 59(2).– P. 104–10.
11. *Ghezzi E.M. et al.*// Dent. Res.– 2000.– Vol. 79, №11.– P.1874–1878.
12. *King H., Rewers M.* // Бюллетень ВОЗ.– 1991.– 69.– №6.– P. 3–8.

УДК 616.381-002-097:613.81]-08

ЦИТОКИНОВОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АИ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ

Е.М. ЛОКТИН, С.А. ФИРСОВ, Л.А. ШПАГИНА*

Перитонит проявляется как вторичный патологический процесс, осложняющий течение первичного патологического процесса – травмы либо заболевания, приведшего к образованию источника воспалительной или травматической деструкции органов брюшной полости, и сопровождается высоким процентов летальности – от 27.3% до 47.4% при распространенном перитоните в зависимости от исходного соматического статуса больных и проводимой терапии [2, 4]. Воспаление брюшины имеет адаптационно-приспособительный характер, обусловленный реакцией защитных сил организма на местное повреждение. Продукты тканевой деградации, липополисахариды грамотрицательных бактерий, иммунные комплексы и другие факторы активируют, как правило, сразу несколько базисных составляющих программ воспаления. Особое место среди них занимает цитокиновая сеть, которая контролирует практически все процессы развития иммунной и воспалительной реактивности [5].

Иммунологическая реактивность у больных с распространенным перитонитом может изменяться в зависимости от состояния печени, подверженной острой или хронической алкогольной интоксикации (АИ). Алкоголь способствует усилению процессов катаболизма и снижению функциональной способности печени, что ведет к нарушению обмена веществ, извращению процессов микроциркуляции, нарушению функции эндокринной системы и разбалансировки иммунной системы, что манифестирует при развитии перитонита [3]. Делаем вывод о первостепенном значении функционального состояния печени при поступлении больных в алкогольном опьянении с диагнозом распространенный перитонит [1]. Реакцией печени на эндотоксемию является синтез и секреция первичных медиаторов воспаления – цитокинов, среди которых провоспалительным действием обладает интерлейкин-1β (ИЛ-1β), противовоспалительным – интерлейкин-4 (ИЛ-4) [6, 7]. Является актуальным исследование иммунной системы у лиц с острой и хронической АИ при использовании дискретного плазмафереза (ДП), способного выполнить не только активную детоксикационную, но иммуномодулирующую функцию.

Цель исследования – оценка изменения цитокинового звена иммунитета у больных с распространенным перитонитом на фоне хронической АИ в динамике терапии с использованием ДП.

Материал и методы. В исследование были включены 207 пациентов, поступивших в МУЗ ГКБ №2 г. Новосибирска, с распространенным перитонитом. Средний возраст больных 49.7±1.2 года. Длительность развития перитонита составляла в среднем 48.2 часа. Все пациенты были мужского пола. 1 группа – 50 лиц с распространенным перитонитом, которым проводилась стандартная терапия с включением ДП. 1А группа – 50 лиц с распространенным перитонитом, осложненным органной дисфункцией, вследствие хронической АИ, которым проводилась стандартная терапия с включением ДП. 2 группа – 55 лиц с распространенным перитонитом, которым проводилась только стандартная детоксикационная терапия. 2А группа – 52 пациента с распространенным перитонитом, осложненным органной дисфункцией вследствие хронической АИ, которым проводилась только стандартная детоксикационная терапия. Группы сопоставимы по характеру экссудата и первичных очагов перитонита, а также по характеру терапии в до- и послеоперационном периоде. Контроль составили 180 здоровых доноров-мужчин, обследованных в отделении переливания крови и признанных практически здоровыми.

Резерв здоровья по APACHE II составил 12-30 баллов в обеих группах. Забор крови проводился при поступлении больного, перед проведением оперативного вмешательства (1 исследование), на 3сутки (2 исследование) и на 14 сутки (3 исследование) послеоперационного периода. Определение цитокинов: интерлейкина-1β и интерлейкина-4 в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия).

Исследование биохимических показателей проводились по общепринятым методикам. Полученный материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов путем расчета средней арифметической, стандартной ошибки среднего. Разли-

* ГКБ №2, Новосибирский ГМУ

чия показателей рассчитывались методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считались достоверными при P<0,05.

Результаты. Адекватной моделью, подтверждающей наличие хронической АИ у пациентов, участвующих в исследовании, было состояние печени на момент поступления в стационар. Раздельный анализ функционального состояния печени у больных с распространенным перитонитом, в зависимости от наличия или отсутствия АИ, позволил выявить ряд особенностей. Так при распространенном перитоните у пациентов с хронической АИ наблюдалось более выраженное повышение уровня трансаминаз и холестерина липопротеидов высокой плотности с исчезновением диагностической значимости коэффициента Ритиса (табл.1).

Таблица 1

Биохимические показатели функционального состояния печени на момент поступления в стационар

Показатели	Контроль, n=180	1 и 2 группа, n=105	1а и 2а группа, n=102
АлАТ, мкмоль/л	0.21±0.01	1.3±0.08*	1.49±0.09*
АсАТ, мкмоль/л	0.22±0.01	0.6±0.03*	**0.77±0.02*
Коэффициент Ритиса	1.0	0.5	0.5
Фибриноген, г/л	3.3±0.24	5.2±0.44*	5.2±0.44*
Общий белок, г/л	68.22±2.6	66.40±3.8*	**54.50±3.75*
Альбумин, г/л	37.7±2.0	34.20±3.65*	**21.10±2.7*
Общий холестерин, ммоль/л	3.67±0.23	4.02±0.21*	**5.8±0.24*
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	110.6±2.9	131.55±3.6*	**160.7±5.6*
β-липопротеиды, г/л	3.66±0.23	4.25±0.16*	4.75±0.28*
ГГТП, МЕ	17.61±2.26	27.0±2.26*	31.9±2.48*
ПТИ, %	91.7±3.8	89.5±3.6*	91.9±3.6*
общий билирубин, мкмоль/л	9.94±0.73	13.0±3.0*	**24.8±4.2*
Глюкоза, ммоль/л	4.99±0.3	4.94±2.6*	**3.9±3.1*
Холестерин ЛПВП, Ммоль/л	1.51±0.08	2.29±0.14*	2.31±0.11*
Объем эритроцитов, Мкм3	88.20±1.7	84.20±3.20	**96.80±2.4*

Примечание: * - достоверное отличие по сравнению с контрольными значениями, **- достоверное отличие между группами

Достоверные отличия получены в содержании ГГТП. В 1а и 2а группах данный показатель повышался в 1.8 раза, а в 1и 2 группах в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Уровень общего билирубина было повышено в 1а и 2а группах в 2.5 раза, а в 1 и 2 группах в 1.3 раза по сравнению с контрольной группой. Различались значения объема эритроцитов в сравниваемых группах (84.2 и 96.8 Мкм^3 соответственно, P < 0.05). Уровень общего белка исходно снижался у больных 1а и 2а группы в 1.6 раза, при этом уменьшение фракции альбуминов происходило в 1.8 раза (относительно группы контроля). При гистологическом исследовании у больных 1а и 2а группы выявлены: клеточная инфильтрация в портальных трактах и синусоидах, крупнокапельное ожирение, деструкция паренхиматозных элементов, очаговые некрозы гепатоцитов. У больных при распространенном перитоните и на фоне хронической АИ на момент поступления в стационар уровень ИЛ-1β достоверно определялся выше в 2.1 раза, тогда как у больных без интоксикации в анамнезе этот показатель достоверно был выше в 2.2 раза (относительно контроля).

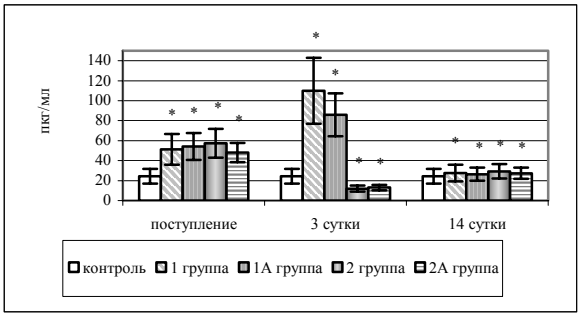


Рис. Динамика изменений уровня ИЛ-1β на фоне проводимой терапии.*- достоверное отличие по сравнению с контролем

В 1 группе к 3 суткам проводимой терапии отмечался достоверный рост уровня ИЛ-1β в 2.1 раза по сравнению с исходным уровнем, а к 14 суткам происходило достоверное снижение уровня данного показателя практически до контрольных значений (P<0.05). В 1А группе к 3 суткам терапии определялось достоверное повышение ИЛ-1β в 1.6 раза по сравнению с исходными показателями, затем наблюдалось снижение данного показателя и к 14 суткам уровень ИЛ-1β достоверно снизился до 26.4±6.1 пкг/мл (P<0.05). Анализ уровня ИЛ-1β в сыворотке крови лиц 2 группы показал, что к 3 суткам уровень показателя достоверно снижался до 12.0±4.8 пкг/мл, что в 4.4 раза меньше уровня ИЛ-1β на момент поступления в стационар. В последующем уровень ИЛ-1β повышался до 29.3±1.2 пкг/мл к 14 суткам, что практически приближается к контрольным значениям (P<0,05) (рис.).

Во 2А группе шло снижение уровня ИЛ-1β и к 14 суткам уровень показателя составил 27.4±1.8 пкг/мл (P<0.05). Рост уровня ИЛ-1β к 3 суткам отмечается в группах, где в комплекс детоксикационных мероприятий включался ДП, что может предопределять потенцирование противовоспалительных механизмов. Последующая нормализация уровня ИЛ-1β происходит к 14 суткам, причем у всех обследуемых. Уровень ИЛ-1β, наиболее соответствующий контролю, наблюдается в 1 и 1А группе, т.е. у лиц, которым программа стандартной детоксикационной терапии дополнялась проведением сеансов ДП. На фоне терапии отмечается спад уровня ИЛ-1β, с последующей нормализацией до контрольных значений, причем особенно четко это прослеживается у больных, которым в комплекс стандартной детоксикационной терапии включался ДП. Уровень ИЛ-4 у больных с распространенным перитонитом на фоне хронической АИ достоверно выше контрольных значений в 2.3 раза, а у больных без АИ этот показатель достоверно выше в 1.6 раза. Уровень ИЛ-4 у больных с АИ определяет развитие Th2-зависимого иммунного ответа

При анализе динамики изменения уровня ИЛ-4 на фоне проводимой терапии выявлен достоверный рост (P<0.05) уровня ИЛ-4 во всех исследуемых группах. В 1 группе к 3 суткам проводимой терапии произошло достоверное повышение ИЛ-4 в 2.3 раза по сравнению с исходными значениями. На фоне проведения детоксикационной терапии к 14 суткам отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4 до 52.4±1.7 пкг/мл, т.е. практически до уровня, который наблюдался на момент поступления в стационар (P<0.05). В 1А группе к 3 суткам определялся достоверный рост уровня ИЛ-4 в 1.3 раза по сравнению с исходными значениями. К 14 суткам проводимой терапии уровень ИЛ-4 снизился до 38.1±2.3 пкг/мл (P<0.05). Во 2 группе уровень ИЛ-4 к 3 суткам достоверно вырос в 1.7 раза, а во 2А группе снизился в 1.2 раза по сравнению с исходными значениями (P<0.05) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения уровня ИЛ-4 (пкг/мл) на фоне терапии

Группы	Контроль	При поступлении	3 сутки	14 сутки
1	32.1±4.3	54.1±4.8*	**122.0±2.12*	**52.4±1.7*
1А	32.1±4.3	70.8±2.5*	92.0±1.7*	**38.1±2.3*
2	32.1±4.3	47.5±3.6*	**79.0±2.84*	**39.7±1.8*
2А	32.1±4.3	77.5±1.1*	**67.0±9.05*	41.2±0.4

Примечание: *- достоверное отличие по сравнению с контрольными значениями, **- достоверное отличие между группами

К 14 суткам уровень ИЛ-4 достоверно снизился до 39.7±1.8 пкг/мл и 41.2±0.4 пкг/мл соответственно (P<0.05).

Выводы. АИ при воспалительных процессах изменяет состояние иммунной системы, что приводит к адаптационному перенапряжению. У больных с распространенным перитонитом на фоне АИ эффективными прогностическими «маркерами токсичности» являются интерлейкин-1β и интерлейкин-4. Включение ДП в комплекс стандартной детоксикационной терапии больным распространенным перитонитом и АИ ведет к эффективному снижению лабораторных показателей воспалительного процесса.

Литература

1. *Маевская М.* В. Алкогольная болезнь печени / / Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.– 2001.– №1.– С. 4–8.

2. *Немцов А. В.* // Общественное здоровье и профилактика заболеваний.– 2004.– №2.– С. 19–28.

3. *Общая* токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова.– М.: Медицина, 2002.– 607 с.

4. *Перитонит*: практ. Рук-во / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова.– М.: Литтерра, 2006.– 208 с.

5. *Руднов В.А. и др.* Перитонит.– М., 2006.

6. *Тугуз А. Р.и др.*// Иммунология.– 2002.– №3.– С. 156–158.

7. *Al-Mohana F. et al.* / / J Leukoc Biol.– 2002.– Vol. 72.– P. 995–1002.

УДК 616.72-002.77

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д. В. БЕСТАЕВ, Л. Н. ГАБАРАЕВА, И. Н. ТОТРОВ, З. В. ХЕТАГУРОВА*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание с прогрессирующим течением, симметричным поражением суставов, внесуставными проявлениями, ранней инвалидизацией [2, 8, 10]. По данным исследователей, заболевание относят к органоспецифическим (системным) проявлениям аутоиммунной патологии, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит сочетанным сдвигам в составе клеточного и гуморального звеньев иммунитета [1, 7, 9]. В последние годы большое внимание уделяется изучению кардиоваскулярных проявлений у пациентов с РА. При РА кардиоваскулярные изменения развиваются значительно раньше, чем в популяции, и патогенетически связывают с неконтролируемым ревматоидным воспалением [2]. Состояние отдельных показателей системы гемостаза и липидного спектра позволяют выявить тенденцию к их изменению [1, 6].

Цель работы – изучение состояния показателей системы свертывания крови и липидного спектра у больных РА в зависимости от клинических проявлений и обосновать пути коррекции выявленных нарушений

Материалы и методы. Проведено клиническое и лабораторное обследование 105 больных РА в возрасте 16–60 лет со сроком заболевания 1–9 и более лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту обследованным больным, исключены какие-либо заболевания за последние 3 месяца. Среди обследованных больных было 17 (16,2 %) мужчин и 88 (83, 8%) женщин (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА

Больные РА (n = 105)	Показатель					
	n		мужчины (n = 17)		женщины (n = 88)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	105	100				
Форма:						
с системными проявлениями	12	11,4	-	-	12	11,4
суставная	93	88,6	17	16,2	76	72,4
Клинико-иммунологическая характеристика РА:						
серопозитивный	76	72,4	6	5,7	70	66,7
серонегативный	29	27,6	11	10,5	18	17,1
Течение болезни:						
быстро прогрессирующее	4	3,8	2	1,	2	1,9
медленно прогрессирующее	101	96,2	15	143	86	81,9
Степень активности:						
минимальная	10	9,5	-	-	10	9,5
средняя	73	69,5	17	16,2	56	53,3
высокая	22	21	-	-	22	21
Стадия РА:						
I	15	14,3	-	-	15	14.3
II	48	45,7	17	16,2	31	29,5
II	30	28,6	-	-	30	28,6
IV	12	11,4	-	-	12	11,4
ФНС						
0	-	-	-	-	-	-
I	37	35,2	9	8,6	28	26,7
II	66	62,9	8	7,6	58	55,2
II	2	1,9	-	-	2	1,9

Для оценки состояния показателей системы свертывания крови определяли протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику, фибриноген гравиметрическим методом Р.А. Рутберга, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) на коагулометре Solar с использованием тест-наборов фирмы «Ренам» г. Москва. Проводили расчет международного нормализованного отношения (МНО). Показатели липидного профиля, общий холестерина (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) в сыворотке крови, определяли ферментативно-фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Stat Fax» с использованием тест-наборов немецкой фирмы Diasys,, «Human», в диапазоне волн 500–610 нм. Уровень фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) в сыворотке крови изучали методом ИФА с использованием анализатора «TECAN», тест-наборов фирмы «БиоХимМак» г. Москва.

Результаты. В табл. 2 представлены данные содержания ФНО-α и ИЛ-1 в сыворотке крови у пациентов с РА.

Таблица 2

Содержание ФНО α (ПГ/мл) и ИЛ-1 (пкг/мл) в сыворотке крови

Группа обследованных	Показатель	
	ФНО-α	ИЛ-1
Больные РА (n=105)		
Системные проявления (n=12)	4,4 ± 0,4**	139,4 ± 4,32**
Суставная форма (n=93)	8,9 ± 0,2**	231,72 ± 15,61**
Степень активности:		
минимальная (n=15)	5,1 ± 0,1**	120,12 ± 11,76**
средняя (n=73)	7,7 ± 0,6**	134,43 ± 38,11**
высокая (n=22)	9,6 ± 0,5**	240,14 ± 42,46**
Стадия:		
I (n=15)	4,5 ± 0,1**	121,36 ± 14,6**
II (n=48)	7,5 ± 0,6**	156,32 ± 8,6**
III (n=30)	8,2 ± 0,4**	210,41 ± 16,7**
IV (n=12)	8,6 ± 0,9**	224,34 ± 21,61**
Контрольная группа (n=30)	3,5 ± 0,6	52,30 ± 7,80

Примечание: ** - достоверность различий между группами больных и здоровых (p < 0,001)

Уровень ФНО-α и ИЛ-1 в сыворотке крови у 102 и 105 обследованных РА оказался повышенным. При системных проявлениях средней и высокой степеней активности и нарастании стадии патологического процесса, уровень ФНО-α и ИЛ-1 статистически достоверно нарастал. У больных РА уровень ПТИ в крови колебался в пределах 90–108%. Большее повышение уровня ПТИ в крови было у лиц с системными проявлениями РА (M±m=106,4±1,36;КГ:M±m=91,4±2,14;p<0,001) (табл. 3)

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у больных РА (M ± m)

Группа обследованных	Показатель			
	ПТИ (%)	МНО	Фибриноген г/л	АЧТВ (сек)
Больные РА (n=105)				
Системные проявления (n=12)	106,4±1,36**	0,88±0,07*	6,2±0,9**	28,4±1,3**
Суставная форма (n=93)	102,36±4,45*	0,91±0,06*	5,4±1,12*	34,7±2,4*
Степень активности:				
минимальная (n=15)	95,8±1,6	0,98±0,14	3,2±0,17	40,4±1,0
средняя (n=73)	102,46±2,45**	0,94±0,16	5,27±1,2*	33,9±2,48*
высокая (n=22)	104,02±1,32**	0,90±0,16*	5,41±1,1*	29,5±1,7**
Стадия:				
I (n=15)	101,2±2,1*	1,03±0,08	3,24±0,16*	39,2±1,8
II (n=48)	102,3±2,43*	0,97±0,11	4,7±0,81*	33,4±2,25*
III (n=30)	102,7±0,37**	0,93±0,05*	5,12±0,92*	33,23±2,4*
IV (n=12)	104,6±0,46**	0,89±0,08*	5,38±0,24**	29,1±1,69**
Контрольная группа (n=30)	91,4±2,14	1,2±0,1	2,8±0,09	41,4±1,2

Примечание: ** - достоверность различий между группами здоровых и больных p < 0,001, * - p < 0,05

Концентрация ПТИ в крови обследованных больных РА достоверно повышалась при высокой степени активности (p<0,05), III и IV стадии патологического процесса (p < 0,001). Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой положительной связи: r = +0,43, p<0,05 между уровнем ПТИ и СОЭ; r=+0,51, p<0,05 между данными уровня ПТИ и ФНО-α; r=+ 0,49, p<0,05 между ПТИ и ИЛ-1 в крови. Средняя величина МНО у обследованных пациентов оказалась достоверно пониженной даже на ранних этапах заболевания по сравнению с данными у лиц КГ. Снижение величины МНО у больных с системной формой РА находилась в зависимости от степени и стадии заболевания (табл. 3). Получены обратные корреляционные связи: r=-0,38, p<0,05 между величиной МНО и СОЭ; r=-0,41, p<0,05 между данными величины МНО и ФНО-α; r=-0,47, p<0,05 между МНО и ИЛ-1 в крови. Увеличение концентрации фибриногена в крови; уровень его колебания в пределах 2,2 – 6,8 г/д. У 88% обследованных отмечалось достоверное повышение уровня фибриногена в крови по сравнению с данными у лиц КГ (p<0,05). По-

* Северо-Осетинская ГМА г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40, 8(8672)53-03-97

вышение уровня фибриногена в крови идет на ранних этапах РА и нарастает у наиболее тяжелого контингента больных.

Получены прямые положительные корреляционные связи: r = + 0,47, p < 0,05 между уровнем фибриногена и СОЭ; r = + 0,53, p < 0,05 между показателем уровня фибриногена и ФНО-α; r = + 0,41, p < 0,05 между фибриногеном и ИЛ-1 в крови. Уровень АЧТВ в крови больных РА понижался, и особенно при системных проявлениях болезни (табл.3). В группе больных РА с системными проявлениями уровень АЧТВ в крови оказался пониженным у 9 (75%), а нормальным лишь у 3 (25%) обследованных. Из общего числа пациентов суставной формы артрита уровень АЧТВ оказался пониженным у 48 (51,6 %) пациентов, нормальным – у 29 (31,2%), повышенным – у 16 (7,2%). У больных РА на ранней стадии заболевания и минимальной степени активности, колебания АЧТВ носят разнонаправленный характер, что совпадает с данными [6]. По мере нарастания активности патологического процесса и утяжеления заболевания, отмечено достоверное понижение уровня АЧТВ в крови обследованных больных РА. Получены обратные корреляционные связи: r=- 0,32, p<0,05 между уровнем АЧТВ и СОЭ; r=-0,41, p<0,05 между данными уровня АЧТВ и ФНО-α; r = - 0,43, p < 0,05 между АЧТВ и ИЛ-1 в крови. У больных РА обнаружено нарушение показателей ПТИ, МНО, фибриногена, АЧТВ, что указывает на плазменные дефекты системы свертывания крови. На ранних стадиях заболевания при минимальной степени активности изменение показателя АЧТВ носит разнонаправленный характер. По мере роста активности патологического процесса, его стадии и длительности, отмечен достоверный рост уровня ПТИ и фибриногена, укорочение АЧТВ и понижение величины МНО в плазме крови, что указывает на преобладание гиперкоагуляции у больных РА.

Таблица 4

Липидный спектр у больных ревматоидным артритом (M ± m)

Группа обследованных	Показатель				
	ХС ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ИА
Больные РА (n=105)					
Системные проявления	5,96±0,71*	1,44±0,37**	4,14±0,29**	2,3±0,37	4,1
Суставная форма (n=93)	5,21±0,27*	1,63±0,41*	4,01±0,49**	1,91±0,41	3,1
Степень активности:					
минимальная (n=15)	4,28±0,11	2,38±0,11	2,2±0,09	1,66±0,08	1,7
средняя n=73	4,95±0,12*	1,98±0,42*	3,1±0,31*	1,82±0,19	2,5
высокая n=22	4,99±0,08*	1,64±0,17**	3,87±0,26**	1,96±0,13	3,0
Стадия:					
I (n=15)	4,36±0,13	2,05±0,22	3,1±0,33	1,68±0,12	2,1
II (n=48)	4,92±0,41*	1,74±0,51	3,74±0,64*	1,71±0,31	2,8
III (n=30)	5,34±0,26*	1,3±0,53*	3,91±0,56**	1,86±0,22	4,1
IV (n=12)	5,76±0,24**	1,06±0,29**	4,32±0,41**	2,1±0,16*	5,4
КГ (n=30)	4,31±0,22	2,62±0,14	2,08±0,32	1,7±0,08	1,6

Примечание: ** - достоверность различий между группами здоровых и больных (p < 0,001), * - (p < 0,05)

Уровень общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови у обследованных достоверно повышался в зависимости от формы, степени и стадии патологического процесса. Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой положительной связи: r=+0,51, p<0,05 между уровнем ХС ЛПНП и СОЭ; r=+0,66, p<0,05 между данными уровня ХС ЛПНП и ФНО-α; r=+0,52, p<0,05 между ХС ЛПНП и ИЛ-1. Уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови обследованных пациентов РА при высокой степени активности оказалась достоверно пониженным по сравнению с данными у лиц КГ (p<0,001) (табл. 4). Более выраженное снижение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови у пациентов РА было отмечено при III и IV стадиях заболевания. Получены обратные корреляционные связи: r=-0,42, p < 0,05 между величиной ХС ЛПВП и СОЭ; r=-0,59, p<0,05 между данными величины ХС ЛПВП и ФНО-α; r=-0,49, p<0,05 между ХС ЛПВП и ИЛ-1. Для оценки липидного спектра у обследованных больных РА, был рассчитан индекс атерогенности (ИА). У лиц с системными проявлениями ИА наиболее высокий, чем при суставной форме заболевания. При минимальной степени активности заболевания, ИА приближается к норме, полученной у лиц КГ; при средней и высокой степени активности индекс атерогенности оказался высоким (табл. 4). При анализе полученных показателей оказалось, что у больных с I стадией ИА составил 2,1, при II – 2,8, III – 4,1, а при IV стадии артрита рост ИА оказался значительным (табл. 4)

Выводы. Комплексное изучение показателей системы свертывания крови у больных РА выявило их изменения (рост уровня ПТИ, фибриногена, укорочение АЧТВ и понижение МНО), зави больных РА характерна дислипидемия – повышение уровня общего ХС, ХС ЛПНП и понижение ХС ЛПВП в сыворотке крови. Изменения оказались значительными и коррелировали с активностью и стадией заболевания, то есть по мере его прогрессирования. Обнаруженное нарушение показателей гемостаза, дислипидемия у больных РА, расценивается, как атерогенная, предрасполагающая к кардиоваскулярным осложнениям. Прямые и обратные корреляционные связи между показателем содержания ФНО-α, ИЛ-1, ПТИ, МНО, фибриногена, АЧТВ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП в крови у больных РА, подтверждают вовлечение в иммунопатологический процесс системы свертывания крови и липидного обмена даже на ранних этапах процесса, что необходимо учитывать при проведении комплексного лечения.

Литература

1.*Балабанова Р. М. и др.* // Ревматоидный артрит на рубеже веков// Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В. А.Насоновой, Н. В.Бунчука.– М.; 2001.– С.61–67.

2.*Насонов Е. Л.* // Вестник РАМН.– 2003.– №7.– С. 6–10.

3.*Насонов Е. Л.* // Тер. архив.– 2004.– №5– С. 5–7.

4.*Насонов Е. Л.* // РМЖ.– 2005.– Т.13.– № 8.– С. 509–512.

5.*Ребров А., Инамова О.*// Тер. архив.– 2004.– №5.– С. 79–85

6.*Редайтене Э. и др.* // Тер.арх.– 2005.– №4.– С. 74–77.

7.*Davidson A., Diamond B.* // N Engl J Autoimmune disease. Med.– 2001.– Vol. 5.– P. 340–350.

8.*Dayer J.M.* // The pivotal role of interleukin–1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis // Rheumatol.– 2003.– Vol 42, Suppl 2.– P. 3–10.

9.*Gabriel S.E.* // Epidemiology of the rheumatic diseases // Kelley's textbook of rheumatology/ Eds E.D. Harris et al.– 6th ed.– Philadelphia.– W.B. Saunders Company, 2000.– Vol.1.– P. 321–333.

10.P*anayi G. et al.*// // N Engl J Med.– 2001.– Vol.344.– P. 907.

УДК 616.127

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ФЛОГОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРЕФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП.

Е.Н БЕРЕЗИКОВА, С.Н. ШИЛОВ, С.Д. МАЯНСКАЯ, И..Д. САФРОНОВ, Ю.В. НАЧАРОВ, М.Г. ПУСТОВЕТОВА*

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии неуклонно возрастает [1]. При этом, не смотря на большие достижения в медикаментозном лечении и профилактике ХСН, прогноз в отдельных группах больных ИБС (прежде всего, при постинфарктной дисфункции левого желудочка, ассоциированной с сопутствующей артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа, некорригированной гиперхолестеринемией остается весьма неблагоприятным [5]). В патогенезе развития и прогрессирования ХСН важную роль играет системная воспалительная реакция, характеризующаяся прогрессированием эндотелиальной дисфункции, увеличением концентрации медиаторов воспаления, в том числе цитокиновым каскадом, стимуляцией тромбогенеза, увеличением концентрации активных форм кислорода (АФК), активацией клеток-эффекторов, в первую очередь нейтрофилов [6]. Лейкоциты выступают как детектор воспаления, его интенсивности, кинетики и тенденции развития. [9]. Исследование активности клеток-эффекторов воспаления в динамике его развития приобретает важный смысл и позволяет изучить все этапы этого процесса и оценить его тенденции. Общий итог биоцидности лейкоцитов определяется с помощью зависимых и независимых от кислорода реакций. Часто приводятся лишь усредненные данные, которые, намечая общую тенденцию, не индивидуализируют показатели, а потому не позволяют судить о степени нарушений в каждом отдельном случае.

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ХСН, критическая роль принадлежит окислительному стрессу [10].

* Новосибирский ГМУ, каф. патофизиологии с курсом клин. патофизиологии

АФК нейтрофилов могут повреждать клетки сердца, запуская перекисное окисление липидов (ПОЛ) в их мембранах [8]. От флогогенного потенциала лейкоцитов, от баланса между провоспалительной (активность АФК, лизосомальных протеаз) и антиоксидантной активностью сыворотки крови (суммарное содержание в ней супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы и др. эндогенных антиоксидантов) зависит прогрессирование ХСН [12]. При оценке характера воспалительного процесса следует исследовать степень биоцидности клеток-эффекторов и уровень флогогенного потенциала сыворотки крови.

Цель работы – выявление динамики основных маркеров воспаления: биоцидности нейтрофилов, баланса про- и антиоксидантной систем крови у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью разных возрастных групп.

Материал и методы. На базе отделения неотложной терапии МУЗ ГКБ №1 г. Новосибирска, за период 2003–2006 г. обследовано 96 лиц с ХСН. Из них мужчин – 44 (возраст 64,3±1,5 лет), женщин –52 (возраст 69,7±1,4 лет). В группу контроля вошли 38 здоровых волонтеров без указания в анамнезе на наличие ИБС, АГ и ХСН, возраст 58,4 ±0,48 лет. Верификация диагноза основывалась на анализе клинических данных, данных инструментальных исследований, включающих ЭКГ в покое в 12 общепринятых отведениях, рентгенографию грудной клетки, ЭхоКГ, общеклиническое и биохимическое исследование крови и мочи.

Все лица, включенные в исследование, по функциональному классу ХСН были разделены на 3 группы. Разделение пациентов на функциональные классы (ФК) проводилось по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (1964 г.), с использованием теста с 6-минутной ходьбой. В 1-ю группу вошло 34 пациента с ФК 2 (возраст 65,8±0,94 лет), во 2-ю группу – 32 с ФК 3 (возраст 68,5±1,4 лет), в 3-ю группу – 30 с ФК 4 (возраст 70,2±1,2 лет). При ХСН получали базисную терапию.

В течение последующих 2-х месяцев проводилось клиническое наблюдение обследованных больных. Оценивались конечные точки: летальность, частота повторных госпитализаций по поводу ХСН, ухудшения течения ХСН.

Обследование пациентов проводилось в следующие сроки: 1-е сутки госпитализации; 10-е сутки госпитализации; через 2 месяца после выписки из стационара. С указанной кратностью проводилось клиническое наблюдение пациентов. Сначала у больных проводили общий и биохимический анализ крови, ЭхоКГ, ЭКГ. Во 2 срок оценивалось клиническое состояние пациентов. В 1 и 3 срок проводился спонтанный и индуцированный НСТ-тест. Функциональная активность нейтрофилов оценивались с помощью спонтанного и стимулированного теста с тетразолием синим (сНСТ-тест и иНСТ-тест), спектрофотометрическим методом. (Спектрофотометр Мультискан МСС 340). Материалом для исследования служила венозная кровь. Спонтанная кислородзависимая биоцидность лейкоцитов крови у пациентов ХСН оценивались по индексу фагоцитоза (ИФ). Индуцибельная активность лейкоцитов крови оценивалась по коэффициенту функционально-метаболической активности фагоцитов (КФМА).

Исследование интенсивности ПОЛ проводили спектрофотометрическим методом, оценивая содержание малонового диальдегида (МДА) при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой [3]. Определение содержания диеновых конъюгатов проводилось по методу [3] – по степени ультрафиолетового поглощения гептановых и изопропанольных экстрактов. Активность каталазы определяли в гемолизате эритроцитов, полученном разведением отмытой эритроцитарной взвеси дистиллированной водой в соотношении 1:200, с помощью определения скорости утилизации H_2O_2. Активность экстраклеточной СОД изучали по степени ингибирования окисления адреналина. [2]. Уровень восстановленного глутатиона в гемолизате определяли по [11] с использованием аллоксана, мг%. Антиоксидантную активность (АОА) определяли по [3], в усл. ед., соответствующих кратности подавления ХМЛ, индуцируемой H_2O_2, в присутствии сыворотки.

Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывали с помощью метода вариационной статистики по t-критерию Стюдента. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные при $p<0,05$. Для выявления корреляционных связей между параметрами рассчитывали способом χ^2 Пирсона. Статобработка велась по Microsoft Excel 2000.

Результаты исследования. Была прослежена прямая корреляционная связь показателей НСТ-теста с тяжестью процесса($r=0,7826$, $p<0,05$), глубиной ремиссии. Спонтанная биоцидность лейкоцитов у всех больных ХСН была значительно снижена по сравнению с контролем (рис.1), так ИФ у пациентов с ФК 2 и ФК 3 был в 1,9 раза и в 1,4 раза был выше, чем у пациентов с ФК 4. У пациентов с ФК 4 наблюдалось наибольшее истощение индуцибельного потенциала клеток по сравнению с другими функциональными классами, что свидетельствовало о неблагоприятном течении заболевания в данной группе (рис.2).

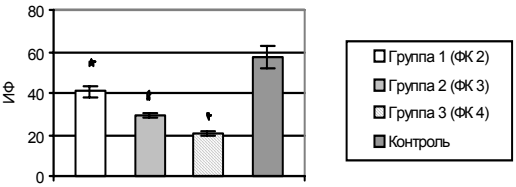


*Рис.1.*Параметры кислородзависимой биоцидности лейкоцитов крови у пациентов ХСН в начале наблюдения. Примечание: звездочкой обозначен величины, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p<0,01$)

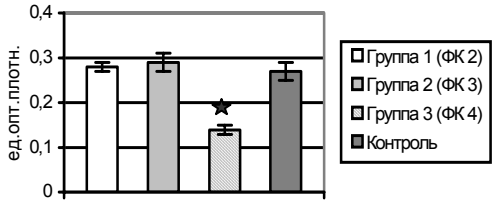


Рис.2. Уровень стимулированной биоцидности лейкоцитов при ХСН в начале

Наиболее высокой концентрация МДА была у лиц с ФК 4 (22,3 ммоль/л), что в 1,1 раза выше, чем во 2-й группе ($p<0,01$) и в 1,3 раза выше, чем в 1-й группе ($p<0,01$), при этом уровень ДК в этой группе был наиболее высоким по сравнению с другими пациентами. Наиболее низкая АОА сыворотки крови была у пациентов с ФК 4, что в 1,6 и в 1,2 раза было ниже значений пациентов с ФК 2 и 3. Наиболее высокая активность каталазы была у лиц с ФК 2, что в 1,1 и 1,2 раза достоверно выше, чем в группах с ФК 3 и ФК 4. При этом в последних группах была низкой и СОД – активность, которая в 1,5 раза была ниже, чем у лиц с ФК 2.

Резкое снижение АОА сыворотки крови, каталазы, СОД у пациентов с ХСН, с одновременным повышением концентрации МДА и ДК в начале исследования было связано с выраженным дисбалансом в соотношении оксиданты/антиоксиданты в сторону первых по мере прогрессирования системной воспалительной реакции при ХСН. У 68,8% от всех пациентов в динамике (через 2 месяца после выписки из стационара) отмечалось клиническое улучшение состояния. Возраст пациентов с благоприятным течением процесса внутри каждой группы был ниже в сравнении с пациентами без положительной динамики.

В 1-й группе (23 пациента) возраст составил 63,3±0,8 лет, во 2-й группе (16 пациентов) возраст составил 66,2±0,9 лет, в группе с ФК 4 у всех пациентов отмечалось улучшение клинического состояния в динамике. В 31,2% случаев в динамике не происходило клинического улучшения или шло ухудшение состояния пациентов. Критерием такого клинического ухудшения явилось наличие обострений ХСН, снижение толерантности к физической нагрузке, определяемой с помощью теста с 6-минутной ходьбой. ФК таких пациентов в динамике клинического наблюдения либо оставался прежним, либо снижался. Возраст пациентов был выше, чем в группах с благоприятным течением процесса. В 1-й группе (11 чел.) с неблагоприятным вариантом возраст составил 66,7±1,3 лет, во 2-ой группе (16 чел.) возраст составил 68,7±0,8 лет. Показатели НСТ-теста четко отражали тяжесть и динамику развития заболевания. У лиц с ФК 2 и ФК 3 в динамике рост биоцидной активности лейкоцитов был достоверно выше (в 1,1 раза) ($p<0,05$), чем у пациентов с ФК 4. При этом в группах с благоприятным течением (и меньшей возрастной категорией) рост функциональной активности клеток был выше, чем у более пожилых пациентов с неблагоприятным течением.

Мобилизация потенциальной активности клеток в динамике была зарегистрирована в наиболее легкой из обследуемых пациентов группе с ФК 2 . Причем у больных с благоприятным вариантом течения заболевания наблюдался достоверный рост потенциальной биоцидности (в 1,2 раза по отношению к исходному показателю ($p<0,05$). В самой тяжелой группе с ФК 4,

показателю ($p<0,05$). В самой тяжелой группе с ФК 4, не смотря на благоприятное течение заболевания, на фоне исходного истощения флогогенного потенциала клеток к концу наблюдения мобилизации клеточных резервов не было. Динамика показателей про- и антиоксидантной активности также зависела от степени тяжести ХСН. К концу наблюдения имелась тенденция к снижению концентрации МДА, ДК, восстановленного глутатиона, а активность каталазы, СОД, АОА у всех пациентов росла по отношению к исходным цифрам в период обострения заболевания. При этом у лиц с ФК 2 динамика этих показателей была более выражена, чем у пациентов с более тяжелыми ФК 3 и 4.

Дисбаланс между про- и антиоксидантной системами отражал тяжесть течения заболевания и был связан с возрастной характеристикой пациентов: в менее возрастных группах, где исходно уровень каталазы и восстановленного глутатиона был выше, а концентрация МДА исходно была ниже, клиническое течение оценивалось как благоприятное. Превалирование АОА над флогогенной активностью сыворотки у больных с легким течением ХСН свидетельствовало о том, что в этой группе компенсаторные антиоксидантные механизмы работали значительно лучше, что, в какой-то мере, обусловливало благоприятное течение. Это объясняется невысокой функциональной активностью лейкоцитов в этой группе и невысоким уровнем АФК в крови, которые эндогенные антиоксиданты легко нейтрализуют.

Выводы. Системная воспалительная реакция на фоне прогрессирующей ХСН идет со снижением спонтанной и индуцированной биоцидности нейтрофилов крови в зависимости от тяжести ХСН и возраста пациентов. Степень функциональной активности нейтрофилов крови является прогностическим маркером характера клинического течения заболевания, у больных с ХСН с ФК 2 и ФК 3, с благоприятным течением и высокой эффективностью лечения в динамике наблюдается ($p<0,01$) прирост спонтанной и индуцированной биоцидности лейкоцитов по сравнению с неблагоприятным, резистентным к терапии процессом. По мере прогрессирования системной воспалительной реакции баланс между про- и АОА системами смещается в сторону первой, о чем говорит спад активности каталазы, СОД, восстановленнного глутатиона и суммарной АОА с ростом концентрации МДА и ДК в сыворотке крови. Динамика показателей про- и антиоксидантной активности сыворотки крови зависит от тяжести, характера течения ХСН и возрастной характеристики пациентов.

Литература

1. *Березикова Е.К. и др.* // Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.– 2007.– Т. 8 №3.– С.248.
2. *Брусов А.С. и др.* // БЭБМ.–1976.–Т.М.– С.33–85.
3. *Камышников В.С.* Спр-к по клинико-биохимической лаб. диагностике: в 2 тт.– Беларусь: Минск, 2000.– С. 463.
4. *Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д.* Определение биоцидности лейкоцитов: Метод. реком..– Новосибирск,– 1996. 32с.
5. *Маянская С.Д. и др.* // Сиб. мед. ж.–2006.–Т. 21.– С. 5.
6. *Barton M., Haudenschild CC.* // J Cardiovasc Pharmaco.– 2001.– Vol. 38, № 2.–P. 23–5.
7. *Bhakdi S.* An hypothesis for the immunopathogenesis of atherosclerosis.// Clin Nephrol.–2003.–Vol.60, №1.– P. 49–52.
8. *Byrne J.A. et al.* Oxidative stress and heart failure // Arch Mal Coeur Vaiss.– 2003.– Vol.96, №3.– P. 214–221.
9. *Brummett B. et al*// Am J Cardiol.–2003.– №5.–P. 529–32.
10. *Dhalla N.S. et al.*//J Hypertens.–2000.– № 6.– P. 655–673.
11. *Kagiw I., Mirfit K.* // Biochem.–1960.–Vol.74.– P. 203.
12. *LandmesserU. et al.*// Circul.– 2002.– № 24.– P. 3073.

УДК 616.314-06-002.3-097.3-073

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Л.С. ЛАТЮШИНА*

Инфекционные воспалительные заболевания составляют основную группу наиболее часто встречающихся болезней челюстно-лицевой области. Актуальность проблемы диагностики и лечения гнойных процессов лица и шеи остается высокой в связи с тем, что на протяжении последнего столетия количество с тем, что на протяжении последнего столетия количество больных с гнойно-воспалительными заболеваниями не уменьшается, иногда увеличивалось, несмотря на постоянное совершенствование лечебно-диагностических подходов, средств и методов лечения. Наблюдаемый в последнее время рост числа больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области можно объяснить несколькими факторами: возрастанием числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов; усилением вирулентности условно-патогенной микрофлоры; низкой культурой населения; снижением резистентности макроорганизма. Нередко встречается вялотекущее, аресивное и осложненное течение флегмон [1, 2, 5].

Интенсивное развитие иммунологических методов исследования позволило в последние годы получить убедительные данные о важной роли специфической и неспецифической резистентности организма в патогенезе одонтогенной инфекции [1]. Уникальность одонтогенного воспаления (несоответствие классическому определению этой нозологии, развитие на фоне хронического продуктивного процесса) обусловлена характером взаимодействия двух защитных механизмов: локального и системного, которые являются самостоятельными и представляют систему антимикробной защиты организма. От слаженного взаимодействия всех факторов иммунной защиты зависят особенности течения, прогноз и исход гнойного одонтогенного воспаления [4, 13]. Локальные механизмы защиты включают мукозоассоциированную лимфоидную ткань (обозначаемую как MALT, обеспечивающую специфическую иммунную реакцию в тканях), а также разнообразные механизмы резистентности. К последним могут быть отнесены тканевые факторы резистентности, колонизационная устойчивость эпителиальных покровов и микробоцидные факторы экзосекретов, продукция секреторных IgA [15].

Наряду с методами системного воздействия на организм больного перманентно разрабатываются и внедряются способы, позволяющие оказать позитивное влияние на заживление гнойной раны. Местное применение иммунопрепаратов (локальная иммунокоррекция) является одним из наиболее перспективных способов лечения в гнойной хирургии. Включение в комплексное лечение иммунотропных препаратов, влияющих на процессы пролиферации, дифференцировки и функциональную активность иммунокомпетентных клеток местного очага воспаления, обусловлено необходимостью коррекции имеющихся иммунных нарушений. Особый интерес представляет применение продуктов межклеточных взаимодействий – цитокинов [9, 14]. ронколейкин – это современный биотехнологический продукт, генноинженерный аналог эндогенного цитокина – интерлейкина 2 человека. ронколейкин функционирует как аналог естественного цитокина в сигнальных и эффекторных взаимодействиях компонентов иммунной системы и восполняет дефицит эндогенного цитокина при вторичной иммунной недостаточности, он также задействован в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, в частности, острофазного (преиммунного) и адаптивного (специфического) ответа иммунной системы. Важно и то, что ронколейкин воздействует как на структурную (клеточную), так и на функциональную (регуляторную) составляющие иммунной системы. Имеется положительный опыт применения ронколейкина при тяжелых бактериальных инфекциях, при лечении больных с ранениями и травмами, при терапии аллергических заболеваний, аутоиммунных процессах. Местное применение ронколейкина активно внедряется в пульмонологическую практику, в ЛОР-практику, в урологию, в стоматологию (пропитывание FRP-лоскутов при проведении дентальной имплантации) [8, 10, 11]. Нет данных о местном применении ронколейкина при лечении гнойного воспаления мягких тканей, в частности, при флегмонах и абсцессах челюстно-лицевой области.

Цель работы – оценка клинико-иммунологической эффективности локальной иммунокоррекции ронколейкином у лиц с флегмонами челюстно-лицевой области на фоне лечения.

Материалы и методы. На базе отделения челюстно-лицевой хирургии Челябинской ОКБ было проведено лечение и обследование 63 пациентов с одонтогенными флегмонами нескольких клетчаточных пространств [12]. Методом случайного отбора было сформировано две группы больных: группа сравнения (КГ – n=32) – в которой пациенты с одонтогенными флегмонами получали общепринятое лечение (вскрытие и дренирование гнойного очага, комплексную медикаментозную терапию, тради-

* 494092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64, Челябинская ГМА

ционное местное лечение с учетом фаз гнойного раневого процесса); основная группа (ОГ – n=31) – больные с аналогичной патологией, которым на фоне комплекса традиционных лечебных мероприятий местно проводили локальную иммунокоррекцию ронколейкином. Раствор препарата с дозой активного вещества 0,5 мг (500000 МЕ) в экссудативно-воспалительную фазу гнойного раневого процесса вводили в рану на турундах разведенным либо 0,9% раствором NaCl, либо 10% гипертоническим раствором NaCl (при выраженной экссудации), при этом на периферию гнойной раны накладывали повязку с 20% раствором димексида, а в пролиферативную фазу – сочетали орошение раны раствором ронколейкина с дозой активного вещества 500000 МЕ, разведенного 0,9% раствором NaCl и мазевые повязки водорастворимыми формами (заявка № 2007121812, приоритет на изобретение от 09.06.2007, № 023740). Средний возраст обследуемых был 36,0 лет. Группу контроля составили 10 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с больными.

Для оценки клинической эффективности проводилось изучение ряда показателей, характеризующих общее состояние пациентов и динамику течения гнойного раневого процесса: сроки нормализации температуры тела, сроки исчезновения отека и инфильтрации мягких тканей, смены характера экссудата, очищения раны от некротических масс, появления грануляций. Для объективной оценки течения гнойного раневого процесса проводили цитологическое исследование раневого отделяемого. Забор материала осуществляли методом «поверхностной биопсии» по М.Ф. Камаеву (1970) на 2, 4 и 8 сутки п/операционного лечения. В окрашенном по Паппенгейму клеточном материале определяли относительное содержание нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и фибробластов при подсчете не менее 200 клеток.

Клинико-цитологическое исследование сопровождалось изучением параметров местного иммунитета гнойной раны и полости рта. Для оценки функциональной активности фагоцитов гнойной раны (нейтрофилов и макрофагов) забор материала у больных обеих групп проводили на 2 и 8 сутки послеоперационного лечения. Состояние лизосомного аппарата фагоцитирующих клеток изучали по методу И.С.Фрейдлин (1986). Оценку фагоцитоза проводили по модели поглощения частиц латекса [3]. Изучение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и макрофагов (тест восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест) проводили в модификации А.Н. Маянского и М.К. Виксмана (1979). Уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-2, интерлейкина-8 и интерферона гамма (ИЛ-2, ИЛ-8, ИФ-γ) в раневом отделяемом определяли с применением тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) (ТОО «Цитокин» (г. С-Пб). Определение концентрации цитокинов проводили строго по инструкциям, которые прилагались к каждой тест-системе. На спектрофотометре «Multiscan» определяли оптическую плотность всех проб, результаты концентрации цитокинов получали в пкг/мл, забор материала проводили на 2 и 8 сутки лечения. Оценку гуморальных факторов секреторного иммунитета полости рта проводили количественным определением секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулинов М и G (sIg A, Ig M, Ig G) в нестимулированной смешанной слюне методом ИФА (тест-системы «ИФА-БЕСТ-СТРИП», ЗАО «Вектор-Бест», РФ), забор материала осуществляли на 2 и 8 сутки лечения, концентрацию выражали в нг/мл (sIg A) и мг/мл (Ig M, Ig G). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 6.0». О статистической значимости различий судили при помощи непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни, полученные данные представляли как медиана (25; 75 процентили).

Результаты. При применении локальной иммунокоррекции ронколейкином был получен высокий клинический эффект, заключающийся в более ранних сроках нормализации температуры, укорочении сроков сохранения отека, инфильтрации, гнойной экссудации, некроза, так же определялось более ранее появление грануляционной ткани в области дна и стенок раны (табл. 1). В среднем на 4-5 сутки лечения у пациентов ОГ отмечались явные общие и местные клинические признаки стабилизации и купирования гнойно-воспалительного заболевания, превалирование пролиферативных процессов в ране над альтеративными.

Клинические изменения сопровождались различной динамикой со стороны клеточного состава гнойной раны у пациентов с традиционным местным лечением и получавших локальную терапию ронколейкином (табл. 2). Исходные данные у больных обеих групп не отличались – на 2 сутки лечения определялся экссудативный воспалительный тип цитограмм, с преобладанием в мазках нейтрофильных гранулоцитов с признаками деструкции, малым количеством нефункциональных макрофагов, лимфоцитов и почти полным отсутствием фибробластов. В КГ к 8 суткам в исследуемом материале сохранялись все признаки воспаления – относительное содержание нейтрофилов оставалось на исходном уровне, среди макрофагов преобладали незрелые формы, незначительно увеличилось процентное число лимфоцитов и фибробластов. Замедление регенераторных процессов связано с отсутствием заметного роста числа макрофагов, так как функция макрофагов разнообразна и заключается и в элиминации патогенной микрофлоры, и в выделении цитокинов, стимулирующих синтетическую деятельность фибробластов и ограничивающих воспаление.

Таблица 1

Динамика клинических показателей

Показатель (сутки)	КГ, n=30	ОГ,n=30
Нормализация температуры	6,5 (5,0;8,0)	4,0 (3,0;4,0)*
Исчезновение отека мягких тканей	5,5 (5,0;7,00)	4,0 (3,0;5,0)*
Рассасывание воспалительного инфильтрата	6,0 (5,0;6,0)	5,0 (3,85;5,20)*
Прекращение гнойной экссудации	5,0 (4,0;7,0)	3,0 (3,0;4,0)*
Очищение раны от некротических масс	6,0 (4,0;7,0), n=13	4,0 (3,0;4,0)*, n=15
Появление грануляций	6,0 (5,0;7,0)	4,0 (3,0;5,0)*

Примечание: * Статистическая значимость различий по критерию Манна – Уитни, $p < 0,001$

Таблица 2

Цитологические показатели

	Группы больных	Сроки исследования		
		2 сутки	4 сутки	8 сутки
Нейтрофилы	КГ (n=30)	86,00 (80;88)	86 (79;91)	82 (67;88)
	ОГ (n=30)	88(83;90)	66(43;87) $p=0,01;p_1=0,002$	59(47;72) $p=0,02;p_2<0,001$
Лимфоциты	КГ (n=30)	3,5(2;5)	3,00(2;5,34)	5,00(3;10) $p_2=0,028$
	ОГ (n=30)	3,5(2;5,85)	11,00(6;13) $p=0,004;p_1=0,001$	7(6;12) $p_3=0,008$
Макрофаги	КГ (n=30)	9(8;11)	9,5(6;13)	11(6;16)
	ОГ (n=30)	10(6;11)	14(9;17) $p=0,02;p_1=0,006$	16(8;24) $p_3=0,008$
Фибробласты	КГ (n=30)	0(0;1)	1(0;6) $p_1=0,017$	4(1;6) $p_2=0,025;p_3<0,001$
	ОГ (n=30)	0(0;1)	10,5(8;15) $p<0,001;p_1<0,001$	15(8;21) $p=0,008;p_2<0,001$

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Манна – Уитни: p – статистическая значимость различий между КГ и ОГ; p_1 - статистическая значимость различий на 2-е и 4-е сутки лечения (внутри группы); p_2 - статистическая значимость различий на 4-е и 8-е сутки лечения (внутри группы); p_3 - статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения (внутри группы).

У лиц, получавших традиционное местное лечение, наблюдалась взаимосвязь между цитологическими показателями и данными исследования местного иммунитета гнойной раны (табл. 3, 4). При оценке иммунологических параметров фагоцитов было обнаружено снижение лизосомальной функции нейтрофилов и макрофагов, что сопровождается нарушением процессов деградации фагоцитируемых объектов с помощью гидролитических ферментов лизосом. Регистрируемое снижение функционального резерва фагоцитов раны показало, что система фагоцитоза работает на пределе своих возможностей [6]. У больных, получавших лечение ронколейкином, к 4 суткам лечения определялся регенераторный тип цитограммы – на более чистом фоне мазка обнаруживалось явное уменьшение относительного числа нейтрофилов, статистически значимо определялся рост уровня лимфоцитов, рост числа макрофагов, в т.ч. и зрелых, которые содержали липидные и фагоцитарные вакуоли, среди растущего числа фибробластических клеток определялись фиброциты. К 8 суткам лечения цитологически определялось снижение нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, умеренный рост макрофагов и фиброцитов (со статистической значимостью с КГ). В эти сроки в мазках регистрировали макрофагально-фибробластические контакты, что свидетельствует о регенераторной фазе раневого процесса.

В эти же сроки у больных основной группы по результатам исследования иммунитета раны выявлялось повышение абсолютного числа жизнеспособных клеток в раневом отделяемом, определялся рост лизосомальной и фагоцитарной функций макрофагов, бактерицидной активности нейтрофилов в НСТ – спонтан-

ном тесте, на фоне стабильных показателей фагоцитоза нейтрофилов и кислородзависимого метаболизма макрофагов в НСТ-тестах. Увеличение функционального резерва фагоцитов раны свидетельствовало об их высокой способности отвечать на дополнительную стимуляцию усилением процессов дыхания и образования бактерицидных ферментов, что играет большую роль в ограничении очага гнойного воспаления.

На динамическое изменение функциональной активности

Таблица 3

Показатели местного иммунитета

	КГ, n=28		ОГ n=27	
	2 сутки	8 сутки	2 сутки	8 сутки
Количество живых клеток, 10^9/л	13,2 (11,2422,9)	16,0 (12,7424,0)	14,9 (10,2;23,4)	19,6 (13,3;34,5)
Количество живых клеток, %	72(68;84)	77(64;840)	80(68;84)	85(66;90) p=0,07
Лизосомальная активность, %	90(80;90)	90(49;98)	90(80;94)	92(70;100)
Лизосомальная интенсивность, у.е	370(160;500)	310(180;670)	415(170;539)	510(280;635)
Фагоцитарная активность, %	40(36;60)	50(36;60)	40(36;60)	60(42;68)
Фагоцитарная интенсивность, у.е.	1,9(1,6;2,6)	2,3(1,7;4,1) p_1=0,04	2,5(1,7;3,7)	3,2(2,2;4,4)
НСТ спонтан. тест, %	60(50;70)	70(50;80)	55(39;65)	70(60;90) p=0,09;p_1=0,03
НСТ спонтан. тест, у.е.	0,9(0,6;1,1)	1,03(0,7;1,25)	0,73(0,5;1,1)	0,85(0,6;1,1)
НСТ индуцир. тест, %	80(70;90)	80(70;95)	80(70;100)	90(78;100)
НСТ индуцир. тест, у.е.	1,3(0,95;1,7)	1,5(1,5;1,9) p_1=0,02	1,23(0,9;1,9)	1,5(1,1;1,9)
Функциональный резерв	1,55(1,33;2,0)	1,57(1,25;1,94)	1,51(1,25;2,06)	1,8(1,5;2,5) p=0,027;p_1=0,004
Фагоцитарное число	4,7(3,8;6,0)	4,7(4,3;6,5)	4,9(3,9;5,5)	4,7(3,6;5,4)

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни и Вилкоксона: p – статистическая значимость различий между КГ и ОГ; p_1 - статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения

Таблица 4

Показатели функциональной активности макрофагов раневого экссудата

Показатели местного иммунитета	КГ, n=28		ОГ ,n=27	
	2 сутки	8 сутки	2 сутки	8 сутки
Лизосомальная активность, %	74(56;80)	56(70;75)	80(40;80)	71(60;90) p=0,01
Лизосомальная интенсивность, у.е	163(93;293)	136(80;265)	175(85;285)	200(180;330) p=0,06
Фагоцитарная активность, %	40(36;60)	40(35;60)	45(36;60)	50(44;60) p=0,06
Фагоцитарная интенсивность, у.е.	1,9(1,3;3,3)	1,9(1,4;3,7)	2,1(1,5;3,4)	2,6(2,0;3,9)
НСТ спонтанная, %	42(40;50)	55(30;68)	50(40;60)	50(47;70)
НСТ спонтанная, у.е.	0,57(0,43;0,70)	0,75(0,40;0,80)	0,60(0,50;0,70)	0,60(0,50;0,80)
НСТ индуцированная, %	70(60;76)	76(60;80)	70(50;90)	71(60;80)
НСТ индуцированная,у.е.	0,9(0,8;1,32)	1,1(1,0;1,4)	1,1(0,88;1,42)	1,2(1.0;1,4)
Функциональный резерв	1,57(1,35;2,1)	1,4(1,15;1,84)	1,8(1,5;2,0)	2,0(1,55;2,3) p=0,02;p_1=0,003
Фагоцитарное число	4,25(3,25;4,9)	4,6(3,5;5,3)	4,72(3,38;6,05)	4,70(4,0;6,8)

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни и Вилкоксона: p – статистическая значимость различий между КГ и ОГ

клеток гнойной раны влияет концентрация медиаторов клеточных реакций – цитокинов. Исходно в раневом отделяемом у пациентов обеих групп выявлялись высокие концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-8, ИФ-γ (табл. 5). При использовании различных схем местного лечения был обнаружен статически значимый рост уровня ИЛ-2 (лимфокина). Известно, что продуцентом ИЛ-2 являются лимфоциты, спектр воздействия данного цитокина достаточно узок – активированные Т и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты. ИЛ-2 стимулирует способность моноцитов уничтожать бактерии за счет выработки ими большого количества биологически активных веществ (свободные формы кислорода, простагландины, перекиси и другие). Экзогенно введенный рекомбинантный ИЛ-2, вероятно, вызвал увеличение числа лимфоцитов (поскольку является фактором роста Т-клеток), в свою очередь, лимфоциты, в ответ на стимуляцию, вырабатывали эндогенный ИЛ-2. Учитывая локальность действия ИЛ-2, как и любого цитокина, можно предположить, что гиперпродукция данного лимфокина не оказывала системного действия, поскольку местно секретированный цитокин полностью потребляется в том микрообъеме, в котором он проявляет свое действие [15]**.** Фактор аттракции нейтрофилов ИЛ-8 в динамике лечения статистически значимо снижался у больных основной группы и сохранялся в высоких концентрациях у пациентов, получавших традиционное местное лечение. Известно, что ИЛ-8 характеризуется тем, что синтезируется на ранней стадии воспалительного ответа, обеспечивая мобилизацию и активацию клеток – участников воспаления. Снижение уровня хемоаттрактанта для нейтрофилов в местном очаге воспаления, можно расценить как признак купирования острого гнойного процесса, поскольку повышенный уровень ИЛ-8 характерен для начальной стадии острого воспаления [7]. Интерферон гамма – плейотропный цитокин, с достаточно большим спектром эффективности (регулирует воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа, за счет активации неспецифических эффекторных клеток – макрофагов и естественных киллеров), синтезируется Т-хелперами, относящихся к субпопуляции Th1 [7]. В динамике местного лечения рекомбинантным ИЛ-2 выявилось значительное снижение концентрации ИФ-γ в ране, вероятно, связанное со снижением уровня обсемененности возбудителем местного очага воспаления, в то время как у пациентов группы сравнения данный показатель сохранился на исходной отметке.

Таблица 5

Уровень цитокинов раневого экссудата

(пкг/мл	КГ n=12		ОГ ,n=15	
	2 сутки	8 сутки	2 сутки	8 сутки
ИЛ-2	192 (166; 228)	200 (154; 225)	205 (177;215)	458 (276; 521)*
ИЛ-8	75800 (72700;43100)	44700 (40900;84600)	98400 (40400;110300)	14900 (14600;16400)*
ИФ-γ	3177 (2893;4523)	2876 (2458;3152)	3285 (27458;5003)	718 (625; 803)*

Примечание: * Статистическая значимость различий у больных основной группы и группы сравнения по критерию Манна – Уитни, p = 0,01

Таблица 6

Показатели содержания иммуноглобулинов смешанной слюны

Показатели	Здоровые, n=15	КГ n=20		ОГ ,n=20	
		2 сутки	8 сутки	2 сутки	8 сутки
s Ig A (нг/мл)	78,3 (72,5;86,5)	187 (147;202) p = 0,02	178 (160;195) p < 0,01	174 (138;198) p = 0,003	112 (95;125) p_1 = 0,003 p_2 = 0,007
Ig M (мг/мл)	0,09 (0,07;0,1)	0,13 (0,09;0,26) p = 0,001	0,14 (0,13;0,22) p = 0,001	0,14 (0,10;0,22) p = 0,03	0,10 (0,08;0,14) p_1 = 0,0015
Ig G (мг/мл)	0,01 (0,0;0,01)	0,03 (0,02;0,08) p = 0,002	0,02 (0,02;0,03) p = 0,004	0,05 (0,01;0,08) p = 0,015	0,01 (0,01; 0,02) p_1 = 0,01 p_2 = 0,02

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни:p – статистическая значимость различий между группами больных и здоровыми лицами; p_1 – статистическая значимость различий между КГ и ОГ; p_2 — статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения

Влияние местной терапии ронколейкином на показатели секреторного иммунитета полости рта оценивали по уровню sIg A, Ig M, Ig G в нестимулированной смешанной слюне. Исходные данные у больных обеих групп различий не имели – были выявлены статистически значимые с группой здоровых лиц высокие концентрации секреторного иммуноглобулина А, а также иммуноглобулинов М и G (табл. 6). Одонтогенный источник инфицирования первичного гнойного очага создает условия для свободной миграции патогенных микроорганизмов и их дериватов из раны в полость рта. Воздействие бактериальных продуктов приводит к развитию воспалительного процесса в полости рта, что проявляется, в частности, повышением уровня микробной обсемененности слизистой и ротовой жидкости, увеличением объема биологически активных веществ, медиаторов воспаления и способствует повышению концентраций иммуноглобулинов в слюне. К 8 суткам лечения было отмечено статистически значимое снижение уровня всех исследуемых показателей слюны у больных основной группы, в то время как у пациентов с традици-

онным местным лечением изучаемые показатели сохранялись на исходном уровне. По мере стихания воспалительных явлений уменьшалась проницаемость сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта, вероятно, с этим можно связать снижение концентрации Ig M и Ig G, т.к. значительная часть иммуноглобулинов в изучаемом биосубстрате имеет системное происхождение. Снижение уровня sIg A, вероятно, связано с элиминацией патогена в гнойном очаге, чего не наблюдалось у пациентов группы сравнения при повторном исследовании.

Выводы. Выявлено позитивное действие местной иммунотерапии ронколейкином в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами. Клинический эффект, который проявлялся ускорением смены фаз гнойного воспаления и более ранними процессами пролиферации и регенерации в ране, стабилизацией общего состояния, выявляет стимулирующее действие ронколейкина на иммунную систему в очаге воспаления через активацию сформированной ранее направленности иммунного ответа. Локальное введение ронколейкина не вызывало активации воспалительной реакции на местном и системном уровне.

Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой со стороны клеточного состава гнойной раны, которое выражалось в уменьшении числа нейтрофильных гранулоцитов на фоне роста числа макрофагов. В процессе лечения ронколейкином было выявлено увеличение относительного числа лимфоцитов в ране, что может быть проявлением эффектов интерлейкина – 2 как основного росткового фактора лимфоцитов.

Локальная иммунокоррекция ронколейкином влияет на ряд показателей: функциональную активность фагоцитов раны; уровень провоспалительных цитокинов и содержание иммуноглобулинов слюны. Введенный в местный очаг воспаления, рекомбинантный ИЛ-2 повышает функциональный резерв изучаемых клеток (усиливает бактерицидную активность нейтрофилов и макрофагов раны), усиливает фагоцитарную и лизосомальную функцию макрофагов, что, вероятно, приводит к более ранней элиминации патогенных микроорганизмов. В динамике лечения было выявлено повышение уровня ИЛ- 2 и снижение концентраций ИЛ-8 и ИФ-γ в раневом отделяемом, что можно расценивать как купирование острой фазы воспалительного ответа. На фоне локальной иммунокоррекции ронколейкином было выявлено снижение до показателей нормы концентраций иммуноглобулинов M, G и секреторного иммуноглобулина А слюны.

Локальная иммунокоррекция ронколейкином у лиц с одонтогенными флегмонами на фоне лечения приводит к снижению активности воспалительного процесса и нормализации показателей местного иммунитета раны и полости рта.

Литература

1. *Агапов В.С. и др.* Внутрибольничные инфекции в хирургической стоматологии.– М.: Медицина.– 2002
2. *Губин М.А. и др.* // Рос. стом. ж.– 2005.– №1.– С.10–15.
3. *Долгушин И.И., Бухарин О.В.* Нейтрофилы и гомеостаз.– Екатеринбург: Урал. Отд–ние РАН.– 2001.
4. *Дурново Е.А.* // Стоматология.– 2005.– № 3.– С.29–32.
5. *Инфекционно*-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: Рук-во для врачей.– М., 2004
6. *Маянский А.Н., Пикуза О.И.* Клинические аспекты фагоцитоза.– Казань: Магариф, 1993.
7. *Москалев А.В. Сбойчаков В.Б.* Инфекционная иммунология.– СПб.: Фолиант.– 2006
8. *Плужников М.С. и др.* Местная терапия ронколейкином гнойных синуситов.– СПб.: Ясный Свет.– 2003.
9. *Петропавловская О.Ю.* Применение рекомбинантного интерлейкина 1 бета человека при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой локализации: Дис. ... канд. мед. наук.– СПб., 1999.
10. *Ронколейкин:* результаты клинических испытаний / Под ред. М.Ф. Лебедева.– СПб, 2004.
11. *Соломин В.Н., Махов В.А.* // Мед. иммунол.– 2006.– Т.8,№2–3, – С.465.
12. *Соловьёв, М.М., Большаков О.П.* Абсцессы, флегмоны головы и шеи.– М.: МЕДПресс.– 2001.
13. *Тер-Асатуров Г.П.* // Стоматол.– 2005.– №1.– С.20–27.
14. *Цымбалов О.В. и др.* // Стоматол.– 2004.–№4.– С.42–45.
15. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии.– М.: Медицина.– 1999.

CLINICO-IMMUNOLOGICAL ESTIMATION OF LOCAL IMMUNOCORRECTION BY RONKOLEIKIN AT COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH PHLEGMONS OF MAXILLOFACIAL SECTION

L.S. LATYUSHINA

Summary

The research of local immunocorrection influence by Ronkoleikin at clinical and immunological activities in patients with phlegmons of face and neck during complex treatment was carried out. There was revealed that the introduced into the topical foci of inflammation (festering wound) Ronkoleikin influences the acute clinical positive effect (acceleration of purification and cicatrization of wound, improvement of general comdition), concerned with the influence of recombinant interleukine 2 upon cellular structure, finctional avtivity of phagocytes and production of antiphlogistic cytokine at the wound, so as upon the concentration of immunoantibodies in saliva.

Key words: local immunocorrection, Ronkoleikin

УДК 616.211-002-056.3

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Л.В. РЯБОВА*

Воспаление слизистой оболочки носа – аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных иммунопатологических заболеваний. Данные эпидемиологического исследования позволяют заключить, что от 10 до 25% людей в общей популяции страдают АР. Заболевание человека, связанное с различными ограничениями в физических, психологических и социальных аспектах жизни.[1,2] Важность данной проблемы обусловлена тесной связью АР с аллергическим конъюнктивитом. АР является одним из факторов риска развития бронхиальной астмы [11]. Основные симптомы АР: выделения из носа, затруднение носового дыхания, чихание и зуд в полости носа, беспокоящие пациента на протяжении многих дней, снижение физической, эмоциональной, профессиональной и социальной активности, нарушение сна, ухудшая качество жизни. При этом иммунные механизмы играют ключевую роль в патогенезе хронического воспаления [7]. При возникновении воспаления цитокиновая сеть регуляции иммунной системы является наиболее уязвимой. При любом хроническом течении воспаления основную роль играют макрофаги и лимфоциты, поэтому последнее обозначают как мононуклеарно-инфильтративное [5,7]. Цитокины, выделяемые при макрофагально-лимфоцитарном воспалении, активируют эти клетки, создавая порочный круг, который поддерживает возникшую реакцию. Важнейшую роль в этом играют γ- интерферон (IFN γ) и интерлейкин 4 (IL-4). IFNγ регулирует клеточно-опосредованный иммунный ответ, а IL-4 и IL-10 – гуморальный. [6] При этом надо отметить, что цитокиновый каскад находится в организме в динамическом состоянии и в зависимости от фазы течения болезни меняет свои показатели, которые через клетки иммунной системы воздействует на дыхательную систему и на весь организм. АР является одной из актуальных проблем современной медицины, поэтому мы провели сравнительный анализ в двух группах больных: сезонного аллергического ринита (САР) и круглогодичного аллергического ринита (КАР).

Материалы и методы. Изучали (1 этап) клинические особенности течения АР у 100 больных, из которых 71 человек болели САР, а 29 больных – КАР по данным анкетирования, сопоставляли эти исследования с полученными данными аллергических проб по протоколам историй болезней, анализировали риноцитограмму носового секрета у больных с АР в фазу ремиссии.

Изучение иммунологических особенностей в данной группе больных шло на 2 этапе. Группа условно здоровых лиц (16 чел.) была сформирована врачом-терапевтом во время проведения углубленного профилактического осмотра, включающего консультацию врача аллерголога-иммунолога и не имела острой и хронической патологии в течение 3 месяцев до обследования.

Иммунологическое исследование периферической крови включало в себя определение общего количества лейкоцитов и развернутую лейкоцитарную формулу. Велось определение суб-

* Челябинская ГМА, 454092 Челябинск, ул. Воровского 64

популяций лимфоцитов методом иммунофенотипирования в модификации Сибиряка С.В. с соавт. [9] с использованием моноклональных антител серии ИКО: CD3, CD4, CD8, CD10, CD11в, CD16, CD20, CD25, CD34, CD56, CD95, HLA-DR, («МедБиоСпектр», Москва, Россия). Для изучения функциональной активности нейтрофилов определяли лизосомальную активность, фагоцитарную функцию на модели поглощения частиц полистирольного латекса, кислородзависимый метаболизм с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста [4]. Также определялись 3 класса иммуноглобулинов (Mancini G.) [10]; исследовался комплемент и его компоненты (CH50, C1, C2, C3, C4, C5) [8]. Проведено исследование спонтанной и индуцированной стандартными митогенами (PHA и LPS E.coli) в супернатантах цельной крови продукции IFN γ, IL4, IL1β и IL10 3]. Рассчитаны коэффициенты соотношения их выработки у условно здоровых лиц и у больных БА легкой ст. тяжести в стадию обострения и в стадию ремиссии. Для исследования спонтанной и индуцированной митогенами продукции IFNγ, IL4, IL1β и IL10 (контрольные группы) кровь брали из локтевой вены в две стерильные силиконовые пробирки с гепарином (150 ед/мл), разводили (1:5) стерильной средой RPMI 1640 («Sigma») с добавлением 2 мл L-глутамина («Sigma») и 80 мкг/мл гентамицина. Для спонтанной продукции цитокинов в лунки 24-луночного планшета вносились по 1мл среды RPMI 1640 («Sigma») с добавлением 2 мл L-глутамина («Sigma»), 80 мкг/мл гентамицина и 1 мл разведенной в 5 раз крови. Для PHA-индуцированной продукции цитокинов в лунки планшета вносились по 1 мл рабочего раствора PHA («DIFCO») и 1мл разведенной в 5 раз крови (конечная концентрация PHA 50мкг/мл). Для LPS-индуцированной продукции цитокинов в лунки планшета вносились по 1мл рабочего раствора LPS E.coli («Sigma») и 1мл разведенной в 5 раз крови (конечная концентрация LPS E.coli 30 мкг/мл). Планшеты с образцами культивировали при 37^0C и 5% CO_2 в CO_2-инкубаторе. После инкубации супернатанты отбирали для анализа на наличие цитокинов. Для определения спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов в супернатантах использованы тест-системы для иммуноферментного анализа «ИФА-IFNγ», «ИФА-IL4», «ИФА-IL1β», «ИФА-IL10» (ООО « Цитокин» г. Санкт-Петербург, Россия), согласно прилагаемой инструкции снимали полученные оптические плотности на иммуноферментном анализаторе («Antos 2020», Австрия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы, пг/мл. При статобработке иммунологических данных использовались параметрические методы Стьюдента с определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической(m), переменной Стьюдента t с оценкой достоверности по критерию значимости P. Различие между группами признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. С целью изучения клинических особенностей АР методом случайного выбора отобраны 100 больных. Все они были разделены на 2 группы: 1 группа – 29 человек, которые имели КАР, 2 группа составила 71 человек с САР. Возрасте от 20 до 45 лет. По половому составу в обеих группах преобладали лица женского пола. (КАР – женщин 65%, САР– 62%) При анализе возрастного состава было выявлено, что в группе САР больные распределились равномерно в трех исследуемых подгруппах, в то время как при КАР возрастной состав был представлен лицами среднего возраста. При сопоставлении групп наследственная предрасположенность выявлена в 67% случаев у лиц с САР, а у больных с КАР – в 55%. При этом в % соотношении нозологических форм достоверных различий мы не выявили. Среди атопических заболеваний у родственников в группах больных по частоте преобладали поллинозы, бронхиальная астма и крапивница.

Аллергологический анамнез был отягощен в обеих исследуемых группах примерно в равных пропорциях и составил около 50%. (КАР – 51%, САР – 48%). У больных КАР в анамнезе в порядке убывания преобладал конъюнктивит, затем в равных пропорциях – диатез, атопический дерматит, крапивница и отек Квинке, реже экзема и нейродермит. У больных с проявлением САР в анамнезе преобладали отек Квинке и диатез в детстве, кожные заболевания, конъюнктивит встречался в 9% случаях.

Факторы, провоцирующие обострение АР, распределились с близкой частотой. При опросе все больные в обеих группах отводили лидирующее место пищевой аллергии. В группе КАР представлены неспецифические триггеры: респираторная инфекция, лекарственные препараты, холодный воздух, аэрополлютанты. В группе САР – лекарственные препараты, респираторная инфекция, аэрополлютанты, холодный воздух. Профессиональные сенситизаторы в два раза чаще играли роль при обострении САР. При анкетировании пациенты связывали проявления заболеваний больше с неспецифическими триггерами, на воздействие же причинно-значимых аллергенов больные указывали в равно малых долях. При объективном обследовании проведенные аллергологические пробы были положительными в группе КАР – в 91% (20 чел.), а в группе САР – в 98% (57 чел.). Проведение специфической диагностики выявило преобладание поливалентной специфической сенсибилизации, причем в группе КАР она составила 60%, а в САР – 40%. Моновалентная сенсибилизация встречалась в 15% случаев КАР, а у САР – в 26%. Безусловным лидером среди выявленных ингаляционных аллергенов являются пыльцевые (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав) в обеих группах, бытовые аллергены лидируют в группе с КАР, что соответствует литературным данным [11].

Таблица 7

Показатели анализа крови у больных АР в стадию ремиссии

Форма ринита	Лейкоциты ($x10^9$ / л)	Эозинофилы (%)	Палочкоядерные нейтрофилы (%)	Сегментоядерные нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)	Моноциты (%)
САР (n=40)	6.41±0,16	4,85±0,36	3,05±0,29	69,21±1,53	32,85±0,87	4,81±0,25
КАР (n=24)	6,81±0,21	4,41±0,48	3,04±0,51	57,91±1,21	30,71±1,44	4,91±0,37
Здоровые	6,5±0,25	2,4±0,03	1,6±0,02	52,6±1,46	31,7±0,59	6,1±0,24

При анализе цитограмм носового секрета мы получили сходные изменения, при этом в обеих группах наблюдалось эозинофильно-нейтрофильное воспаление, с преобладанием эозинофильного. Изучая показатели крови, мы видим однотипные изменения в обеих группах (табл.1):статистически достоверный рост эозинофилов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов в исследуемых группах в сравнении с контролем. Одновременно выявлено статистически достоверное снижение моноцитов.

Повышение количества эозинофилов в риноцитограмме и в общем анализе крови соответствует общепринятым представлениям о ключевом значении эозинофилов в патогенезе АР. Нейтрофилы участвуют в воспалительном процессе и накапливаются в очаге воспаления, быстро мигрируя из сосудов. Учитывая сходные лабораторные изменения в группах, дальнейшее исследование проводилось в группе КАР. В субпопуляциях лимфоцитов отмечается угнетение Т-клеточного звена, что проявляется достоверным снижением CD3, соотношение CD4/CD8 при рините в стадию обострения в сравнении с группой контроля, достоверным снижением CD 4 в стадию ремиссии в сравнении с той же группой (табл. 2). При этом показатели CD 8 в обеих группах почти не изменены. Фенотипические незрелые клетки (CD10,CD34) не отличаются от контрольных показателей в обеих группах. Статистически достоверно низкие показатели в стадию обострения CD56,CD95 в сравнении с нормой, при ремиссии имеют тенденцию к снижению комплекса «аллерген – антитело».

При анализе нейтрофилов на фоне малых количественных изменений в обеих фазах АР отмечается активация функциональной активности нейтрофилов, кроме лизосомальной, в стадию обострения. При исследовании гуморального звена отмечается тенденция к снижению CD20. При этом изменения функциональной активности В-клеток больше касается стадии ремиссии, о чем говорит статистически достоверное повышение Ig A и резкое повышение Ig E в сравнении с группой контроля. В период острого воспаления отмечается повышенное потребление компонентов комплемента, что говорит об изменении утилизации комплементом комплекса «аллерген – антитело». При КАР не выявлены значимые отличия между стадией обострения и стадией ремиссии, хотя имеются характерные особенности. Статистически достоверно значимые изменения касаются стадии обострения в сравнении с группой контроля. Так как АР является IgE-обусловленным заболеванием и относится к аллергическим реакциям немедленного типа, проявления этих реакций связаны с выделением иммуномедиаторов, особую роль при которых играют интерлейкины.

Таблица 2

Суб- и популяционный спектр лимфоцитов у больных КАР

Показатели		Группа 1 контроль (n =30 чел.)	Группа 2 ст. обострения (n =30 чел.)	Группа 3 ст. ремиссии (n = 25 чел.)
CD 3 %		40,38±1,77	33,21±1,31**	36,33±1,62
CD 4 %		29,53±1,45	24,01±0,92	23,02±1,65*
CD 4\CD8		1,42±0,06	1,16±0,04**	1,36±0,08
CD 25 %		14,95±1,23	10,46±0,52**	13,45±1,54
CD 56 %		13,09±0,84	10,82±0,33**	12,23±0,82
CD 95 %		17,19±1,83	14,57±0,76**	16,35±1,56
Фагоцитоз нейтрофилов	Акт %	50,55±3,44	45,68±1,68	54,92±3,89
	Инт у.е.	1,41±0,14	1,64±0,11**	1,76±0,17
	Фаг. число у.е	2,73±0,15	4,3±0,19***	3,18±0,19
НСТ-тест нейтр. спонтанный	%	41,77±4,29	44,51±2,58	49,61±3,8
	Индекс у.е.	0,58±0,07	0,52±0,03***	0,63±0,05
ЛАН	Лизакт нейтр у.е.	268,29±30,86	251±8,31	327,69±20,78*
Ig, г\л	А	1,74±0,16	1,74±0,05***	2,26±0,14*
Ig E МЕ\мл	Е	157,41±59,26	585,51±23,11**	423,34±93,78*

Примечание: *- достоверность отличий с контрольной группой АР в стадии ремиссии, **- достоверность отличий с контрольной группой АР в стадии обострения, ***- достоверность отличий АР в стадии обострения и группой АР в стадии ремиссии

Спонтанная продукция клетками ИФНγ при КАР как в стадию обострении, так и в стадию ремиссии имеют тенденцию к росту в сравнении с группой контроля, при этом показатели не достигли статистической достоверности (табл. 3). При изучении РНА-индуцированной продукции отмечается однотипное повышение в обеих группах в сравнении с условно здоровыми.

Таблица 3

Спонтанная и индуцированная продукция IFNγ, IL4, IL1β и IL10 in vitro в цельной крови у больных КАР

Показатели	Продукция цитокинов в стадии ремиссии (n=14)	Продукция цитокинов в стадии обострения (n=21)	Продукция цитокинов у условно здоровых (n=16)
Спонтанная продукция IL4 пг/мл	63,51±2,92***	1,73±0,21*,**	20,12±5,65
РНА индуцированная продукция IL4 пг/мл	59,64±7,58	2,02±0,34*,**	35,58±7,51
LPS индуцированная продукция IL4 пг/мл	50,25±5,59	1,88±0,14*,**	24,83±6,83
Спонтанная продукция IL1β пг/мл	681,91±69,53	36,17±7,51*,**	377,17±77,44
РНА индуцированная продукция IL1β пг/мл	693,81±71,58	40,97±4,51*,**	442,54±101,01
LPS индуцированная продукция IL1β пг/мл	704,61±64,32	49,52±5,92*,**	616,51±82,86
Спонтанная продукция IL10 пг/мл	26,05±5,35	138,83±11,41*,**	43,97±9,86
РНА индуцированная продукция IL10 пг/мл	96,81±8,34	619,20±49,31*,**	136,11±26,09
LPS индуцированная продукция IL10 пг/мл	64,72±15,21	181,21±27,21*,**	83,35±11,42
Спонтанная продукция IFNγ пг/мл	798,68±267,86	509,68±83,31	434,38±142,0
РНА индуцированная продукция IFNγ пг/мл	7583,41±224,62	10311,7±137,9	7349,8±1003
LPS индуцированная продукция IFNγ пг/мл	1951,52±511,5***	760,19±65,11*	5132,8±1102,0

Примечание: * достоверность отличий показателей группы АР в стадию обострения от показателей условноздоровых (p< 0,05) (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей);** достоверность отличий показателей группы АР в стадию обострения от показателей (p< 0,05) группы АР в стадию ремиссии (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей);*** достоверность отличий показателей группы АР в стадию ремиссии от показателей условноздоровых (p< 0,05) (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей).

Исследования LPS-стимулированной выработки ИФНγ выявлено статистически достоверное снижение в обеих группах в сравнении с группой контроля. При анализе спонтанной продукции провоспалительного цитокина IL1β, мы видим статистически значимое снижение спонтанной, РНА-индуцированной и LPS-стимулированной продукции в стадию обострения в сравнении со стадией ремиссии и условноздоровыми. В стадию обострения отмечается достоверное снижение спонтанной и РНА-; LPS-индуцированных продукций IL 4, при этом в сравнении с условно здоровыми спонтанная продукция снижена ~ 10 раз, при сравнении с группой ремиссии спонтанная продукция снижена в 30 раз. При определении индекса соотношения РНА- и LPS- индуцированной продукции IL 4 отмечены достоверное снижение в сравнении с контролем. Налицо статистически достоверное повышение спонтанной, РНА-индуцированной и LPS- индуцированной продукции IL 10 в период воспаления в сравнении как со стадией ремиссии, так и с группой условно здоровых.

В период обострения у больных АР происходит активация систем, отвечающих за утилизацию аллергена (в гуморальном звене – это представлено повышением IgE, активацией фагоцитарного звена со снижением активности комплемента, связанным с его потреблением) – все это сопровождается структурной перестройкой про- и противовоспалительного цитокинового каскада. Снижается уровень IFNγ, IL-4, IL1β с одновременным ростом продукции IL 10 в острый период заболевания.

В период ремиссии происходит снижение общего IgE, усиление продукции IgA, снижение потребления комплемента, восстановление фагоцитарного звена иммунитета в сравнении со стадией обострения, что сопровождается функциональной перестройкой в системе цитокинов, представленной восстановлением высокого уровня IL-4, характерного для аллергических больных; высоким уровнем IL1β, восстановлением IFNγ и нормализации продукции IL 10 (как противовоспалительного цитокина).

Именно этот комплекс иммунных изменений формирует в период ремиссии стабилизацию клинической картины у пациентов и одновременно готовит иммунную систему к рецидиву обострения. Как период обострения, так и период ремиссии характеризуется своими особенностями функциональных состояний клеток иммунной системы, а распределение субпопуляций лимфоцитов имеют выраженные отличия от группы здоровых лиц.

Выводы. При изучении двух групп лиц с САР и КАР мы выявили идентичную клиническую и патоморфологическую картину. Получены различия в характере триггеров, провоцирующих обострение АР, которые ведут к формированию единого патоиммунологического симптомокомплекса, формируя изменения субпопуляционного и популяционного состава лимфоцитов и их регуляторной системы. Данные изменения зависят не столько от клинических проявлений, а сколько от стадии течения, что требует разного терапевтического подхода для этого контингента больных в фазу обострения и в фазу ремиссии.

Литература

1. *Детская аллергология*/ А.А.Баранова и др.– М.,2006.
2. *Дранник Г.Н.*Клиническая иммунология и аллергология.– М.: Изд-во МИА.– 2003.
3. *Иммунология для врача*/ С.А. Кетлинский и др.– СПб.,1998.
4. *Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия*/ А.Н. Маянский и др.– Казань, 1979.
5. *Мейл Д.* Иммунология: Пер. с англ.– М., 2007.
6. *Пальцев М.А и др*. Межклеточные взаимодействия.– М., 2003.
7. *Паттерсон Р. и др.* Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Пер. с англ.– М.,2000.
8. *Резникова Л.С. и др.* Комплемент и его значение в иммунологических реакция.– М.,1967.
9. Сибиряк С.В. и др Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике.– Уфа,1977.
10. *Тихомиров А.А.* // Лаб. дело.– 1977.– №1.– С.45–47.
11. *Федосеев Г.Б.* Аллергология.– Т. 1–2.– СПб: Нордмед-издат.– 2001.

УДК 616.345-006.66-072.1-089

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

А.В. ШЕЛЕХОВ, В.В. ДВОРНИЧЕНКО, Н.И. МИНАКИН, Р.И. РАСУЛОВ*

К распространенным формам осложненного рака прямой кишки (РПК) относят опухолевый стеноз (ОС) и параканкрозное гнойно-деструктивное воспаление [1,2]. Описаны два основных подхода к лечению пациентов с РПК: хирургический метод лечения, дополняемый проведением послеоперационной лучевой

* Областной онкологический диспансер, Государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

терапии, химиотерапии [4]. Второй подход заключается в проведении на предоперационном этапе дистанционной лучевой терапии, и затем выполнение хирургического вмешательства, направленного на удаление злокачественного новообразования [8, 9]. Неоадъювантная лучевая терапия способствует снижению процента локальных рецидивов [5]. Осложненное течение РПК является противопоказанием к проведению неоадъювантной лучевой терапии [3]. Эндохирургические методы (эндоскопическая реканализация ОС, стентирование ОС толстой кишки, лапароскопическая колостомия) позволяют восстановить толстокишечный пассаж и провести неоадъювантную лучевую терапию [6, 7, 10].

Цель работы – повышение эффективности лечения пациентов, страдающих осложненным раком прямой кишки путем расширения показаний к неоадъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы. Работа выполнена за период 1998-2006 гг. Для оценки эффективности разработанного алгоритма лечения осложненного РПК, пациентов относили к основной группе (ОГ) – 88 пациентов или группе клинического сравнения (ГКС) – 68. Критерием включения в исследование являлось наличие РПК II-III стадии, осложненного ОС. В ГКС включены пациенты, которым выполняли радикальный объем оперативного пособия и лучевую терапию в адъювантном режиме. В ОГ выполняли эндоскопические приемы коррекции толстокишечного пассажа, лучевую терапию в неоадъювантном режиме и радикальные операции. Для оценки качества лечения в обеих группах осуществляли контроль следующих показателей: частота послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность и 5-летняя безрецидивная выживаемость.

В ГКС мужчин было 28, женщин 40. Возраст пациентов составил 61,4±1,58 года. В 26 наблюдениях установлена II стадия, в 42 – III стадия опухолевого процесса. В 13 наблюдениях стенозирующий РПК сопровождался инфекционными осложнениями (в 12 – параректальным свищем, в 1 – параректальным абсцессом). На первом этапе лечения пациентам ГКС выполняли радикальные операции. Спустя 3-4 недели после оперативного вмешательства проводили лучевую терапию на ложе удаленной опухоли и пути регионарного метастазирования. Удаленный препарат подвергали гистологическому исследованию. При наличии метастазов в удаленных лимфоузлах к лечению добавляли 6 курсов химиотерапии в режиме FOLFOX.

В ОГ мужчин было 41, женщин 47. Возраст – 60,1±1,42 года. В 37 случаях установлена II, в 51 – III стадия опухолевого процесса. В 22 случаях стенозирующий РПК был с инфекционными осложнениями (в 18 – с параректальным свищем, в 4 – абсцессом). При сравнении ОГ и ГКС не выявлено значимых различий при распределении пациентов по полу, возрасту, стадии заболевания (p>0,1). Лечение пациентов ОГ начинали с эндохирургической коррекции толстокишечного пассажа: временное стентирование ОС (n=8), эндоскопическая комбинированная реканализация ОС толстой кишки (n=12), лапароскопическая колостомия (n=68). После восстановления толстокишечного пассажа проводили лучевую терапию опухоли и путей регионарного метастазирования. Предоперационную лучевую терапию в 20 случаях вели средним фракционированием в суммарной очаговой дозе (СОД) 44 Гр. В 68 наблюдениях выполнена дистанционная гамма-терапия динамическим фракционированием в СОД 44 Гр. Из них в 19 наблюдениях лучевая терапия дополнена радиомодификаторами (5-ФУ по 750 мг в теч. 5 дн. перед лучевой терапией и платидиам по 30 мг в течение 3 дней на фоне крупных фракций) и в 6 – химиотерапией (4 курса) в режимах FOLFIRI или XELOX. В течение 3 недель с момента завершения лучевой терапии выполняли радикальные операции. Удаленный препарат подвергали гистологическому исследованию, лечебный патоморфоз оценивали по классификации Е.Ф. Лушникова (1977). При наличии метастазов в удаленных лимфоузлах к лечению добавляли 6 курсов химиотерапии в режиме FOLFOX.

Для оценки различий полученных параметрических значений применяли двухвыборочный t-тест с разными дисперсиями. Достоверность различий непараметрических данных оценивали по критерию согласия (χ^2). Анализ безрецидивной пятилетней выживаемости выполнен по методу S.Cutler – F. Ederer.

Результаты. Часто (51,5%) в ГКС выполняли обструктивные оперативные вмешательства. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки выполнялась в 17,6% наблюдений. Общий процент интраоперационных и послеоперационных осложнений составил 20,6%. На фоне прогрессирования послеоперационного перитонита в раннем послеоперационном периоде умер 1 пациент. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов ГКС при II стадии заболевания составила 50,2%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при III стадии заболевания в ГКС составила 15,2%. В ОГ распределение лечебного патоморфоза по степеням представлено в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования лечебного патоморфоза

Режимы лучевой терапии	I степень	II степень	III степень	IV степень
Среднее фракционирование (n=20)	9 (45%)	11 (55%)	-	-
Динамическое фракционирование (n=44)	17 (38,6%)	18 (40,9%)	5 (11,4%)	4 (9,1%)
Динамическое Фракционирование с радиомодификацией (n=19)	2 (10,5%)	6 (31,5%)	5 (26,5%)	6 (31,5)
Значимость различий	P1*>0,1	P1*>0,1	P1*<0,01	P1*<0,01
	P2**<0,05	P2**>0,1	P2**<0,01	P2**<0,01
	P3***<0,01	P3***>0,1	P3***<0,05	P3***<0,01

P1*- значимость различий степеней лечебного патоморфоза при проведении предоперационной лучевой терапии средним фракционированием и динамическим; P2**- при проведении предоперационной лучевой терапии средним фракционированием и динамическим в сочетании с радиомодификацией; P3***- при проведении предоперационной лучевой терапии динамическим фракционированием и динамическим в сочетании с радиомодификацией

Наиболее высокий процент наблюдений лечебного патоморфоза 3-4 степени определяли в группе с проведением лучевой терапии в режиме динамического фракционирования в сочетании с радиомодификацией. В группе предоперационной химиотерапии в сочетании с лучевой терапии (n=6), при исследовании удаленного макропрепарата, мы обнаружили в 3 случаях лечебный патоморфоз 3 степени (40%) и в 3 случаях – 4 степени (60%).

Таблица 2

Оперативные вмешательства, выполненные в ОГ (n=88)

Оперативный объем	n (%)	p
Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением	32 (36,4%)	<0,01
Брюшно-анальная резекция прямой кишки, колоанальный анастомоз	6 (6,8%)	
Обструктивная брюшно-анальная резекция прямой кишки	18 (20,5%)	<0,01
Передняя резекция прямой кишки	18 (20,5%)	<0,01
Обструктивная передняя резекция прямой кишки	2 (2,3%)	<0,01
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	12 (13,5%)	<0,01

В ОГ наблюдается значимо больший процент выполнения сфинктеросохраняющих операций, достоверно уменьшается число обструктивных вмешательств (табл.2). Общий процент послеоперационных осложнений в ОГ составил 27,3% (p<0,01). В раннем послеоперационном периоде умерло 2 пациента: 1 пациент – на фоне прогрессирования перитонита, 1 пациент – от тромбоэмболии легочной артерии (p>0,1). Пациенты с проведением предоперационной химиотерапии и лучевой терапии (n=6) в подсчет пятилетней выживаемости не включались, т. к. этот метод лечения использован нами только на протяжении 2006 года. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов ОГ при II стадии заболевания составила 71,7%.

Таблица 3

Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости ОГ И ГКС при II стадии заболевания

Интервал (годы)	Показатели выживаемости ГКС (n=26)		Показатели выживаемости ОГ (n=37)		Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
	Выживаемость	m	Выживаемость	m		
0-1	0,960	3,84	1,000	0	1,04	p>0,1
1-2	0,640	9,41	0,962	3,14	3,25	p<0,01
2-3	0,579	9,68	0,962	3,14	3,76	p<0,01
3-4	0,502	9,80	0,797	6,61	2,61	p<0,05
4-5	0,502	9,80	0,717	7,40	1,98	p<0,05

Показатели безрецидивной выживамости не имеют достоверных различий в исследуемых группах только на 1 году наблюдения, в остальные сроки наблюдения показатели

выживаемости достоверно выше в ОГ пациентов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при III стадии заболевания у пациентов ОГ составила 33,6%.

Таблица 6

Безрецидивная выживаемость пациентов ГКС и ОГ при III стадии заболевания

Интервал (годы)	Показатели выживаемости ГКС (n=42)		Показатели выживаемости ОГ (n=46)		Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
	Выживаемость	m	Выживаемость	m		
0-1	0,880	5,00	0,978	2,20	1,96	p<0,05
1-2	0,533	7,60	0,831	5,50	3,21	p<0,01
2-3	0,342	7,31	0,585	7,26	2,43	p<0,05
3-4	0,239	6,58	0,432	7,30	2,01	p<0,05
4-5	0,152	5,53	0,336	6,96	2,27	p<0,05

Значения выживаемости пациентов ОГ при III стадии заболевания, на всем протяжении наблюдения значимо больше в ОГ по сравнению с контролем (p<0,01; p<0,05).

Выводы. Эндохирургические технологии позволяют в короткий срок восстановить пассаж по толстой кишке и расширить показания к предоперационной лучевой терапии. Предоперационная лучевая терапия при РПК увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость. Оптимальный метод лучевой терапии – режим динамического фракционирования с радиомодификацией. Предоперационное химиолучевое лечение увеличивает степень лечебного патоморфоза.

Литература

1.*Александров В.Б.* Рак прямой кишки.– М.:Вузовская книга.– 2001.

2.*Ан В.К.* Неотложная проктол.– М.: Медпрактика.– 2003.

3.*Воробьев Г.И.и др.* // Эндоскопическая хирургия.– 1996.– № 4.– С. 16.

4.*Федоров В.Д.* Рак прямой кишки – М.: Медицина.– 1987.

5.*Camma C. et al.* // JAMA – 2000.– N 284.– P. 1008–1015.

6.*Eckhauser M.L.* //Surg. Clin. North Am.– 1992.– Vol. 72, №3.– P. 597–607.

7.*Ely C.A., Arregui M.E.* //J. Surg. Endosc.– 2003.– Vol. 17, №1.– P. 89–94.

8.*Giuliani D. et al.* Acta Chir Belg.– 2006.– № 1.– P.40–43.

9.*Vetter C.*// MMW Fortschr Med. – 2003.– №145.– P.41–43.

10.*Wasvary H. et al.* // Dis Colon Rectum.– 2003.– Vol.46, №2.– P. 271–273.

УДК. 617.481.1+617.089.5+616.242.07+612.12

ЗНАЧИМОСТЬ ТЕСТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ ЭНЕРГИИ ТАКСИСА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

М.С.КАМНЕВ, И.Г.ПАЩЕНКО*

Нозокомиальные пневмонии (НП) являются второй по частоте внутрибольничной инфекцией в индустриально развитых странах. Проблема развития, диагностики и профилактики НП посвящено достаточно большое количество научных работ, обзоров литературы и методических рекомендаций [1–5]. Острая травматическая болезнь головного мозга сопровождается развитием вторичного иммунодефицита, следствием которого являются инфекционные осложнения со стороны органов дыхания, встречающиеся у 39,5% больных, из которых основной причиной летального исхода была пневмония [6].

Больные с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в большинстве случаев нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которая сама по себе является серьезным фактором риска развития нозокомиальной пневмонии ($НП_{ИВЛ}$) [1]. Установлено, что частота развития $НП_{ИВЛ}$ во многом зависит от длительности периода ИВЛ. В группах больных с ИВЛ >10 суток $НП_{ИВЛ}$ развивалась очень часто, из которых многие больные погибали [7–12]. Высокие показатели летальности больных $НП_{ИВЛ}$ обусловлены тем, что у них имелись тяжелые осложнения и сопутствующие заболевания. При этом трудно определить атрибутивную летальность, т.е. летальность непосредственно связанную с $НП_{ИВЛ}$ [5]. В диагностике и оценке тяжести $НП_{ИВЛ}$, наряду с другими критериями обязательным является учет лейкоцитоза крови. При этом надо учитывать функциональное состояние лейкоцитов. В периферической крови основную массу клеток белого ростка составляют нейтрофилы, которые наряду с моноцитами и лимфоцитами являются основными эффекторными клетками воспаления. С давних лет оценка функционального состояния нейтрофилов проводилось по их фагоцитарной способности, т.е. на основании результатов исследования 2-й фазы фагоцитоза.

В 1991 г. в работе [13] представлена методика оценки функционального состояния лейкоцитов, основанная на определении величины их энергии таксиса (ЭТЛ), отражающей 1-ю фазу фагоцитоза. Единицей измерения величины ЭТЛ является Джоуль (Дж). При $НП_{ИВЛ}$ таких исследований не проводилось.

Цель работы – определение величины ЭТЛ для диагностики $НП_{ИВЛ}$ у больных ЧМТ, поскольку в условиях микстпатологии по объективным причинам она чрезвычайно затруднена.

Материал и методы. Исследования были проведены у 174 больных, которые были разделены на 4 группы. В первую (ОГ) группу вошло 58 больных молодого и среднего возраста, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которым для коррекции функции дыхания проводилась ИВЛ (средняя продолжительность 10,7±1,7 дня).

С тяжелой закрытой ЧМТ, с ушибом головного мозга и различными формами внутричерепных гематом наблюдалось 45 больных. У больных этой группы в разные сроки от ЧМТ диагностировалась бронхопневмония (48 больных) и плевропневмония (10 больных). Чаще $НП_{ИВЛ}$ относилось к поздним (≥5 суток). В этиологии пневмоний, по данным микробиологического исследования трахеобронхиального аспирата, ведущее положение занимали золотистый стафилококк (20,7%), различные штаммы стрептококка (10,1%), дрожжевые грибы (15,2%), синегнойная палочка (12,9%) и др. Летальность составила 49,5%.

Три другие группы больных представляли собой группы сравнения, поскольку по объективным причинам в условиях микстпатологии трудно оценить вклад влияния пневмонии на величину ЭТЛ. 2-ю группу составили 15 больных с различными формами ЧМТ, у которых $НП_{ИВЛ}$ в течение всего периода наблюдения исключалась. В 3-ю группу вошло 48 больных с внебольничными пневмониями молодого и среднего возраста, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении больницы. Диагноз бронхопневмонии ставился 37 больным, плевропневмонии 11. Легкое течение заболевания наблюдалось у 14 больных, среднетяжелое – 12, тяжелое 22. В 4-ю группу были включены 53 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) среднего и пожилого возрастов, находившихся на лечении в неврологическом отделении больницы. В структуре ОНМК преобладающим был ишемический вариант (40 больных), геморрагический и смешанный варианты – у 13 больных. Во всех группах диагноз основного заболевания, его осложнений и сопутствующих заболеваний ставился на основании результатов комплексного обследования. К диагностическому процессу привлекались специалисты по профилю заболеваний.

Величина ЭТЛ периферической крови определялась по методике Т.Ф.Шевченко и А.Б.Пескова в динамике наблюдения за больными от 2 до 5 раз. ЭТЛ отражает среднюю величину энергии затраченной лейкоцитом на спонтанный таксис с момента взятия крови до его остановки определяемой in vitro. У здоровых людей (110 доноров станции переливания крови различного пола и возраста) средняя величина ЭТЛ составила $3,33±0,33·10^{-14}$Дж. Результаты проведенных исследований сопоставлялись также с уровнем периферического лейкоцитоза, СОЭ, С-реактивного белка, содержанием фибриногена в крови, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в модификации В.К.Островского [11]. Обработка результатов исследований производилась по прикладным программам Statistica 6,0 for Windows с последующим анализом полученных данных, включающих параметрические и непараметрические методы. При p<0,05 результаты исследований считались достоверными на 0,95%, а при p<0,001 вероятность достоверности составляла 99,5%. Анализ корреляционных связей проводился по Спирмену и Фишеру.

Результаты. В ОГ на 2-3 день лечения в ОРИТ средняя величина ЭТЛ по сравнению таковой у здоровых повысилась незначительно (p>0,05) (табл. 1). Однако уже при следующем ис-

* Ульяновский ГУ, Институт медицины, экологии и физкультуры 432063, г. Ульяновск, ул. К. Либкнехта, 1

следовании на 5-7 день она возросла более чем в 4 раза, и по времени это совпало с появлением клинико-рентгенологических признаков пневмонии. Наибольшего значения величина ЭТЛ достигла на 2-й неделе пребывания больных в ОРИТ и составила 19,29±1,9·10^{-14}Дж, а к концу 3 недели – 14,75±1,31·10^{-14}Дж, что обусловлено положительным влиянием комплексного лечения.

Таблица

Динамика величины энергии таксиса лейкоцитов крови в 10^{-14}Дж

Дни исследований	Группы исследованных больных							
	n	ОГ	n	2-ая	n	3-я	n	4-ая
$ЭТЛ_1$ (2-3)	58	** 4,08±0,64	15	*** 1,91±0,29	50	*** 19,66±3,1	53	** 4,37±0,55
$ЭТЛ_2$ (5-7)	52	*** 18,01±0,99 •••	14	*** 5,21±0,75 •••	48	*** 21,55±2,2	47	*** 5,91±0,64 ••
$ЭТЛ_3$ (?-15)	35	*** 19,29±1,18	11	*** 7,14±0,78	37	*** 22,65±2,8	34	** 5,45±0,92
$ЭТЛ_4$ (20-21)	14	*** 14,75±1,3	8	*** 5,53±0,68	24	*** 17,42±1,6	29	4,98±1,2

P – больные – здоровые <0,05 ** P_1 – $ЭТЛ_2$ – $ЭТЛ_1$ < 0,05•• <0,001 *** <0,001 •••

У больных с внебольничными пневмониями при поступлении в стационар величина ЭТЛ сразу превысила среднестатистическую норму здоровых более чем в 5 раз. Статистическое различие между величиной $ЭТЛ_2$ у больных ОГ и 3 групп мало (p>0,05). Повышение ЭТЛ в 3 группе больных можно экстраполировать на результаты исследований ОГ и дает основание полагать, что рост ЭТЛ у больных ОГ связано с присоединением пневмонии. У больных 2 группы вследствие иммунной супрессии [6] величина ЭТЛ оказалась сниженной по сравнению с величиной у здоровых людей и больных 1 группы. При повторном исследовании уже на 5-7 день отмечалось ее увеличение в 2,5 раза, что объясняется проявлением ЧМТ и ее осложнений (табл.).

Результаты исследований в 2 группе больных совпали с таковыми в подгруппе больных с ишемическим вариантом ОНМК, у которых средняя величина ЭТЛ составила 2,17±0,9·10^{-14}Дж, а у больных с геморрагическим и смешанном вариантах 6,16±1,4·10^{-14}Дж. У больных с повреждением головного мозга сосудистого генеза, так же как и травматическом повреждении головного мозга на первом этапе течения заболеваний направленность изменений величины ЭТЛ практически совпадает. У 10 из 53 больных с ОНМК в процессе стационарного лечения диагностировалось бронхопневмония легкой или средней тяжести. У этих больных присоединение пневмонии к основному заболеванию сопровождалось достаточно существенным повышением величины ЭТЛ (соответственно 4,5±1,1·10^{-14}Дж и 10,13±1,8·10^{-14}Дж). Во всех группах больных в течение 2-недельного периода наблюдения отмечалась тенденция к росту ЭТЛ, особенно у больных ОГ и 3-й групп, а к концу 3-й недели величина ЭТЛ умеренно снизилась. ЭТЛ отражает наличие воспалительного или какого-то другого процесса, активизирующего хемотаксис лейкоцитов и степень его тяжести. Это хорошо прослеживается на примере больных с внебольничными пневмониями (рис.).

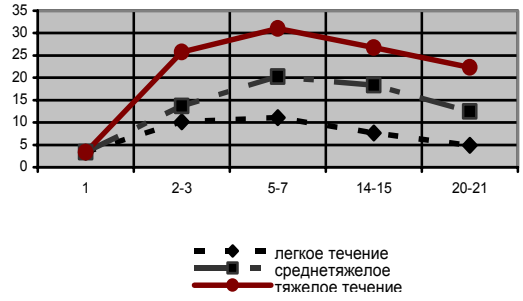


Рис. ЭТЛ в зависимости от степени тяжести пневмоний в 10^{-14}Дж.

Хемотаксис – направленное перемещение фагоцитов под действием химических стимулов гуморального и клеточного характера. При воспалительных состояниях организм наводняется хемотаксинами бактериального, воспалительного, метаболического характера, изменяется градиент их концентрации в очаге поражения и крови, что приводит в движение фагоцитирующие клетки из крови в очаг воспаления. Установлена взаимосвязь между функциональным состоянием гранулоцитов и состоянием нервной системы. Гиперкатехоламинемия, гиперкортицизм, гиперхолестеринемия могут быть активаторами хемотаксиса [15].

Для оценки активности и степени тяжести воспалительного процесса учитываются общее состояние больных и комплекс лабораторных исследований (гемограмма, биохимические исследования крови и др.). У больных ОГ периферической лейкоцитоз в течение всего периода наблюдения колебался от 13,43±0,97·10^9/$_л$ до 13,96±0,74^9/$_л$. Коэффициент корреляции между величиной $ЭТЛ_1$ и лейкоцитозом$_1$ составил -0,22 (p=0,567), между $ЭТЛ_2$ и лейкоцитозом$_2$ – 0,075 (p=0,985). СОЭ колебалось в диапазоне 36,15±2,97÷52,26±2,56 мм/ч. Коэффициент корреляции между величиной $ЭТЛ_1$ и $СОЭ_1$ – 0,358 (p=0,302). Не установлено корреляционной зависимости между ЭТЛ и С-реактивным белком, уровнем фибриногена в крови, лейкоцитарным индексом интоксикации. Величина ЭТЛ не коррелирует с известными в клинической практике показателями активности воспалительного процесса, что обусловлено независимым характером этих параметров. На метаболическую активность нейтрофилов и моноцитов крови влияет концентрация циркулирующих иммунных комплексов, которая при пневмониях повышается [14], а также рост содержания в крови и очаге воспаления веществ, обладающих свойствами хемотаксинов.

Величина ЭТЛ крови может быть одной из характеристик патологического процесса, и методика ее определения должна найти применение для оценки степени активности, тяжести, динамики течения $НП_{ИВЛ}$, но и внебольничных пневмоний.

Литература

1. *Бодман К.Ф и др.* // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер.– 2004.– №1.– С.92–102
2. *Храпов К.Н. и др.*// Анестезиол. и реаниматол.– 2001.– №4.– С.60–62
3. *Еременко А.А. и др.* // Анестезиол. и реаниматол.– 2001.– №2.– С.16–19
4. *Гельфанд Б.Р. и др.* // Consilium medicum – 2003 – Т.5, №5–6.– С.124–129
5. *Чучалин А.Г. и др.* // Пульмонол.– 2005.– №3.– С.13–35
6. *Горбунов В.И. и др.* // Диагностика, прогнозирование и лечение иммунопатологических синдромов травматической болезни головного мозга .– М.– Ульяновск.–1998.– 38 с.
7. *Боровик А.В. и др.* // Вест. интенс. тер.– 1996.–№2–3.– С.29–33.
8. *Шатворян Б.Р. и др.* // Анестезиол. и реаниматол.– 2000.– №4.– С.54–56
9. *Проценко Д.Н.* // Нозокомиальная пневмония у больных в острый период тяжелой травмы: Автореф. дис… к.м.н – М, 2003.– 21 с.
10. *Heyland D.K. et a.l* // Am Y. Respir Care Med.–1999.– № 159.– P.1249–1256.
11. *Rello Y et al.* // Chest.– 2002.– № 122.– P.2115–2121
12. *Fagon Y* // Ann. Intern. Med.– 2000.– № 132.– P.621–630
13. *Песков А.Б.* // Прогнозирование риска хронизации острых бронхитов методом оценки функциональной активности лейкоцитов. Автореф. дис… к.м.н.– Караганда.– 1996.– 23 с.
14. *Островский В.К. и др.* // Уч. записки Ульяновского ГУ. Сер. Клин. медицина.–2004.– Вып. 4.– С.103–105.
15. *Колодкина Л.А. и др.* // Тер.архив.– 1991.– №3.– С.27.

УДК 616.36; 616-006

ВЫСОКОЧАСТОТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

С.А. ПАНФИЛОВ, В.С. ХАБИЦОВ, С.Ш. ДАГАЕВ, Ф.З. ЧАНЫШЕВ*

Вторичные злокачественные новообразования печени ежегодно выявляются у возрастающего количества больных. При этом метастазы злокачественных опухолей относятся к наиболее распространенным очаговым поражениям печени и обнаруживаются у каждого третьего онкобольного, особенно часто при новообразованиях поджелудочной железы, желудка, толстой кишки и молочной железы. Однако больные со злокачественными поражениями печени являются в большинстве своем

* Кафедра эндоскопической хирургии ФПДО «МГМСУ»

курабельной группой пациентов, успешность лечения которых напрямую зависит от совершенствования воздействия на опухолевые ткани. Разработано и применяется множество методов хирургического, лекарственного, лазерного, лучевого и криолечения метастатических опухолей печени [1–4]. Но их результаты носят характер несистематизированных наблюдений.

Цель – анализ клинической эффективности высокочастотного (ВЧ) воздействия на метастатические опухоли печени.

Выполнена ВЧ-абляция 48 метастатических опухолей печени 33 больным. В 7 случаях после выявления признаков продолженного роста проведены повторные процедуры (всего сеансов – 55). При каждом сеансе обрабатывалось ≤4 опухолевых узлов. Принцип метода ВЧ-термодеструкции состоит в преобразовании подаваемой в центр опухоли игольчатым электродом ВЧ-энергии в тепловую. При этом ткань опухоли становится составной частью электрической ВЧ-цепи из-за контакта с адгезивным нейтральным электродом большой поверхности. Постоянная перфузия электрода повышает электролитическую проводимость в области воздействия, обеспечивая перенос тепла в ткани, предупреждая их высушивание и адгезию электрода при коагуляции.

Длительность сеанса термовоздействия [4] на опухолевые очаги печени при мощности энергии 40-60 Вт и силе тока до 1,2 А, составляла 3÷20 минут в зависимости от их размеров и данных УЗИ. ВЧ-энергия, подаваемая на кончик иглы, производилась генератором с компьютерным управлением Elektrotom 106, Berchtold GmbH & Co (Туттлинген, Германия). В случае повышения сопротивления тканей в зоне воздействия до 700±50 Ом происходило автоматическое снижение мощности до 5 Вт и воздействие поддерживалось на этом уровне до спада сопротивления до 400 Ом. При росте сопротивления до 900 Ом система ведет болюсное введение физраствора, длительностью 1,2 с, которое позволяет отделить сформировавшийся на электроде сгусток.

Введение электродов производили после местного обезболивания 0,25% новокаином. Процедура проводилась под постоянным ультрасонографическим контролем. При биполярном воздействии электроды в опухолевом узле размещали в центральной зоне параллельно, на расстоянии ≤15 мм друг от друга. ВЧ-генератор активировали после визуализации акустической тени электрода в опухолевом узле. Цель процедуры – подведение к опухолевым узлам энергии мощностью ≥1500 Вт/см^3 и создание зоны коагуляционного некроза, ∅ которой на ≥1 см превышал ∅ опухолевого узла. В ходе процедуры в зоне воздействия определялось повышение эхогенности тканей, обусловленное кавитационным эффектом и образованием микропузырьков. ВЧ-воздействие вели, пока размер гиперэхогенной зоны коагуляционного некроза не превышал размер узла опухоли.

После процедуры пациенты в течение ≥2 часов были под наблюдением. Срок пребывания в стационаре после процедуры составлял 48 часов. В 16 случаях срок был увеличен до 3 дней.

В зависимости от размера и формы опухоли, на каждую опухоль оказывалось в среднем три ВЧ-воздействия (от 1 до 9) с использованием ВЧ-энергии мощностью 39±12 Вт. Средняя длительность ВЧ-воздействия составила 19,5±9,9 минут. Мощность воздействия на каждый узел составила 3346÷138246 Вт (в среднем – 33648 Вт). По окончании каждой процедуры измеряли максимальный и минимальный размер зоны некроза и определяли его среднее значение. Определение объема зоны некроза производили 2 способами. При 1-й методике форму зоны некроза принимали за эллипсоид, а ее объем рассчитывали по формуле:

$$(4\pi/3)\times (d1/2) \times (d2/2) \times (d3/2),$$

где d1, d2 и d3 – размеры зоны некроза в трех плоскостях.

В 13 случаях был произведен расчет объема зоны некроза по 3-мерным данным, полученным при компьютерной томографии. Данные 3-мерной реконструкции говорили о том, что при ВЧ-воздействии, особенно после многократных процедур, зоны коагуляционного некроза имеют сложную конфигурацию, отличную от эллипсовидной. Поэтому формулы приблизительного расчета объема дает результаты, значительно отличающиеся от реальных. Для определения эффективности ВЧ-воздействия определяли отношение объема коагуляционного некроза к объему опухоли, а также объемный индекс, при расчете которого учитывали необходимость формирования зоны некроза, превышающей диаметр опухолевого узла на 1 см. Объемный индекс рассчитывали, как отношение объемов зоны некроза и условного образования, ∅ которого принимали за ∅ опухолевого узла, увеличенный на 1 см. Воздействие считали эффективным при объемном индексе >1 (т.е. некроз >100% объема опухоли) (табл.).

Таблица

Взаимосвязь энергии, подведенной к тканям, и характеристики зоны некроза

Показатель	Значение		
	Ср.	min	max
Длительность процедуры (минут)	15,0	5,0	43,0
Объем опухоли до лечения (см^3)	4,5	0,1	235,6
Объем зоны некроза (см^3)	17,2	1,6	126,6
Объемный индекс	1,0	0,1	60,3
Соотношение объема опухоли/зоны некроза	3,4	0,1	1266,0
Энергия, подведенная к тканям (Вт)	30250,0	3346,0	138246,0
Энергия, подведенная к тканям (Вт/см^3)	1415,7	186,5	7148,8

В дальнейшем для определения отдаленных результатов лечения всем пациентам через 1, 3 и 6 месяцев производили УЗИ и компьютерную томографию (КТ) с контрастным усилением. В ближайший период после лечения при КТ в зоне воздействия определялось гиподенсное образование, не накапливающее контрастное вещество и соответствующее участку коагуляционного некроза. У 12 лиц после процедуры в проекции опухолевого узла имелось появление пузырьков воздуха, исчезающих через 1-2 месяца. Через 4-6 месяцев при КТ в зоне воздействия определялось гиподенсное образование, не накапливающее контрастное вещество, размер которого был меньше имевшейся ранее зоны коагуляционного некроза и соответствовал участку фиброза. Для оценки эффективности ВЧ-воздействия всем пациентам через 1, 4 недели и 3 месяца выполняли полипозиционную биопсию зоны абляции и определяли уровень раково-эмбрионального антигена. Уровень раково-эмбрионального антигена оставался нормальным у одного пациента, снизился у 9 и повысился у 5 пациентов в связи с местным рецидивом (в среднем, 48,8 μг/л; 4,4–247,0 μг/л).

При наличии эхографических или КТ-признаков продолженного роста вели внеочередную прицельную биопсию. Эхографическими признаками рецидива считали появление гипоэхогенных участков с нечеткими неровными контурами и «зернистой» эхоструктурой на периферии формирующейся зоны рубцевания. При КТ в этих участках определялось накопление контрастного вещества [5–7]. После повторных процедур в зоне ВЧ-воздействия на участки продолженного роста, по данным цитоисследования, отмечены признаки изменений раковых клеток в виде сморщивания, разрыва клеток и появления «голых» ядер, признаки белковой денатурации клеточной цитоплазмы. Это говорит о целесообразности проведения повторного ВЧ-воздействия даже при сохраняющихся признаках прогрессии заболевания. В подобных условиях вмешательство носит характер циторедуктивной операции.

Возникающие при ВЧ-абляции осложнения были разделены нами на две основные группы: осложнения, связанные с введением электрода и механическим повреждающим действием на ткани печени (подкапсульные гематомы; болевой синдром; внутрибрюшное кровотечение) и специфические побочные эффекты ВЧ-абляции (чувство «ударов» электротоком; токсический гепатит). Осложнением, сопровождавшим все проведенные вмешательства, был болевой симптом различной степени выраженности. В 4 случаях выраженность болевого симптома стала причиной досрочного прекращения воздействия. Впоследствии во всех этих случаях были выявлены признаки продолженного роста опухоли.

По нашим данным [8], минимальное расстояние от электрода до крупных сосудов печени, при котором производимое воздействие остается безопасным, составляет 20 мм. При этом оптимальными плоскостями ультразвукового сканирования являются плоскости, при которых крупные сосуды печени не располагаются в акустической тени зоны воздействия, что позволяет снизить риск кровотечения без снижения эффективности лечения. Морфологическим субстратом токсического гепатита, развившегося у 23 пациентов, было образование тканевого детрита в месте воздействия. В зоне электродов детрит был жидким из-за пенистых продуктов лизиса тканей. Гепатит имел доброкачественное течение и полностью купировался в течение месяца.

У одного больного развился абсцесс печени, который был излечен после однократной тонкоигольной аспирации содержимого. У трех больных наблюдалась умеренная транзиторная тромбоцитопения. У 11 больных – умеренная гипертермия и болезненность в области правого подреберья. Наблюдалось кратковременный рост уровня печеночных ферментов в сыворотке.

6-месячная выживаемость у пациентов с неколоректальными метастазами – 81,9%, с колоректальными – 78,4%, одногодичная выживаемость составила 59,6% и 49,5%, соответственно.

Литература

1. *Альперович Б.И., Сало В.Н.* // Бюл. сибир. медицины.– 2003.– № 3.– С. 56–61.
2. *Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М.* // Рос. онкол. ж.– 2004.– № 5.– С. 42–49.
3. *Гранов Л.М. и др.* // Анн. хир. гепатол.– 2002.– Т. 7, № 2.– С. 15–19.
4. *Долгушин Б.И. и др.* // Мат–лы III съезда онкологов стран СНГ.–2004.– Минск.– С. 62.
5. *Сандриков В.А. и др.* // Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2006.– № 5.– С. 24–30.
6. *Чудных С.М. и др.* // Эндоскоп. хир.– №4.– 2005.– С. 17.
7. *Шолохов В.Н* // Соврем. онкол.– Т. 2, № 2.– 2000.– С. 53.
8. *Диагностическое* сопровождение после радиочастотной абляции метастазов печени // Тез. 1 съезда хир. Южного Федерального округа.– Ростов–на–Дону, 2007.– С. 60–61.
9. *Емельянов С.И. и др.*// Эндоскоп. хир.– №1.–2007.– С. 22.

УДК 618.1

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ И БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНИТ: КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

Т.В. ЗАХАРОВА*

Несмотря на значительные успехи современных технологий в клинической микробиологии, фармакологии антибактериальных препаратов, воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта продолжают занимать ведущее место в структуре акушерско-гинекологической патологии. В связи с высокой частотой развития инфекционные заболевания влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) и/или микроорганизмами, входящими в состав нормальной микрофлоры половых путей женщин, являются проблемными. Наиболее значимыми из них являются бактериальный вагиноз (БВ) и неспецифический бактериальный вагинит (НВ). Удельный вес БВ – 12–86,9% и НВ – 28–32% в структуре инфекционной патологии влагалища свидетельствует о важности изучения данной проблемы [1, 2, 3].

БВ и НБВ являются предрасполагающими факторами заражения любыми инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), включая ВИЧ-инфицирование. БВ рассматривается как фактор риска развития тяжелой инфекционной патологии женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит и др.), плода и новорожденного. Патологическое воспалительное состояние во влагалище, сопровождающиеся нарушениями состава нормальной микрофлоры и не связанное с ИППП, грибами или простейшими, относится к категории неспецифических вагинитов. В литературе встречаются единичные публикации, где рассматриваются аэробные условно–патогенные микроорганизмы, как этиологические агенты воспалительного процесса в нижних отделах половых путей.

Особый интерес представляет изучение этиопатогенеза аэробной и анаэробно-аэробной инфекции во влагалище.

Цель – изучение различных вариантов течения БВ и НВ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проведено комплексное клинико-микробиологическое обследование 136 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 27,5 ± 1,3 года), обратившихся в женскую консультацию №1 г. Тулы за период 2003–2006 гг. с жалобой на патологические выделения из половых путей. Обследование включало клинические методы: анализ анамнеза, гинекологический осмотр, pH-метрию влагалищной среды, расширенную кольпоскопию, бактериоскопическое, бактериологическое и молекулярно-биологическое (ПЦР) исследование вагинального отделяемого. Выявление U.urealyticum и M.hominis вели культуральным методом на питательных средах НИИ ЭМ им. Пастера г. Санкт-Петербурга.

Заключение о результатах этиологической диагностики делалось на основанииинтегральной оценки результатов комплексного микробиологического исследования отделяемого влагалища, включающего исключение из исследования ИППП (трихомониаз, хламидиоз, гонорея) и кандидозного вульвовагинита, микроскопию нативных мазков, окрашенных по Граму и посев с учетом видового и количественного состава влагалищной микрофлоры.

Перед взятием материала для исследования соблюдали правила забора материала: забор вели до начала антибактериальной терапии; накануне взятия материала пациентка не проводила интимный туалет и/или не имела половую связь; материал доставляли в лабораторию быстро во избежание гибели бактерий.

Использовалась оценка вагинального мазка и бактериологического посева вагинального отделяемого [1, 4].

Оценка общей микробной обсемененности влагалищного отделяемого проводилась по 4-балльной системе: учитывалось число микробных клеток, обнаруживаемых в одном поле зрения при микроскопии с иммерсией:

\+ (1+) до 10 микробных клеток в п/зр. – «скудный» рост;
++ (2+) 11÷100 микробных клеток в п/зр., «умеренный»;
+++ (3+) 100÷1000 микробных клеток в п/зр., «большой»;
+++ (4+) >1000 клеток в п/ зрения, «массивный».

Бактериальный вагиноз (моноинфекция). Микроскопия мазка, окрашенного по Г'раму: поверхностные клетки, иногда промежуточные. Часто встречаются «ключевые» эпителиальные клетки; лейкоцитов нет или их число ≤10 в п/зр.; общее количество микроорганизмов «массивное», реже «большое»; доминируют морфотипы строгих анаэробов и гарднерелл. Лактобациллы отсутствуют или выявлены единичные лактоморфотипы в п/зр.

Культуральный метод: общая микробная обсемененность $\geq 10^9$ КОЕ/мл; при использовании только аэробных условий культивирования рост микроорганизмов отсутствует или наблюдается рост сопутствующих УПМ, чаще в небольшом титре; полимикробный характер микрофлоры с абсолютным преобладанием облигатно-анаэробных видов и гарднереллы; отсутствие роста лактобацилл или титр их резко снижен ($<10^4$ КОЕ/мл).

БВ, ассоциированный с другими оппортунистическими инфекциями. Микроскопия мазка, окрашенного по Г'раму: вагинальный эпителий представлен клетками поверхностных слоев, могут быть промежуточные и парабазальные клетки, «ключевые» эпителиальных клетки; лейкоцитарная реакция от умеренной (10–15 лейкоцитов в п/зр.) до выраженной (30–50 лейкоцитов в п/зр.); общее количество микроорганизмов «массивное» или «большое»; доминируют морфотипы строгих анаэробов и гарднереллы; встречаются колиморфные палочки и/или грамположительные кокки, могут присутствовать дрожжевые клетки и / или фрагменты псевдомицелия гриба; лактобациллы отсутствуют или выявлены единичные лактоморфотипы в п/зр..

Культуральный метод: общее количество микроорганизмов «массивное» $\geq 10^9$ КОЕ/мл, при культивировании в аэробных условиях идет рост дрожжеподобных грибов в умеренном или высоком титре 10^4 –10^7 КОЕ/мл и/или рост других УПМ; роста лактобацилл нет или титр их низкий ($<10^4$ КОЕ/мл); доминирующая микрофлора: бактероиды, гарднереллы, анаэробные кокки.

НВ. Микроскопия мазка, окрашенного по Г'раму: вагинальный эпителий представлен клетками поверхностного и промежуточного слоев, при явном воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки; лейкоцитарная реакция от умеренной (10–15 лейкоцитов п/зр.) до выраженной (>30–50 лейкоцитов в п/зр.); общее число микроорганизмов «умеренное»; лактобацилл нет или их число снижено (до единиц в п/зр.я); преобладают морфотипы УПМ (колиформные палочки, грамположительные кокки).

Культуральный метод: нет роста лактобацилл или их количество $<10^4$ КОЕ/мл; рост факультативно-анаэробных и аэробных УПМ чаще одного типа в высоком титре (10^5–10^8 КОЕ/мл).

Результаты. Пациентки были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 32 (23,5%) женщины, у которых был диагностирован только БВ; во 2-ю группу – 43 (31,6%) у которых одновременно с микроорганизмами, характерными для БВ, выделены факультативно-анаэробные бактерии и грибы рода Candida; в 3-ю группу – 61 (44,9%) у которых отмечался рост аэробных и факультативно-анаэробных УПМ. При микроскопии мазков в 1-й группе лейкоциты отсутствовали или их количество ≤10 в п/зр. При бактериологическом исследовании высевались штаммы: Bacteroides spp., Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., Gardnerella vaginalis, Fusobacterium spp. Больше

* ТулГУ, каф. акушерства и гинекологии

чем у половины пациенток анаэробы были обнаружены в ассоциации (табл.1).

Таблица 1

Частота обнаружения микроорганизмов в вагинальном отделяемом у женщин с БВ (моноинфекция) (n=32)

Род, вид микроорганизмов	Кол-во штаммов		Кол-во больных в %
	абс.	%	
Bacteroides spp.>10^5 КОЕ/мл (Грамотрицательныепалочки)	21	21,6	65,6
Mobiluncus spp. >10^9 КОЕ/мл	18	18,8	56,3
Peptostreptococcus spp.>0^8 КОЕ/мл (Грамположительные кокки)	16	16,5	50
Peptococcus spp.>10^8 КОЕ/мл (Грамположительные кокки)	14	14,4	43,8
Gardnerella vaginalis >10^5 КОЕ/мл (Грамотрицательные палочки)	7	7,2	21,9
Mycoplasma spp.>10^2 КОЕ/мл	5	5,2	15,6
Fusobacterium spp.>10^7 КОЕ/мл (Грамотрицательные палочки)	4	4,1	12,5
Lactobacillus sp.<10^5 КОЕ/мл	4	4,1	12,5
Ureaplasma urealyticum>10^2 КОЕ/мл	2	2,1	6,3
Общее количество штаммов	97	100	

При микроскопии мазков во 2-й группе лейкоцитарная реакция была от умеренной (10–15 лейкоцитов в п п/зр.) до выраженной (30–50 лейкоцитов в п/зр.). Среди идентифицированных анаэробов доминировали грамположительные кокки (Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., Bacteroides spp. выделялись у 65%, Fusobacterium spp. у 25%). Преобладали бактерии кишечного происхождения: Escherichia coli высевали в 56%, а Enterococcus в 40%. Аэробные микроорганизмы во всех наблюдениях высевались со строгими анаэробами. В данной группе было обнаружено сочетание БВ с грибами рода Candida в 14 случаев Escherichia coli (табл.2) .

Таблица 2

Частота обнаружения микроорганизмов в вагинальном отделяемом у женщин с БВ, ассоциированным с другими оппортунистическими инфекциями (n=43)

Род, вид микроорганизмов	Кол-во штаммов		Кол-во больных, %
	абс.	%	
Bacteroides spp.>10^5 КОЕ/мл (Грамотриц. палочки)	18	15,1	44,2
Fusobacterium spp.>10^7 КОЕ/мл (Грамотриц. палочки)	11	9,2	25,6
Peptococcus spp.>10^7 КОЕ/мл (Грамполож. кокки)	6	5	13,9
Peptostreptococcus spp.>10^7 КОЕ/мл (Грамполож. кокки)	4	3,4	9,3
Escherichia coli>10^5 КОЕ/мл (Грамотриц. палочки)	24	20,2	55,8
Enterococcus spp. (E. faecalis)>10^5 КОЕ/мл (Грамполож. кокки)	17	14,3	39,5
Грибы Candida >10^4 КОЕ/мл	14	11,8	32,6
Streptococcus agalactiae >10^5 КОЕ/мл (Грамполож.. кокки)	7	5,9	16,3
Streptococcus viridans>10^7 КОЕ/мл (Грамполож. кокки)	5	4,2	11,6
Ureaplasma urealyticum >10^2 КОЕ/мл	5	4,2	11,6
Mycoplasma spp.>10^2 КОЕ/мл	4	3,4	9,3
Proteus vulgaris >10^7 КОЕ/мл (Грамотриц. палочки)	3	2,5	6,9
Actinomyces spp. >10^4 КОЕ/мл	1	0,8	2,3
Общее количество штаммов	119		

При микроскопии мазков в 3-й группе лейкоцитарная реакция была выраженной (от 30–50 и более лейкоцитов в п/зр.). Преобладали грамположительные кокки (Enterococcus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp.) – 69 штаммов и Escherichia coli – 14 штаммов (табл.3). Генитальные микоплазмы (Ureaplazma urealyticum, Mycopisma hominis) встречались у пациенток всех трех групп практически с одинаковой частотой. Только у двух пациенток третьей группы была выделена монокультура, у остальных 134 (98,5%) микроорганизмы высевались в различных ассоциациях.

Встречаются научные статьи, в которых авторы отвергают бактериологический метод в диагностике оппортунистических инфекций влагалища. На первый взгляд, с этим можно согласиться. При микроскопии выявляются микроорганизмы, присутствующие в биоматериале в количестве ≥10^5 КОЕ/мл, диагностику бактериального вагиноза обоснованно можно базировать на данных микроскопии, так как при этой патологии морфотипы грамотрицательных анаэробных бактерий (бактероиды, мобилункус) и гарднерелла выявляются в мазках в массивном количестве (4+). Что касается факультативно-анаэробных бактерий и аэробов, то диагностическая ценность микроскопического исследования вагинального отделяемого резко снижается.

Таблица 3

Частота обнаружения микроорганизмов в вагинальном отделяемом у женщин с неспецифическим вагинитом (n=61)

Род, вид микроорганизмов	Кол-во штаммов,		Кол-во больных, %
	абс.	%	
Enterococcus spp. (E. faecalis) >10^4 КОЕ/мл (Грамполож. кокки)	31	28,2	50,8
Staphylococcus spp. >10^4 КОЕ/мл Грамположительные кокки):	20		32,8
Staphylococcus epidermidis	14	18,2	23
Staphylococcus aureus	6		9,8
Streptococcus spp.>10^7 КОЕ/мл (Грамположительные кокки):	18		29,5
Streptococcus agalactiae (гр.В)	12	16,4	19,7
Streptococcus viridans	5		8,2
Streptococcus pyogenes (г. А)	1		1,6
Escherichia coli >10^5 КОЕ/мл (Грамотрицательные палочки)	14	12,7	22,9
Ureaplasma urealyticum >10^2 КОЕ/мл	12	10,9	19,7
Mycoplasma spp.>10^2 КОЕ/мл	7	6,3	11,4
Грибы Candida >10^4 КОЕ/мл	5	4,5	8,2
Actinomyces spp. >10^4 КОЕ/мл	3	2,7	4,9
Общее количество штаммов	110		

Это связано с тем, что патогенные потенции этих бактерий могут проявляться при небольшом их количестве (на уровне 10^4–10^5 КОЕ/мл), которое не выявляется при микроскопии [1,4]. Даже если морфотипы факультативно-анаэробных и аэробных бактерий обнаруживаются в нативных мазках вагинального отделяемого (чаще это единичные микробные клетки в п/зр.), эти морфотипы однотипны у многих видов и родов (колиформные палочки или грамположительные кокки), а их патогенные свойства и чувствительность к антибиотикам отличаются разнообразием (в отличие от строгих анаэробов). Игнорирование этих особенностей может стать причиной неэффективности лечения. Поэтому для характеристики факультативно-анаэробной части микроценоза и микроаэрофилов, в первую очередь лактобацилл, которые по морфологии бывают сходными со многими видами грамположительных облигатно-анаэробных бактерий, такими, как клостридии, эубактерии, пропионибактерии и другими, нужен посев вагинального отделяемого. Результаты культурального исследования дают возможность оценить видовой состав и количество факультативных анаэробов и микроаэрофилов, в т.ч. грибов, а также лактобацилл, и тем самым подтвердить принадлежность к роду лактобацилл лактоморфотипов, обнаруженных при микроскопии мазков вагинальною отделяемого, окрашенного по Граму. Выделение из патологического материала и идентификация различных видов семейства Enterobacteriaceae, стафилококков, стрептококков различных серогрупп, неферментирующих бактерий, коринебактерий, нейссерий, грибов и других микроорганизмов после количественной оценки их роста позволит определить степень их этнологической значимости у конкретной пациентки. В случаях, когда диагноз бактериального вагиноза установлен при микроскопии мазка, результаты посева определяют повышенные титры УПМ (грибы, энтерококки, колиформные бактерии и др.), которые могут стать причиной осложнений после этиотропной терапии. Следует иметь в виду микроорганизмы, которые даже в низких титрах являются фактором повышенного риска для внутриутробного плода (листерии, стрептококки групп А и В) [1,3].

Выводы. Среди обследованных женщин с жалобами на патологические бели преобладали пациентки с НВ 61 (44,9%), обусловленного аэробной и факультативно-анаэробной условно-патогенной микрофлорой. У 43 (31,6 %) обследованных одновременно с микроорганизмами, характерными для БВ (облигатными анаэробами), выявлены аэробные и факультативно-анаэробные бактерии, грибы, микоплазмы, уреаплазмы. Смешанные инфекции развивались на фоне выраженного дисбаланса состава микроценоза влагалища. Наличие смешанной инфекции создает трудности при выборе лечения. Успех терапии и отдаленные результаты лечения вагинальных инфекций зависят не только от элиминации бактерий, вызвавших заболевание, но и от полноты восстановления состояния нормоценоза. У 98,5% пациенток в развитии вагинальных инфекций имели значение полимикробные ассоциации. В связи с этим недопустимо основывать диагностику вагинальных инфекций только по результатам выявления одного

какого-либо микроорганизма, который потенциально может быть возбудителем воспалительного процесса.

Самой малочисленной оказалась группа пациенток с БВ (моноинфекция) – 32 (23,5%). Это подтверждает мнение, что ~50% нарушений состава микроценоза влагалища протекают без клинических проявлений, хотя влияние бессимптомных форм заболеваний на репродуктивное здоровье женщин едва ли не более значимое, чем при наличии жалоб, так как они остаются невыявленными и, следовательно, без лечения [1, 2].

Диагностика оппортунистических вагинальных инфекций, то есть инфекций, вызванных УПМ, принципиально отличается от диагностики инфекций, вызванных облигатными патогенами (ИППП). Выделение УПМ из патологического материала и индикация еще не является доказательством их этиологической роли, так как те же самые микроорганизмы колонизируют влагалище в норме. Учет количественных соотношений отдельных видов микроорганизмов в составе микроценоза может характеризовать состояние вагинального микроценоза и степень его нарушения.

Литература

1. *Анкирская А.С.* // Акуш и гин.– 2005.– № 3.– С. 10–13.
2. *Кисина В.И. и др.* // Вестник дерм и вен.– 2002.– № 5.– С. 15–20.
3. *Мирзабалаева А.К.*// Акуш и гин.– 2005.– №6.– С. 51–55.
4. *Nugent R. et al.*// J Clin Microbiol.– 1991.– Vol.29.– P. 297.

УДК 616.127

К ВОПРОСУ ОБОСНОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

П.Х. ДЖАНАШИЯ, З.С. ШОГЕНОВ, С.С. ЯКОВЕНКО, Е.Э. ВОЙЦЕХОВСКАЯ, В.Г. ЛУГИН*

В настоящее время не существует точных методов диагностики осложнений инфаркта миокарда (ИМ). Электрокардиограмма и др. исследования часто не содержит явных признаков болезни. Число параметров состояния больного для постановки правильного диагноза также чаще всего зависит от возможностей лечебного учреждения и требует обоснований. Статистика показывает, что врач правильно диагностирует осложнения ИМ у 88% больных и ошибочно ставит этот диагноз в 29% случаев. Снижение летальности при ИМ может быть достигнуто путём ранней диагностики и терапии. Превентивная терапия возможна при условии, что лечебное учреждение обладает достаточно надёжными диагностическими параметрами. Усилия в изучении этого заболевания должны быть направлены на разработку высокоинформативных методов диагностики, основанных на многообразии параметров, доступных для анализа. Расширение числа параметров неизбежно приведёт к возникновению трудностей, связанных с их оперативным анализом. При этом для преодоления трудностей эффективной оценки комплекса клинических, инструментальных, лабораторных и др. данных могут быть использованы возможности современных математических методов.

В 1990 году Вильям Бакст из Калифорнийского университета [1] применил нейронную сеть – многослойный персептрон – для распознавания ИМ у пациентов, поступающих с острой болью в груди. Его целью было создание инструмента, способного помочь врачам, которые не в силах справиться с потоком данных, характеризующих состояние больного. Другой целью может быть совершенствование диагностики. Бакст рассматривал лишь 20 параметров, среди которых были возраст, пол, локализация боли, реакция на нитроглицерин, тошнота и рвота, потение, обмороки, частота дыхания, учащенность сердцебиения, предыдущие инфаркты, диабет, гипертония, вздутие шейной вены, ряд особенностей ЭКГ и наличие значительных ишемических изменений. Сеть продемонстрировала точность 92% при обнаружении ИМ и дала только 4% случаев сигналов ложной тревоги, ошибочно подтверждая направление пациентов без инфаркта в кардиологическое отделение. Другие исследователи, используя клинические, инструментальные, лабораторные данные, применяли иные математические методы, в частности, были предложены методы диагностики на основе прогностических индексов, дискриминантного анализа, алгоритма распознавания образов на основе 61 параметра [2]. Но полученные в этих работах результаты часто не находили практического применения. Это можно объяснить использованием для диагностики исключительно математических методов без учёта особенностей заболевания; сложностью и громоздкостью ряда формальных правил; невозможностью дообучения и совершенствования экспертных систем на новых данных. Приходится констатировать неразвитость таких экспертных систем в практике отечественных лечебных учреждений.

При этом попытки совершенствования методов диагностики, а в ряде случаев и прогнозирования развития осложнений ИМ, например, на основе внедрения экспертных оценок, ранжирования признаков ИМ со статистической обработкой результатов методами факторного анализа, должны основываться на более широком перечне существенных параметров, связанных с данным заболеванием. Представленный набор параметров осложненных форм острого ИМ, полученный на основе анализа данных анамнеза, клинических проявлений и объективных инструментальных и лабораторных исследований, приведён в табл.

Таблица

Перечень параметров для диагностики ИМ

1.	Диагноз (НК-I-IV по KILLIP, нарушение ритма/вид, др.)
2.	Возраст, пол, рост (с учётом возраста), вес (ИМТ), семейное положение, наследственность (наличие ОНМК, ГБ у прямых родственников), количество ИМ, стенокардии в анамнезе, курение, алкоголь, диета, сновидения (качество сна), отдых физическая нагрузка (регулярность), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, заболевания/ранения мышц, ОНМК, гепатит, цирроз, обструктивные заболевания желчевыводящих путей, рак печени, инфекционный мононуклеоз, тяжелая гемолитическая/мегалобластная анемия, острый лейкоз, лёгочная эмболия, злокачественные опухоли любой другой локализации, прочие сопутствующие заболевания, артериальная гипертензия (давность), пороки сердца, наркомания), наличие и признаки ангинозного приступа в момент поступления, связь болевого синдрома с физической нагрузкой, реакция на прием нитроглицерина, тревожность, тошнота, рвота, одышка, вздутие шейных вен. Параметры характеризуются наличием и степенью выраженности.
3.	АД систолическое/диастолическое при поступлении, R-признаки изменен сердца (Увеличение ТТИ), R-картина лёгких, изменения, клинические признаки изменения сердца, расширение правой/левой/верхней границы относительной тупости сердца, шумы сердца (систолический/диастолический на АК/МК), проведение шумов на сосуды шеи, ритм сердца, удлинение интервала P-Q/Q-T, расширение QRS, наличие блокады/неполной блокады левой ножки/передней ветви левой ножки/правой ножки пучка Гиса, амплитуда Q (макс), наличие зазубренности Q, наличие Q V4-V6, элевация/депрессия сегмента ST, инверсия T (макс), амплитуда/постепенное нарастание R от V1-V4, убывание от V4-V6, групповые экстросистолы, ФВ, Размер ЛП, КДР ЛЖ, КСР-ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ТМЖП в диастолу, ТЗСЛЖ, трикуспидальная регургитация, митральная регургитация, зона гипокинеза. Параметры характеризуются как наличием и степенью выраженности, так и числовыми характеристиками.
4.	Тропонин (Т), эритроциты, гемоглобин, гемотокрит, лейкоциты, СОЭ, тромбиновое время, АЧТВ, протромбиновый индекс /МНО, фибриноген, РФМК (фенантролиновый тест), этаноловый тест, общий белок, альбумин, билирубин общий/прямой, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, КФК, МВ-КФК, ГБДГ, калий, холестерин общий, холестерин ЛПВП, триглицериды холестериновый коэффицент атерогенности. Параметры характеризуются как наличием и степенью выраженности, так и числовыми характеристиками.

При этом необходимо учитывать следующие аспекты. Параметры в каждой из рассматриваемых групп (анамнеза, клинических проявлений, объективных инструментальных и лабораторных исследований), вероятно, связаны (корреллируют) как друг с другом, так и с тем или иным осложнением ИМ. Степень (коэффициенты) корреляции параметров с правильным диагнозом является объективной характеристикой заболевания, которая может быть эффективно учтена при диагностике осложнений ИМ. Использование на основе статистической обработки архивных данных позволит определить предварительный характер корреляционных связей для создания и последующего испытания и развития экспертной системы. Сбор и обработка архивных данных по ИМ с осложнением «сердечная недостаточность по Киллипу II – IV ст.» по приведённому перечню параметров осуществляется в настоящее время на базе ГКБ № 81 ДЗ г. Москвы и Калининградской областной КБ.

Таким образом, предложен перечень возможных параметров, который может быть положен в основу развития соответствующих методов диагностики осложнённых форм ИМ.

Литература

1. *Ежов А., Чечеткин В.* // Открытые системы.– 1997.– №1.– С. 34–37.
2. *Залавский Д.С.* Разработка решающих правил для дифференциальной диагностики осложненных форм инфаркта миокарда, дис... канд. техн. наук.– Воронеж, 2001.

* РГМУ, кафедра терапии ФУВ

УДК 616.517

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС КРОВИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОГО ЭПИДЕРМИСА БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Б.С. НАГОЕВ, С.В ГОСТРОВА З.Ф. ХАРАЕВА*

Большое внимание уделяется состоянию свободно-радикального статуса организма и роли активных форм кислорода (АФК) при различных хронических патологиях [7,8]. Но очень мало данных в литературе о локальных показателях. Первой фазой ответа организма при травме кожи является миграция нейтрофилов и макрофагов в поврежденную ткань или орган [1,2,5,8]. Нейтрофилы и макрофаги выполняют защитную роль за счет фагоцитоза нежизнеспособных фрагментов тканей, клеток, а также микроорганизмов при бактериальном загрязнении поврежденного участка кожи [6,8]. Бактерицидное действие нейтрофилов во многом опосредуется продукцией АФК и азота, но свободные радикалы могут оказывать и токсическое действие на клетки и ткани организма [3–6,8]. Баланс между физиологическими функциями АФК и повреждающими их эффектами зависит от скоростей их образования и активности механизмов их удаления [3–5]. Поэтому важно изучать показатели активности про- и антиоксидантной системы крови и эпидермиса при псориазе.

Цель исследования – изучение показателей радикалообразования и активности антиоксидантных ферментов крови и патологически измененных элементов кожи больных псориазом.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 143 больных псориазом в возрасте 18–60 лет (45 женщин и 98 мужчин), получавших стационарное лечение в ГУЗ МЗ и СЗ КБР кожно-венерологическом диспансере г. Нальчика и в ЦКВНИИ г. Москвы. По клиническим признакам пациенты разделены на 3 группы: I группа – с псориатической эритродермией – 70 чел.(49%), II группа – с распространенным псориазом, осложненным псориатической артропатией – 49 чел. (34%), III группа – с ограниченным псориазом (ладонно-подошвенная локализация и поражение волосистой части головы) – 24 чел. (17%) [10]. Контроль составляли 30 доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования служила венозная кровь и чешуйки псориатических элементов. Лейкоциты и нейтрофилы периферической крови выделяли по методу Boym, моноциты – по методу Recalde, а плазму – путем центрифугирования крови [12,13]. Для исследования генерации супероксиданион-радикала лейкоцитами и активности глутатионпероксидазы (GP) и глутатион-S-трансферазы (GST) в эритроцитах больных использовался спектрофотометрический метод. Уровень нитрат-нитритов в плазме крови оценивался с помощью реактива Гриса. Люминолзависимая хемилюминесценция (ХЛ) лейкоцитов исследовалась на приборе ПХЛ [3,4], каталазная активность (КА) лейкоцитов – йодометрическим методом, супероксиддисмутазы (SOD) лейкоцитов – по образованию адренохрома при автоокислении адреналина. Статобработку вели стандартными методами.

Результаты. В острый период заболевания (в прогрессивную стадию до начала лечения) происходит всплеск радикалообразования, о чем свидетельствует повышенные значения супероксиданион-радикала (начального звена в цепи образования свободных радикалов) и суммарного показателя продукции радикалов – люминолзависимой ХЛ (рис.1). Выявлено повышенное по сравнению с нормальными показателями содержание нитрат-нитритов в плазме крови больных псориазом ($p<0,05$) (табл.1). Обнаруженные достоверные изменения: в продукции радикалов коррелируют со степенью тяжести протекающего патологического процесса. Наиболее высокий уровень показателей оксидантного стресса был у лиц с псориатической эритродермией (табл.1).

При исследовании изменений свободно-радикальной продукции в динамике заболевания установлено, что на фоне проводимой комплексной терапии происходит постепенное уменьшение генерации АФК и оксида азота (табл.1). Настораживают сохраняющиеся повышенные значения продукции супероксиданион-радикала (при псориазе, осложненном артропатией –2.7±0.2 нМ\мин, $p<0,05$; при псориатической эритродермии – 7.0±0.6 нМ\мин, $p<0,05$), приходящие в норму только в группе пациентов с ограниченным псориазом – 1.3±0.4 нМ\мин, $p<0,05$. Этот факт говорит о высоком уровне радикалообразования при данном дерматозе, что в свою очередь приводит к поддержанию воспаления. Этот факт говорит о высоком уровне радикалообразования при данном дерматозе, что приводит к поддержанию воспаления.

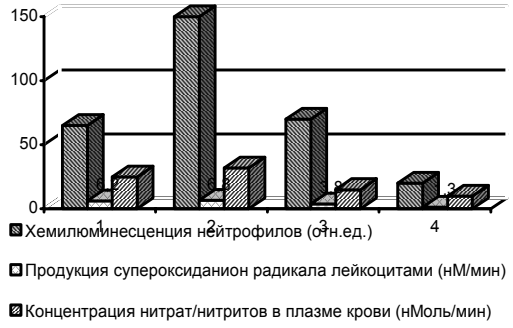


Рис. 1 Показатели активности продукции свободных радикалов крови больных псориазом в острый период заболевания
1 – группа больных с псориазом, осложненным артропатией, 2 – группа больных с псориазом, осложненным эритродермией, 3- группа больных с ограниченным псориазом (волосистая часть головы, ладонно-подошвенная форма), 4 – доноры

Несмотря на положительную динамику, интенсивность люминол-зависимой ХЛ остается повышенной на 35 сутки ($p<0,05$) в группах больных с псориазом, осложненным артропатией (27±1 отн.ед., $p<0,05$) и эритродермией (31±3 отн.ед., $p<0,05$). В отличие от вышеназванных показателей продукции АФК уровень нитрат-нитритов восстанавливается быстрее и достигает нормы перед выпиской у всех пациентов (табл.1). При воспалительном процессе первоначально повышенное радикалообразование играет защитную роль, но при сниженных показателях антиоксидантной системы первичная защитная роль становится токсичной.

Защитным щитом от токсического влияния повышенного содержания радикалов служат антиоксидантные ферменты. Глутатионовая система участвует в детоксикации продуктов ПОЛ. Во всех группах больных псориазом при обострении псориатического процесса содержание GP и GST снижено ($p<0,05$) (рис. 2).

Таблица 1

Продукция супероксиданион-радикала нейтрофилами крови (нМ/мин) и уровень нитрат-нитритов в плазме крови больных псориазом, (нМ)

Срок наблюдения	Псориаз с эритродермией		Псориаз с артропатией		Ладонно-подошвенная форма псориаза	
	NO	Супероксид-анион-радикал	NO	Супероксид-анион-радикал	NO	Супероксид-анион-радикал
1	29±4*	9,9±0,1*	15±4*	2,9±0,5*	13±4	1,5±0,5
5	22±5*	8,7±0,2*	16±4*	2,5±0,3*	10±2	1,5±0,4
10	20±3*	8,9±0,9*	15±2*	2,2±0,7*	14±3	1,3±0,8
15	20±1*	8,0±0,8*	15±3*	2,7±0,5*	13±5	1,2±0,5
20	20±1*	7,5±0,3*	13±3	2,4±0,5*	13±1	1,3±0,6
25	19±3*	7,9±0,2*	13±1	2,6±0,6*	12±1	1,2±0,3
30	14±2	8,1±0,6*	12±4	2,9±0,3*	12±4	1,3±0,4
35	13±1	7,0±0,6*	11±1	2,7±0,2*	12±2	1,3±0,4

Доноры NO =10±1,5, Супероксиданион-радикал 1,3±0,2. Достоверность статистических данных по сравнению с показателями здоровых доноров: *$p<0,05$

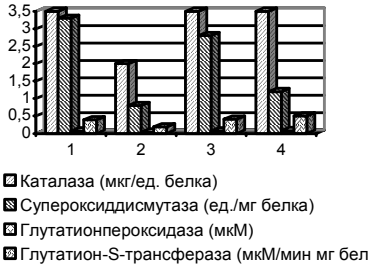


Рис. 2 Показатели активности антиоксидантных ферментов крови больных псориазом в острый период заболевания. 1 – группа больных с псориазом, осложненным артропатией, 2 – группа больных с псориазом, осложненным эритродермией; 3- группа больных с ограниченным псориазом (волосистая часть головы, ладонно-подошвенная форма), 4 - доноры

У больных с псориатической эритродермией максимально угнетены GPx=0,04±0,001мкМ (норма – 0.08±0,001мкМ); GST=,19±0,05мкМ/мин мг белка (норма – 0.5±0,05мкМ/мин мг

* Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик

белка). Система глутатионов у больных с артропатическим псориазом изменена меньше ($p<0,05$): GPx=0,07±0,001мкМ; GST=0,39±0,05мкМ/мин мг белка. SOD – фермент, выполняющий не только защитную, но и регуляторную функции, является ключевым звеном системы регуляции стационарной концентрации O_2. Уровень фермента одинаково снижен во всех группах: 0,8 ±0,1 ($p<0,05$). На фоне терапии GP и GST растут, но у лиц с псориазом, осложненном эритродермией, не приходят в норму: показатели меньше на 21% и 26%, соответственно (рис. 2). Основные клеточные системы защиты от свободных радикалов – SOD и каталаза, являются индуктивными ферментами. В прогрессивную стадию при ограниченном псориазе и псориазе, осложненном артропатией, ферментная активность повышена, что говорит о реакции защитной системы на увеличение выброса супероксиданион-радикала и перекиси водорода (рис.1, 2). При псориазе, осложненном эритродермией, зарегистрирован спад обоих ферментов, являющийся следствием декомпенсации ($p<0,05$).

Суммарный показатель антиоксидантной защиты организма – антиоксидантная емкость плазмы крови, включающая оценку ферментативной и низкомолекулярной составляющих системы уничтожения радикалов, у больных с ограниченным псориазом показатель достоверно не изменен – 60.0±0.7% ($p>0,05$), (у здоровых лиц – 58,0±2.0%, $p>0,05$). В плазме крови лиц с псориазом, осложненным артропатией, антиоксидантная емкость выше нормы и показателя больных с ограниченным псориазом (67.0±0.6%, $p<0,05$). При псориазе с эритродермией, наблюдается снижение антиоксидантной защиты организма – 41.5±0.2% (норма – 58,0±2.0%, $p<0,05$). Динамические наблюдения показали, что, несмотря на терапию, антиокислительная емкость плазмы крови при псориазе, осложненном эритродермией, не достигает нормы (до 35 суток) в отличие от других форм (51.0±0.4%, $p>0,05$).

Проведенные исследования показали существование значительных нарушений свободно-радикального статуса у больных псориазом, что играет существенную роль в этиопатогенезе этого заболевания. Дисбаланс про- и антиоксидантного статуса является одним из факторов, поддержания воспалительного процесса, вызывающего повреждения и гибель клеток кожи. Так как оксидативный стресс возникает не только при избыточности АФК, но и при недостаточности антиоксидантной системы, нас заинтересовало состояние защитных ферментов в патологически измененном эпидермисе в динамике кожного процесса. В группах больных с ограниченным псориазом и псориатической артропатией на 5-20-е сутки лечения наблюдалось повышение активности обоих ферментов ($p<0,05$):, что свидетельствует об активно протекающем воспалительном процессе (табл.2).

На 25-30-е сутки уровень каталазы достигал нормы. В качестве контроля использовали уровень каталазы нормального эпидермиса (2,3±0,5 мкг/кг). Изменения уровня SOD носит волнообразный характер: на 5-10-е сутки лечения активность снижается до 2,2±0,8 (ед/мг белка), затем – резкий подъем уровня данного фермента к 15-м суткам (3,8±0,5 ед/мг белка), сменяется падением до нормы к концу лечения (N=1,8±0,3ед/мг белка). Неоднократное повышение SOD активности говорит о циклическом характере патологического процесса. На 35-е сутки у пациентов с ладонно-подошвенной формой шелушение псориатических элементов прекратилось. У больных с псориатической артропатией значения каталазы в этот период оставались прежними (табл.2).

Таблица 2

Уровень SOD и каталазы (мг/кг) в чешуйках больных псориазом, (ед/мг белка)

Срок (сутки)	Псориаз с эритродермией		Псориаз с артропатией		Ограниченный псориаз (ладонно-подошвенная форма)	
	СОД	каталаза	СОД	каталаза	СОД	каталаза
1	0,3±1*	0,7±0,5*	1,8±0,3	2,8±0,5*	3,2±0,5*	2,0±0,5
5	0,2±0,2*	0,8±0,4*	1,9±0,2	3,5±0,4*	2,5±0,4	2,5±0,4
10	0,2±0,1*	0,6±0,3	1,4±0,2	3,2±0,3*	2,2±0,8	4,2±1,8*
15	0,4±0,2*	1,3±0,5	1,7±0,5	3,8±0,3*	3,8±0,5*	3,1±0,5*
20	0,6±0,3*	1,9±0,3	1,7±0,5	3,0±0,5*	2,0±0,6	3,0±0,3*
25	0,9±0,2*	1,6±0,3	1,6±0,6	2,6±0,6*	2,6±0,3	2,6±0,3*
30	1,0±0,2*	1,6±0,7	1,3±0,3	2,2±0,2*	1,8±0,7	2,2±0,2*
35	0,9±0,3*	2,3±0,3	1,3±0,2	2,7±0,5*	-	-

Доноры SOD =1,8±0,3; каталаза=1,6±0,3; достоверность статистических данных по сравнению с показателями здоровых доноров: *$p<0,05$.

Противоположная картина получена при исследовании активности каталазы у больных с псориатической эритродермией: начиная с первых суток пребывания в стационаре, уровень ферментов был значительно ниже нормы (каталаза 0,7±0,5мкг/кг; СОД 0,3±0,1ед/мг белка). Снижение активности сохранялось до 15 суток стационарного лечения. На фоне положительной динамики кожного процесса к 35-м суткам активность несколько возрастает, но не достигает пределов нормы ($p>0,05$), а уровень каталазы восстанавливается до нормальных значений (2,3±0,3мкг/кг). Степень повышения радикалпродуцирующей способности лейкоцитов крови отражала активность воспалительного процесса. Максимальные значения продукции свободных радикалов наблюдались в группах больных с наиболее тяжелыми формами. Что позволяет использовать данный показатель как прогностический критерий тяжести течения процесса при данном заболевании. Подтверждением развивающегося оксидативного стресса у больных служили данные, полученные при оценке антиоксидантной активности организма. Динамическое наблюдение уровня ферментов каталазы и SOD имеет прогностическое и диагностическое значение, т.к. указывает на активность воспалительного процесса и истощение активности антиоксидантной системы, то есть декомпенсацию защитных сил организма. Полученные данные указывают на необходимость включения в традиционную комплексную терапию антиоксидантов.

Более информативными при оценке патогенеза заболевания показателями являются данные, полученные при оценке патологически измененных элементов эпидермиса. Волнообразный характер подъема активности ферментов позволяет использовать эти характеристики для мониторинга эффективности терапии. Регуляция свободно-радикальных процессов в организме больного псориазом помогут предотвратить риск развития токсических повреждений радикальной этиологии собственных органов и тканей, что уменьшит количество рецидивов заболевания.

Литература

1.*Адаскевич В.П., Мяделец О.Д.* Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные.– Н.Новгород: Изд-во НГМА.–2001.–С260–262.

2.Актуальная дерматология / Под ред. В.П. Адаскевича.– М: Мед.книга, Н Новгород: Изд-во НГМА,2000.– С.–133–136.

3.*Владимиров Ю.А. и др.* Свободные радикалы в живых системах.– Сер. Биофизика.– 1991.– Т. 29.– С.35–37.

4.*Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.– М.: Наука, 1972.

5.*Владимиров Ю.А. и др.* Биофизика.– М.: ВИНИТИ,1991.– Т29.– С.248.

6.*Константинова Н.А.* Иммунные комплексы и повреждение тканей.– М.: Медицина.– 1989.– С148.

7.*Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* // Успехи соврем. биологии.– 1990.– Т. 110, вып. 1(4).– С. 20–33.

8.*Петухов В.И.* Тер. архив.– 2000.– Т 72, №8.– С 64–67.

9.*Псориаз.* Современные методы лечения.– СПб.: СОТИС,1999.– С 80–83.

10.*Ройт А. и др.* Основы мед. иммунол.– М., Мир.– 2006.

УДК 616-001.17:615.27

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

М.В.ЕРОФЕЕВА, В.И.ИНЧИНА, М.Д.РОМАНОВ*

Участившиеся случаи термических поражений в ходе региональных военных конфликтов, при катастрофах мирного времени, получение ожогов на производстве и в быту, сложность патогенеза и лечения ОБ (ОБ) определяют повышенное внимание к данной проблеме [4]. Основным фактором, вызывающим ожоговую болезнь, является первичное поражение кожного покрова под действием термического агента [7]. Всякое повреждение клеток выражается в нарушении их структуры и функций. Нарушаются барьерные функции клеточной и внутриклеточных мембран, а также выключаются ионные насосы. Это, в свою очередь, сопровождается нарушением распределения веществ внутри клетки и между клеткой и окружающей средой, дезорганизацией

* 430000, г. Саранск, Большевистская 68, Мордовский ГУ им. Н.П. Огарева

внутриклеточного метаболизма и нарушением системы энергообеспечения [6]. Тяжелая термическая травма сопровождается нарушениями кислородного бюджета организма. Они затрагивают как транспорт, так и утилизацию кислорода и клинически проявляются развитием гипоксии. Комплекс биохимических реакций, сопровождающих термическую травму, обусловливает появление большого количества активных форм кислорода [2].

Коррекция развивающихся критических состояний должна предусматривать адекватную доставку кислорода тканям с тем, чтобы обеспечить необходимый уровень его потребления в клетках, сократить уровень лактоацидоза и уменьшить тем самым степень риска или выраженности поражения органов и систем. Именно поэтому интерес представляют фармакологические препараты, целенаправленно влияющие на обменные процессы при гипоксии – антигипоксанты и антиоксиданты [1]. Применение антиоксидантных препаратов при всех стадиях ОБ патогенетически обосновано еще и из-за их способности активировать энергосинтезирующую функцию митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь биологических структур[3].

Одним из таких препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксантным действием, является «Мексидол», его эффекты связаны с активацией сукцинатоксидазного пути окисления, использованием молекулы сукцината в качестве энергетического субстрата дыхательной цепи, регулированием электролитовыделительной функции почек [5]. Введение реологически активных препаратов с антигипоксантами корригировало электролитные нарушения, уменьшало развитие интерстициального отека и гиповолемических расстройств, ускоряло период восстановления функции почек после травмы, что, в конечном итоге, повышало продолжительность жизни экспериментальных животных на 230,7 % при введении мексидола относительно лечения без антигипоксантов. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности включения антигипоксантов в комплекс интенсивной терапии критических состояний уже на догоспитальном этапе [8]. На модели экспериментальной термической травмы антиоксиданты ограничивали активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови и повышали их интенсивность в эритроцитах, тканях печени и почек, предотвращали снижение содержания общего белка. Антиоксиданты оказывали корригирующее влияние на показатели эндотоксикоза при комбинированной травме[5].

Цель исследования – оптимизация лечения больных ОБ с использованием мексиданта, аналога мексидола.

Эффективность лечения с использованием мексиданта изучена у 100 больных с ОБ, бывших на лечении в ожоговом центре КБ № 4 г. Саранска. Среди больных было 58 мужчин (58%) и 52 женщин (42%), в возрасте 25–50 лет.

Таблица 1

Динамика клинических симптомов

Симптомы	Средние сроки, сут.		
	Основная группа		Группа сравнения
	Раны без гнойно-фибринозного налета	Раны с гнойно-фибринозным налетом	
Уменьшение болей	2,4±0,5*	3,8±0,6*	6,5±0,8
Очищение раны и появление единичных грануляций на дне раны	2,6±0,6*	4,6±0,4*	9,2±1,1
Выполнение дна раны грануляциями	5,5±0,5*	7,6±0,5*	14,2±2,2
Появление краевой эпителизации	4,5±0,5*	6,6±0,6*	12,9±0,5

* - достоверный результат относительно группы сравнения (P<0,005)

Влияние мексиданта на динамику репаративных процессов исследовано у 50 больных с ОБ, которые составили первую, основную группу. В данной группе дополнительно к стандартному лечению, включающему в себя инфузионную терапию (раствор глюкозы 10% – 8 мл/кг массы тела, с введением соответствующей дозы инсулина, 0,9% раствор натрия хлорида 10 мл/кг массы тела), компоненты и препараты крови (эритроцитная масса, плазма, альбумин), антибиотики (ампициллин по 1г, 4 раза в день, цефазолин по 1г, 4 раза в день), спазмолитики, обезболивающие, препараты, улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин 400 мл, стабизол 500 мл), витамины, антикоагулянты, местное лечение с использованием антисептиков и мазевых повязок, назначали 5% раствор мексиданта 300 мг в сутки (3 мг/кг) внутривенно, капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Площадь ожоговой раны у пациентов этой группы составляла 3150±180 см^2. Сравнительную оценку результатов проводили с группой, включающую 50 больных, получавших стандартное лечение. Площадь ожогового дефекта у лиц этой группы составила 3190±160 см^2. Глубина поражения – IIIА-IIIБ. Динамика ряда биохимических показателей представлена в табл. 1–3.

Таблица 2

Динамика показателей воспаления (СОЭ, лейкоциты) в периферической крови

Клинические группы больных	СОЭ, мм/ч		Лейкоциты, 10^9/л	
	Исходные данные	10 день	Исходные данные	10 день
Группа сравнения	23,3 ± 2,1	25,6 ± 5,2	13,5 ± 2,3	14,9 ± 1,1
Основная группа	22,4 ± 1,8	14,2 ± 5,4*	12,7 ± 2,1	6,7 ± 2,5*

* - достоверный результат относительно группы сравнения (P<0,005)

Таблица 3

Динамика количества общего белка и содержания гемоглобина в периферической крови

Клинические группы больных	Исходно		7 день		14 день	
	Hb г/л	Белок, г/л	Hb, г/л	Белок, г/л	Hb г/л	Белок, г/л
Группа сравнения	164,0±2,2	60,0±3,4	97,5±3,5	42,0±4,3	123,5±5,2	46,0±2,5
Основная группа	159,0±3,4	58,0±3,5	120,4±4,3*	50,0±2,3*	146±2,5*	62,0±3,3*

* - достоверный результат относительно группы сравнения (p<0,005)

Больные основной группы в более ранние сроки отмечали улучшение самочувствия, появление аппетита, нормализацию сна, уменьшение болей, стихание воспаления в тканях вокруг ожоговой раны; пострадавшие становились более активными. В группе больных, получавших мексидант, нами зафиксировано, что очищение ожоговой раны от некротических тканей, фибринозных налетов, появление ярко-красных грануляций и краевой эпителизации, нормализация биохимических показателей происходит почти в два раза быстрее, чем в группе сравнения. При поверхностных ожогах резко выражена плазмопотеря вследствие экссудации плазмы в области ожоговых ран. При глубоких ожогах повышение проницаемости капилляров ведет к значительной внутренней плазмопотере, проявляющейся скоплением жидкости как в тканях в области ожоговой раны, так и вне ее. У лиц с тяжелыми ожогами имеются явления преобладания распада белка над процессами его ресинтеза. Выраженная гипоксия и нарушение всасываемости в желудочно-кишечном тракте еще более усугубляют отрицательный белковый баланс. Впоследствии присоединяются потеря белка с отделяемым из раневой поверхности и угнетение белково-образовательной функции печени [6].

Таблица 4

Динамика краевой эпителизации ожоговых ран, M±m

Клинические группы больных	Размер ожогового дефекта, см^2		
	исходные данные	10 день	17 день
Группа сравнения	3190 ± 160	3115 ± 130	2950 ± 100
Основная группа	3150 ± 190	3050 ± 120	2650 ± 90

На фоне термического ожога у больных шло достоверное снижение содержания общего белка (табл. 3). Концентрация общего белка в группе сравнения достоверно снижалась к 7 суткам с 60,0±3,4 г/л до 42,0±4,3 (на 30%) и к 14 суткам она составляла 46,0±2,5. У первой группы больных, применявших мексидант с первых суток получения ожога, уровень общего белка с 58,0±3,5 снизился до 50,0±2,3 (на 14%) и к 14 суткам составил 62,0±3,3 г/л. К 14 суткам уровень общего белка в основной группе был выше, чем в группе сравнения на 33%. Введение мексиданта вело к значительному повышению содержания общего белка, что положительно влияло на характер и интенсивность репаративных процессов как в ожоговой ране, так и вокруг.

Скорость заживления ожоговой раны, вычисляемая по формулам, предложенным Л.Н.Поповой, в основной группе составила 25±12 см^2/сут, в группе сравнения – 14,1±10 см^2/сут. Изучение сроков готовности ожоговых ран к проведению свободной кожной пластики показало, что у больных основной группы операция была выполнена на 22,5±0,5 сутки, а в группе сравнения – лишь на 35,5±0,5 сутки. Общая продолжительность лечения больных в основной группе составила 32,1±0,5 койко-дней, в группе сравнения 47,2 ±0,6 койко-дней. Проведенные клинические и лабораторные исследования свидетельствуют о том, что использование Мексиданта в сочетании с традиционными лечебными мероприятиями у больных ОБ повышает эффективность лечения, оказывая благоприятное воздействие на репаративные процессы в тканях. При этом отмечены улучшение общего состояния (снятие симптомов интоксикации), уменьшение боли, отека, гиперемии кожи, нормализация содержания гемоглобина, уровня общего белка, количества лейкоцитов, СОЭ в более короткие сроки относительно группы сравнения.

Применение мексиданта в лечении ОБ способствовало более быстрому уменьшению симптомов ожоговой интоксикации и уменьшению размеров ожогового дефекта, сокращались сроки стационарного лечения и стоимость лечения.

Литература

1. *Алексеев А.А и др.*//Скорая мед. помощь.– 2006.– №3.– С.43–44.

2. *Альес В.Д.*и др.//Анестез. и реаниматол.– 2001.–№1.– С.4.

3. *Величковский Б.Т.* // Вестник РАМН.– 2001.– № 6.– С.45.

4. *Дмитриев В.П.* Применение озона на догоспитальном и госпитальном этапах для улучшения результатов лечения ран, открытых переломов и ожогов конечностей: Автореф. дисс…канд. мед. наук.– Саранск., 2002.

5. *Козлов С.А.* // Актуальные проблемы реаниматологии и экстремальной медицины.– Саранск, 2002.– С.42–49.

6. *Лукьянова Л.Д.* и др.// Хим.–фарм. ж.– 2000.– № 8.– С.9.

7. *Федоров В.Д.* и др.// Мат–лы Межд. конгр.«Проблемы комбустиологии».– М.– 2000.– С. 89–94.

8. *Шабалина Н.В.* Экспериментальное обоснование эффективности некоторых производных 3–оксипиридина при термической травме: Автореф. дис…канд. мед. наук.– Саранск, 2004.

УДК 616.314-06-002.3-097.3-073

ВЛИЯНИЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ГНОЙНОГО РАНЕВОГО ПРОЦЕССА И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ЛИЦА И ШЕИ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.И. ДОЛГУШИН[*], Л.С. ЛАТЮШИНА[**], Ю.В. ПАВЛИЕНКО[*]

Выделяется проблема роста числа гнойных осложнений одонтогенной инфекции – остеомиелитов, лимфаденитов, абсцессов и флегмон, требующих длительного и дорогостоящего лечения в условиях стационара.

Отмечено учащение случаев генерализации воспалительного процесса, сохраняются высокая нетрудоспособность и летальность, особенно у лиц с прогрессирующими воспалительными заболеваниями лица и шеи и их осложнениями [2]. Категория больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями является превалирующей и составляет около 50% от числа всех стоматологических больных [6].

По мнению [9], воспаление является основным способом реализации иммунных механизмов в организме в критической ситуации. Для возникновения, характера и течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области большое значение имеет состояние макроорганизма – его специфической и неспецифической защиты. Уникальность одонтогенного воспаления обусловлена характером взаимодействия двух защитных механизмов: местного (полости рта и местного очага воспаления – гнойной раны) и системного (организма), которые с одной стороны, являются самостоятельными, а с другой – представляют систему антимикробной защиты организма в целом. Именно от слаженного взаимодействия всех факторов иммунной защиты зависят особенности течения, исход и прогноз гнойного одонтогенного воспаления [5].

Доказано, что у больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области имеются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета [4, 10]. Ключевой фигурой гнойного воспаления являются нейтрофилы, которые разрушают и удаляют вызвавшие воспаление агенты и повреждённые ткани, регулируют поведение других клеток, участвующих в воспалении [3]. Нейтрофилы из крови мигрируют в ткань и детерминируют образование экссудата, деструкцию соединительнотканного матрикса в очаге, привлечение клеток, способствующих репарации [9]. Нейтрофилы становятся источником факторов, с помощью которых они вовлекают в воспалительный процесс медиаторные системы крови, соединительной ткани, другие клетки. В клеточном сообществе очага воспаления наряду с нейтрофилами важную роль играют макрофаги и лимфоциты. В начале миграция мононуклеаров отстаёт от «аварийной» мобилизации нейтрофилов, но через 18-24 часа при развитии воспалительной реакции число макрофагов в инфильтрате превышает число нейтрофилов [3, 9]. Наиболее явные сдвиги в показателях снижения фагоцитарной, лизосомальной активности, кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и макрофагов раневого отделяемого обнаружены у больных с глубокими и распространёнными (в сравнении с поверхностными и локализованными) флегмонами челюстно-лицевой области [7]. Исследования по сравнительной характеристике функциональной активности фагоцитов периферической крови и раневого отделяемого у лиц с одонтогенным гнойным воспалением мягких тканей показали диссонанс ряда показателей, который характерен для перехода острого экссудативного воспаления в хронизацию инфекции на фоне хирургического и комплексного медикаментозного лечения [8].

Новый дипептидный иммуномодулятор бестим (γ-D-глутамил-L-триптофан натриевая соль), разработанный в ГНЦ НИИ особо чистых препаратов (г. С.-Петербург), относится к группе тимических синтетическихпептидов, обладающий способностью активизировать дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов, пролиферативную активность лимфоцитов, активировать реакции клеточного иммунитета, усиливать продукцию цитокинов. Бестим успешно применяли при лечении нейроинфекционных заболеваний, туберкулеза легких, хламидийных уретритов, но не в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Цель работы – оценка функциональная активность нейтрофилов периферической крови и раневого отделяемого, течения гнойного раневого процесса у лиц с одонтогенными флегмонами на фоне лечения и иммунотерапии бестимом.

Материалы и методы. На базе отделения челюстно-лицевой хирургии Челябинской областной клинической больницы было проведено лечение и обследование 79 пациентов с одонтогенными флегмонами нескольких клетчаточных пространств [12]. Методом случайного отбора было сформировано две группы больных: группа сравнения (ГС – n=41), в которой пациенты с одонтогенными флегмонами получали только традиционное лечение (вскрытие и дренирование гнойного очага, антибактериальную, десенсибилизирующую, дезинтоксикационную терапию); основная группа (ОГ – n=38) – больные с той же патологией, которым дополнительно проводили курс лечения бестимом. Препарат вводили по 0,1мг на 1 мл физиологического раствора 1 раз в сутки внутримышечно в течение 5 дней. В обследуемых группах были мужчины и женщины, средний возраст пациентов был – 33,0 (28,0;42,0). У обследуемых пациентов гнойный процесс был локализован в различных клетчаточных пространствах (табл. 1). Группу контроля составили 32 клинически здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту с больными.

Для объективной оценки течения гнойного раневого процесса проводили цитологическое исследование раневого отделяемого. Забор материала осуществляли методом «поверхностной биопсии» по М.Ф. Камаеву (1970) на 2, 4 и 8 сутки послеоперационного лечения. В окрашенном по Паппенгейму клеточном материале определяли относительное содержание нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и фибробластов. Значение показателя определялось при подсчете ≤200 клеток. Забор раневого отделяемого для определения функциональной активности нейтрофилов у всех больных проводили на 2 и 8 сутки послеоперационного

[*] 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64, НИИ иммунологии ЧГМА
[**] 494092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, каф. хир. стоматологии ЧГМА

лечения. Состояние лизосомного аппарата нейтрофилов периферической крови и раневого отделяемого изучали по методу И.С.Фрейдлин (1986). Оценку фагоцитоза проводили по модели поглощения частиц латекса [4]. Изучение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (тест восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест) вели в модификации А.Н. Маянского и М.К. Виксмана (1979). Исследование периферической крови (на 2 и 14 сутки) определяло относительное и абсолютное содержание нейтрофилов, их лизосомальную и фагоцитарную активность, бактерицидную в НСТ-спонтанном и индуцированном тестах. Статобработку данных вели по программам «STATISTICA 6.0». О статистической значимости различий судили при помощи непараметрических критериев Уилкоксона, Манна – Уитни, полученные данные представляли как медиану (25; 75 процентилей).

Таблица 1

Распределение больных с одонтогенными флегмонами в зависимости от локализации гнойного воспалительного процесса

Локализация флегмоны (пространства челюстно-лицевой области)	Абсолютное число больных (n=76)		
	ГС (n=41)	ОГ (n=38)	Всего
Крыловидно-нижнечелюстное и поднижнечелюстное	4	5	9
Крыловидно-нижнечелюстное, поднижнечелюстное и поджевательное	3	2	5
Поднижнечелюстное и поджевательное	4	3	7
Крыловидно-нижнечелюстное и поджевательное	3	2	5
Поднижнечелюстное и подподбородочное	2	1	3
Височное и подвисочное	3	2	5
Крыловидно-нижнечелюстное, поднижнечелюстное и подподбородочное	4	3	7
Дно полости рта	18	20	38

Результаты. Цитологическое исследование клеточного состава гнойных ран выявило отсутствие статистически значимых отличий показателей у больных с одонтогенными флегмонами на фоне различных схем медикаментозной терапии (в ГС и ОГ) на 2 сутки лечения. Исходно в клеточном материале преобладали нейтрофильные гранулоциты, в т.ч. много клеток с признаками деструкции, незначительное количество макрофагов (в основном незрелые формы) и лимфоцитов, а также практически полностью отсутствовали фибробласты (табл. 2).

Таблица 2

Динамика клеточного состава гнойной раны у больных с одонтогенными флегмонами

Относительное содержание клеток раны (%)		Сроки исследования		
		2 сутки	4 сутки	8 сутки
Нейтрофилы	ГС (n=41)	85,50 (82,19;87,72)	86,00 (77,37;87,36)	81,50 (67,51;83,19)
	ОГ (n=38)	86,50 (80,79;88,59)	70,50 (60,94;77,16) p = 0,007 p_1= 0,001	58,50 (54,38;71,12) p = 0,03 p_3= 0,001
Лимфоциты	ГС (n=41)	3,00 (1,86;7,05)	3,00 (2,80;5,34)	5,00 (4,43;9,47) p_2 = 0,028
	ОГ (n=38)	4,00 (3,02;5,85)	4,00 (2,92;5,08)	6,00 (4,9;10,80) p_2 = 0,038
Макрофаги	ГС (n=41)	9,00 (7,89;10,56)	8,5 (6,67;13,19)	11,00 (8,00;16,50)
	ОГ (n=38)	10,00 (6,39;12,15)	17,00 (13,46;25,24) p = 0,017 p_1 = 0,001	19,50 (17,77;28,03) p= 0,001 p_3 = 0,01
Фибробласты	ГС (n=41)	0,2 (0,17;0,93)	1,5 (0,71;6,43) p_1 = 0,017	4,99 (2,42;11,48) p_2 = 0,008 p_3 = 0,008
	ОГ (n=38)	0,2 (0,10;1,01)	5,50 (3,89;7,81) p = 0,042 p_1 = 0,005	13,00 (9,81;14,49) p = 0,001 p_2 = 0,003 p_3 = 0,001

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию Уилкоксона: p - статистическая значимость различий между группами сравнения и основной (сроки соответствуют); p_1 - статистическая значимость различий на 2-е и 4-е сутки лечения (внутри группы); p_2 - статистическая значимость различий на 4-е и 8-е сутки лечения (внутри группы); p_3 - статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения (внутри группы).

В динамике лечения (4 сутки) у больных в ОГ и у пациентов ГС определялся различный клеточный состав раневого отделяемого. У пациентов ОГ обнаруживалось уменьшение относительного содержания нейтрофилов, отмечался значительный рост числа макрофагов, в т.ч. зрелых, которые содержали липидные и фагоцитарные вакуоли, выявлялось увеличение количества фибробластов, среди которых реже обнаруживались малодифференцированные и юные фибробласты на фоне роста числа зрелых форм этих клеток. Определялся регенераторно-воспалительный тип цитограммы. В эти же сроки лечения у пациентов ГС на исходном уровне сохранялось относительное содержание фагоцитов раны (нейтрофилов и макрофагов), лимфоцитов, несколько (с достоверностью различий) росло число фибробластных клеток. Общий вид цитограммы оценивался как экссудативно-воспалительный. К 8-м суткам лечения у больных ОГ было статистически значимо более низкое, чем в ГС, число нейтрофильных клеток, статистически значимый рост числа макрофагов и фибробластов в ране (признак завершения регенераторной фазы гнойного раневого процесса и перехода его в фазу организации рубца). Определялся регенераторный тип цитограммы. В цитологических мазках лиц ГС не было смены клеточных фаз гнойного раневого процесса – малое число мононуклеаров в очаге воспаления, исходное число нейтрофильных гранулоцитов, незначительный рост числа лимфоцитов и фибробластов.

Иммунокоррекция бестимом оказывала влияние на течение гнойного раневого процесса у лиц с одонтогенными флегмонами: сокращала воспалительную фазу течения гнойного раневого процесса и за счет макрофагальной реакции ускоряла пролиферацию, дифференцировку и синтез коллагена фибробластами. При анализе исходных показателей функциональной активности нейтрофилов раневого экссудата различий между данными больных обеих групп выявлено не было. К 8 суткам лечения у больных ГС динамики в показателях эффекторной способности клеток раны не наблюдалось, а у больных ОГ отмечена тенденция к росту активности и статистически значимое у ГС снижение интенсивности фагоцитирующих клеток, повышался показатель, характеризующий полноценность фагоцитирующих клеток (лизосомальную активность нейтрофильных гранулоцитов); выявлено повышение в сравнении с исходными данными показателей бактерицидности нейтрофилов (в НСТ-спонтанной интенсивности). Определялось статистически значимое с ГС снижение фагоцитарного числа изучаемых клеток (табл. 3).

Таблица 3

Показатели функциональной активности нейтрофилов раневого экссудата у больных с одонтогенными флегмонами

Показатели местного иммунитета	ГС (традиц. комплексное лечение), n=32		ОГ (традиц. лечение + иммунотерапия бестимом), n=31	
	2 сутки	8 сутки	2 сутки	8 сутки
Лизосомал. активность, %	90(80;90)	90(50;96)	95(85;100)	93(91;98)
Лизосомал. интенсивность, у.е	370(160;500)	310(180;670)	377(170;570)	556(432;655) p=0,06
Фагоцит. активность, %	40(36;60)	50(36;60)	42(34;65)	50(40;60)
Фагоцит. интенсивность,у.е.	1,90(1,60;2,60)	2,30(1,70;4,10)	2,40(1,55;3,30)	1,85(1,10;2,22) p=0,06
НСТ спонтанная, %	60,0(50,0;70,0)	70,0(50,0;80,0)	56,0(50,0;70,0)	65,0(60,0;70,0)
НСТ спонтанная, у.е.	0,90(0,60;1,10)	1,00(0,70;1,25)	0,70(0,50;0,80)	0,85(0,70;1,05) p_1=0,03
НСТ индуц, %	80,0(70,0;90,0)	80,0(70,0;95,0)	90,0(61,0;98,0)	85,0(70,0;90,0)
НСТ индуц,у.е.	1,30(0,95;1,70)	1,50(1,20;1,90)	1,30(1,10;1,50)	1,35(1,00;1,77)
Функциональный резерв	1,51(1,35;2,00)	1,57(1,25;1,83)	1,80(1,64;2,20)	1,58(1,42;1,80)
Фагоцитчисло	4,67(3,80;6,00)	4,71(4,35;6,50)	5,22(3,76;5,90)	3,70(2,90;5,05) p=0,01

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни и Уилкоксона: p - статистическая значимость различий между группами сравнения и основной (сроки соответствуют); p_1 - статистическая значимость различий на 2-е и 8-е сутки лечения.

Содержание нейтрофилов периферической крови и показатели их функциональной активности в динамике лечения у больных и у доноров представлены в табл. 4. У больных группы сравнения и у получавших лечение бестимом исходно был отмечен ряд статистически значимых различий с данными контрольной группы: повышение относительного и абсолютного содержания нейтрофилов в периферической крови; снижение активности и

интенсивности фагоцитоза изучаемых клеток; снижение фагоцитарного числа нейтрофильных гранулоцитов; выраженное повышение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (активности и индекса) в НСТ-спонтанном тесте; повышение индекса в НСТ-индуцированном тесте и лизосомальной активности нейтрофилов. В результате острого воспаления возникают условия для выхода в периферическую кровь большого числа клеток с низкими функциональными возможностями. Угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов – признак длительного воздействия на них патогенов и продуктов их жизнедеятельности. Угнетение бактерицидности и фагоцитарной активности фагоцитов может быть связано с низкой аффинностью антител к общим антигенным детерминантам пептидогликана бактерий.

Таблица 4

Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами и у доноров

Показатели иммунограм-мы	ГС (традиционное комплексное лечение), n= 37		ОГ (традиц. лечение +бестим		Доноры n= 32
	2 сутки	14 сутки	2 сутки	14 сутки	
Кол-во нейтрофилов, %	67,0 (63,0;74,0) p<0,001	67,0 (58,0;75,0) p=0,01	70,0 (60,0;77,0) p=0,01	61,0 (54,0;63,0) p_1=0,04 p_2=0,01	60,0 (49,0;64)
Кол-во нейтрофи-лов, 10^9/л	5,20 (3,80;6,10) p=0,002	4,30 (3,40;6,50) p=0,02	4,90 (3,80;8,00) p=0,006	3,70 (2,80;4,60) p_1=0,07 p_2=0,04	3,20 (2,30;4,00)
Активность фагоцитоза, %	38,0 (29,0;48,0) p=0,01	42,9 (28,0;47,0) p=0,01	40,0 (34,0;50,0) p=0,06	50,0 (40,0;54,0) p_1=0,05	49,0 (43,0;55,0)
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,11 (0,40;1,76) p=0,01	1,05 (0,74;1,99) p=0,05	1,18 (0,71;1,70) p=0,05	1,72 (1,31;2,21) p_1=0,05 p_2=0,02	1,79 (1,22;2,14)
Фагоцитарное число	2,7 (2,1;3,9)	2,6 (1,8;4,6)	3,1 (2,5;3,6)	3,2 (2,7;4,0)	3,2 (2,8;4,2)
НСТ спонтан., %	33,0 (16,0;53,0) p=0,008	20,0 (16,0;35,0) p=0,02	29,0 (21,0;38,0) p=0,002	20,0 (10,0;24,0) p_2=0,02	13,0 (8,0;20,0)
НСТ спонт., у.е.	0,55 (0,26;0,77) p=0,003	0,36 (0,21;0,0,53) p=0,02	0,48 (0,23;0,81) p=0,02	0,30 (0,16;0,38)	0,17 (0,08;0,26)
НСТ Индуцир., %	38,0 (30,0;52,0)	39,0 (24,0;44,0)	36,0 (32,0;53,0)	37,0 (28,0;47,0)	34,0 (18.0;48,0)
НСТ Индуцир., у.е.	0,71 (0,47;1,02) p=0,02	0,62 (0,45;0,94) p=0,03	0,71 (0,43;1,02) p=0,03	0,52 (0,32;0,68)	0,43 (0,23;0,65)
Лизосомальная активность	249 (218;320) p<0,001	231 (166;270) p=0,003 p_2=0,08	261 (210;315) p<0,001	204 (122;252) p=0,03 p_2=0,04	139 (74;189)
Функц. резерв	1,75 (1,09;2,41)	1,67 (1,09;3,05)	0,94 (0,43;1,39)	1,69 (1,00;2,69)	2,08 (1,20;3,86)

Примечание. Статистическая значимость различий по критериям Манна – Уитни и Уилкоксона: p- статистическая значимость различий с показателями доноров; p_1 - статистическая значимость различий с группой сравнения (сроки соответствуют); p_2 - статистическая значимость различий на 2-е и 14-е сутки лечения (внутри группы)

В процессе лечения было определено, что относительное содержание нейтрофилов в периферической крови у больных ОГ восстановилось и статистически значимо не отличалось от данных группы доноров, а в ГС этот показатель сохранялся высоким. На 14-е сутки у больных ОГ повысились активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, и эти показатели статистически значимо не отличались от контроля, а в ГС активность фагоцитоза была ниже нормы, при этом показатели интенсивности приближались к норме. Фагоцитарное число нейтрофилов нормализовалось у всех. В динамике лечения у больных ОГ шло восстановление активности и индекса кислородозависимого метаболизма в НСТ-спонтанном тесте до показателей доноров, а в ГС эти показатели бактерицидной активности фагоцитов сохранялись статистически значимо высокими. НСТ – редуцирующая активность нейтрофильных гранулоцитов в индуцированном тесте у больных ОГ к 14-м суткам не отличались от показателей клинически здоровых людей, а в ГС индекс кислородзависимого метаболизма в изучаемом показателе сохранялся статистически значимо повышенным. Содержание лизосом и выработка лизосомальных ферментов характеризует функцию фагоцитов и позволяет оценивать течение воспалительной реакции. Лизосомальная активность нейтрофилов периферической крови у всех групп сохранялась высокой на протяжении всего времени наблюдения. Исходно низкий показатель функционального резерва нейтрофилов крови нормализовался в ГС и в ОГ больных с одонтогенными флегмонами и к 14-м суткам статистически значимо не отличался от показателя здоровых людей.

Выводы. Найдены признаки дисфункции врожденного иммунитета (функциональной активности нейтрофилов периферической крови и раневого экссудата) у лиц с одонтогенными флегмонами. Развитие острого гнойного воспаления мягких тканей одонтогенного источника инфицирования сопровождается высокой реактивностью нейтрофилов периферической крови и снижением функционального резерва в местном очаге воспаления (на фоне сохраняющейся высокой фагоцитарной активности). Можно предположить о создании условий для хронизации острого экссудативного воспаления, что клинически выражается в вялотекущем гнойном раневом процессе у больных с разлитыми одонтогенными флегмонами. Помимо влияния на течение гнойного раневого процесса, иммунотерапия воздействовала на показатели эффекторной способности нейтрофилов местного очага воспаления (лизосомальной, фагоцитарной и бактерицидной), способствуя быстрой элиминации патогена в первичной гнойном очаге. Эффект иммунотерапии бестимом заключался во вторичном восстановлении большинства показателей функциональной активности нейтрофилов периферического русла. Полученные я результаты позволяют рекомендовать к включению в комплексную терапию больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области иммунотерапию бестимом.

Литература

16. *Агапов В.С. и др.* // Стоматология.– 2001.– Т.80, № 3.– С.23–27.

17. *Губин М.А. и др.* // Рос. стоматологический. ж.– 2005.– №1.– С.10–15.

18. *Долгушин И.И., Бухарин О.В.* Нейтрофилы и гомеостаз.– Екатеринбург: Урал. отделение РАН.– 2001.

19. *Дурново Е.А.* Развитие синдрома эндогенной интоксикации у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.– Н. Новгород: Изд–во НГМА.– 2000.

20. *Дурново Е.А.* // Стоматология.– 2005.– № 3.– С.29–32.

21. *Казакова Ю.М. и др.* // Рос. стоматологический ж.– 2005.– №4.– С.20–22.

22. *Латюшина Л.С.* Сравнительная клинико–иммунологическая оценка местного применения препаратов Глутоксим и Беталейкин в комплексном лечении гнойно–воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Дис. … к.м.н.– Челябинск, 2003.

23. *Латюшина Л.С.* // Вест. Челяб. гос. педагогического ун-та.– 2006.– №5.2.– С. 234–243.

24. *Маянский Д.Н.* Хроническое воспаление.– М.: Медицина.– 1991.

25. *Морозов П.В.* Экстракорпоральная обработка аутокрови КВЧ-излучением в лечении одонтогенной инфекции: Дис…к. м.н.– Самара, 2001.

THE INFLUENCE OF IMMUNOCORRECTION ON THE TREND OF FESTERING WOUND PROCESS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS AT THE PATIENTS WITH ODONTOGENIC PHLEGMONS OF FACE AND NECK DURING THE COMPLEX TREATMENT

I.I. DOLGUSHIN, L.S. LATYUSHINA, Y.V. PAVLIENKO

Summary

The research neutrophils functional activity of peripheral blood and festering wound was carried out so as cellular structure of wound at the patients with odontogenic phlegmons of some deep cellular areas during the complex treatment. There was revealed that the introduction of immunopreparation bestim into the complex of medical therapy accelerate the trend of festering wound process, contribute to reconstruction of oppressed rates of functional activity of blood neutrophil phagocytes and local foci of inflammation.

Key words: Odontogenic phlegmons, festering wound, immunity, neutrophils, bestim

Раздел III

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

УДК 577.3:615.47+57.034

УСЛОВИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

С.Л. ЗАГУСКИН*, А.В. ШАНГИЧЕВ**

Одной из причин доминирования медикаментозной терапии относительно физиотерапии, в частности лазерной терапии (ЛТ), является неоднозначность и непредсказуемость для всех пациентов лечебного эффекта.

На практике нередки случаи побочных реакций и передозировки при тех параметрах ЛТ, которые оказывали исключительно положительный эффект для большинства пациентов с аналогичным заболеванием. Более того, для одного и того же пациента положительный лечебный эффект при одном его исходном состоянии в одно время суток, в один день, в один сезон года может смениться при тех же параметрах воздействия в иное время и при ином исходном состоянии негативными реакциями. Это хорошо известно опытным физиотерапевтам и свидетельствует о недостаточности существующих представлений о механизмах ЛТ.

Инженеры, изготовители терапевтических лазеров, ждут от врачей обоснования оптимальных для всех пациентов параметров ЛИ для конкретных заболеваний. Рекомендуемые же дозы и плотности мощности в изданных руководствах отличаются на порядок и более для одного и того же заболевания. Изготовители аппаратов ЛТ вынуждены предлагать широкий выбор параметров, чем о усложняют и повышают стоимость аппаратов, выпуская в т.ч. и заведомо не эффективные излучатели.

Одних клинических показателей для обоснования дозирования ЛТ недостаточно. Врачи, эмпирически перебрав разные комбинации и условия, убеждаются в невозможности даже с помощью факторного дисперсионного анализа найти оптимальные для всех пациентов параметры ЛТ. Гарантировать эффективность ЛТ можно, только разработав критерии оптимальности параметров на базе методов биофизики, биохимии, физиологии, микробиологии, иммунологии, биокибернетики, цитологии, хронобиологии. Поняв механизм действия ЛТ, можно определить оптимальные параметры терапевтических лазеров, специализированных (и значит более дешевых) для устранения конкретной патологии и обеспечения системного характера лечения. Только так можно совместить интересы фирм-производителей терапевтических лазеров с интересами врачей и больных, эффективность продаж и лечения, обеспечить конкурентоспособность отечественных терапевтических лазеров на мировом рынке.

Показатели терапевтического действия ЛИ изучены и могут быть выведены из реакций на уровне клеток и биолжидкостей. Реакция клетки на внешние воздействия, включая и лазерное излучение (ЛИ), определяется системой вторичных внутриклеточных посредников, образующих общеклеточный колебательный контур: циклические нуклеотиды – кальций цитозоля (Ca_i) – кальциево-связывающие белки [15]. В клетках имеются разные по емкости и кинетике кальциевые депо, где идет энергозависимая аккумуляция Са и его высвобождение в цитозоль при внешних воздействиях наряду с вхождением Са из внешней для клетки среды (рис.). Переходной процесс в клетке в ответ на внешнее воздействие может идти с разным соотношением фаз роста и спада концентрации Ca_i. Увеличение уровня Ca_i повышает проводимость клеточной мембраны для калия, что приводит к гиперполяризации клетки, торможению ее функции и обмена [14]. Снижение Ca_i ниже порядка 1 мкМ обеспечивает активацию функции, пластического и энергетического обмена, необходимых для лечебного эффекта. Отсюда следует, что все факторы, способствующие снижению Ca_i в клетке, должны учитываться при выяснении механизмов лазерной биостимуляции. Но снижение Ca_i может быть следствием превышения энергозависимого связывания Са над его входом в клетку и освобождением из депо и разжижением цитоплазмы за счет разрушения коллоидных мицелл, перехода части геля в золь в компартментах клетки.

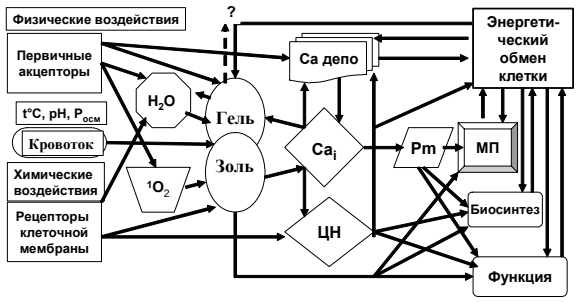


Рис. 1. Схема связи ритмов золь-гель переходов с кластерной структурой воды (H_2O), продукцией синглетного кислорода (`O_2), системой циклических нуклеотидов (ЦН), концентрацией Ca_i, кальциевыми депо, проницаемостью плазматической мембраны (Pm), мембранным потенциалом клетки (МП), энергетическим обменом, функцией и биосинтезом в клетке.

На уровне клетки в ответ на ЛИ обнаружены изменения показателей функции, энергетического и пластического обмена [6]. Основанные на них гипотезы о механизме ЛИ исходят из наличия в клетке первичных акцепторов ЛИ для определенных длин волн. В качестве фотоакцепторов для ЛИ видимого диапазона могут выступать порфирины, цитохромы, каталаза, пигменты и т.д. Однако высокая корреляция изменений показателей энергетического обмена, ДНК, проводимости мембраны с интенсивностью ЛИ не доказывают первичность этих изменений и прямую зависимость от них изменений Ca_i и направленности общеклеточной реакции. Нельзя с этих позиций объяснить высокую чувствительность к ЛИ ИК-диапазона клеток по сравнению красным. Поглощение ферментами ЛИ не стимулирует их активность, а снижает их адаптивную регуляцию в биохимических циклах.

Прайминг (активация) лейкоцитов благодаря поглощению ЛИ видимого диапазона порфиринами [8] может способствовать лечебному эффекту, но при иных условиях или параметрах ЛИ возможно торможение функции этих клеток. Для лечебного эффекта при воздействии на другие форменные элементы крови (тромбоциты) необходимо торможение их функции (агрегации). Порфирины не являются первичными акцепторами для ИК-диапазона ЛИ. Локальный нагрев и гидродинамический удар в объеме компартмента клетки возможен, но вряд ли при плотности мощности ~1 мВт/см^2 ЛИ видимого и ИК-диапазонов может избирательно влиять на механо- и терморецепторы кожи, исключая рецепторы сетчатки глаз для видимого диапазона ЛИ.

ЛИ вызывает структурную альтерацию биожидкостей и образование синглетного O_2 [7]. Но сводить эффект биостимуляции только за счет поглощения ЛИ кислородом нет оснований. В случае только этого механизма лечебный эффект должен бы быть выше при длине волны 1,26 мкм по сравнению с другими длинами волн вне максимума образования синглетного O_2. Лечебный эффект при акцепции ЛИ только O_2 должен быть разным при внутривенном облучении и облучении ткани с низким уровнем микроциркуляции, разным в ткани в состоянии гипоксии и при артериальной или венозной гиперемии. По нашим данным, эффективность лечения достигается за счет соотношения глубин модуляции уровня воздействия по сигналам с датчиков пульса, дыхания и тремора и восстановления тем самым баланса гемодинамики артериальной и венозной частей капиллярного русла [6].

* Южный Федеральный университет, НИИ физики, лаб. биофизики и хронобиологии, г. Ростов-на-Дону
** Ростовский ГМУ, каф. урологии, г. Ростов-на-Дону, 8-9282701134

Изменение кластерной структуры воды и образование синглетного O_2 влияет на образование и распад мицелл при фазовых переходах коллоидных гель-золь структур и на количество растворителя (золь) и концентрацию Ca_i (рис.). Все другие первичные акцепторы ЛИ соответствующих длин волн также в результате тепловой диссипации поглощенной энергии и локального повышения температуры даже на сотые доли градуса способствуют разжижению цитоплазмы в объеме от 0,5 мкм^3 и более. По нашей гипотезе, переход части геля в золь (разжижение протоплазмы) даже в одном или в ряде компартментов клетки является фактором поглощения ЛИ любой длины волны, определяющим изменение Ca_i и направленность общеклеточной реакции.

Длины волн ИК-диапазона, слабо поглощающихся водой, поглощаются гелем и вызывают переход геля в золь, обусловливая глубокое проникновение ЛИ этих длин волн и их высокую эффективность. Длины волн ИК-диапазона с сильным поглощением водой (CO_2-лазер) не оказывают при тех же плотностях мощности и длительности воздействия тех же эффектов биостимуляции. Но в области мм-излучения при КВЧ-терапии возможно влияние на структуру мембран с изменением их проницаемости [4], что отражается на уровне Ca_i и зависящего от него золь-гель перехода. Сопоставление одинаковых доз разных длин волн не правомочно. Для длин волн видимого диапазона ЛИ, энергия фотонов которых меньше энергии разрыва внутримолекулярных связей, а плотность мощности может вызвать лишь конформационные изменения макромолекул, возможен временный локальный нагрев в месте первичного поглощения, что влияет на гель-золь переходы. Изменения водородных связей и кластерной структуры воды также влияет на соотношение золя и геля (рис.).

Усиленный на 4 порядка ответ по сравнению с плотностью мощности внешнего воздействия возможен при циклотронном резонансе для Са [10,13]. Внешние воздействия могут влиять на транспорт Ca_i через плазматическую мембрану, его высвобождение из внутриклеточных депо и концентрацию в цитозоле. В определенной полосе интенсивностей шума рост концентрации Ca_i в узкой области частот идет по механизму стохастического резонанса [2]. Форма модулирующего сигнала должна коррелировать с формой собственных колебаний в клетке. Аналогичный механизм восприятия сверхслабых внешних воздействий в диапазоне мм-волн обоснован в [12]. Спектр действия мм-излучения представляет собой вращательный спектр молекул цАМФ, обусловленный переходами между квантовыми уровнями вращательной энергии. Он лежит в мм-области и имеет дискретный многокомпонентный характер. Другие компоненты системы циклических нуклеотидов, от которых зависят эффекты ЛТ [1], могут служить акцепторами мм-излучения. Иные факторы, оказывающие параметрическое влияние на золь-гель переходы подобно Ca_i и циклическим нуклеотидам (рис.), также могут повышать чувствительность клетки к внешним воздействиям. Это касается кластерной структуры воды и активных форм кислорода (АФК). Внешние воздействия должны идти синхронно с ритмами структуры воды и (или) с ритмами золь-гель переходов. При их рассогласовании в пределах гомеостатического коридора допустимых отклонений без потери устойчивости клетки ритмы золь-гель переходов подстраивают ритмы кластерной структуры H_2O и наоборот. Для поддержания жизнеспособности клетки и ее функции нужна нормализация спектра ритмов золь-гель переходов в компартментах клетки. Рост уровня Ca_i при его вхождении в клетку или высвобождении из внутриклеточных депо способствует переходу золя в гель (желатинизации). Генерация АФК при внешнем воздействии и усилении энергетического и пластического обмена при энергозависимом связывании Са и уменьшении Ca_i поддерживает переход геля в золь (разжижение цитоплазмы). АФК способны нарушать водородные и другие химические связи в коллоидных мицеллах. Рост лечебной эффективности при снижении плотности мощности был получен при ЛИ с длиной волны 1,26 мкм и несущей частотой 22,5 кГц, соответствующей максимуму образования синглетного O_2 [6].

Вне зависимости от природы первичных акцепторов ЛИ различных длин волн главным интегрирующим фактором, определяющим направленность общеклеточной реакции в сторону биостимуляции или преобладания деструктивных процессов, являются фазовые золь-гель переходы коллоидных структур клетки [5]. Экспериментально нами изучены ритмы этих переходов в диапазоне дискретного спектра периодов от 100 мкс до года (сезонных изменений). Они определяют все виды внутриклеточной подвижности. Фазовые переходы 2-го рода организуют направленность потоков веществ в клетке и в ее компартментах. Вызванное внешним воздействием высвобождение Са может вызывать переход золя в гель и обратный эффект торможения функции и обмена в клетке. Гистерезисная зависимость золь-гель переходов от локальной температуры, концентрации Ca_i и АТФ объясняет явления суммации подпороговых воздействий и триггерные реакции клетки. В пользу нашей гипотезы свидетельствует также высокая чувствительность коллоидов in vitro к изменениям температуры и электромагнитных полей (тесты Пиккарди).

Использование одновременно ЛИ и светодиодных воздействий с первичными акцепторами снижает суммарную эффективную плотность мощности. Неаддитивность эффекта терапии нескольких длин волн по сравнению с ЛИ одной длины волны увеличивает вероятность биостимуляции тканей и органов. Режим биоуправления в ЛТ с автоматической синхронизацией воздействия с фазами увеличения энергообеспечения ответных реакций (фазы усиления кровенаполнения ткани с открытием капилляров над клетками с повышенной чувствительностью) расширяет диапазон интенсивностей и дает лечебный эффект. Более слабые воздействия становятся эффективными, а более сильные еще не вызывают побочных эффектов и передозировки.

Ритмы золь-гель переходов в клетках имеют варьирующие периоды и не могут резонировать на гармонические или фиксированные с одинаковым периодом воздействия, используемые в большинстве лазерных терапевтических аппаратов. Они синхронизованы и фрактально согласованы с ритмами кровенаполнения ткани, а режим биоуправления ЛИ по сигналам с датчиков пульса и дыхания пациента не нарушает осмотических градиентов между клетками и средой и обеспечивает биостимуляцию в более широком диапазоне параметров ЛТ. Переходы гель-золь в эритроцитах и коллоидах плазмы крови обеспечивают деформацию и прохождение эритроцитов по капиллярам, нормализуют реологические свойства форменных элементов и вязкость крови.

По [11], эффект лазерной биостимуляции проявляется при согласовании пространственного распределения интенсивности поля ЛИ со структурой биообъекта, характеризующейся конформационными состояниями макромолекул. Конформационные изменения макромолекул не определяют общеклеточную интегральную реакцию биосинтеза, но влияют на параметры ритмов золь-гель переходов через кластерную структуру воды и устойчивость коллоидных мицелл. Пространственная реорганизация ЛИ первым слоем живых клеток обеспечивается фрактальной организацией золь-гель структур, ритмы которых согласованы с ритмами микроциркуляции крови и энергообеспечения.

Этот механизм может лежать в основе эстафетной передачи сигналов к глубоко расположенным клеткам облучаемой ткани, причем ретрансляция может поддерживаться акустическими сигналами, возникающими при гидродинамическом ударе при фазовом переходе золя в гель, и излучением в видимом и ИК-диапазоне по типу излучения в УФ-диапазоне при золь-гель переходах в ядре клетки при митозе. В режиме биоуправления синхронизация ЛИ с ритмами центрального кровотока, как показали наши исследования методом доплеровской флоуметрии, уже в первую минуту приводит к нормализации всегда нарушенного в месте патологии спектра ритмов микроциркуляции крови. Продолжение ЛИ в месте патологии в режиме биоуправления автоматически синхронизует общеклеточные реакции с фазами ритмов роста их энергообеспечения, способствует распространению эффекта биостимуляции на глубоко расположенные клетки, но не через возбуждение ансамблей макромолекул, как считают в [11], а благодаря синхронизации ритмов золь-гель структур в ансамбле клетках с повышенной чувствительностью в данный момент.

Таким образом, для гарантии биостимуляции и положительного лечебного эффекта необходим автоматический учет исходного состояния клеток, иерархии ритмов золь-гель переходов и фаз ритмов энергообеспечения ответных реакций, что возможно при методически правильном использовании режимов биоуправления. Обычная ЛТ, расшатывая параметры гомеостазиса, может вызвать биостимуляцию и лечебный эффект по типу регуляции по отклонению только при достаточных резервах саморегуляции и только в узком диапазоне параметров, т.к. терапевтический диапазон зависит от фаз биоритмов пациента. При тяжелой патологии и сниженной гомеостатической мощности (дети, пожилые люди) знак реакции на ЛИ зависит от исходного состояния организма, поэтому для биостимуляции нужна

регуляция по возмущению в режиме биоуправления с устранением десинхронозов и согласованием ритмов в месте патологии и с устранением компенсаторных нарушений гомеостаза в других органах и системах организма.

Главная специфика биообъектов – это изменчивость их свойств и ответных реакций. Прогнозировать эти изменения так, как изменения физических объектов на основе теории колебаний, нельзя, так как все биоритмы имеют переменные периоды и не сводятся к суперпозиции гармонических колебаний. Дальнейший прогресс лазерной техники в биологии и медицине поэтому связан с системами автоматического регулирования параметров ЛИ и с использованием в биообъектах обратных связей.

Предложено много способов индивидуального дозирования и оценки эффективности ЛТ, например, по реакциям плазмы и форменных элементов крови, по показателю преломления проб сыворотки крови, по изменению активности ферментов энергетического обмена в периферической крови, по росту в крови содержания Т-хелперов, по величине хемилюминесценции плазмы крови и др. Но ни один из этих методов не позволяет однозначно определить оптимальные параметры ЛИ для всех пациентов даже для одного вида заболевания. Причиной этого является большая индивидуальная вариабельность чувствительности и ее колебания с непостоянными периодами. В этих условиях оптимальные параметры ЛТ определяют, только используя обратные связи в интерактивном режиме хронодиагностики и автоматической индивидуальной синхронизации ЛИ с изменениями чувствительности по показателям, оперативно регистрируемых на уровнях клетки, ткани, органа и организма.

Изучение в течение 40 лет биоритмов десятков показателей функции, энергетики, биосинтеза, перераспределения кальция и золь-гель переходов в живой клетке привело нас к выводу об энергетической параметрической зависимости функциональной индукции восстановительных процессов, лежащих в основе лечебного эффекта [3,6]. Моделирование механизмов живой клетки позволило нам выявить и затем экспериментально подтвердить зависимость знака и величины ответных реакций клетки на лазерное воздействие от фаз ритмов их энергообеспечения [3]. На уровне ткани, органа и организма показана возможность устранения десинхронозов и устойчивого восстановления параметров гомеостаза без их раскачивания при перестройке ритмов микроциркуляции в месте патологии за счет синхронизации ЛИ с ритмами центрального кровотока и с увеличением кровенаполнения ткани в зоне облучения. Без такой синхронизации сравнение разных параметров ЛТ было невозможно и невоспроизводимо. Первым условием объективного определения оптимальных параметров ЛТ является режим биоуправления.

За счет неравномерности пульса и дыхания при ЛТ в режиме биоуправления не возникают адаптация и негативные реакции. Благодаря нормализации спектра ритмов микроциркуляции исключается трофическая дискриминация одних клеточных элементов относительно других. Из-за образования тканевой памяти при многократном сочетании вдоха пациента с реакцией капиллярной сети на усиление ЛИ во время терапии растет стабильность лечебного эффекта. Для стандартизации условий ЛТ, учитывая вегетативный статус пациента в разные дни и его внутрисуточные колебания, при биоуправляемой ЛТ используется биотаймер с отсчетом времени по числу сердечных сокращений.

В большинстве выпускаемых терапевтических лазеров используются фиксированные частоты с равным периодом следования импульсов. Однако все биоритмы на всех уровнях от субклеточного до организменного являются нелинейными негармоническими колебаниями с меняющимися периодами. Фундаментальные основы цитологии и физиологии указывают на зависимость ответных реакций от исходного состояния биосистем, фазном характере их реакций со снижением и повышением чувствительности, зависимости знака реакции от фаз биоритмов, от энергообеспечения ответных реакций. Воздействия с фиксированной частотой приходятся случайно на разные фазы биоритмов, поэтому фиксированные частоты ЛИ не являются биологически и физиологически адекватными, а нужный эффект не гарантируется. Конструктивно использование фиксированных частот обусловлено удобством схемотехнических решений. Применение разных видов модуляции и произвольных временных параметров ЛИ в большинстве выпускаемых аппаратов не соответствует временной организации биопроцессов на уровне клетки, ткани, органа и организма.

Для оценки оптимальности параметров ЛТ, кроме клинических показателей, исследовались колебания микроструктур клетки, связанные с ритмами золь-гель переходов, активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов крови, спектр ритмов и уровень микроциркуляции крови (методами лазерной доплеровской флоуметрии и микроплетизмографии), вегетативный статус и отношение частоты пульса к частоте дыхания (ЧП/ЧД), клеточный иммунитет (по косвенным показателям дифференциальной термометрии), хроноструктура, фрактальная размерность, индексы Херста и Фишера различных биоритмов (табл.). Золь-гель колебания, связанные с агрегацией-дезагрегацией микроструктур, ритмами функции, энергетики, биосинтеза и перераспределения кальция, исследовали методами количественной микроскопии в нейроне механорецептора рака и в живых клетках букального эпителия после ЛИ щеки человека или на столике микроскопа.

Таблица

Сравнение эффектов ЛИ разной плотности мощности и длительности при одинаковой дозе 0,3 дж/см^2

Критерии оптимальности параметров ЛТ	Эффект ЛТ		
	0,5мВт/см^2×10мин	1мВт/см^2×5мин	5мВт/см^2×1мин
Переход части геля в золь	нет	+	++
Активность СОД	+	+	нет
Уровень микроциркуляции	нет	++	+
Продукция Т-лимфоцитов	нет	++	+
Нормализация ЧП/ЧД	++	+	нет
Нормализация уровня и ритмов фрактальной размерности ЧП	++	+	нет

Результаты этих исследований (табл.) показали повышение эффективности ЛТ при тех параметрах плотности мощности, длительности и площади одновременного облучения, при которых наблюдались: наибольшее увеличение амплитуды колебаний микроструктур в клетке (увеличение разжижения в компартментах цитоплазмы), нормализация активности СОД, нормализация спектра ритмов микроциркуляции и увеличение ее уровня, нормализация вегетативного статуса, увеличение клеточного иммунитета, восстановление хроноструктуры и фрактальной размерности ритмов R-R интервалов ЭКГ. Все эти показатели взаимно дополняют друг друга и позволяют оценить направленность реакций на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Нет необходимости в исследовании одновременно всех этих показателей не только при использовании ЛТ в режиме биоуправления в новых условиях (медицинских учреждениях), но и при конкретном заболевании. Например, при разработке методики реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, оказались оптимальными те параметры плотности мощности и длительности облучения зон, которые были определены при разработке ЛТ других внутренних органов. Однако наиболее информативным для данного заболевания оказались исследования для R-R интервалов околочасовых и околосуточного ритмов фрактальной размерности и индексов Херста и Фишера [6] и их уровней в ночное и дневное время суток. Они оказались намного более чувствительными для оценки эффективности лечения и прогноза течения заболевания, чем показатели суточного мониторирования ЭКГ. Применение при лечении абактериального хронического простатита оптимальных параметров ЛТ в режиме биоуправления позволило прогнозировать положительный лечебный эффект у всех пациентов. Преимущество режима биоуправления отмечено по клиническим показателям исчезновения болей, улучшения эрекции, нормализации мочеиспускания, а также по исследуемым показателям крови, спермоплазмы и секрета простаты: активности ферментов углеводно-энергетического обмена, ферментов антиоксидантной защиты, концентрации NO, доплеровским показателям микроциркуляции, липидограммам, спермограммам [9]. Принципиально необходимым у больных абактериальным хроническим простатитом оказалось изменение соотношения глубин амплитудной модуляции ЛИ по пульсу, дыханию и тремору в соответствии с характером дисбаланса артериальной и венозной частей капиллярного русла, условиями гипоксии, артериальной или венозной гиперемии.

Сравнение режима биоуправления с обычной ЛТ с использованием фиксированных частот тех же параметров показало, что терапевтический диапазон плотности мощности препочтитель-

нее: в режиме биоуправления более слабые воздействия уже становятся эффективными, а более сильные еще не вызывают отрицательных реакций. При использовании же фиксированных частот главная проблема даже не в более узком терапевтическом диапазоне, а в его смещении в сторону более слабых или сильных воздействий в разное время суток, в разные дни и в различии для разных пациентов. Вероятность не попасть в терапевтический диапазон при рекомендуемых параметрах велика. Математическое моделирование энергетической зависимости ритмов функциональной нагрузки и ритмов восстановительных процессов дает оценку ~30% для отсутствия суммарного терапевтического эффекта и ~10% для негативного эффекта. Эти данные соответствует опыту врачей, которые не скрывают факты отсутствия лечебного эффекта или возникновения побочных реакций у лиц, которым назначалась ЛТ строго по рекомендуемым параметрам.

Импульсный режим оказывается предпочтительнее воздействия с постоянной плотностью мощности, так как биосистемы реагируют на производную, а к постоянному уровню воздействия быстро адаптируются. При импульсном режиме больше тепловая диссипация энергии в клетке и температурные градиенты в участках поглощения акцепторами ЛИ соответствующих длин волн и больше переход геля в золь и снижение концентрации Ca_i. Но импульсный режим с частотой >1 кГц воспринимается клеткой как постоянное воздействие. Наиболее быстрые интегральные реакции в нервных и мышечных клетках определяются передним фронтом потенциала действия, равном 1 мс. Различие эффектов разных частот воздействия <1 кГц определяется различием средней плотности мощности. Длительность же импульсов лимитируется не скоростью биологических реакций, а фотохимическими процессами поглощения энергии лазерных фотонов. Использование качестве несущей частоты 22,5кГц или ее гармоник обусловлено максимумом образования синглетного O_2, влияющего на структуру воды и переход геля в золь.

Использование биосинхронизации и биоуправления оказалось полезным при различных видах физиотерапии, в том числе при биоуправляемой электротерапии, электрофорезе (аппарат «Гармония»), светоцветотерапии (устройство «Домашний доктор и учитель»), при КВЧ-терапии с использованием макетного экземпляра аппарата «Порог-био» и др. Использование режима биоуправления для хирургических лазеров и при фотодинамической терапии требует воздействия только в фазы уменьшения кровенаполнения ткани, т.е. в моменты уменьшения ее теплопроводности и теплоемкости. Режим биоуправления позволяет уменьшить зоны тепловой денатурации и некроза окружающей здоровой ткани, снизить эффективную плотность мощности

Литература

1. *Бриль Г.Е.* // Актуальные проблемы патологии.– Саратов, 2001.– С.124–136.
2. *Гапеев А.Б., Чемерис Н.К.* // Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине. II Междун. конгресс.– СПб., 2000.– С.8–12.
3. *Гринченко С.Н., Загускин С.Л.* Механизмы живой клетки: алгоритмическая модель.– М., Наука, 1989.– 232 с.
4. *Девятков Н.Д. и др.* Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности. –М.: Радио и связь,1991.–168 с.
5. *Загускин С.Л.* // Известия АН.– Сер. биолог.–2004.– №4.– С.389–394.
6. *Загускин С.Л., Загускина С.С.* Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия.– М.: Квантовая медицина, 2005.– 220с.
7. *Захаров С.Д. и др.* // Действие электромагнитного излучения на биологические объекты и лазерная медицина.– Владивосток. ДВО АН СССР – 1989.– С.41–52.
8. *Клебанов Г.И.* // Проблемы физической биомедицины.– Саратов, 2003.– С.42–52.
9. *Коган М.И. и др.* // Пленум правления Рос. о–ва урологов. Современные принципы диагностики и лечения хронического простатита.– 2004.– Саратов – М.– С.436–437.
10. *Леднев В.В.* // Биофизика, –1996.– Т.41, Вып.1.– С.224.
11. Малов А.Н., и др.Физические основы ЛТ.– Иркутск: 1997.– Препринт №2.– 46с.
12. Резункова О.П. // Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине.– III Межд. конгр. СПб.– 2003.– С.35.
13. Liboff A.R. // J. Biol. Phys.– 1985.–12.– P. 99–102.
14. Meech R.W. // Comp.Biochem.Physiol.– 1974.–Vol. 48a, №3.– P.387–395.
15. Rasmussen H.// Calcium biol. syst. Proc. 67th Annu. Meet. Fed. Amer. Soc. Environ. Biol.–N.Y., London.– 1985.– P.13–22.

CONDITIONS OF EFFECTIVENESS OF LASER THERAPY

S.L/ ZAGUSKIN, A.V. SHANGITCHEV

Summary

The medical effect of laser influence at a level of an organism, body and tissue is determined by an orientation cell common reactions which basic regulator is change concentration of calcium in cytozol. A universal acceptor and the integrating factor of external influence are phase sol-gel transitions in irradiated cells and biological liquids. Thermal energy dissipation of laser radiation absorbed by anyone primary acceptors, generation of active forms of oxygen, change clusters structures of water or cell common an oscillatory contour calcium - cyclic nucleotide are capable to change parameters sol-gel of transitions. Automatic synchronization of laser influence with rhythms blood filling of tissue and energy supply of response is necessary for a guarantee of treatment effect.

Key words: laser influence, calcium in cytozol

УДК: 616.24-071-008.41-073.584*

СПЕКТРАЛЬНАЯ ТУССОФОНОГРАФИЯ – МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ КАШЛЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Г.Г. СЕМЕНКОВА, О.Н. СТАСЮК

Компьютеризированные методы регистрации и анализа респираторных звуков преодолели множество ограничений простой аускультации, предложенной французским врачом Лаэнеком в 1821 году [1]. Известен метод спектрального анализа дыхательных шумов во время выполнения пациентом форсированного выдоха [2]. Когда больные не способны выполнить полноценный манёвр форсированного выдоха вследствие тяжести состояния и любая попытка провоцирует пароксизм кашля, целесообразнее исследовать кашель [3]. Одним из методов акустического анализа респираторных звуков является спектральная туссофонография, разработанная на кафедре факультетской терапии Воронежской ГМА им. Н.Н. Бурденко [4]. Это неинвазивный метод регистрации и анализа звуков кашля, который позволяет оценить его продолжительность и распределение энергии звука по частотам. Выполнены исследования звуков кашля более 200 человек с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Запись звука осуществляли с помощью микрофона, подключенного к входу звуковой платы. Микрофон имел трансформаторный тип с полосой пропускания 60–24 кГц, сопротивлением 300 Ом и чувствительностью 90 Дб.

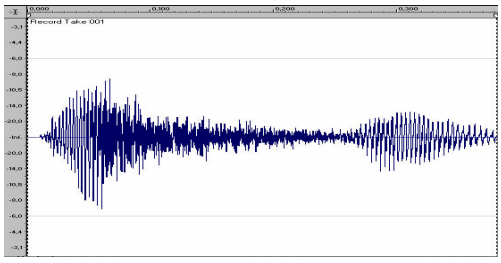


Рис. 1 Аналоговая запись сухого кашля здоровой С., 43 лет.

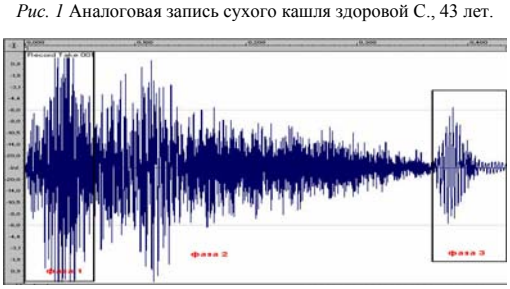


Рис. 2 Аналоговая запись ппродуктивного кашля больного Р.., 45 лет

Перед регистрацией звуков каждого испытуемого усаживали за стол и обучали правильному выполнению манёвра кашля, а в ряде случаев наглядно демонстрировали процедуру. Для того,

чтобы амплитуда была приблизительно одинаковой у всех испытуемых, микрофон располагали параллельно полу на расстоянии 15-20 см от лица с помощью специально разработанного нами кронштейна, позволяющего изменять расстояние от микрофона до лица и от микрофона до крышки стола [5] Требования для сравнения спектров частот были выполнены. Для уменьшения влияния шума и предотвращения наложения мы отфильтровывали все звуковые сигналы, используя фильтры с полосой пропускания от 60 до 6000 Гц (48 dB/октава; Баттерворда).

Производили регистрацию непроизвольного кашля. При отсутствии такового испытуемых просили произвольно покашлять. У одного человека звуки произвольного и непроизвольного кашля не имели значительных различий. Кашель у здоровых добровольцев вызывали путём ингаляции гипертонического раствора (4,5 %) натрия хлорида или красного перца.

Регистрировали не меньше трёх каскадов кашля. Анализу подвергали звуки первых кашлей в каскадах. Звуковые сигналы от микрофона усиливали аналоговым способом, что обеспечило возможность слухового контроля. После регистрации звуков кашля в свободном акустическом поле, проводили их преобразование в цифровую запись и анализировали с помощью специально разработанной компьютерной программы.

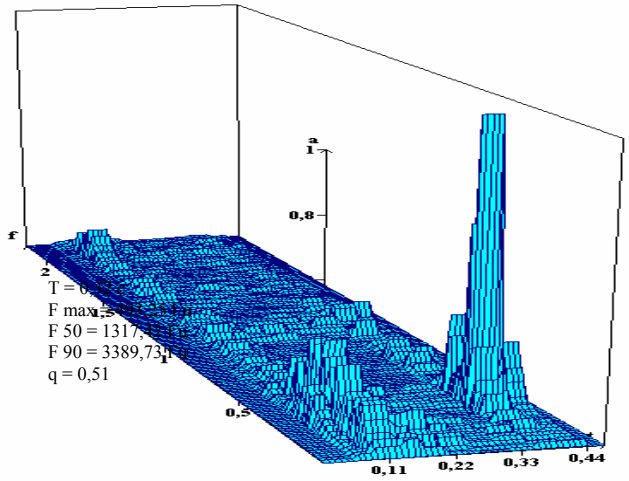


Рис. 3. ТФГ индуцированного кашля здорового А., 31 года.

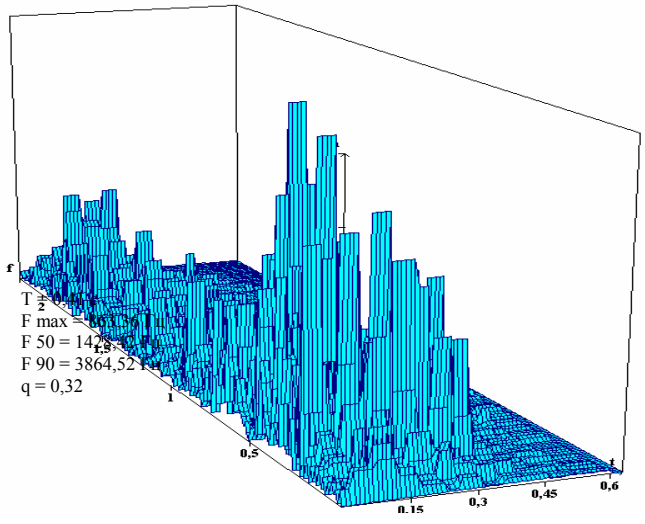


Рис. 4. ТФГ кашля больной Л., 55 лет, ХОБЛ, обострение

Вначале модель звука кашля представляли в виде аналоговой записи, отражающей зависимость амплитуды звука от времени. На аналоговой записи выделяли 2 или 3 фазы кашля. Первая фаза соответствовала быстрому открытию голосовой щели. Воздух под давлением, созданным во время фазы сжатия, выходил наружу в момент внезапного открытия голосовой щели, который выслушивался, как характерный «щелчок». Вторая фаза более продолжительная, соответствовала интервалу постоянного потока воздуха через открытую голосовую щель. Заключительный «щелчок» (третья фаза) возникал вследствие задержки потока воздуха внезапным закрытием голосовой щели и последующей периодической вибрацией голосовых связок. [6].Фаза «закрытия» регистрировалась непостоянно. Аналоговая запись звуков кашля характеризовалась следующими параметрами: продолжительность (с), форма и относительная амплитуда фаз (рис. 1, 2).

Затем сигналы подвергали цифровой обработке с помощью быстрого преобразования Фурье в диапазоне частот 60–6000 Гц с 12-битным разрешением и интервалом времени 10 мс. Благодаря этому, разрешение для частот доходит до 6 Гц. Для исследования отдельных звуков кашля использовали 3-мерную графическую запись – туссофонограмму, отражающую связь энергии звука (a, у.е. – ось Y), частоты (f, кГц – ось Z) и времени (t, с – ось X) (рис. 3, 4). Интенсивность записей звуков была различной, поэтому производилось нормирование звука к 1 (единице). Это дало возможность сравнивать между собой отдельные звуки кашля. Спектральный анализ подтверждал различия звуковых записей у разных лиц и наличие индивидуальных особенностей, характерных для конкретного испытуемого. Оценивали T (с) – продолжительность кашля, F_{max} (Гц) – частоту максимальной энергии звука кашля, F_{50} (Гц) – срединную частоту, разделяющую спектр на 2 части, каждая из которых содержит 50 % энергии звука кашля, F_{90} (Гц) – частоту, на которую приходится 90 % энергии звуков, коэффициент q – отношение суммарной энергии низких (60-300 Гц) и средних частот (300-600 Гц) к энергии высоких частот (600-5000 Гц) и распределение спектральной энергии по диапазонам частот. Исследование проводили в 1-й ,14-й и 28-й дни лечения.

Обнаружены достоверные различия частотно- временных параметров звуков кашля здоровых и больных ХОБЛ. Для больных ХОБЛ характерными особенностями спектрограмм являются: большая длительность кашля, частое отсутствие 3-й фазы и большая доля средних и высоких частот в конце 2-й фазы. Созданная база данных на основе проведённого анализа результатов обследования больных ХОБЛ с применением спектральной туссофонографии позволила разработать научно обоснованный системный подход к диагностике, прогнозированию течения заболевания и оценке эффективности проводимой терапии.

Литература

1. *Sovijärvi A.R.A. et al.* // European Respiratory Review.– 2000.– Vol. 10, № 77.– P. 585.

2. *Пат. 2304919 РФ*, МПК A 61 B 5/0205, B 5/08. Способ диагностики нарушения бронхиальной проходимости / Коренбаум В.И. и др.; заявитель и патентообладатель Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН.– № 2005120479/14; заявл. 30.06.2005; опубл. 27.08.2007.

3. *Семенкова Г.Г.* // Ж. теор. и практ. медицины.– М., 2004.– Т.2, № 4.– С. 297–300.

4. *Пат. 2254054 РФ*, МПК A 61 B 5/08. Способ диагностики нарушения бронхиальной проходимости / Семенкова Г.Г. и др.– № 2002133714; заявл. 15.12.2002; опубл. 20.06.2005, Бюл. № 17.

5. *Семенкова Г.Г., Стасюк О.Н.*, // Прикладные информационные аспекты медицины.– 2007.–Т.10, № 2.– С. 12–15.

6. *Любимов Г.А.* // Физиол. кашля.– 1999.– № 6.– С. 81–88.

УДК 615.03

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В РАЗРАБОТКЕ СОСТАВОВ ЛЕКАРСТВ И ТЕХНОЛОГИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ МЕТОДИК

Е.Т. ЖИЛЯКОВА, Э.Ф.СТЕПАНОВА*

Для создания таких препаратов специалист должен разработать состав, подтвержденный положительными результатами доклинических, микробиологических и аналитических исследований. Как правило, разработчик-технолог проводит выбор состава, основываясь на своем собственном опыте и на информации, которая ему доступна из различных источников: научная и справочная литература, защищенные патенты, Интернет. Обычно разработка состава начинается с выбора действующего (щих) веществ. Этот отбор может быть осуществлен самим разработчи-

* 308015, Белгород, ул. Победы 85, Белгородский ГУ

ком, однако в организации фармацевтического производства, чаще всего разработка начинается с заранее определенными действующими веществами (по требованию заказчика). При выборе вспомогательных веществ, технолог-разработчик пользуется уже известными веществами, придающими разрабатываемой форме нужные свойства. При разработке состава лекарства готовят различные композиции (модельные смеси), варьируя вспомогательные вещества и их концентрации в пределах, разрешенных для медицинского применения. Модельных смесей, как правило, набирается несколько, иногда – десятки. И среди них необходимо выбрать наиболее эффективный состав, отвечающий современным требованиям. Это можно сделать, только пройдя весь путь исследования: аналитические, фармакологические, микробиологические, что требует больших денежных вложений.

Трудности выбора обусловлены противоречивостью требований, предъявляемых к лекарственной форме, например, сильное действие лекарственного вещества при отсутствии побочных эффектов, и отсутствием возможности использовать количественные критерии для сравнений преимуществ или проигрышей возможных вариантов составов. При этом для сравнений предъявляется несколько критериев, для согласования требований которых необходимо находить компромиссное решение.

Отсутствие возможностей количественных сравнений при выборе составов лекарственных форм, множественность критериев и их противоречивость преодолевается при создании лекарств на основе опыта и интуиции разработчиков, которые при этом выступают в качестве экспертов, оценивающих эффективность состава на качественном уровне. При разработке лекарств можно выделить проблемы выбора: выбор основного из возможного набора лекарственного вещества в соответствии с доминантой, определяемой планируемым характером терапевтического воздействия, то есть характером заболевания; отбор вспомогательных веществ; выбор пропорций лекарственного и вспомогательных веществ в лекарстве на основе анализа достижимости желаемых свойств. Необходимо определить интегральную оценку предпочтительности варианта, то есть комплексировать сравнения по критериям. Нужна разработка процедуры такого комплексирования, начиная с обоснования метода сравнений альтернатив, включая оценку относительных важностей критериев. При сравнении надо использовать сведения о свойствах веществ и опыте предыдущих разработок лекарств (информационне обеспечение). Это поддержка принятия решений, имея в виду способы их обоснования и рекомендательный характер. Окончательное решение – прерогатива полномочного лица (лицо, принимающим решения – ЛПР). При разработке препаратов таким лицом является технолог-разработчик. Процедура поддержки принятия решений при выборе составов лекарств должна быть иерархической, то есть сначала определяются важности критериев, затем – важности альтернатив с точки зрения каждого из них, а в конце должны определяться интегральные оценки их важностей.

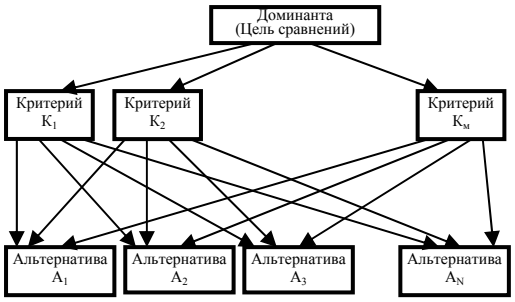


Рис. Иерархическое представление процедуры выбора альтернатив

На рис. 1 представлена трехуровневая иерархия, позволяющая проиллюстрировать процедуру принятия решений по выбору наилучшей альтернативы из сформированного заранее списка по результатам их сравнений на основе также заранее сформированного набора критериев. Стрелки обозначают направление сравнений, причём имеется в виду, что альтернативы сравниваются с точки зрения каждого из критериев. Для данной трехуровневой иерархии при разработке определяется цель: разработка конкретной лекарственной формы. В качестве критериев выступают требования, предъявляемые к ней научно-технической документацией. Альтернативы представляют собой сравнения выбранных критериев. Для решения этой задачи можно использовать насколько известных приемов, однако, нами выбран метод парных сравнений, позволяющий на основе экспертной оценки определить наиболее перспективные (с точки зрения производства) качественные и количественные соотношения состава

Методология и реализация методов парных сравнений. Главным элементом (приёмом) процедур получения на основе экспертной информации весомостей сравниваемых объектов служат парные сравнения, а совокупность методов, в которых они реализуются, принято называть методами парных сравнений. В свою очередь основным инструментом методов парных сравнений служат т.н. матрицы парных сравнений (МПС). МПС принято называть квадратные таблицы следующего вида. Имеется в виду наличие N+1 строк и столбцов (по числу альтернатив плюс надписи). Клетки МПС предназначены для заполнения числами, которые служат оценками некоторых функций от искомых весомостей, то есть имеются в виду соответствия типа $c_{ij} \approx F_{ij}(v_{1k}, v_{2k}, .., v_{Nk}), i, j = 1, .., N$. Здесь $c_{ij}, i, j = 1, .., N$, означает клетку МПС на пересечении i-той стоки и j-того столбца.

Нужно при принятии решений по выбору из альтернативных лекарственных форм на основе экспертных оценок применять отбор и обработку информации по методу парных сравнений с использованием МПС с оценкой отношений искомых весомостей. Наиболее распространённая методика реализации иерархической процедуры отбора и обработки экспертной информации для получения интегральных весомостей сравниваемых на основе многих критериев альтернатив Это метод анализа иерархий (МАИ) в форме Саати (разработчик). МАИ применяется для отбора и обработки информации в задачах поддержки принятия решений при выборе вариантов. Методика его использования и примеры применений для решения задач описана [2] и вошла уже в учебники по управлению. Эта методика обоснована, апробирована и получила признание. Основная заслуга Саати заключается в ее разработке, включая проблему формирования шкал качественных экспертных суждений и количественных значений силы выражаемых ими уровней превосходств одних объектов перед другими. Именно этими числами и предлагается заполнять клетки МПС со степенной калибровкой. Он разработал методы обработки заполненных числами МПС со степенной калибровкой для вычисления оценок искомых весомостей, включая вычисления интегральных весомостей при сравнениях на основе многих критериев на для многоуровневых иерархий.

Таблица 1

Структура идеальной МПС при оценке отношений весомостей

	A_1	A_1	A_3	A_N
A_1	$v_{1k}/v_{1k}=1$	$v_{1k}/v_{2k}=1$	$v_{1k}/v_{3k}=1$	$v_{1k}/v_{Nk}=1$
A_2	$v_{2k}/v_{1k}=1$	$v_{2k}/v_{2k}=1$	$v_{2k}/v_{3k}=1$	$v_{2k}/v_{Nk}=1$
A_3	$v_{3k}/v_{1k}=1$	$v_{3k}/v_{2k}=1$	$v_{3k}/v_{3k}=1$	$v_{3k}/v_{Nk}=1$
A_N	$v_{Nk}/v_{1k}=1$	$v_{Nk}/v_{2k}=1$	$v_{Nk}/v_{1k}=1$	$v_{Nk}/v_{Nk}=1$

Метод вычислений весомостей при обработке МПС со степенной калибровкой, сформированной при парных сравнениях ранжируемых объектов, вытекает из структуры МПС, если её клетки заполнить символическими отношениями искомых весомостей, соответствующих правым частям соотношений, оценки которых получаются при экспертных сравнениях (табл. 1).

Таблица 2

Шкалы суждений и количественных значений их силы в методе Саати

Суждение (Высказывание)	Значение силы
Сравнимы	1
Промежуточное превосходство между «Сравнимы» и «Превосходит»	2
Превосходит	3
Промежуточное превосходство между «Превосходит» и «Значительно превосходит»	4
Значительно превосходит	5
Промежуточное превосходство между «Значительно превосходит» и «Существенно превосходит»	6
Существенно превосходит	7
Промежуточное превосходство между «Существенно превосходит» и «Абсолютное превосходство»	8
Абсолютное превосходство	9

Символы в клетках этой таблицы означают, что в них помещаются численные оценки соответствующих отношений

искомых весомостей. В клетках первой строки помещаются оценки отношений весомостей первой альтернативы к весомостям всех альтернатив, в клетках второй строки – оценки отношений весомостей второй альтернативы ко всем и т.д. Поэтому диагональные клетки содержат единицы (отношения весомостей самих на себя). Чтобы по МПС вычислить весомости, вычисляют произведения клеток по строкам, находят из них корни степени, равной числу альтернатив, и делят каждый из корней на их сумму по всем строкам. Реализация МАИ в форме Саати предполагает градации шкал (табл. 2) для задачи создания лекарственной формы, а затем на их основе делают выбор.

Таблица 3

Выбор лекарственных веществ

Катаракта	Сила терапевтич. действия	Нежелательные побочные действия	Противопоказания	Стабильность в растворе	Стоимость	Весомости
Сила терапевтического действия	1	3,00	2,00	1	3	0,670
Нежелательные побочные действия	0,33333	1	2,00	0,50	2,00	0,025
Противопоказания	0,5	0,5	1	0,50	1,00	0,005
Стабильность в растворе	1	2	2	1	2	0,298
Стоимость	0,33333	0,5	1	0,5	1	0,003

Таблица 5

МПС лекарственных веществ

Катаракта	Таурин+В12	Таурин+ +Карнозин	Азапентацен	Пиреноксин	Весомости
Таурин+В12	1,00	0,50	2,00	2,00	0,190
Таурин+ Карнозин	2,00	1,00	2,00	2,00	0,762
Азапентацен	0,50	0,50	1,00	1,00	0,024
Пиреноксин	0,50	0,50	1,00	1,00	0,024

Таблица 6

МПС лекарственных веществ с точки зрения побочных эффектов

	Таурин+ +В12	Таурин+ +Карнозин	Азапентацен	Пиреноксин	Весомости
Таурин+В12	1,00	1,00	2,00	3,00	0,478
Таурин+ Карнозин	1,00	1,00	2,00	3,00	0,478
Азапентацен	0,50	0,50	1,00	2,00	0,040
Пиреноксин	0,33	0,33	0,50	1,00	0,004

Использование МАИ при выборе вещества для лечения катаракты. В качестве действующих веществ нами использованы лекарственные вещества и их сочетания: Таурин+В12; Таурин+Карнозин; Азапентацен; Пиреноксин. Выбор объясняется тем, что они представляют собой средства, направленные на коррекцию метаболических процессов в хрусталике.

Таблица 7

МПС лекарственных веществ с точки зрения противопоказаний

	Таурин+ +В12	Таурин+ +Карнозин	Азапентацен	Пиреноксин	Весомости
Таурин+В12	1,00	1,00	2,00	2,00	0,471
Таурин+ Карнозин	1,00	1,00	2,00	2,00	0,471
Азапентацен	0,50	0,50	1,00	1,00	0,029
Пиреноксин	0,50	0,50	1,00	1,00	0,029

Для выбора наиболее подходящего нами найдены критерии: сила терапевтического действия, нежелательные побочные эффекты, противопоказания, стабильность в растворе (глазные капли представляют собой растворы, в подавляющем случае – водные), стоимость. На основании шкалы суждений и количественных значений силы по методу Саати, ЛПР заполняет клетки МПС и рассчитывает интегральные весомости.

Для заполнения МПС данными ЛПР использует вазу знаний и базу данных. Анализируя полученные весомости очевидно: наиболее важной характеристикой нового лекарственного средства является сила терапевтического действия (0,670), затем, критерий – стабильность действующего (их) вещества в растворе (0,298), посме них следуют критерии: нежелательные побочные эффекты, противопоказания и стоимость с интегральными оценками соответственно: 0,025; 0,05; 0,03.

После установления важности критериев проводят расчет интегральных весомостей каждого выбранного лекарственного вещества с точки зрения выбранных критериев. Например:

Таблица 8

МПС лекарственных веществ с точки зрения стабильности в растворе

	Таурин +В12	Таурин+ +Карнозин	Азапентацен	Пиреноксин	Весомости
Таурин+В12	1,00	2,00	2,00	4,00	0,770
Таурин+ Карнозин	0,50	1,00	2,00	4,00	0,193
Азапентацен	0,50	0,50	1,00	3,00	0,036
Пиреноксин	0,25	0,25	0,33	1,00	0,001

Таблица 9

МПС лекарственных веществ с точки зрения стоимости

	Таурин+В12	Таурин+ Карнозин	Азапентацен	Пиреноксин	Весомости
Таурин+В12	1,00	0,50	0,50	0,50	0,019
Таурин+ Карнозин	2,00	1,00	1,00	1,00	0,327
Азапентацен	2,00	1,00	1,00	1,00	0,327
Пиреноксин	2,00	1,00	1,00	1,00	0,327

Таблица10

Интегральные весомости лекарственных веществ

Весомость критерия	Таурин+ +В12	Таурин+ +Карнозин	Азапентацен	Пиреноксин
Сила терапевтического действия: 0,670	0,190	0,762	0,024	0,024
Нежелательные побочные действия: 0,024	0,371	0,583	0,029	0,017
Противопоказания: 0,005	0,471	0,471	0,029	0,029
Стабильность в растворе» :0,298	0,770	0,193	0,036	0,001
Стоимость: 0,003	0,019	0,327	0,327	0,327
w_i ,i = 1,..,4	0,371	0,583	0,029	0,017

Анализируя табл. 10, ЛПР делает вывод о том, что при заданных критериях наиболее эффективными являются сочетания таурина с карнозином и таурина с В12. Производится разработка новых глазных капель с этими действующими веществами. Так же происходит и выбор критериев, альтернатив и расчет интегральных весомостей для вспомогательных веществ.

Литература

1.*Жилякова Е.Т., Шевченко Н.А.* // ВНМТ.– 2007.–Т.IV, №3.– С 157–160.

2.*Саати Т.*Принятие решениць при зависимостях и обратных связях: Аналитическме сети.– М.: Радио и связь.– 2008.

УДК 615.31

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ 3,5,4'-РИГИДРОКСИСТИЛЬБЕНА В МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Г.В. ВАСИЛЬЕВ, Е.Т. ЖИЛЯКОВА, Т.С. КИСЕЛЕВА, О.О. НОВИКОВ, Д.И. ПИСАРЕВ, Д.А. ФАДЕЕВА*

Активно изучаются фармакологические свойства вещества из класса стильбенов – 3,5,4'-тригидроксистильбена (ТОС, резвератрола). Это соединение в природе существует в виде гликозида. За счёт имеющейся в алифатической цепи двойной связи образует *транс*- и *цис*-изомеры [6]. Более устойчивой является *транс*-форма. Много этого вещества накапливается в косточках и кожуре винограда, к его содержание в вине по сравнению с плодами винограда увеличивается [10], т.к. ТОС синтезируется в клетках растений в ответ на перенесенный стресс (перепады температур, УФ-облучение, механические повреждения) [7]. Кроме плодов

* Белгородский государственный университет, 308015, г.Белгород, ул.Победы, д.85, тел/факс (4722) 30-14-25

винограда, ТОС встречается также в арахисе, корне горца гребенчатого.), плодах земляники и томата [5, 7, 2, 9].

ТОС обладает кардио- и эндотелиопротективной, противоопухолевой, хемо- и радиопротективной фармакологической активности [8, 4]. Вещество способствует регенерации нервных клеток, снижает содержание холестерина в крови, проявляет свойства фитоэстрогена, а также обладает антиоксидантной активностью [3]. Активно исследуются противовирусные, антимикробные и противогрибковые свойства ТОС.

Таблица

Результаты определения содержания ТОС в лекарственной форме и их статистическая обработка

Масса навески крема, г	Теоретическое содержание 3,5,4'-тригидрокси-стильбена в навеске, мкг	Содержание 3,5,4'-тригидрокси-стильбена (m_i), мкг	$\overline{m} - m_i$	$(\overline{m} - m_i)^2$	Метрологические характеристики
0,0615	940	907	12	144	$\overline{m}$ = 895 мкг;
0,0577	892	885	10	100	$\sum(\overline{m} - m_i)^2$ =515;
0,0590	898	892	3	9	$S_m = \sqrt{\frac{\sum(m_i - \overline{m})^2}{n \cdot (n-1)}} = 3,5;$
0,0609	915	898	-3	9	
0,0610	920	905	-10	100	
0,0582	895	898	-3	9	
0,0580	894	883	12	144	$\Delta m = t \cdot S_m = 8,58; \varepsilon = 0,96\%$
		$\overline{m}$ =895		$\sum(\overline{m} - m_i)^2$ =515	

Работа [8] посвящена изучению противовоспалительного и антигистаминного действия этого соединения. Имеется множество перспектив для его использования в медицине. В отечественной фармацевтической практике сведения о характеристиках этого соединения незначительны, поэтому, на наш взгляд, актуальным является вопрос разработки соответствующих методов анализа ТОС в чистом виде и в составе лекарственных средств.

Рис.1. Спектр поглощения стандартного раствора ТОС в 96% спирте

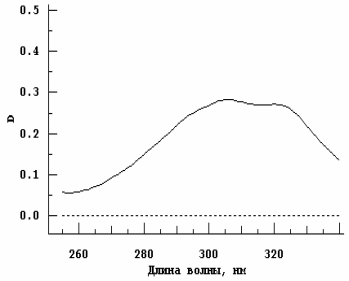


Рис.2. Спектр поглощения раствора крема на основе ТОС

В настоящее время одним из наиболее распространенных методов анализа лекарственных веществ является метод фотометрии в ультрафиолетовой области. Он может быть использован для целей идентификации лекарственных веществ, определения их чистоты, количественного определения. Метод отличается высокой точностью, экспрессностью и селективностью [1]. В качестве объекта исследования была использована модельная смесь – мягкая лекарственная форма (крем) на основе ТОС. Состав препарата не раскрывается, т.к. является интеллектуальной собственностью. Действующий компонент вводился в лекарственную форму в количестве 0,4 г на 25 грамм основы. При разработке методики предварительно был получен УФ-спектр поглощения 0,0004%-ного стандартного раствора ТОС в 96% спирте этиловом на спектрофотометре СФ-56. Измерения проводили в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. Максимум поглощения приходился на λ = 306-307 нм, плечо – 318-319 нм. Среднее значение оптической плотности 0,0004% стандартного раствора ТОС в 96% спирте этиловом составило 0,6619 (рис.1). Для количественного определения ТОС навеску крема в объеме 0,06 г (точная навеска) переносили в 25 мл мерную колбу, добавляли немного 96% спирта, нагревали на кипящей водяной бане до расплавления кремовой основы, мешали, охлаждали и доводили до метки тем же растворителем. Отбирали 1 мл раствора, переносили в мерную колбу на 10 мл и доводили до метки 96% спиртом этиловым. Проводили измерения оптической плотности (рис.2).

Расчет содержания ТОС в навеске крема (m,мкг) :

$m = \frac{A \cdot C_{ст} \cdot W_1 \cdot W_2}{Aст \cdot V}$, где А – оптическая плотность раствора крема на основе ТОС; $A_{ст}$– оптическая плотность стандартного раствора 3,5,4'-тригидроксистильбена в спирте этиловом 96%-ном; $C_{ст}$ – концентрация стандартного раствора ТОС в спирте этиловом 96%-ном, мкг/мл; W_1 – объем колбы (первое разведение), мл; W_2 – объем колбы (второе разведение), мл;V– объем аликвоты, мл. Полученные данные и результаты их статистической обработки представлены в табл.

Относительная погрешность измерений – 0,96% (не превышает установленного фармакопеей предела (5%)). Метод рекомендуется для количественного определения ТОС.

Литература

1.*Булатов М.И. и др.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа.– Л.,1986.

2.*Burns J. et al.* // J.Agric. Food Chem.– 2002.–№22.– P. 3337.

3.*de la Lastra C.A., Villegas I.* // Biochem. Soc. Trans.– 2007.– Oct.; Vol. 35 (Pt 5).– P. 1156–1160.

4.*Liu Y.G. et al* // China Journal Of Chinese Materia Medica.– 2007.– Sep.;Vol. 32 (17).– P. 1792–1795.

5.*Ragab AmrS et al*//J.Agric Food Chem.– 2006.–№19.–P. 7175

6.*Romero-Perez A. et al*//J.Agric Food Chem.– 1996.– Vol. 44.– P. 2124–2128.

7.*Rudolf J.R.,. Resurreccion A. V* //J. Agric. Food Chem.– 2005.– Vol. 53.– P. 10186–10192.

8.*Sengottuvelan M. et al* //Carcinogen.– 2006.– №5.– P. 1038.

9.*Shiow Y. W. et al.*// J. Agric. Food Chem.– 2007.– Vol. 55 (20).– P. 8269–8274.

10.*Yan W. et al* // J Agric Food Chem.–2002.–Vol.50.– P. 431.

УДК 616.12-008.1-02:615

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАЛИЗАЦИИ МОНИТОРИНГА РЕСПИРАТОРНОЙ МЕХАНИКИ ПРИ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТРУЙНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

А.В.ЧИСТЯКОВ, Б.Д.ЗИСЛИН, М.Б.КОНТОРОВИЧ, А.В.МАРКОВ*

Основное отличие высокочастотной струйной вентиляции легких (ВЧС ИВЛ) от традиционной (конвективной) вентиляции (ИВЛ) состоит в использовании высокой (более 60 циклов/мин) частоты и малых дыхательных объемов (менее 200 мл) вентиляции. В этих условиях проявляется особенности физиологических эффектов ВЧС ИВЛ: при ВЧС ИВЛ имеют место более низкие, чем при ИВЛ, транспульмональное давление и давление в дыхательных путях при ВЧС ИВЛ нет депрессии гемодинамики и активации антидиуретического гормона, как следствие снижения стрессорных реакций; при ВЧС ИВЛ отмечается лучшее внутрилегочное распределение газов и меньшее шунтирование крови. При частотах ≥90 циклов/мин, снижается влияние давления в дыхательных путях на активность спонтанное вентиляции, что упрощает синхронизацию пациента с респиратором, а иногда обеспечивает автономность спонтанного дыхания от вентиляции респиратором; при ВЧС ИВЛ возможно сохранение адекватного газообмена при отсутствии герметичности дыхательного контура.

Особенности ВЧС ИВЛ создают преимущества ВЧС ИВЛ перед традиционной вентиляцией. Они обеспечивают нормальный газовый состав артериальной крови больным с острым повреждением легких и респираторным дистресс-

* Проблемная лаборатория «Высокочастотная вентиляция легких» Средне Уральского научного центра РАМН, ООО фирма Тритон-ЭлектроникС», МУ ГКБ № 40. Екатеринбург

синдромом, с эмболией легочной артерии, альвеолярным отеком легкого и др., у которых традиционная ИВЛ неэффективна. Но эти преимущества ВЧС ИВЛ нивелируются недостатками, что сдерживает его использование: несовершенство аппаратурного обеспечения; неудовлетворительное кондиционирование дыхательной газовой смеси; опасностииз-за невозможности контроля уровня инспираторной фракции O_2 (FiO_2); невозможность обеспечить мониторинг механических параметров вентиляции. Это дискредитирует метод ВЧС ИВЛ и ограничивает сферу его применения кратковременными (≤2 часов), пособиями.

Предпринимаются попытки нивелировать эти недостатки ВЧС ИВЛ. Начали появляться респираторы с кондиционированием дыхательной смеси и обеспечением контроля FiO_2. Но отсутствие возможности мониторинга этого параметра снижает ценность этой опции. Наметились пути контроля адекватности вентиляции, в частности, с помощью капнометрии, либо транскутанного мониторинга напряжения CO_2 в артериальной крови. Но полностью решить проблему эти меры не смогли. Ни одна из моделей струйных респираторов не обеспечивает мониторинг скорости потоков дыхательной смеси и величины альвеолярного давления, параметров эластического и аэродинамического сопротивления дыхательных путей и др. Наличие больших скоростей газовой струи и турбулентного потока газа, высокой частоты вентиляции не дают использовать сенсоры скорости потока и анализа газов дыхательной смеси, т.к. в этих условиях, они дают неверную информацию. Сложность регистрации параметров (альвеолярное давление (auto PEEP) и торако-пульмональный комплайнс) не дает обеспечить респираторную поддержку. Регистрация этих параметров при ВЧС ИВЛ особенно актуальна: в силу того, что остающийся в альвеолах после завершения выдоха накапливающийся объем газовой смеси обусловливает появление постоянного положительного давления (auto PEEP) и именно оно, а не конечное экспираторное давление (PEEP) влияет на уровень податливости (комплайнса) легочной ткани.

Все это явилось основанием для разработки аппаратуры для ВЧС ИВЛ, в которой основные недостатки идеологии ВЧС ИВЛ были бы преодолены. Фирмой «Тритон-ЭлектроникС» разработан респиратор нового поколения ZisLINE® JV-110, в котором реализованы конструктивные и программные новации (2 патента [1, 2]), позволяющие нивелировать большинство из указанных выше недостатков: решена проблема измерения инспираторной и конечной экспираторной (альвеолярной) концентрации двуокиси углерода и кислорода (F_ICO_2, F_IO_2, $F_{ET}CO_2$, $F_{ET}O_2$); реализован метод мониторинга бронхо-легочного комплайнса (C) и возможность измерения альвеолярного давления (auto PEEP). Принципиальная особенность ВЧС ИВЛ состоит в наличии постоянного газового потока. Из-за высокой частоты вентиляции инспираторный поток прекращает поток выдоха раньше полного его окончания, что является причиной незавершенного выдоха и накапливания в альвеолах некоторого объема дыхательных газов, который сохраняется перед началом вдоха, обусловливающего появления постоянного положительного давления (auto PEEP). Открытый (соединенный с атмосферой, бесклапанный) дыхательный контур респиратора и особенности респираторной механики ВЧС ИВЛ исключают применение обычных методик, определения auto PEEP, комплайнса и затрудняют регистрацию объемных параметров вентиляции. Применение обычной методики капнометрии из-за высокой частоты вентиляции и скорости струи дает ошибочные результаты и может вызвать недоверие к методу струйной ВЧС ИВЛ.

Необходимость решения этих проблем подтолкнула разработчиков к созданию новых методов мониторинга параметров респираторной механики и газообмена. Новации эти следующие: новые конструктивные решения для регистрации концентрации CO_2 в дыхательной газовой смеси, позволившие производить измерения при высокой частоте ИВЛ; для измерения концентрации O_2 используется быстродействующий и высокостабильный датчик. Вся система газовых измерений надежно защищена от воздействия водного конденсата; оригинальная методика капнометрии, при которой процесс измерений ведется в специально сформированном дыхательном цикле с инспираторной паузой; модуль капнометрии имеет внешнюю синхронизацию от системы управления аппарата ВЧС ИВЛ; оригинальный алгоритм, позволяющий зарегистрировать смешанную концентрацию H_2CO_2 в дыхательной смеси для расчета объема дыхательного мертвого пространства и альвеолярной вентиляции; для регистрации скоростных и объемных показателей респираторной механики потребовалось использование быстродействующих датчиков потока и давления; каналы измерения скорости потока и давления синхронизированы и благодаря этому позволяют получить точные измерения скорости потока и давления в разных фазах дыхательного цикла, во всем диапазоне частот ИВЛ; оригинальный алгоритм, позволяющий реализовать достаточно точную регистрацию auto PEEP и комплайнса при частотах вентиляции до 150-180 циклов/мин при наличии незавершенного выдоха и отсутствия, в связи с этим, плато на кривых скорости потока и давления.

Капнометрический модуль респиратора является прибором с отбором пробы газа вне дыхательного контура, использующим метод ИК-абсорбционной спектроскопии. Излучатель – на основе твердотельного лазера, применены миниатюрные охладители для термостабилизации излучателя и приемника, использованы материалы, полученные методами нанотехнологий, для обеспечения устойчивости измерительной камеры к загрязнениям.

Лазерный излучатель имеет высокую спектральную мощность в области линии поглощения CO_2 и более высокий КПД по сравнению с другими. Для поддержания стабильности характеристик, фотоприемник размещен на миниатюрном охладителе, работающем на эффекте Пельтье (явление охлаждения зоны контакта разнородных металлов при протекании через нее электрического тока). Все это позволило получить высокое отношение сигнал/шум в измерительном тракте и быстродействие прибора, точность измерения при всех частотах вентиляции. Для уменьшения оседания водного конденсата и загрязнения внутренней поверхности, измерительная камера выполнена из корунда, обработанного нанокристаллами оксида алюминия. В модуле реализованы программы самоочистки камеры, запускающиеся при попадании влаги или загрязняющих инородных частиц в магистрали отбора газов для анализа. Малый объем измерительной камеры (<35 мл) и высокая производительность компрессора способствуют росту точности измерения при высоких частотах вентиляции и скорости газовой струи. Схема датчика CO_2 позволила избежать его периодической калибровки эталонными газами. Эти новации в конструкции капнометрического модуля и использование быстродействующего высокостабильного кислородного сенсора позволили возможность мониторинга параметров респираторной механики и кинетики газов, реализовать точную регистрацию инспираторной и конечной экспираторной фракции CO_2 и O_2 (рис.). Для этого создан алгоритм автоматически регулируемой инспираторной паузы, обеспечивающей полный выдох, и фиксацию этих параметров, что позволяет получить информацию о потреблении O_2 и экскреции H_2CO_2, о дыхательном коэффициенте (R/Q) и о состоянии метаболизма.

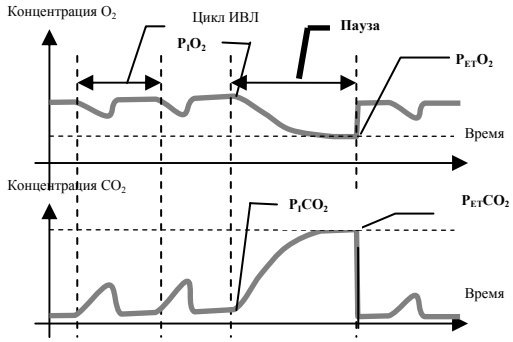


Рис. Кривые напряжения O_2 и CO_2 в инспираторной (P_I) и экспираторной (P_{ET}) фракции газов дыхательного цикла в режиме искусственной паузы

С помощью капнометрического модуля респиратора удалось реализовать мониторинг объема альвеолярной вентиляции (V_A). Этот параметр рассчитывается процессором респиратора по следующей формуле: $V_A = V_E - V_{AD}$, где V_E – объем минутной вентиляции, V_{AD} – объем дыхательного мертвого пространства. V_E определялась на основе измерения дыхательного объема (V_T), который рассчитывался путем интегрирования кривой скорости потока на фазе выдоха. V_{AD} – определялось по уравнению Бора: $V_{AD}=(PaCO_2–P_ECO_2)\cdot V_T/PaCO_2$, где $PaCO_2$ – напряжение CO_2 в артериальной крови, P_ECO_2 – напряжение CO_2 в смешанном (инспираторном и экспираторном) газе. Поскольку в нашем капнометре напряжение CO_2 в конечной экспираторной фракции

дыхательного газа мало отличается от напряжения в артериальной крови и составляет 0,31±0,02 мм рт.ст. при R=0,88 (P=0,000) и этим можно пренебречь, то в уравнении Бора произведена замена $PaCO_2$ на $P_{ET}CO_2$. Тогда это уравнение выглядит таким образом: $V_{AD}=(P_{ET}CO - P_MCO_2) \cdot V_T/P_{ET}CO_2$, где P_MCO_2 – напряжение CO_2 в смешанном газе, аналогичное P_ECO_2 в уравнении Бора.

Для реализации уравнения в алгоритме аппарата, найден способ регистрации напряжения CO_2а в смешанном газе (P_MCO_2). Раз кривая капнограммы не синхронизирована с кривой потока и отстает от нее на ннеизвестное время, регистрация смешанного PCO_2 могла содержать ошибку. При высоких частотах вентиляции величины напряжения смешанного газа в дыхательных путях будут близки к полусумме напряжения CO_2 в инспираторном и экспираторном газе ($P_ICO_2+P_ECO_2/2$), которые точно фиксируются капнограммой. Это проверено определением PCO_2 прямым способом: к отверстию инжектора, соединяющего его с атмосферой, с помощью специального клапана, обеспечивающего движение газа в одном направлении; подсоединялся 10-литровый мешок, и в него в течение 15-20 с (30-50 дыхательных циклов) собирался газ на фазе выдоха. В мешке был именно смешанный газ, в котором и определялось напряжение CO_2. Сравнительное исследование величин смешанного PCO_2, полученных при расчете по кривой капнограммы и при прямом определении при различных частотах (30–120 циклов в минуту) показало, что независимо от частоты вентиляции и продолжительности фазы дыхательного цикла различия составили всего -0.44±1.6 мм Hg; R=0.92 (P=0.000), которые находились в диапазоне точности метода капнометрии и не имели практического значения.

Регистрация альвеолярного давления велась путем герметизации дыхательного контура в период искусственной инспираторной паузы. В этом случае практически мгновенно выравнивалось давление во всем дыхательном контуре, в т.ч. и в альвеолах, что и регистрировалось датчиком давления. Исследования показали, что при частотах ≥80 циклов/мин. различия этого параметра и среднего давления в дыхательных путях (Pmean) составляют: при 80 циклах – 1,4±1,0 см вод.ст, при >100 циклах – 0,06±0,06 см вод.ст; M±SD (R=0.99; P=0.000), т.е на частотах, которые наиболее часто используются при ВЧС ИВЛ различия в величинах этих параметров практически полностью нивелируются. Таким образом удалось обеспечить мониторинг альвеолярного давления on line, используя для этого величины среднего давления. Pmean определялось путем интегрирования кривой давления на вдохе.

Разработка алгоритма для мониторинга торакопульмонального комплайнса. Классические расчеты комплайнса ведут по формуле: $C=V_T$ выдоха /ΔP, где ΔP = Pplat. – PEEP. При традиционной (конвективной) вентиляции Pplat. определяется величиной давления, которая фиксируется в период инспираторной паузы при нулевой скорости потока, продолжительность которой контролируется пользователем. При ВЧС ИВЛ, при наличии открытого дыхательного контура, из-за незавершенного выдоха такие расчеты будут некорректны, поскольку плато отсутствует, и создать его искусственно нельзя. При ВЧС ИВЛ альвеолярное давление превышает PEEP (по нашим данным, в 2 и более раз). Выход из положения был найден. Нужно было на кривых скорости потока и давления зафиксировать точку, которая соответствовала бы моменту прекращения потока (нулевой поток). Такая точка существует крайне короткое время. Она соответствует месту на кривой давления в конце инспираторной фазы дыхательного цикла, когда вектор скорости потока, меняя направление (при начале выдоха), обеспечивает нулевой поток (рис. 3). Эту точку мы условно назвали «плато при высокочастотной струйной вентиляции ($Pplat^{HF}$)». Разработанный алгоритм позволил четко фиксировать эту точку. Так удалось получить величину давления для расчета ΔP в формуле комплайнса: $C=V_T$ выдоха /ΔP, где $\Delta P=Pplat.^{HF} - Pmean$.

В новой версии ВЧС респиратора ZisLINE® JV-110 удалось реализовать мониторинг респираторной механики, соответствующий всем современным требованиям, предъявляемым к аппаратуре для проведения искусственной вентиляции легких.

Литература

1.*Патент № 31497*, РФ. Капнограф медицинский / Марков А.В, Ремезов И.А. // Офиц. бюл. Роспатента.– №23.– 2003.

2.*Патент № 60358,* РФ. Устройство для искусственной вентиляции легких. /Конторович М.Б. и др. //Офиц. бюл. Роспатента.– №3.– 2007.

УДК. 616-001

ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОТСЕПАРОВКИ МЫШЦ ПРИ ПЕРЕДНЕБОКОВОМ ДОСТУПЕ К ТАЗОБЕДРЕННОМУ СУСТАВУ.

Г.М. КАВАЛЕРСИКЙ, В.Ю. МУРЫЛЕВ, Я.А.РУКИН, В.С.СЕРОВА, Д.И.ТЕРЕНТЬЕВ*

При переднебоковом доступе к тазобедренному суставу хирург ведет парциальное отсечение средней и малой ягодичных мышц для доступа к передней части капсулы сустава. Для обеспечения анатомичности доступа и полноценного восстановления мышечного аппарата сустава перед рассечением надо отделить эти мышцы от капсулы и прошить их. Это позволяет анатомично подшить ягодичные мышцы к месту их прикрепления для нормальной биомеханики тазобедренного сустава. Известны инструменты для отсепаровки средней и малой ягодичных мышц от переднего отдела капсулы: прямой элеватор 65-1031 фирмы Godman Johnson & Johnson слегка закругленный на конце, который можно завести под пласт ягодичных мышц для их анатомичного прошивания и отсечения от большого вертела при переднебоковом доступе к тазобедренному суставу (из-за отсутствия изгиба им неудобно работать в глубине раны); костный элеватор типа Hohmann 5867 фирмы CTECH, который благодаря своей изогнутой форме и заостренному наконечнику может заводиться под пласт ягодичных мышц (но из-за возможности повреждения наконечником сосудов и нервов его использование нежелательно); костный элеватор типа Hohmann 5865 фирмы CTECH, имеющий изогнутую форму и сглаженный наконечник. Но работа им в глубине операционной раны, особенно у тучных людей, затруднена, т.к.его изгиб и длина рабочей части недостаточны для заведения под пласт ягодичных мышц без избыточного натяжения мягких тканей. При попытке хирурга уменьшить размеры доступа к тазобедренному суставу, отсепаровка ягодичных мышц этими элеваторами становится невозможной.

Рис. Инструмент для отсепаровки мышц (вид сверху и сбоку).

Задача решается разработанным нами инструментом (рис.) с рабочей частью (1) длиной 70–80 мм, толщиной 2–3 мм, шириной 1/5 длины, наконечником (2), сужающимся под углом 25° в (3), длиной ¼ рабочей части. Инструмент штыкообразно изогнут под прямыми углами, чтобы рабочая часть отстояла от рукоятки на 40–50 мм. Рукоятка инструмента (4) имеет длину в 1,5 раза большую длины рабочей части, ширину равную ширине рабочей части и толщину в 2–3 раза большую толщины рабочей части.

Клинический пример. Пациент М. 67 лет, № истории болезни 12143 поступил в 26 травматологическое отделение ГКБ им. С. П. Боткина 23 марта 2007 г. с жалобами на боли в области левого тазобедренного сустава. Анамнез: страдает болями в области левого тазобедренного сустава при нагрузке с 2003 г. Отмечает усиление болевого синдрома, появление ограничения подвижности в тазобедренном суставе, вынужден пользоваться тростью. Госпитализирован для оперативного лечения. При осмотре – относительное укорочение левой нижней конечности на 1,5 см, сгибательно-приводящая контрактура. На представленных рентгенограммах – деформирующий артроз левого тазобедренного сустава 3 стадии.

Клинический диагноз: левосторонний коксартроз 3 стадии. Ожирение 3 степени. Ход операции: дугообразный разрез кожи, огибающий большой вертел сзади длиной 15 см. Послойное рассечение подкожной жировой клетчатки и широкой фасции. В глубине операционной раны визуализирована средняя ягодичная мышца. Штыкообразно изогнутый инструмент для отсепаровки мышц заведен под пласт средней ягодичной мышцы, передняя порция мышцы отсепарована, прошита и пересечена, как и малая ягодичная мышца, о осуществлен доступ к переднему отделу капсулы сустава. После вскрытия сустава по стандартной методике выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 10 сутки. Проведен курс ЛФК, пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией ходьбы на костылях, с разгрузкой оперированной ноги 1,5 месяца с момента операции.

Таким инструментом удобно работать в глубине операционной раны, а длина его рабочей части достаточна для отсепаровки ягодичных мышц от переднего отдела капсулы тазобедренного сустава. Суженный наконечник рабочей части позволяет легко заводить инструмент под пласт ягодичных мышц.

* ММА им. И.М. Сеченова, 119992. Москва. Ул. Трубецкая, д.8. стр. 2

Раздел IV

КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

УДК 616.31

ЭПИДЕМИОЛОГО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ (МОДЕЛЬ – СЕЛЬСКАЯ МЕСТНОСТЬ РЕСПУБЛИК ДАГЕСТАН И КАБАРДИНО-БАЛКАРИЯ)

Г. Г. АБДУРАХМАНОВ, ДЖ.Г. ХАЧИРОВ*

Изучали заболеваемость показателей стоматологического здоровья в с/м обоих субъектов: стираемость зубов и заболевания слизистой полости рта и пародонта. В с/м РД изучали эти показатели по наиболее многочисленным этническим группам. Изучали влияние обеспеченности врачами-стоматологами на показатели стоматологического здоровья на уровне административных районов и интенсивности применения ядохимикатов и минеральных удобрений в с/м РД. С/м РД по оси восток – запад протяженностью территории 216 км, а высота над уровнем моря от 26 до 3000 м и больше; экологические зоны (ЭЗ): равнинная (РЭЗ), предгорная (ПЭЗ) и горная (ГЭЗ). На территории этих экологических зон проживает соответственно: 42,1; 20,4 и 37,5% взрослых с/м РД. Все население РД на начало 2007 г. 2,7 млн чел. Кроме климатогеографических особенностей, ЭЗ характеризуются хозяйственной деятельностью. Итоги исследования стоматологического здоровья в с/м РД и КБР могут быть экстраполированы на регионы с интенсивным сельскохозпроизводством.

Цель исследования – оценка особенностей некоторых показателей стоматологического здоровья взрослого населения сельской местности на модели сельской местности (с/м) республики Дагестан (РД) и Кабардино-Балкарской республики (КБР) с оценкой природно-антропогенных факторов риска.

Материалы и методы. Степень различия показателей состояния зубочелюстной системы в сельской местности РД и аналогичных показателей с/м КБР оценивали по информативной мере Кульбака. Статистическую значимость различия между показателями оценивали по критерию Стьюдента, с предварительным угловым преобразованием их по Фишеру. Интенсивные показатели (ИП) заболеваемости слизистой полости рта и пародонта вычисляли на 100000 взрослого населения.

Таблица 1

Данные взятых показателей стоматологического здоровья в с/м

Показатели	По сельской местности				p	Информативность по Кульбаку
	РД		КБР			
	абс.	в %	абс.	в %		
СТЕРТОСТЬ						**0,421**
1.Физиологическая (в пределах эмали)	502	54,9	38	34,5	0,000	0,204
2.Переходная (в пределах эмали и дентина)	383	41,9	70	63,6	0,000	0,198
3.Патологическая (в пределах дентина)	30	3,3	2	1,8	0,353	0,019
Всего	915	100,0	110	100,0		
ГИНГИВИТ						**0,587**
1.Локализованный	353	66,6	86	87,8	0,000	0,127
2.Генерализованный	177	33,4	12	12,2	0,000	0,461
Всего	530	100,0	98	100,0		
ГИНГИВИТ						**0,240**
1.Легкий	336	68,9	40	54,1	0,014	0,103
2.Средний	143	29,3	34	45,9	0,006	0,132
3.Тяжелый	9	1,8	0	0,0	-	0,004
Всего	488	100,0	74	100,0		
ПАРОДОНТИТ						**0,940**
1.Локализованный	126	54,1	102	83,6	0,000	0,279
2.Генерализованный	107	45,9	20	16,4	0,000	0,661
Всего	233	100,0	122	100,0		

Доверительные интервалы (ДИ) ИП показателей по экологическим зонам и сельским районам также рассчитывали через угловое преобразование Фишера. Относительный риск (ОР) заболеть взятыми группами заболеваний взрослого населения по территориям с/м рассчитан по сравнению с уровнем заболеваемости по всей с/м республики без сравниваемой территории, что важно из-за уникальных природных особенностей экосистемы с/м. Для оценки влияния обеспеченности врачами-стоматологами на показатели стоматологического здоровья использовали критерий Крускала – Уоллиса. Влияние территориальной нагрузки (ТН) ядохимикатами и минеральными удобрениями оценивали при помощи 2-факторного дисперсионного анализа по алгоритму Н.А. Плохинского (1980) для неравномерных комплексов.

В работе использованы отчетные данные ЛПУ МЗ РД за 2003-2005 гг., результаты выборочного массового стоматологического обследования взрослого населения административных территорий РД и КБР, всего обследовано более 1000 взрослых. Для обработки материала использовали специально составленные компьютерные программы, а также Biostat и MS Excel.

Таблица 2

Заболеваемость слизистой полости рта у взрослого населения

Экологические зоны	Среднегодовые ИП заболеваемости (2004-2006 гг.)	95% ДИ для ИП	СТП, %	ОР	p
РЭЗ	214,6	200,5 – 381,2	-5,2	0,39	0,000
ПЭЗ	354,5	328,6 – 381,5	11,8	0,84	0,000
ГЭЗ	652,5	626,4 – 679,2	6,0	2,51	0,000
Север РЭЗ	185,4	165,9 – 206,0	-10,8	0,40	0,000
Юг РЭЗ	224,8	199,6 – 251,6	6,4	0,52	0,000
Север ПЭЗ	251,3	220,9 – 283,8	1,2	0,59	0,000
Юг ПЭЗ	458,4	416,8 – 501,9	18,6	1,14	0,007
Север ГЭЗ	647,4	616,7 – 678,8	5,3	2,03	0,000
Юг ГЭЗ	665,8	616,4 – 717,0	7,5	1,77	0,000
Вся с/м	407,4	394,7 – 420,3	4,3	-	-

Информативная мера Кульбака, использованная для оценки степени различия заболеваемости показателей состояния зубочелюстной системы взрослого населения с/м сравниваемых двух соседних республик ЮФО, дает основание считать, что разница частоты показателей стертости, заболеваний слизистой и пародонта, несмотря на статистическую значимость, мало выражена, а поэтому результаты, полученные по с/м РД, можно отнести и к с/м КБР. Природно-климатические условия с/м республик имеют общность по высоте над уровнем моря: РЭЗ, ПЭЗ, ГЭЗ (табл. 1). Идентичность показателей по равнинным экологическим зонам по Кульбаку выше, чем по всей с/м. Незначительна разница показателей по ПЭЗ. Но в горах РД заболеваемость физиологической стертостью в пределах эмали, генерализованным гингивитом и пародонтитом выше по сравнению с показателями в горах КБР, особенно по генерализованному пародонтиту.

Важным является заключение о возможности экстраполировать данные о взятых показателях в с/м КБР с учетом выявленной близости по РЭЗ и ПЭЗ. Заболеваемость гингивитом легкой степени не имеет значимых различий по ЭЗ с/м республик. Гингивит средней степени тяжести на территории всех трех ЭЗ отмечается чаще в РД. Заболеваемость генерализованным пародонтитом характеризуется информативностью по Кульбаку – 0,061, что говорит о малой разнице показателей состояния зубочелюстной системы. В с/м обеих республик заболеваемость гингивитом и пародонтитом, высокая, а это свидетельствует о малой эффективности стоматологической помощи и низком ее качестве. Раз сумма заболеваемости по 10 клиническим признакам состояния зубочелюстной системы на территории равнины, предгорья и гор с/м РД и КБР не имеют явных различий, оценку стоматологического здоровья с/м сочли оценивали на уровне ЭЗ и административных районов с/м РД. ИП заболеваемости слизистой полости рта ЭЗ по оси восток – запад статистически значимо больше на территории ГЭЗ, превышая в 3,0 раза среднегодовой ИП по РЭЗ и в 1,8 раза показатель по ПЭЗ. По оси север – юг разница среднегодовых ИП по югу и северу не имеют статистически значимой разницы, а на территории юга ПЭЗ среднегодовой ИП значимо превышает показатель по северу этой же ЭЗ. На территории юга ГЭЗ ИП

* Дагестанская ГМА, Махачкала

же ЭЗ. На территории юга ГЭЗ ИП выше по сравнению с севером той же ЭЗ, но незначимо. По ГЭЗ среднегодовой ИП превышает показатель заболеваемости по всей с/м в 1,6 раза. Среднегодовые темпы прироста заболеваемости слизистой полости рта колебались от -10,8% по северу РЭЗ до 18,6% – по югу ПЭЗ. Риск прироста по ЭЗ по отношению ко всей с/м (табл. 2), был максимальным на севере и юге ГЭЗ (p<0,001). Минимальный ОР – по РЭЗ. Размах колебаний ИП заболеваемости слизистой полости рта по ЭЗ с/м статистически значим.

ИП заболеваемости заболеваний слизистой полости рта у взрослого населения административных сельских районов: по РЭЗ – 11, ПЭЗ – 8 и ГЭЗ – 22 сельских района. Среднегодовые ИП заболеваемости слизистой полости рта существенно колеблется по районам РЭЗ. Из 11-ти районов по 6 ИП превышает средний показатель по РЭЗ, а по двум (Тарумовскому и Кумторкалинскому) и ИП по всей с/м. Максимальный ИП по Тарумовскому району в 9,3 раза превышает минимальный по Бабаюртовскому району. Из 11-ти районов 9 – благополучнее по заболеваниям слизистой по сравнению со всей с/м и 5-ти по сравнению с РЭЗ. На рис. 2 приведены ранжированные по среднегодовому ИП сельские районы ПЭЗ. Из 8-ми сельских районов 3 неблагополучнее по сравнению со всей с/м и 4 – по сравнению с ИП по ПЭЗ. Максимальный ИП по Тляратинскому району в 10,3 раза превышает минимальный по Акушинскому району, ИП по которому превышает на 7,8% ИП по всей РЭЗ. По всем районам с/м максимальный среднегодовой ИП отмечен в горах в Тляратинском районе и в 32,2 раза превышает минимальный по Бабаюртовскому району. Различия среднегодовых ИП по сельским районам, особенно ГЭЗ, часто статистически значимы.

Среднегодовай темп прироста по сельским районам РЭЗ колеблется от -23,1% до 19,0%. Из 11 районов по 9 – отрицательный СТП, а по всей РЭЗ составил 5,2%. На территории ПЭЗ только по 3 районам (Хивскому, Кайтагскому, Казбековскому) отрицательный СТП, который был соответственно: 38,3; 21,4 и 1,7%. По районам ГЭЗ СТП колеблется от отрицательного (-14,3%) по Агульскому району положительного 55,5% – по Хунзахскому району. По всей ГЭЗ СТП 6,0%. Наиболее неблагоприятный СТП отмечен по ПЭЗ, а благоприятный, отрицательный – по РЭЗ. ОР максимальный на территории РЭЗ (1,71; p<0,001) отмечен по Тарумовскому району, статистически значимый ОР >1отмечен также по Кумторкалинскому (1,36; p=0,012) и Магарамкентскому (1,34; p=0,016) районам. По 8 районам равнины ОР был статистически значимо меньше по сравнению с уровнем по всей с/м. ОР по всей РЭЗ, составляя 39,0% от уровня по всей с/м.

По Хивскому району относительный риск составил 1,19 (p=0,234). По всей ПЭЗ ОР составил 84,0% от уровня по всей с/м республики. На территории ГЭЗ по 17-ти сельским районам из 22 ОР превышал единицу. Из них по 12-ти статистически значимо. Наиболее неблагополучные по ОР районы ГЭЗ. По этим районам риск заболеваемости слизистой полости рта у взрослого населения в >2 раза превышал уровень по всей с/м. Превышение ОР по остальным 6-ти районам колебалось от 1,05 – по Кумторкалинскому до 1,86 – по Левашинскому районам. В отличие от РЭЗ и ПЭЗ ОР по всей ГЭЗ в 2,51 (p<0,001) раза превышал аналогичный показатель по всей с/м, в 6,4 раза – ОР по РЭЗ и в 3,0 раза превышал показатель относительного риска по ПЭЗ.

Приведенные данные позволяют заключить: ИП заболеваемости слизистой полости рта у взрослого населения, СТП и ОР заболеть статистически значимо неблагополучнее на территории ГЭЗ. Размах колебаний показателей по районам ЭЗ и, особенно, по всем сельским районам так велик, будто данные характеризуют элементы эпидпроцесса заболеваний слизистой полости рта взрослого населения в с/м разных стран, а не одного субъекта. Среднегодовые показатели заболеваемости пародонта по экологическим зонам с/м характеризуются так же, как и заболеваемости слизистой полости рта, широким размахом колебаний. Максимальный ИП отмечен на территории центра РЭЗ (996,1; ДИ 934-1059,7) и минимальный (321,4; ДИ 295-348,3) – на территории севера РЭЗ, различие статистически значимо. Среднегодовой ИП по всей с/м составил – 633,4 (ДИ 617,5-649,4). ИП, превышающие аналогичный показатель по всей с/м, отмечены по 5 экологическим зонам. Из всех ЭЗ среднегодовые ИП статистически значимо больше по сравнению со всей с/м по всей центральной, всей ГЭЗ и предгорью южной ЭЗ. СТП положительный по всей РЭЗ (2,6%), ПЭЗ (23,6%), равнине центра (8,3%), на севере ПЭЗ (5,1), на юге ПЭЗ (35,8%), по всей с/м 4,7%. ОР колеблется от 0,73 (p<0,001) по северу ПЭЗ до 1,68 (p<0,001). По всей ГЭЗ ОР составил 1,22 (p<0,001), по северу ГЭЗ – 1,25 (p<0,001), на юге ПЭЗ – 1,22 (p<0,001). На юге ГЭЗ риск заболеваемости пародонта у взрослого населения на уровне всей с/м.

По сельским районам РЭЗ максимальный среднегодовой ИП по Карабудахкентскому району (ИП – 1862,2; ДИ 1729,3-2000,0) в 2,9 раза превышает минимальный ИП (63,8; ДИ 36,8-98,1) по Бабаюртовскому району. Как и для заболеваний слизистой полости рта среднегодовые ИП увеличиваются с ростом высоты над уровнем моря. Размах колебаний среднегодовых ИП заболеваемости ПЭЗ и ГЭЗ соответственно в 5,6 и 7,4 раза.

Таблица 3

Влияние обеспеченности врачами-стоматологами

Обеспеченность стоматологами (на 10 000 чел.)	Показатели	Заболеваемость Слизистойполости рта	Заболеваемость пародонта
до 2,0 n = 13 районов	медиана ИП	435,1	633,8
	25– 75-й процентиль	240,4 – 733,1	334,3 – 802,9
2,0-2,9 n = 19 районов	медиана ИП	302,3	586,3
	25– 75-й процентиль	230,3 – 570,2	394,2 – 802,2
3,0 и более n = 9 районов	медиана ИП	563,8	655,4
	25 – 75-й процентиль	426,6 – 847,6	493,7 – 976,0

Пример I. **Суммарная ТН мин. удобрений (I) и ТН карбоминовых кислот и их производных (II)**

	I	II	Σ	Σ
Доля влияния в %	30,77	5,46	5,12	41,35
Корреляционное отношение	0,55	0,23	0,23	0,64
p	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

По критерию Крускала – Уоллиса различие между ИП заболеваемости слизистой полости рта (p=0,155) и пародонта (p=0,863) в трех группах с разной обеспеченностью врачами-стоматологами статистически незначимо. В 24 районах из 42 на 10 000 взрослого населения приходится >2,0 врачей-стоматологов, в 13-ти <2-х, в 4-х районах – 2,0. Влияние экологических особенностей с/м существенно влияет на заболеваемость слизистой полости рта и пародонта, однако влияние приоритетных антропогенных экологических факторов – ядохимикатов и минеральных удобрений (агрохимикатов), применяемых в сельскохозяйственном производстве – на распространенность этих патологий не изучалось сколько-нибудь систематически. Ниже приведены 2 примера оценки влияния интенсивности применения агрохимикатов в с/м РД на заболеваемость слизистой полости рта и пародонта у взрослого населения с/м РД.

Пример II. **Суммарная ТН азотных удобрений (I) и АИ ТН пестицидов серы и ее соединений (II)**

	I	II	Σ	Σ
Доля влияния в %	13,42	11,19	6,93	31,53
Корреляционное отношение	0,37	0,33	0,26	0,56
p	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

При раздельном воздействии суммарной ТН минеральных удобрений доля влияния на заболеваемость слизистой полости рта составила 30,77%, а корреляционное отношение – 0,55, т.е. средней связь силы (p<0,05). Для ТН карбоминовых кислот и их производных установлены корреляционная связь слабой силы и доля влияния в 5,6 раза меньше по сравнению с суммарной ТН минеральных удобрений. При сочетанном воздействии та же оценка влияния, как и при раздельном – слабая корреляционная связь. При суммарном воздействии установлено статистически значимое влияние на заболеваемость слизистой полости рта. Корреляционное отношение 0,67, связь средней силы.

Раздельное воздействие азотных удобрений оказывают статистически незначимое влияние на заболеваемость пародонта, но корреляционная связь между интенсивностью их применения и заболеваемостью пародонта средней силы. Ядохимикаты серы и ее соединения оказывают статистически значимое влияние При сочетанном воздействии обоих факторов корреляционная связь слабая. доля влияния 31,53%, а корреляционная связь средней силы (0,56), но статистически незначимая. Азотные удобрения, интенсивность их применения должны рассматриваться как источники образования нитратов, обладающих токсичностью и

вызывающих неблагоприятные биоэффекты. Влияние гетероциклических, неорганических металлсодержащих соединений и ряда др. ядохимикатов – реальный фактор риска заболеваемости слизистой полости рта и пародонта взрослого населения.

Выводы. Для показателей стоматологического здоровья населения с/м характерна общность в степени, позволяющей экстраполировать данные по с/м РД на с/м КБР; ИП заболеваемости а меняются по ЭЗ и административным районам по всей с/м и на территории одной и той же ЭЗ; установлены территории повышенного риска заболеваемости.

УДК 615.47

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.М. ЯЦУН*

Медико-социальной проблемой является распространенность дерматологических заболеваний. Рост числа хронических папулезных дерматозов: псориаз, экзема, атопический дерматит и др.,– в индустриально развитых регионах страны, частое формирование резистентных, инвалидизирующих форм заболевания, диктует необходимость поиска подходов к донозологической диагностике и терапии [3,4]. Для решения задач диагностики и прогнозирования ряда хронических системных заболеваний, включая дерматологические, надо использовать математический аппарат, соответствующий структуре данных [2]. Исследование причин хронических дерматозов показали, что ведущими факторами риска являются патология нервной системы, изменение эндокринных желез, психоэмоциональные нагрузки, наследственные факторы, общесистемные расстройства, развивающиеся на фоне снижения адаптационного потенциала. Для оценки адаптационного потенциала использован индекс функциональных напряжений по Р. Баевскому [1]. Уровень нарушений определялся по энергетической реакции биологически активных точек (БАТ), связанных с общесистемными функциями; степень психоэмоционального напряжения определялась с помощью тестов Айзенка, Тейлора, Спилбергера – Ханина, по энергетической реакции БАТ, связанных с психоэмоциональной сферой.

На основе разведочного анализа по классам: «не заболеет» в течение времени T_0 дерматозом с именем l (класс ω_0) и «заболеет» (класс ω_l) – установлено, что эти классы имеют зону пересечения с нечетко выраженными границами при нечетком определении признакового пространства. При этом прогностические решающие правила строят по правилам нечеткой логики принятия решений, используя исходные признаки как носители функций принадлежностей к классу ω_l–$\mu_{\omega l}(x_i)$ с их агрегацией в правила расчета коэффициентов уверенности $KY_{\omega l}$ [4,7].

По [2], нами были получены частные решающие правила для прогнозирования классов ω_l (l=1 – псориаз, l=2 – экзема, l=3 – атопический дерматит) по группам подпространств информативных признаков. Первое подпространство признаков сформировано при использовании тестов: Айзенка (шкала интраверсии $ТА_н$); Тейлора (шкала личной тревожности – ТТ); Спилбергера – Ханина (шкала реактивной тревожности – ШРТ). По этой группе тестов получены функции принадлежностей к классу ω_l, $\mu_{\omega l}(t)$ и частное решающее правило для определения уверенности в отнесении обследуемых к этому классу.

$$KY^{T}_{\omega l} = \max\{\mu_{\omega l}(t)\},\ t = ТАи,\ ТТ,\ ШРТ$$

1-е подпространство признаков, по рекомендациям, разработанным на кафедре биомедицинской инженерии КГТУ, были включены БАТ, «связанные» с эмоциональной сферой R8, VB20 и P9 [3]. На базе разведочного анализа с привлечением экспертной группы построены функции принадлежностей к классу ω_1 с носителями по отклонению сопротивлений этих БАТ от номинальных значений δR_{R8}, δR_{VB20}, δR_{P9}.Уверенность в классе ω_l:

$$KY^{Б}_{\omega l} = \begin{cases} 0, \text{ если} \left[(\delta R_{R8}) И (\delta R_{VB20})\right] \le 10\% \\ \max\{\mu_{\omega l}(b)\}, \text{ если} \left[(\delta R_{R8}) И (\delta R_{VB20})\right] > 10\% \end{cases}$$

где b =δR_{R8}, δR_{VB20}, δR_{P9}. Общая уверенность в прогнозе псориаза по группе признаков 1-го подпространства:

$$KY^{1}_{\omega l} = \max\left\{KY^{T}_{\omega l}, KY^{Б}_{\omega l}\right\} \qquad (3)$$

Проведенными нами исследованиями было показано, что еще большей уверенности в искомом прогнозе можно достичь, анализируя электрические характеристики БАТ, имеющие связь с общесистемными заболеваниями и заболеваниями кожи (второе признаковое подпространство). По группе БАТ, связанных с заболеваниями кожи, получено частное решающее правило вида:

ЕСЛИ [(δR_{P7} И δR_{P9} И δR_{P11}) > 20%] ТО

$$\left\{KY_{\omega l}(q+1) = KY_{\omega l}(q) + \mu_{\omega l}(\delta R_{j+1})\left[1 - KY_{\omega l}(q)\right]\right\}$$

ИНАЧЕ $KY_{\omega l}$=0, где $j = \{P7, P9, P11, V40\}$,

а по группе точек, связанных с общесистемными заболеваниями – вида:

ЕСЛИ [(δR_{E23} И δR V60) > 20%] ТО

$$\left\{KY^{*}_{\omega l}(q+1) = KY^{*}_{\omega l}(q) + \mu^{*}_{\omega l}(\delta R_{j+1})\left[1 - KY^{*}_{\omega l}(q)\right]\right\}$$

ИНАЧЕ $KY^{*}_{\omega 1} = 0$.

В этом выражении верхний индекс * определяет факт того, что уверенность рассчитывается по БАТ связанным с заболеваниями; где j $= \{E23, E36, RP6, V40, V60, VB20\}$. Агрегирующее частное решающее правило по 2-му подпространству признаков:

$$KY^{2}_{\omega l} = \min\left\{KY_{\omega l}, KY^{*}_{\omega l}\right\}$$

3-е подпространство признаков строилось по факторам риска, характерным для псориаза, на основе вирусной, генетической и нейрогенных теорий, список информативных признаков:

x_1 – псориаз среди родственников первой степени родства; x_2 – выраженные вегето-сосудистые нарушения; x_3 – психические травмы в анамнезе; x_4 – в анамнезе наличие очагов локальной инфекции; x_5 – наличие очагов локальной инфекции; x_6 – расстройство терморегуляции; x_7 – дистрофические изменения в периферическом нервном аппарате кожи; x_8 – нарушение соотношения между процессами торможения-возбуждения; x_9 – повышение нервной возбудимости; x_{10} – на электроэнцефалограмме отклонение от нормы основных ритмов биоэлектрической активности; x_{11} – присутствие «элементарных телец» в соскобах; x_{12} – присутствие вирус нейтрализующих антител; x_{13} – высокий титр антител к вирусу Эпштейна – Бара; x_{14} – гипофункция тимуса; x_{15} – гипофункция паращитовидных желез; x_{16} –гипофункция половых желез; x_{17} – нарушение деятельности гипофизарно-надпочечниковой системы; x_{18} – снижение функциональной активности надпочечников и повышение выделения альдостерона; x_{19} – значительное угнетение глюкокортикоидной функции коры надпочечников; x_{20} – высокий уровень СТГ (соматотропный гормон роста); x_{21} – снижение абсолютного и относительного количества Т-клеток; x_{22} – иммунное повреждение микроциркуляторного русла кожи с отложением в стенках сосудов иммуноглобулинов A,M,G; x_{23} – нарушение липидного обмена; x_{24} –диспротеинэмия; x_{25} – снижение утилизации глюкозы; x_{26} – повышение уровня сиаловой кислоты в крови; x_{27} – повышение гиалуронидазной активности в сыворотке крови; x_{28} – накопление гистамина; x_{29} – спад уровня серотонина и брадикинина; x_{30} – рост уровня адреналина.

Для этой группы признаков по программам «Статистика-6» получено выражение дискриминантной функции, минимизирующей ошибку прогноза:

$$Y = x_1 + 2x_2 + 2{,}5x_3 + 0{,}4x_4 + 0{,}6x_5 + 0{,}5x_6 + 0{,}2x_7 + 0{,}1x_8 + 0{,}3x_9 + 0{,}1x_{10} + 0{,}3x_{11} + 0{,}4x_{12} + 0{,}3x_{13} + 0{,}1x_{14} + 0{,}1x_{15} + 0{,}2x_{16} + 0{,}1x_{17} + 0{,}3x_{18} + 0{,}2x_{19} + 0{,}1x_{20} + 0{,}3x_{21} + 0{,}2x_{22} + 0{,}2x_{23} + 0{,}2x_{24} + 0{,}1x_{25} + 0{,}1x_{26} + 0{,}1x_{27} + 0{,}2x_{28} + 0{,}3x_{29} + 0{,}2x_{30}.$$

Используя Y, как носитель функции принадлежностей к классу ω_l, получена формула расчета коэффициента уверенности по 3-му подпространству признаков:

$$KY_{\omega 1} = \mu_{\omega l}(Y) = \begin{cases} 0{,}82, \text{если} Y < 3 \\ -0{,}2054 + 1{,}435, \text{если} 3 \le Y < 7 \\ 0, \text{если} Y \ge 7 \end{cases}$$

Пользуясь общими рекомендациями по синтезу нечетких решающих правил [4], получено общее правило определения уверенности в том, что у обследуемого в течение ближайших 4-х лет будет один из исследуемых классов заболеваний ω_l

$$KY_{\omega 0} = KY^{1}_{\omega l} + KY^{2}_{\omega l} + KY^{3}_{\omega l} - KY^{1}_{\omega l} KY^{2}_{\omega l} - KY^{1}_{\omega l} KY^{3}_{\omega l} - KY^{2}_{\omega l} KY^{3}_{\omega l} + KY^{1}_{\omega l} KY^{2}_{\omega l} KY^{3}_{\omega l}$$

Общая уверенность в прогнозе ω_l по всем выбранным информативным признакам достигает величины 0,91, что с точки зрения экспертов пригодно для практического использования.

Литература

1.*Баевский Р.,Берсенева А.*Оценка адаптационных возможностей организма и риск заболеваний.– М. Медицина.– 1997.

2.*Демченко О.А., Кореневский Н.А.* // Сист. анализ и упр-е в биомед. системах.– 2006.– Т. 5, №2.– С. 213–216.

3.*Монахов К.Н.* // VIII Всерос. съезд дерматовенерологов.– М.. Медицина, 2001.– Ч. 1.– С.244–248.

4.*Мордовцев В.Н.* Псориаз.– М. Медицина,1992.

* Курский ГУ, 305000, г.Курск, ул.Радищева

Раздел V

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Уважаемые читатели!

Приглашаем Вас к участию в дискуссии на вышеуказанную тему. Толчком к дискуссии послужила переписка С.Л. Загускина и С.В. Москвина с участием редколлегии журнала «Вестник новых медицинских технологий». Господин Загускин обратился к главному редактору журнала с письмом:

26.04.08 **«Уважаемый Александр Агубечирович!**

Мы встречались с Вами в московском центре биохронотерапии у В.А. Борисова, где Вы любезно подарили мне выпускаемый Вами журнал и предложили прислать для публикации в нем статью. Я направил Вам в этот журнал 10 января 2008г. статью «Условия эффективности лазерной терапии». Сейчас я сомневаюсь, что эта статья будет напечатана в Вашем журнале. Хотелось бы получить от Вас ответ. Я узнал о срочной публикации в 1 номере Вашего журнала сразу трех статей С.В. Москвина, и что Вы согласились быть его консультантом. Как он смог войти в доверие к Вам, не понятно. Видимо, у Вас просто не было времени разобраться по существу, хотя бы прочитать его автореферат, «идеи» кальциевых волн в клетке, отражающих «оптимальное» время реакций органа и организма. Я лично имел возможность обсуждать с Петром Кузьмичом Анохиным свои результаты по исследованию кальция при лазерном воздействии. Представляю, какова была бы его реакция на «системный анализ» в понимании Москвина! Безграмотность Москвина в биологических вопросах (цитологии, физиологии, биохимии) очевидна любому специалисту. Он игнорирует факты тысяч биологических статей и элементарные вопросы вторичных внутриклеточных посредников, локализации аденилатциклазы, различия параметров в разных клетках буферных емкостей кальциевых депо, кальциевых токов, различия знака реакции от исходного состояния и другие общеизвестные факты, вошедшие в учебники цитологии, биохимии, физиологии. Это не удивительно, опытами, Москвин никогда не занимался, в биологии совершенно не компетентен. Но мало кто знает о плагиате и других способах получения «нужных» результатов для продажи изделий фирмы Москвина. Конечно, я не рассчитываю переубедить Вас и открыть Вам глаза одним этим письмом. Но у Вас есть еще время до защиты разобраться в «биологической» (!?) диссертации Москвина самому. Я не надеюсь, что мое мнение (которое я могу детально аргументировать в отзыве на автореферат Москвина) и др. специалистов изменит уже сейчас Ваше отношение к описанным Москвиным и фактическим (чего Вы не знаете) результатам. Думаю, что Вы успеете опубликовать еще 4 его статьи до защиты им диссертации по….. биологии (!?). Личный журнал Москвина, финансируемый им, лишь в самое последнее время стал ВАКовским. Но в нем учитываются статьи только для докторских диссертаций по физике.

Специалисты по лазерной технике и физике считают, что защищать по этим наукам Москвину нечего. Не может он защищаться и по медицине, так как не имеет медицинского образования и не мог сам проводить исследования. Все оплачивавшиеся им исследования и клинические испытания аппаратов, производящихся врачами, лишь подтверждали известные до этого истины и, что не удивительно в наше безденежье, подтверждали и «оптимальность» параметров лазерных изделий фирмы Москвина, удивительно угаданных им, а по сути взятых с потолка. Москвин привык все покупать и не сомневается, что если он оплатил мне по договору об использовании моих патентов и потом прервал договор, то все результаты и написанное мною является его собственностью и он может как угодно искажать факты в угоду недобросовестной рекламе товаров своей фирмы и обману покупателей и врачей.

Ко мне еще в начале года обратились несколько человек из числа руководителей лазерной ассоциации и ведущих специалистов по лазерной медицине с рекомендациями опубликовать объективные факты о «научной» деятельности С.В. Москвина. Прилагаю публикацию в журнале «Фотоника» №2 в сокращенном варианте и полную статью. Дело даже не в том, что еще один совершенно безграмотный в биологии (это легко показать и по написанному автореферату и книгам Москвина) коммерсант и издатель (бывший инженер) станет доктором биологических наук. Беда в том, что непонимание и искажение им биоуправления, обман врачей и покупателей его устаревших аппаратов, которые могут вредить больным, объективно тормозит развитие лазерной медицины в России, дискредитирует (рано или поздно это станет ясно всем) российскую науку. При коммерческих и издательских возможностях Москвина его «научная» деятельность уже наносит громадный ущерб лазерной медицине. Став доктором биологических наук, Москвин увеличит свои монопольные возможности, и противостоять его дезинформации честным врачам и другим фирмам изготовителям терапевтических лазеров будет труднее. Уверен, что в будущем это поймете и Вы. Я уже публиковал статью «Лазерная терапия – мифы и реальность, возможные пути развития» // ЛАЗЕРИНФОРМ. Информационный бюллетень лазерной ассоциации, вып.2 (161) январь1999,С.1-6. Но там я не касался фактов плагиата, научных фальсификаций в угоду коммерческим интересам этого владельца фирмы и издателя многочисленных брошюр и книг, дезинформирующих врачей. Если Вам станут известны мнения других биологов и не только биологов и защита Москвина по биологии будет снята в Вашем Совете, сообщите мне, пожалуйста. Не хочется тратить время на отзыв на автореферат Москвина, но как сказал мне один из руководителей лазерного сообщества России: «Страна должна знать своих героев!». Москвин и оплаченные им врачи не афишировали побочные эффекты и негативные результаты аппаратов его фирмы. Надеюсь, что Вы более внимательно отнесетесь к представленной «биологической» (?!) компиляции работ не будете ставить коммерческие интересы Москвина выше общих для нас научных интересов.

Буду благодарен Вам за ответ и сведения о судьбе моей статьи, направленной в Ваш журнал. Всего наилучшего!

Загускин Сергей Львович, автор 380 работ, 33 изобретений, доктор биологических наук, академик МАЭН, член Федерального экспертного Совета Государственной Думы России, член Проблемной комиссии по хронобиологии и хрономедицине РАМН, член Международной лазерной ассоциации, зав. лаб. биофизики и хронобиологии НИИ физики Южного Федерального университета, научный консультант московского центра «Биохронотерапии» награжден медалью «Изобретатель СССР» и серебряной медалью РАЕН им. акад. И.П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения», дипломом и премией Association Jacques Benveniste pour la Recherche. Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, а/я 3408.тел.(863)-2227765,моб. 8-9185144967, E-mail: zag@ip.rsu.ru».

На это письмо были даны мной ответы:

28.04.08 **«Г-н Загускин!**

Ваша статья, полученная 14.01.2008 г., будет опубликована в № 2 нашего журнала. Остальные вопросы, поставленные в Вашем письме, придется обсуждать вплоть до руководства Вашего института и в Госдуме. Писание кляуз – постыдно для ученого. Значит, ему нечем больше заниматься.

А.А. Хадарцев».

07.05.08 **«Господин Загускин!**

Ваш интерес к персоне С.В. Москвина – понятен. Видимо где-то ваши с ним финансовые отношения дали трещину, отсюда и такой пафос в обвинении всех и вся.

Диссертационный совет Д 212.271.06 – приветствует научные дискуссии до и во время защиты диссертации. Ваше письмо (вызывающее чисто врачебное удивление своим модджахедским, непримиримым тоном и неадекватностью) будет опубликовано в доступных журналах, как и ответное письмо С.В. Москвина, с соответствующими комментариями. А может, только этого Вы и добиваетесь, чтобы обратить на себя внимание?

Для объективного понимания Ваших претензий, просим Вас, господин Загускин, ответить на вопросы, которые в Вашем письме не освещены (вероятно, умышленно!).

1. Какие «специалисты по лазерной технике и физике» считают, что «защищать Москвину нечего» (цитата из Вашего письма). Фамилии, телефоны и их адреса, чтобы удостовериться в действительности этих сведений. Это связано с тем, что президент ЛАС профессор Ковш И.Б. письменно подтвердил, что статью во второй том сборника «Как это было…» он никому не заказывал (вопреки Вашим утверждениям).
2. Откуда Вами почерпнуты сведения, что у С.В. Москвина есть «личный журнал финансируемый им?». Редакция этот факт отрицает.
3. Кто эти «несколько человек из числа руководителей лазерной ассоциации», якобы давшие Вам рекомендации опубликовать статью про Москвина? Кстати, почему именно Вам даны рекомендации? Они сами писать не умеют? Или не хотят опускаться до базарной перебранки?
4. Считаете ли Вы, что Минздравсоцразвития РФ также причастен к «обману врачей и покупателей устаревших аппаратов», поскольку вся лазерная аппаратура имеет сертификаты и лицензии МЗ СР? Кстати, главный физиотерапевт России дал исчерпывающий положительный отзыв на работу С.В. Москвина. Что, он тоже ничего не понимает в науке? Воистину – позагускински: все шагают не в ногу, один он, как известный поручик, шагает в ногу!
5. Откуда у Вас сведения о работах «оплаченных врачей»? Если это домысел – это дело подсудное. Если факты – откуда они к Вам пришли? Вы физик, биолог или член сыскного агентства?
6. Напишите, пожалуйста для удовлетворения лично моего любопытства, если можете, что реально, кроме 380 написанных работ, Вы сделали для науки? Что реализовано? Кто это оценил?

Пожалуйста, напишите отзыв на автореферат С.В. Москвина. От имени диссовета приглашаю Вас на его защиту для участия в дискуссии (но не для перебранки), поскольку стенографически все будет зафиксировано. Ваши письма ко мне и Купееву В.Г. будут обязательно оглашены публично, члены Совета заранее ознакомятся с ними.

А я оставляю за собой право удостовериться в НИИ физики Южного Федерального университета о Вашей загруженности по работе, дающей Вам столь широкий временной простор для собирания компромата и писания писем, в которых недвусмысленно попирается честь и совесть других ученых.

А.А. Хадарцев»

Полностью статью С.Л. Загускина можно прочесть в журнале «Фотоника». Получен ответ С.В. Москвина на эту статью:

30.04.08 **Ответ Москвина С.В.**
на статью Загускина в «Фотонике» №2, 2008 г.

За 35 лет развития лазерной терапии (уж не говорим о хирургии), только в России защищено более 20 тыс. диссертаций и каждый день не менее 30 тыс. аппаратов лазерной терапии работают на излечение десятков тысяч пациентов. Метод официально разрешен Минздравом, чего никогда не было бы, если бы результаты были «не воспроизводимы». Эффективность метода и воспроизводимость результатов лечения давно ни у кого не вызывают сомнений, кроме г-на Загускина. Объяснение этого «сомнения» очень простое и представлено в последней фразе его статьи – зависть к успехам других и желание коммерсанта Загускина продать свои разработки, которые никому не нужны.

Никаких исследований им проведено не было, и, разумеется, якобы обнаруженные эффекты (отсутствие привыкания, расширение терапевтического диапазона и пр.) этот рекламный трюк, не более того. Достаточно лишь прочитать указанные в списке работы, чтобы признать этот факт.

Есть тысячи исследований, показывающих, что концентрация ионов кальция в любой живой клетки находится на минимальном уровне и растет при внешнем воздействии (в том числе и под влиянием лазерного излучения), инициируя кальцийзависимые процессы. Это не предположения, а доказанный и признанный всеми научный факт, который абсолютно голословно отрицается. Этот факт мешает Загускину продвигать собственные разработки подтасовыванием научных истин.

Сам автор статьи признается, что его положения – гипотезы. Зачем навязывать другим гипотезу, тем более не доказанную? Для обоснования собственной, отличной от других, конструкции аппаратов и их продажи, для зарабатывания денег, в итоге. Об этом совершенно открыто говорится в выводах его статьи. Научная истина коммерсанта Загускина не волнует. Само предположение о роли коллоидного состояния протоплазмы живой клетки в физиологии клетки (термин «золь-гель переходы» в интерпретации Загускина), заимствованы им у Л. Гейльбруна (1957). Только г-ном Загускиным умалчивается об одном существенном факте, – практически все выводы, сделанные Л. Гейльбруном, впоследствии были полностью опровергнуты.

Никогда ни мной лично, ни фирмой «Техника», договора с Загускиным С.Л. на использование его патентов не заключалось. В этот период времени с ним был заключен договор фирмой «Техника» на привлечение его в качестве торгового агента по продаже аппаратов лазерной терапии производства указанной выше фирмы. Действительно, ряд лет С.Л. Загускин хорошо продавал аппараты, читал лекции и писал рекламные статьи (за отдельную плату). За свою работу по продаже аппаратов получал очень хорошее вознаграждение, пока не начал применять методы недобросовестной рекламы, нанося фирме и лазерной терапии в целом, непоправимый ущерб. Договор был расторгнут, т.к. действия г-на Загускина в погоне за прибылью любой ценой стали переходить за пределы норм общечеловеческой морали.

Действительно, ряд авторов, в т.ч. и я, получили патент (Пат. 2117506 RU, МКИ A 61 N 5/06. Лазерное терапевтическое устройство / С.В. Москвин, М.Н. Титов, М.М. Ручкин, Ю.Б. Глазков. – № 97117009/14; Заявлено 22.10.97; Опубл. 20.08.98, Бюл. № 23, Приоритет 22.10.97.), который лег в основу аппарата «Мустанг-БИО» и блока «БИО» впоследствии. Содержание патента ничего общего с работами г-на Загускина не имеет, о чем он сам в своей статье пишет. Если у него есть претензии к работе Роспатента, то пусть этому ведомству претензии и предъявляет.

Прилагаю к своему ответу номер журнала «Лазерная медицина», из которого становится понятно, что я никакого отношения к журналу не имею, и рекламу там не размещаю. Рекламирует свою аппаратуру, в том числе и блок БИО, в журнале – фирма «Техника». К этой фирме у г-на Загускина очевидно должны быть претензии, но он их почему-то не предъявляет. Обращаю также внимание всех, кто читает эту статью, что я уже 4-й год, как не сотрудник фирмы «Техника» и не учредитель. Узнать о моем отношении к журналу, и могу ли я блокировать там неугодные статьи, можно по телефонам редакции журнала – (499) 249-3652. Там будут смеяться над такой постановкой вопроса.

Аппарат «Мустанг-2000» не стал называться «Матрикс», а фирма «Техника» не стала фирмой «Матрикс». Фирма «Техника» продолжает существовать, так же производит блок БИО, что легко проверить, зайдя на их сайт. И почему к ним нет претензий? Титов М.Н. давно не занимается лазерной медициной, что также хорошо всем известно. Наши исследования никакого отношения к работам Загускина не имеют по одной простой причине, – мы, равно как и другие независимые исследователи, показали увеличение концентрации ионов кальция в цитозоле под действием НИЛИ, тогда как в работах Загускина все время речь идет об уменьшении этой концентрации (см. также его статью, на которую дается данный ответ). О роли кальция во внутриклеточных процессах мы говорим лишь как об известном факте со ссылками на соответствующую литературу. Ни за какое собственное достижение это не выдается. Сделано это именно для того чтобы у некоторых авантюристов от науки не возник соблазн както иначе трактовать известные, но кем-то забытые вещи.

Я не бывший инженер, а настоящий – кандидат технических наук, много лет работающий в области биологических эффектов лазерного излучения. И не коммерсант, не издатель, а ведущий научный сотрудник ведущего учреждения России в

области лазерной медицины – ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины Росздрава». Никакого «выхватывания» нет, и не было, поскольку выхватывать просто нечего! Все свои исследования мы провели сами. И именно понимание нами физиологических закономерностей позволило разработать эффективную аппаратуру (аппараты Мустанг, МИЛТА и Матрикс) и методики лечения, которые успешно применяют тысячи и тысячи врачей! Именно этот факт так раздражает г-на Загускина!

Про монополизм, конечно, приятно слышать, только аппараты «Матрикс» по объемам продаж значительно уступают аппаратам РИКТА, МИЛТА, Мустанг и другим. Последняя фраза критикуемой статьи открывает истинную причину ее появления – желание коммерсанта Загускина навязать свои аппараты и заработать на этом, только никому это не нужно. Поэтому у него сформировалась устойчивая идея (я бы даже сказал, мания) – во всем виноват Москвин С.В.

Вывод

Любой непредвзятый читатель, ознакомившись со статьей Загускина и моим ответом на нее, согласится, что проблемы лазерной медицины не сводятся к наличию наших исследований и методик лечения, сделанных на их основе, а также к отсутствию на рынке аппаратов лазерной терапии с «оригинальным алгоритмом хронодиагностики».

С уважением Москвин С.В.
Тел.: 8-916-987-9095 (моб.), Эл. почта: moskvin@online.ru»

На это письмо был получен ответ С.Л. Загускина:

08.05.08 **«Г-н Хадарцев!**

Ваши угрозы меня не пугают. На все Ваши вопросы готов ответить в ВАКе и привести новые научные аргументы, в отличие от Ваших. Имена других ученых Вы в свое время узнаете. А как получают нужные отзывы, Вам известно. Привожу цитату одного из многих ученых, кто, как и я, знает Москвина на самом деле (в отличие от Вас).

«А по поводу отзыва – отличный отзыв! Может только чуть-чуть растянут, но зато аргументирован аж на все 150%, профессионально и досконально. Я бы, конечно, так не написал. Если он попадет в ВАК (вы послали туда копию?), мне кажется, у соискателя шансов практически не будет. С ВАК «договорится» ему куда сложнее, чем заморочить голову Хадарцеву (он, кстати, и председатель Совета в Туле). Но, мне кажется, сам председатель ВАКа (акад. РАН Кирпичников Михаил Петрович) - д.б.н. Ему бы почитать «труды» Москвина... Если, конечно, Хадарцев входит в эксперты ВАКа по биологии, то он сможет протащить своего соискателя, «запрятав» Ваш отзыв. Если нет, думаю, с Вашим отзывом эксперты обратят особое внимание на эту работу. Кстати, там есть еще одно нарушение – два консультанта по одной специальности. Сейчас это не допускается, только на стыке наук. Причем второй консультант, похоже, такой же «ученый», как и Хадарцев. Мне недавно попался в Интернете его 3-томник, где он пишет про глобальный вселенский разум, фундаментальный информационный код Вселенной, информационную теорию вирусов, волновую теорию горизонтального переноса генов, психобиофизику и прочую околонаучную чушь, выдавая все это за величайшие последние мировые научные открытия, естественно, за его авторством... Интересно было бы узнать, на каком счету такой Совет и такие его руководители в ВАКе?»

Другой ученый («Я давно так не смеялся…») А если серьезно, то я просто в шоке, как такие люди, как Москвин, имеющие техническое образование, претендуют на то, чтобы стать доктором биологических наук. Да еще и тема диссертации, на мой взгляд, ненаучная, т.к. невозможно поставить эксперименты, прямо подтверждающие или опровергающие гипотезу. Все выводы очень косвенные». Отзыв я направил ученому секретарю Вашего Совета в бумажном варианте и электронном. Надеюсь, что он будет зачитан на защите полностью».

Последовало наше официальное обращение:

28.04.08

«Директору ФГУ «ГНЦ лазерной медицины Росздрава»,
профессору **Гейницу А.В.**

Уважаемый Александр Владимирович!

Прошу прокомментировать письменное обращение г-на Загускина С.Л., т.к. его письменный отзыв будет направлен в наш диссертационный совет Д 212.271.06 при ГОУ ВПО «Тульский государственный университет», на заседании которого должна состояться защита диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук Москвиным С.В. Ваш ответ будет представлен на заседании диссертационного совета.

С уважением, председатель диссертационного совета
Д 212.271.06, д.мед.н., профессор А.А. Хадарцев».

Получен ответ:

«Председателю диссертационного совета
Д 212.271.06 при ГОУ ВПО
«Тульский государственный университет»
д.м.н., проф. **Хадарцеву А.А.**
300600, г. Тула, пр. Ленина, д. 92

На исх. 054-1627 от 28.04.2008

Уважаемый Александр Агубечирович!

На Вашу просьбу прокомментировать письмо г-на Загускина С.Л. и его статью, которые были направлены Вам, считаю необходимым сообщить следующее.

1.Представленная к защите работа выполнена в нашем институте в сотрудничестве с ведущими учреждениями страны в области лазерной медицины: НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, Самарским ГМУ, кафедрой восстановительной медицины ИПК ФУ МЕДБИОЭКСТРЕМ, и ряда других организаций при непосредственном участии Москвина С.В.

2.Данные нашего центра, анализ первичных материалов исследования, подтверждают выводы Москвина С.В. о том, что под действием лазерного излучения происходит рост концентрации ионов кальция в цитоплазме, что является одним из действующих факторов лазериндуцированных процессов. Эти выводы опубликованы в монографии П.И. Толстых с соавт. (2002) и успешно используются в клинической практике для лечения гнойных ран.

3.Утверждения г-на Загускина С.Л., что результаты исследований «куплены у врачей или прямой плагиат», не имеют под собой никаких оснований. Более того, носят оскорбительный и провокационный характер.

4.Заявление г-на Загускина С.Л., что журнал «Лазерная медицина» принадлежит лично Москвину С.В. и финансируется им, мягко говоря, не соответствуют действительности. Журнал издается и финансируется нашим центром, в нем представляется широкий спектр научных взглядов, в т.ч. опубликована статья: С.Л. Загускина и С.С. Загускиной Хронобиологические аспекты лазерной медицины // Лазерная медицина.– 2006.– Т.10.– С.9–13.

5.Утверждения г-на Загускина С.Л. о неэффективности лазерной терапии, невоспроизводимости результатов, наличии побочных эффектов и пр. вызывают, по меньшей мере, удивление. Лазерная терапия >30 лет успешно развивается именно благодаря уникальной эффективности и воспроизводимости результатов лечения, отсутствию специфических противопоказаний. Работы нашего центра, в т.ч. и в рамках исследований, проведенных Москвиным С.В., позволяют создавать новые, более эффективные методики лазерной терапии, которые рекомендуются нами, как ведущим учреждением, другим медицинским организациям и успешно применяются в разных областях медицины.

С уважением,
директор ФГУ «ГНЦ лазерной медицины Росздрава»,
профессор **А.В. Гейниц**».

Уважаемые читатели! Не хотелось тратить страницы журнала на эту переписку. Но гласность в среде ученых – это путь к истине. Только путь должен быть адекватным цели.

Бороться между собой должны научные идеи и гипотезы на основе аргументов, а не личности, которые, к сожалению, из-за субъективизма способны неадекватно воспринимать факты.

Главный редактор **А.А. Хадарцев**

Раздел VI

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК 57.04. 576. 615

О ПРОТЕКТОРНОМ ДЕЙСТВИИ ЦЕОЛИТОВ НА СИСТЕМУ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

К.С. ГОЛОХВАСТ[*], А.М.ПАНИЧЕВ[**]

В последнее время природные минералы находят все более широкое применение в медицинской практике. Наиболее перспективными минералами для медицины пока считаются цеолиты, а также некоторые представители из группы глинистых, во всяком случае, именно этим минералам посвящено наибольшее количество оригинальных исследований [10, 7, 6, 2]. Все эти исследования велись с использованием энтерального способа введения минералов внутрь организма.

Учитывая уже выявленные положительные биологические эффекты, связанные с применением цеолитов (дезинтоксикация, биокатализ, поставка в организм различных биофильных химических элементов и др.), мы предположили, что вдыхание тонко измельченных цеолитов в определенных ситуациях может иметь положительный для организма эффект. В качестве подтверждения этих мыслей ниже приводятся результаты эксперимента, который был выполнен в период с 2003 по 2006 г.

Материалы и методы. Для оценки биоэффекта, связанного с вдыханием минеральной пыли, мы использовали тонко измельченные цеолиты двух месторождений, Вангинского (клиноптилолитовый туф) и Куликовского (клиноптилолит-морденитовый туф). Цеолиты измельчались в УЗ-дезинтеграторе УЗДН-А (СССР) до фракции <1 микрона. Исследования проводились на белых беспородных крысах (в опыт было взято 120 крыс).

Экспериментальным воздействием выступало общее охлаждение животных в климатической камере «ILKA» (Feutron, ГДР) при температуре -15^0С. Охлаждение проводилось в течение 15 суток по 3 часа в день. Часть животных до охлаждения подвергалась ингаляционному введению в легкие цеолитов с помощью ультразвукового ингалятора УРСА-0,25П (Россия). Распыление цеолита производилось в закрытой камере в течение 15 мин. Литоингаляция цеолитами применена как попытка компенсировать повреждающее действие холода, ведь, как известно, при охлаждении, в частности, происходит усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушение координации компонентов антиоксидантной системы (АОС). Кроме этого, при охлаждении происходит угнетение практически всех клеток организма и обусловлено снижением в них активности окислительно–восстановительных и повышением активности гидролитических ферментов, развитием тканевой гипоксии, снижением энергетических ресурсов (АТФ), нарушением регуляторных внутриклеточных механизмов (дефицит цАМФ и цГМФ) [1, 4].

Все животные были разделены на 6 групп по 20 особей: «Контроль» – интактные животные; «Холод» – охлаждаемые животные; «В» – животные, которым ингаляционно вводились цеолиты Вангинского месторождения; «В+холод» – охлаждаемые животные, которым ингаляционно вводились цеолиты Вангинского месторождения, «К» – животные, которым ингаляционно вводились цеолиты Куликовского месторождения; «К+холод» – охлаждаемые животные, которым ингаляционно вводились цеолиты Куликовского месторождения. После воздействий проводился бронхоальвеолярный смыв и изготовление мазков. В эксперименте исследовали наиболее массово представленные клетки бронхоальвеолярного смыва – макрофаги и лимфоциты. На препаратах идентифицировали клетки и в каждой группе производили подсчет содержания жизнеспособных клеток, количества клеток в 1 мл, относительного числа макрофагов и лимфоцитов. Также мы провели исследование продуктов ПОЛ и компонентов естественной АОС.

Статистическая обработка результатов заключалась в получении средних значений и доверительных интервалов к ним при уровне значимости p=0,05. После опыта из гомогената легких и плазмы крови экстрагировали липиды по методу Блайя – Дайера для определения продуктов ПОЛ (гидроперекиси – ГП, малоновый диальдегид – МДА и диеновые конъюгаты – ДК), а также компонентов АОС (витамин Е и церулоплазмин – ЦП) [5].

Результаты. Морфологические исследования клеток разных экспериментальных групп животных показали следующую картину. Количество жизнеспособных клеток в группе «Контроль» составило 88,2±4,3% от общего количества клеток. При воздействии холода наблюдалось снижение количества жизнеспособных клеток до 61±3,7%, что объясняется повреждающим действием холода, неоднократно описанным в литературе [3, 8]. При этом число клеток в 1 мл возрастало с $1,5x10^5$ в группе «Контроль» до $5,8\times10^5$ в группе «Холод» (рис. 2). Такое увеличение абсолютного числа клеток в легких происходит в результате холодовой пролиферации и отмечалось другими авторами [8, 9]. Ингаляторное введение цеолитов животным не оказало статистически значимого влияния на жизнеспособность клеток и на их число, хотя при воздействии холода добавление в ингаляционную среду цеолита носит защитный характер, – доля жизнеспособных клеток в группе «В+холод» и «К+ холод» составило 77±3,9% и 75,5±3,6% (рис.1), а абсолютное – $1,8\pm0,12\times10^5$ и $1,7\pm0,12\times10^5$ соответственно (рис. 2). Это может говорить о наличии у цеолита компенсаторного эффекта при воздействии холодом.

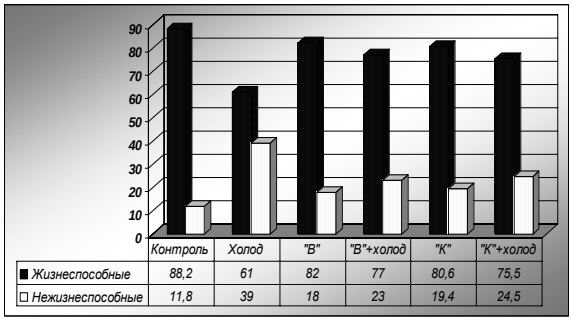


Рис.1 Относительное содержание жизнеспособных и нежизнеспособных клеток в разных группах животных

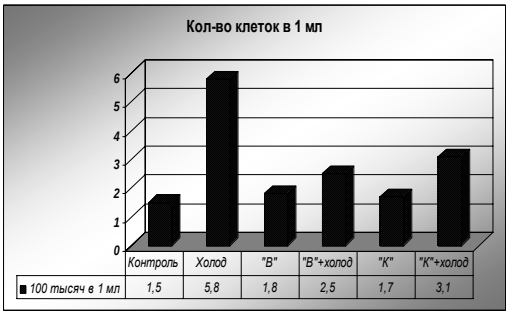


Рис.2 Количество клеток в разных группах животных в 1 мл, 100 тысяч

Нормальное соотношение макрофагов и лимфоцитов в группе «Контроль» составляет 70±3,4% и 30±1,7% соответственно. Под действием холода доля макрофагов падает до 23±1,6%, а относительное содержание лимфоцитов возрастает до 65±3,2% (рис. 3). Такая инверсия может объясняться тем, что кроме классических защитных функций, макрофаги также выделяют факторы, ингибирующие функцию Т-лимфоцитов. Ранее было показано, что инвертирование количества макрофагов и лимфоцитов можно объяснить возрастанием пула лимфоцитов, а не гибелью

[*] Дальневосточный государственный технический университет
[**] Тихоокеанский институт географии ДВО РАН.г. Владивосток

макрофагов [8, 9]; соответственно, ингибирующая функция альвеолярных макрофагов падает за счет снижения их функциональной активности. При воздействии цеолитов Вангинского и Куликовского месторождений на интактных животных картина популяционного соотношения статистически не отличалась от распределения в контрольной группе. При ингаляторном введении цеолитов охлаждаемым животным количество макрофагов и лимфоцитов стремилось к нормальным значениям, тем самым частично нивелируя повреждающее действие холода (рис. 3).

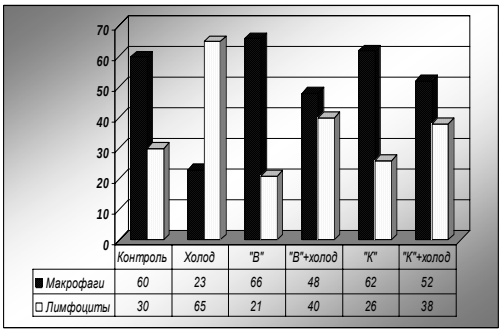


Рис.3 Сравнение относительного числа макрофагов и лимфоцитов в материале всех групп в % (недостающие %% приходятся на прочие клеточные элементы БАЛ: нейтрофилы, эпителий и др.)

Таблица 1

Биохимические показатели ПОЛ и компонентов АОС в ткани легких

Группы	ЦП, мг/100 г	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	ГП, нмоль/г	Витамин Е, мкг/г
Контроль	39±2,54	221,8±14,9	8,84±1,22	90,58±4,4	205,4±7,38
Холод	28,36±3 $p_{1,2}<0,05$	294,1±21,7 $p_{1,2}<0,05$	12,71±1,00 $p_{1,2}<0,05$	124,4±9,78 $p_{1,2}<0,02$	177,31±7,0 $p_{1,2}<0,05$
«В»	35,66±2 ($p_{1,3}>0,1$)	235,5±9,9 $p_{1,3}>0,1$	8,88±0,98 ($p_{1,3}>0,1$)	89,4±4,8 ($p_{1,3}>0,1$)	190,1±5,5 ($p_{1,3}>0,1$)
«В»+холод	34,78±1,1 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,1$)	247±10,8 $p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,1$	9,56±0,81 $p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,05$	116,6±11,7 ($p_{1,4}<0,05$ $p_{2,4}>0,1$)	197,9±4,8 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,05$)
«К»	37,48±2,8 $P_3<0,001$	237±14,5 $p_3<0,001$	7,5±0,67 $p_3<0,001$	88,6±4,17 $p_3<0,001$	192,6±6,25 $p_3<0,001$
«К»+холод	32,27±1 $p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,1$	261,6±13 $p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,1$	10,56±0,92 $p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,05$	110,6±10,9 $p_{1,4}<0,05$ $p_{2,4}>0,1$	189,4±4,2 $p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,05$

Таблица 2

Биохимические показатели ПОЛ и компонентов АОС в плазме крови во всех экспериментальных группах

Группы	ЦП, мг/100 г	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	ГП, нмоль/г	Витамин Е, мкг/г
Контроль	21,44±1,27 p<0,001	51,82±5,15 p<0,001	4,92±1,15 p<0,02	20,18±1,21 p<0,001	27,16±1,69 p<0,001
Холод	15,28±1,62 ($p_{1,2}<0,05$)	67,81±7,04 ($p_{1,2}<0,1$)	10,62±2,08 ($p_{1,2}<0,05$)	36,16±2,78 ($p_{1,2}<0,001$)	21,01±2,64 ($p_{1,2}<0,1$)
«В»	20,28±3,24 ($p_{1,3}>0,1$)	23,62±4,4 ($p_{1,3}<0,01$)	3,72±0,39 ($p_{1,3}<0,1$)	24,58±4,52 ($p_{1,3}>0,1$)	28,42±2,10 ($p_{1,3}>0,1$)
«В+холод»	18,70±0,74 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,1$)	46,25±4,71 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,05$)	7,34±0,60 ($p_{1,4}<0,02$ $p_{2,4}>0,1$)	31,34±4,81 ($p_{1,4}<0,1$ $p_{2,4}>0,1$)	24,46±2,81 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}>0,1$)
«К»	28,42±2,57 p<0,001	28,68±3,12 p<0,001	3,68±0,63 p<0,005	40,28±3,09 p<0,001	27,2±1,94 p<0,001
«К+холод»	19,25±1,43 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,1$)	59,85±5,63 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}<0,05$)	7,15±0,63 ($p_{1,4}<0,02$ $p_{2,4}>0,1$)	29,47±1,92 ($p_{1,4}<0,1$ $p_{2,4}>0,1$)	24,33±1,88 ($p_{1,4}>0,1$ $p_{2,4}>0,1$)

Как следует из табл. 1, 2 в группе «Холод», по сравнению с группой «Контроль» в ткани легких и в плазме крови было выявлено повышение содержания ДК, МДА, ГП, снижение концентрации ЦП и витамина Е. Это говорит о функциональном снижении активности АОС [5]. В группах, в которых охлаждаемые животные получали ингаляцию цеолитов, шла нормализация всех перечисленных показателей, что указывает на наличие антиоксидантного эффекта при примененном методе литоингаляции. Цеолиты при ингаляционном введении обладают криопротекторным действием на систему местного иммунитета дыхательных путей у крыс и антиоксидантным эффектом. Понимание конкретных механизмов этих процессов требует дальнейшего изучения.

Результаты данного исследования позволяют предположить, что литоингаляция с применением минералов, в том числе цеолитов, может применяться для коррекции некоторых состояний функционального перенапряжения, которые возникают, например, при общем охлаждении организма. Человек, как и животные, постоянно вдыхают с воздухом минеральные частицы, можно предположить, что случайное вдыхание ряда природных минералов в виде пыли может являться одним из звеньев в естественной системе поддержания иммунитета.

Литература

1. *Виткина Т.И.* Комплексная оценка воздействия факторов внешней среды на иммунобиологическую резистентность больных с респираторной патологией: Автореф. дис… д-ра биол. наук.– Иркутск, 2006.– 47 с.

2. *Гамидов М.Г.* // Вестник ДальГАУ, №2, 2007. - С 55-60.

3. *Герасин В.А. и др.* / Содержимое бронхов при хроническом бронхите.– Л., ВНИИ пульмонол. МЗ СССР, 1981.– С. 96.

4. *Калинина Е.П. и др.* // Бюлл. физиол. и патол. дыхания.– 2001.– Вып. 9.– С. 10–14.

5. *Кодинцев В.В.* Защитные свойства антиоксиданта эмоксипина при холодовом воздействии: Автореф. дис…канд. мед. наук. Владивосток, 2000.

6. *Павленко Ю.В.* Цеолиты – минералы XXI века / Энергия.– 2006.– № 11.– С. 60–64.

7. *Паничев А.М. и др.* // Тихоокеанский мед. ж.– 2003.– №4.– С. 21–24.

8. *Прокопенко А.В.* Системный анализ структурных проявлений компенсаторно-приспособительных реакций нижних дыхательных путей: Дис…к. м. н.– Благовещенск, 2000.– 238 с.

9. *Целуйко С.С., Прокопенко А.В.* Системный анализ компенсаторно-приспособительных реакций в легких.– Благовещенск, 2001.– 124 с.

10. *Mumpton F.A.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.– 1999.– Vol. 96, Issue 7.– P. 3463–3470.

УДК 616-002.73-615.281

ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЯ СОЛОДКИ ГОЛОЙ (*GLYCYRRHIZA GLABRA*) В ТЕРАПИИ ЛЕПРЫ

Г.Н.НАЗАРОВА, А.К.МАСЛОВ, Л.Т.СУХЕНКО, С.А.ЛУЖНОВА*

Поиск новых лекарственных средств из растительного сырья в последние годы привлекает исследователей рядом положительных свойств, которыми обладают фитопрепараты. Это – высокая эффективность при низкой токсичности, широкий спектр действия, комплексное гармонизирующее влияние на организм больного и относительная дешевизна по сравнению с синтетическими средствами [1]. На фармакологические свойства растений влияет комплекс экологических факторов, который связан с особенностями географического расположения региона (широта и долгота места, высота над уровнем моря, близость водных бассейнов и т.д.), а также количество осадков, солнечных и тепловых факторов во время вегетации. В растениях южных широт накапливается больше действующих веществ [2]. Уникальность Астраханского региона заключается в наличии большинства благоприятных факторов, способствующих накоплению дикорастущими растениями полного набора активных веществ, что является определяющим фактором в создании оригинальных биопрепаратов с высокой антибактериальной активностью.

Ранее нами показано, что экстракты из корня солодки голой обладают выраженным антибактериальным действием [3]

Цель исследования – изучение возможности лечения лепры биологически активными клеточными компонентами, содержащимися в корнях солодки голой.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 120 мышах обоего пола линии СВА, сопоставимых по массе и условиям содержания. Животных заражали интраплантарно (модель лепры по Shepard [4]) взвесью возбудителя лепры (*Mycobacterium leprae*), выделенных от больного лепрой лепроматозного типа и пассированных трехкратно на экспериментальных животных. Доза инфекта составила 10^4 микробных тел на мышь. Все мыши были разделены на 3 группы. Животные 1-й опытной группы получали экстракт из корня солодки голой (в дальнейшем – экстракт) в дозе 0,2 мл/кг. Контролем служили зараженные *M.leprae*

* НИИ по изучению лепры, 414057, Астрахань, пр-д Н.Островского, 3, тел/факс (8512) 331322, E-mail: niil@astmail.astranet.ru

мыши, получающие основной противолепрозный препарат – диаминодифенилсульфон (ДДС) и нелеченные мыши.

Лечение животные получали per os через 2 мес. после заражения. Буфер готовили по следующей прописи: к 1 литру дистиллированной воды добавляли в определенном соотношении соли кальция, калия, магния и натрия и доводили буферный раствор до 0,1М с pH – 7,4. Измельченное растительное сырье заливали в сосуды и буферным раствором (в соотношении 1:5), встряхивали и выдерживали в темном месте при комнатной температуре. Через 10 дней настойку сливали, отжимали остатки растений и отфильтровывали. Хранили в темном прохладном месте. Испытания препаратов вели по руководству ВОЗ [5].

Через 3, 5 и 7 мес. после начала лечения по 5–6 мышей каждой группы декапитировали для получения крови и воспалительного инфильтрата (лапы). *M.leprae* в лапах мышей подсчитывали по методу Shepard и McRae [6]. Активность миелопероксидазы (МП) нейтрофильных гранулоцитов (НГ) крови, уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарную формулу определяли унифицированными методами. Функцию печени оценивали по активности аланин- и аспартатаминотранфераз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови и гомогенате печени [7].

Результаты обрабатывали статистически по программе «Statgraphics» с применением t критерия Стьюдента.

Результаты. Изучение противобактериальной активности экстракта показали, что через 3 месяца у животных обнаружено подавление роста *M.leprae* в подушечках лап по отношению к контролю (в 15 раз), и отмечалось антимикробное действие статистически превышающее эффект терапии ДДС ($p<0,05$). Через 5-7 месяцев выявилась та же тенденция к превалированию антимикробного действия экстракта корня солодки голой по отношению к контролю (8,9:1 и 10:1 соответственно) и по отношению к лечению ДДС ($p<0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика размножения *M.leprae* и уровень МП в нейтрофилах периферической крови мышей при различных сроках лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения (мес)	Контроль (без лечения)	Лечение ДДС	Лечение экстрактом
Число микобактерий (10^6)	3	99,38±8,66	12,51±1,35**	6,58±1,15**
	5	110,2±11,45	16,22±3,34*	12,32±1,65*
	7	149,76±10,79	22,84±1,74**	14,96±1,7*
Уровень МП (у.ед.)	3	1,65±0,18	2,28±0,05*	2,49±0,24*
	5	1,60±0,03	2,23±0,05**	2,52±0,03**
	7	1,58±0,05	2,25±0,07**	2,3±0,07*

Примечание: *- $p<0,05$; ** - $p<0,01$ по сравнению с контролем

При цитохимическом изучении НГ крови активность МП была достаточно высока к 3-му месяцу терапии при лечении экстрактом и ДДС. В контроле активность МП была низкой. К 5 месяцам лечения активность МП НГ крови при лечении экстрактом и ДДС отличались мало. В контроле (мыши без лечения) выявлено значительное снижение активности МП (табл.1). В крови опытных животных, леченных экстрактом, отмечалось повышение уровня гемоглобина и количества эритроцитов по сравнению с лечением ДДС (табл. 2).

Таблица 2

Уровень гемоглобина и эритроцитов периферической крови мышей

Группы	Гб (г/л)	Эр. (10^{12}/л)	Гб (г/л)	Эр. (10^{12}/л)	Гб (г/л)	Эр. (10^{12}/л)
	5 месяцев лечения		8 месяцев лечения		11 месяцев лечения	
Лечение экстрактом	135±5,3	6,1±0,3	154±3,86	5,4±0,3	161±3,3	6,9±0,2
Лечение ДДС	122±9,01	5,5±0,8	127±3,2	5,1±0,1	137±11,6	5,5±0,8
Контроль (без лечения)	103±5,72	3,5±0,4	98,6±12,9	3,2±0,2	107±7,4	4,6±0,4

Число лейкоцитов после 5 мес. лечения экстрактом из корня солодки голой статистически достоверно снижалось по сравнению с контролем. После 7 мес. лечения число лейкоцитов после лечения оставалось на том же уровне. В группах леченных ДДС и без лечения число лейкоцитов увеличивалось. Уровень АЛТ и АСТ у мышей, леченных экстрактом, не претерпевал статистически достоверных изменений в сравнении с таковыми у интактных и контрольных особей, что говорит об отсутствии токсического влияния на печень мышей длительного применения биодобавки в виде экстракта корня солодки голой.

Экстракт из корня солодки голой при введении per os зараженным *M.leprae* особям в дозе 0,2 мл/кг ежесуточно на мышь способен оказывать эффективное антимикробное действие. Однако в результате повышения активности внутриклеточной МП, ее высокоактивные антибактериальные продукты могут оказывать и цитопатическое действие на мембраны клеток, что приводит к их неэффективному функционирования, либо разрушению [8]. С этим фактом связан спад активности МП.и снижение антибактериальной активности фагоцитов при длительном применении препарата. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения экстракта из корня солодки голой в лечении лепры с учетом дозы и длительности назначения препарата.

Литература

1.*ВиноградоваТ.А., Гажеев Б.Н.* Практическая фитотерапия.– М.;СПб.– 1988.

2.*Муравьева Д.А. и др.* Фармакогнозия.– 4-е изд.– М.: Медицина.– 2002.– 627 с.

3.*Назарова Г.Н. и др.* // Вестн. новых медиц. технологий.– 2007.– Т.14, № 4.– С. 44–45.

4.*Shepard C.C.* // J. Exp. Med.– 1960.– Vol. 112.– P. 445–454.

5.*Laboratory* techniques for leprosy.– Geneva, 1987.

6.*Shepard C.C., McRae D.* // Int. J. Leprosy.– 1968.– Vol. 36.– P. 78–82.

7.*Лабораторные* исследования в клинике / Под ред. В.В.Меньшикова.– М.; 1987.

8.*Бахов Н.И. и др.* // Лаб. дело.– 1988.– № 6.– С. 3–12.

УДК [616.37-002.2-092.4-08-033:611-018.5]:616-092.19

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ В КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРВИЧНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

И.А. РАДИОНОВ*

Первичный хронический панкреатит (ПХП) относят к числу заболеваний с наиболее тяжелой патологией органов гепатопанкреатодуоденальной области с многочисленными проблемами, с малоизученным и до конца неясным патогенезом и лечением [1, 2]. Нет однозначного представления об общих закономерностях развития повреждений при ПХП, как в самой поджелудочной железе (ПЖ), так и в функционально сопряженных с ней органах. Важным патогенетическим звеном в развитии и течении ПХП независимо от его этиологии является окислительный стресс (ОС) и возникающее в результате повреждение тканей. Выход в системный кровоток трипсина и других панкреатических ферментов приводит к активации системы комплемента. Благодаря комплементу происходит включение в патологический процесс нейтрофилов – основного поставщика активных форм кислорода (АФК) в организме. АФК способствуют дальнейшему разрушению панкреоцитов, запуская тем самым порочный круг панкреатита, а также оказывают разнообразные системные эффекты, поражая не только ПЖ, но и другие уязвимые органы. Роль нарушений в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) при остром и ПХП уже не вызывает сомнений, а усилия ученых направлены на совершенствование методов коррекции оксидативных процессов. Применение антиоксидантов снижает выраженность многих проявлений панкреатита, выраженность болевого синдрома, способствует уменьшению летальности и осложнений.

Цель работы – поиск путей коррекции антиоксидантной системы (АОС) как ключевого звена, способного компенсировать усиление процессов ПОЛ и предупредить развитие органной недостаточности при ПХП. Исследовано действие различных антиоксидантов на проявления ОС при экспериментальном ПХП. Предполагаемые корректоры антиоксидантного статуса использовали в терапии экспериментального ПХП в форме липосом (ЛП) что обеспечивает наиболее быструю и точную (полную) доставку препарата к поврежденным органам и тканям.

* Каф. госпитальной хирургии КемГМА Росздрава, г. Кемерово

Материал и методы. Опыты выполнены на 63 белых крысах-самцах линии Wistar весом 300-320 г в зимний период с использованием модифицированной модели дибутилтиндихлориндуцированного первичного ХП по G. Sparmann et al. (1997) и J. Merkord, et al. (1997) [3] в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10. 1983 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г. и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР и МЗ РСФСР (1977). 0,6% раствора дибутилтиндихлорида вводили в хвостовую вену из расчета 6 мг/кг, что вызывает в течение 28 дней токсический некроз билиопакреатического эпителия с формированием конгломератов и обструкцией протока, прямое повреждение панкреатических клеток, интеретициальный отек, активный воспалительный процесс и перидуктальный интерстициальный фиброз. Развитие ХП подтверждено биохимическими и морфологическими исследованиями.

Для коррекции нарушений в системе «ПОЛ – АОЗ» опытным животным с моделированным ПХП вводили антиоксиданты – эмоксипин (Э) и фридокс (Ф) в липосомальной форме. ЛП готовили методом экструзии через поликарбонатные фильтры на экструдере фирмы Lipex Biomembraes Inc. (Канада). Липидная фаза липосом состояла из яичного лецитина и холестерина в молярном отношении 7 : 5. Антиоксиданты вводили в липосомы в стадии мультиламелярных везикул через хвостовую вену в дозе 25 мг/кг массы, при этом доза Ф – 6 мг/кг, Э – 3 мг/кг. Делали 7 инъекций через каждые 48 часов. Через 24 часа после последней инъекции крыс забивали одномоментной декапитацией, использовали сыворотку, эритроциты, образцы печени и ПЖ.

Для оценки интенсивности оксидативных процессов проводили определение продуктов ПОЛ в плазме крови – диеновых коньюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Содержание ДК – промежуточных продуктов ПОЛ – определяли в гептановом слое липидного экстракта плазмы по величине оптической плотности при 232 нм. Непредельные жирные кислоты экстрагировали смесью гептан-изопропанол (1:1), результаты выражали в Е 232/мл [4]. Уровень МДА, одного из вторичных продуктов ПОЛ, определяли в плазме по продукту реакции с тиобарбитуровой кислотой в кислой среде в присутствии ионов Fe^{2+} [5], результаты выражали в мкмоль/л. Антиоксидантный потенциал оценивали по содержанию церулоплазмина (ЦП), интегрального показателя - суммарной АОА плазмы крови, а также активности ключевых ферментов АОЗ, локализованных в эритроцитах – каталазы (КАТ) и супероксидисмутазы (СОД). Определение ЦП, основного плазменного фермента, обладающего АОА, основано на его способности окислять пара-фенилендиамин. В результате реакции образуется сине-фиолетовый комплекс, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации ЦП. Содержание фермента выражали в мг/100 мл [6]. Суммарную АОА определяли по методу Al-Timini et al. в модификации М.В. Промыслова [7]. В качестве субстрата окисления использовали раствор арахидоновой кислоты; соотношение «субстрат окисления – плазма», t° и продолжительность реакции подбирали таким образом, чтобы АОА плазмы здоровых животных составляла 40-45% [8]. Активность КАТ в эритроцитах, оценивали по методу, основанному на фиксации комплекса H_2O_2 – молибдат при 410 нм [9]. Для гемолиза добавляли к эритроцитам дистиллированную воду (1:200), пробы оставляли на холоде в течение 1 часа. Величину активности фермента выражали в МЕ/ мл эритроцитов. Измерение активности СОД проводили при минимальном деструктивном воздействии на эритроциты способом генерации супероксид-анион-радикалов в системе NADH-фенозинметасульфат-нитросиний тетразолевый (НТС) [10] в модификации Г.Ю.Мальцева [11]. Гемолиз эритроцитов (1:100) вели с использованием 5 мМ трисHCL (рН 7,4). За условную единицу активности СОД принимали 50% торможения реакции восстановления НТС. Активность фермента выражали в условных единицах/мл эритроцитов. Все операции по приготовлению гомогенатов печени и поджелудочной железы (1/15 М фосфатный буфер, рН 7,4; разведение 1:10) проводили при температуре 0-4^{0}С. В гомогенатах определяли концентрацию продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (МДА, нмоль/г ткани) по методу и активность СОД, относительная ед/г ткани. Спектрофотометрические измерения проведены с использованием кинетического спектрофотометра Ultraspec. Plus UV/Vis (Pharmacia LKB). Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использование пакета программ STATISTICA. Определяли средние значение, ошибку среднего, для сравнения значений использовали t-критерий Стьюдента.

Таблица 1

Эффективность применения антиоксидантов при оксидативных нарушенияхвследствие экспериментального ПХП в крови животных

Группы животных	Сыворотка				Эритроциты	
	МДА, мкМ/л	ДК, Е232/мл	ЦП, мг/100мл	АОА, %	КАТ, мкМ/мин/мл	СОД, Ед./мл
Контроль (n-10)	6,1±0,3	3,7±0,1	28,7±1,9	41,9±2,1	13,5±0,4	1533±60,3
ХП (n-10)	33,5±1,2	4,8±0,2	32,9±1,4	16,8±0,8	18,5±1,5	856±32,6
ХП+Э+ЛП (n-11)	11±0,6**	4,7±0,1	37,5±1,7	34,3±1**	12,6±0,7*	1640±71,5**
ХП+Ф+ЛП (n-11)	17,9±1,3*	3,7±0,2*	26,2±0,9*	25,4±2,4*	14,0±1,1*	1157±60,3*
ХП+Э+Ф+ЛП (n-12)	27,9±2,3	5,1±0,3	43,7±2,9*	26,1±1,7*	25,7±1,8**	1079±45,3*
ХП+ЛП (n-9)	15±0,8**	4,1±0,2	35,2±1,4	35±1,4**	16,1±1,0	913,7±20,6

Примечание: достоверность различий показателей между особями с ПХП и группами с антиоксидантной терапией выявлялась при * p<0,05; ** p<0,01

Результаты. В табл. 1–2 – результаты анализа крови и гомогенатов ПЖ и печени крыс с моделированным ПХП.Развитие ПХП у крыс сопровождается развитием четко выраженного оксидативного стресса. Уровень вторичных продуктов ПОЛ превышает контрольное значение почти в 5 раз, содержание первичных продуктов липопероксидации также увеличено в среднем на 29,7%. Высокий уровень вторичных продуктов окисления в крови опытных животных дает основания предположить установившееся преобладание оксидативных процессов. О несостоятельности систем АОЗ при данной патологии говорит низкий уровень суммарной АОА сыворотки крови, который в 2,5 раза (p<0,01) ниже уровня, установленного контроле. Преобладание оксидативных процессов обусловлено низкой активностью ферментов АОЗ – СОД, локализованной в эритроцитах крови.

Таблица 2

Изменение маркеров оксидативного стресса при экспериментальном ПХП после антиоксидантной коррекции

Группы животных	ПЖ		Печень	
	МДА, нмоль/г ткани	СОД, отн.ед./г ткани	МДА, нмоль/г ткани	СОД, отн.ед./г ткани
Контроль (n-10)	38,9±2,5	0,303±0,041	45,8±4,5	0,236±0,039
ХП (n-10)	47,7±3,2	0,335±0,045	71,6±5,8	0,292±0,032
ХП+Э+ЛП (n-11)	29,3±2,2**	0,333±0,046	49,8±3,7**	0,234±0,032*
ХП+Ф+ЛП (n-11)	39,3±2,6*	0,320±0,043	51,5±5,3**	0,290±0,035
ХП+Э+Ф+ЛП (n-12)	28,4±2,3**	0,369±0,054*	51,9±3,8**	0,261±0,029*
ХП+ЛП (n-9)	41,0±3,7	0,421±0,062*	51,9±3,9**	0,305±0,042

Примечание: достоверность различий показателей между животными с ПХП и группами с антиоксидантной терапией при * p<0,05; ** p<0,01

Высокий уровень перекисных соединений, циркулирующих в крови животных с ПХП, обусловил высокую активность КАТ – фермента, разрушающего перекиси, и ингибировал активность СОД. Направленность оксидативных процессов подтверждает корреляционный анализ. В крови животных с ПХП установлена высокая степень прямой корреляционной зависимости между активностью КАТ и уровнем МДА: rxy=0,857 (p<0,01). Обратная с зависимость установлена между активностью СОД и уровнем ДК: rxy =-0,929 при p<0,002. При этом в крови интактных животных (контроль) подобной зависимости не установлено. Для здоровых крвс оказалась характерной прямая зависимость активности ферментов АОЗ – СОД и КАТ – rxy=0,812, при p<0,05; обратная – между уровнем первичных продуктов ПОЛ – ДК и содержанием плазменного антиоксиданта (ЦП): rxy=-0,986, p<0,005. С развитием патологии в крови животных идет инверсия корреляционной связи между звеньями анти- и оксидантных процессов.

Рост пула перекисных продуктов в крови ведет к необратимым изменениям, являющимся основой фрагментации и разрушения мембран, гибели клеток. В ткани печени и ПЖ (табл. 2) отмечено высокое содержание вторичных продуктов ПОЛ (в печени на 27%, а в ПЖ – на 23%) и СОД (в ткани ПЖ – на 10%, а в печени – в среднем на 30%), превышающее контроль. Повышена активность: уровня, установленного у животных контроля.

Развитие модельного ПХП определило накопление продуктов липопероксидации в периферической крови, что происходит на фоне депрессии СОД и компенсаторной активации КАТ. Снижение суммарной АОА сыворотки крови указывает на уменьшение резервов АОС и несостоятельность адекватного реагирования данной системы. Можно предположить, что срыв адаптационных реакций по мере развития патологического процесса усиливает повреждающие эффекты ПОЛ и способствует прогрессированию заболевания. Принимая во внимание длительное влияние окислительного стресса на ПЖ, а также данные о наименьшей устойчивости ПЖ к ОС, по сравнению с другими органами, можно предположить, что некорригированный ОС, сопровождающий ПХП, способен привести к ряду осложнений. Выявляется необратимость клинического течения, в связи с чем чаще возникают рецидивы заболевания, обусловливающие локальные нарушения микроциркуляции, прогрессирование воспалительного процесса, и как следствие – развитие дегенеративных и фиброзных процессов в ПЖ. Нарушения в АОС являются важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования ПХП, формирования осложнений. Коррекция антиоксидантного статуса как ключевого звена, способного компенсировать усиление оксидативных процессов и предупреждать развитие недостаточности ПЖ и печени при ПХП, может быть эффективным в терапии заболевания. Использование антиоксидантов при ПХП принципиально, тем более что уровень АОА ткани ПЖ – один из самых низких в организме, так как это – единственный орган в организме, принимающий участие во всех физиологических процессах: пищеварении и адаптации к условиям питания, внешним воздействиям изменяющейся окружающей среды. Для коррекции нарушений, обусловленных развитием ОС при экспериментальном ПХП, использованы антиоксидантные препараты – Ф и Э в форме ЛП.

Снижение интенсивности оксидативных процессов, определяемое содержанием ПОЛ, отмечено у животных, получавших Э в форме Л, в сыворотке уровень МДА в 3 раза ниже, чем у животных с ПХП без дополнительного введения антиоксидантов. Позитивный эффект применения Э подтверждает и более высокий уровень антиоксидантного потенциала: суммарная АОА сыворотки более чем в 2 раза превышает показатель АОА, отмеченный у животных с ПХП, величина активности ключевых ферментов АОЗ крови – на уровне контрольных значений. При исследовании образцов ткани печени и ПЖ животных данной группы следует отметить оптимальное соотношение МДА и СОД в ПЖ, однако в печени количество МДА все же остается в среднем на 10% выше контроля. Результаты позволяют говорить о высокой эффективности Э при коррекции оксидативных нарушений, обусловленных развитием моделируемого ПХП.

Применение другого антиоксиданта – Ф в составе ЛП, также снижает выраженность ОС, однако его эффективность уступает эффекту воздействия Э. В крови животных, получавших Ф, уровень МДА почти в 2 раза ниже, чем при ПХП (без терапии), однако в 1,5 раза выше, чем после применения Э. Отмечено возрастание АОА в сыворотке крови и СОД; величина активности КАТ в эритроцитах крови почти не отличается от контроля. Содержание МДА в ткани ПЖ незначительно превышает контроль, в печени накопление МДА в среднем на 14% выше, чем в контроле, при этом увеличена и активность печеночной СОД.

Установленное различие в эффективности применяемых антиоксидантных препаратов обусловлено различным химическим составом и разным механизмом воздействия на метаболизм. В основе антиоксидантного действия Э (β-оксипроизводное азотистого гетероцикла) лежит его способность ингибировать свободно-радикальные реакции, являясь активным акцептором свободных, перекисных и гидроперекисных радикалов; защищать от деструктивного воздействия свободных радикалов биологические макромолекулы, а также регулировать процессы, протекающие с их участием; проявлять АОА; оказывать антитоксическое и адаптогенное действие. Эмоксипин эффективно ингибирует СРО в биомембранах, повышает активность ферментов АОС. Ф относится к 1-й группе негормональных аминостероидов, оказывает антиоксидантное и цитопротективное действие. На уровне липидных мембран клетки препарат способствует утилизации пероксидных радикалов в ходе ПОЛ, уменьшает образование высокоактивных гидроксильных радикалов, стабилизирует клеточные мембраны [11]. В крови животных с ПХП, получавших ЛП с Э, отмечена прямая корреляционная зависимость в уровне первичных и вторичных продуктов ПОЛ: ДК и МДА -rxy =0,927 при $p<0,005$; при использовании Ф – появляется обратная зависимость в активности КАТ и СОД : -rxy=-0,885, при $p<0,01$.

Принимая во внимание разнонаправленный механизм действия изучаемых антиоксидантных препаратов, в терапии ПХП использованы ЛП, содержащие Э и Ф. Несмотря на суммирование эффектов действия двух антиоксидантов с различным механизмом действия возможного синергизма антиоксидантного эффекта не установлено. В крови животных этой группы отмечен более высокий уровень продуктов ПОЛ, более низкая активность СОД. Значительный уровень ЦП в сыворотке и более высокая величина активности КАТ в эритроцитах в сравнении с группами, в терапии которых использованы отдельные ЛП-формы Э и Ф.

Применение антиоксидантов в терапии экспериментального ПХП определило увеличение активности СОД, несколько снизило высокий уровень КАТ. В сыворотке крови экспериментальных животных с ПХП после применения липосомальной формы антиоксидантов существенно повысилась и суммарная АОА, уровень продуктов ПОЛ при этом снизился в 2 и более раз. Разнонаправленность действия исследуемых антиоксидантов обусловлена тем, что патогенетические механизмы экспериментального ПХП включают прооксидантные реакции, поэтому антиоксиданты также оказывают различный по своей выраженности эффект. Нельзя исключить, что роль в оказываемом исследуемыми препаратами эффекте играют непосредственно сами ЛП, состоящие из легкоусвояемых липидных соединений – лецитина и холестерина. Для оценки влияния ЛП на исследуемые параметры группе животных с ПХП вводили «пустые» липосомы по схеме и в количестве, аналогичным с антиоксидантной коррекцией. Введение «пустых» ЛП оказало эффект воздействия на отдельные стороны метаболизма липидов: почти в 2 раза ($p<0,01$) снижен уровень МДА в сыворотке с одновременным уменьшением количества первичных продуктов окисления. Сложно объяснить увеличение суммарной АОА сыворотки крови у животных этой группы; среди исследуемых препаратов аналогичный эффект отмечен только после применения ЛП-формы Э. В то же время активность эритроцитарной СОД после применения «пустых» ЛП остается значительно пониженной. В ткани ПЖ после применения ЛП содержание МДА остается повышенным, превышает оптимальный уровень и величина активности клеточной СОД. Аналогичная динамика отмечена и в ткани печени – рост содержания МДА на 14% с одновременным повышением активности СОД. Механизм воздействия самих ЛП, по сути, не способных оказывать антиоксидантного действия, может являться результатом коррекции нарушений липидного состава биологических мембран.

Выводы. Дисбаланс в системе «ПОЛ – АОС» является повреждающим звеном в цепи метаболического контроля, формирует развитие заболевания, рост продукции АФК, ПОЛ, активацию и истощение антиоксидантов. Маркеры ОС выявляют неспецифическую резистентность организма к повреждению. Установлена эффективность антиоксидантов в коррекции метаболических нарушений, обусловленных развитием ОС при ПХП.

Литература

1. *Евтихов Р.М. и др.* Механическая желтуха. Хронический панкреатит.– М.– Иваново – Киров.– 1999.
2. *Fitzsimmons D. et al.* // Am. J. Gastroenterol.– 2005.– Vol.100, № 4.– P. 918–926.
3. *Sparmann G. et al.* // Gastroenterol.– 1997.– № 5.– P. 1664.
4. *Костюк Б.А. и др.* // ВМХ.– 1984.– Т.30, № 4.– С. 125.
5. *Андреева Л.И. и др.*// Лаб. дело.– 1988.– № 11.– С. 41–43.
6. *Ravin H.A. et al.*// J Lab Clin Med.–1961.– Vol. 58.– P. 161.
7. *Промыслов М.В., Демчук М.Д.* // Вопр. мед. химии.– 1990.– № 4.– С. 90–92.
8. *Al-Timini D.,Dormandy T.*// Biochem J.–1997.–№2.– P. 283.
9. *Goth L.* // Clin. Chim. Acta.– 1991.– Vol. 196.– P. 143–152.
10. *Niashikimi M.* // Biochem.biophes. Res.Commun.– 1972.– Vol. 46.– P. 849–854.
11. *Lucca E. et al.* // Bran. Res.– 1997.– Vol. 764, № 1–2.– P. 293–298.

УДК 618.1

СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПРОЦЕССЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

Т.В. СЛУКИНА[*], К.А. ХАДАРЦЕВА[**], Г.Е. ЧЕРНУХА[*]

Системный анализ процессов управления в женском организме выявил наличие *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы*, как одного из управляющих звеньев функциональными системами организма, изменение которых опосредованно – через женские половые гормоны, фертильные факторы, модулирует *синтоксические* и *кататоксические* программы адаптации. Нарушение баланса *программ адаптации* сопровождается изменениями процессов гиперплазии и апоптоза [1, 2, 3]. Применение гормональных противозачаточных средств показали их управляющее воздействие на механизмы адаптации [5], когда устранение дисбаланса *программ адаптации* позволяет ликвидировать неблагоприятные системные эффекты. В структуре гинекологических заболеваний *гиперплазия эндометрия* (ГЭ) занимает одно из ведущих мест и является субстратом развития рака эндометрия. В 1975 г. ВОЗ была предложена упрощенная классификация ГЭ: *кистозная, аденоматозная (железисто-кистозная) и атипическая* [6]. До сих пор не разработана стратегия ранней диагностики, лечения и предотвращения рецидивов ГПЭ, что важно для предупреждения возникновения рака эндометрия. Лечение ГЭ зависит от гистологической формы, сопутствующих гинекологических заболеваний, возраста. Осуществляется гормональная терапия, применяются монофазные оральные контрацептивы, используют *дюфастон*, *норколут*, антиэстрогенные препараты (*даназол, неместран*). Важное место в терапии занимают препараты с прогестагенными свойствами. Применение *прогестагенов* основано на их выраженном антипролиферативном эффекте на эндометрий, который реализуется посредством механизмов, схожих с влиянием *прогестерона* на *эстроген-опосредованную* клеточную пролиферацию. Для лечения ГЭ используется агонист *гонадотропного рилизинг-гормона* (ГнРГ) – *золадекс*, действующий на пролиферацию клеток эндометрия непрямым путем, блокируя гормональное влияние и вызывая гипоэстрогению, и прямым путем, влияя *in situ* на рецепторы ГнРГ и стимулируя апоптоз в эндометрии. Эффект этой «медикаментозной кастрации» носит частичный характер, ведет к рецидиву или прогрессу ГЭ. Но молекулярные механизмы при ГЭ и изменения их при воздействии гормонов, как системные проявления, – не изучались.

Цель работы – анализ аспектов клеточной пролиферации и апоптоза при гормонотерапии в гиперплазированной ткани эндометрия лиц репродуктивного возраста.

Объект и методы. Под наблюдением в течение 2,5 лет находились 82 пациентки, в возрасте от 18 до 40 лет с ГЭ, которые были разделены на две группы. 1-ю группу составили 48 женщин (возраст – 34,6±0,31 года, *индекс массы тела* (ИМТ) 27,9±0,46кг\м^2) с *простой* ГЭ – (ПГЭ), 2-ю группу – 34 (возраст 36,3±0,37 года, ИМТ 29,6±0,37 кг\м^2) со *сложной* ГЭ – (СГЭ). Более чем у ½ больных, включенных в исследование, имело место *ожирение* – соответственно у 52,9% при ПГЭ, и у 59,1% – при СГЭ. У 97,1% больных с ПГЭ и у 95,5% со СГЭ были отмечены *нарушения менструального цикла*: олигоменорея – у 11,8% и 13,6%, олигоменорея в сочетании с менометроррагиями – у 61,8% и 59,1%, мено- и/или метроррагиями – у 23,5% и 22,7%. Если по возрастному составу и характеру нарушений менструального цикла явных различий между группами выявлено не было, то средняя длительность нарушений цикла у больных со СГЭ (12,7±0,76 лет) превышала таковую у больных с ПГЭ (9,1±0,61лет) – P<0,05. Различия между группами выявлены по числу произведенных ранее кюретажей эндометрия – соответственно 3,1±0,32 при СГЭ и 2,3±0,28 – при ПГЭ (P<0,05). Забор ткани эндометрия вели во время гистероскопии и кюретажа эндометрия, которые велись в связи с подозрением на ГЭ. В качестве контроля использовали образцы эндометрия 14 женщин репродуктивного возраста без патологии эндометрия, соответствующие средней стадии пролиферации (n=7) и секреции (n=7).

В полученных образцах эндометрия методом *RT-PCR* с использованием специфических праймеров проводилось изучение уровня локальной экспрессии генов факторов активации пролиферации (*PCNA*, *IGF-I*, *IGFR*, *EGF*) и апоптоза (*FasR*, *FasL*, *TNF-a*). Исследование вели одновременно для всех образцов. Выделение и ДНК-азную обработку РНК, обратную транскрипцию и полимеразную цепную реакцию проводили согласно ранее опубликованным протоколам, с использованием *TRI REAGENT™* («Sigma», США), ДНКазы RQ1, («Promega», США), обратной MMLV («Promega», США), гексарандом- и олиго-dT-праймеров. *RT-PCR* проводили в термоциклерах PCR-Express («Hybaid», Великобритания), результаты анализировали электрофоретически и документировали с использованием системы Gel Doc 1000 («Bio-Rad», США). Уровень продукции мРНК каждого фактора на стадии секреции принимался за единицу. Количественный анализ результатов и статистическую обработку данных проводили в программе STATISTICA, непараметрическими методами [4]. Для оценки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова; корреляцию рассчитывали по критерию Спирмана и считали достоверной при p<0,01.

1 группа получала циклически препарат «*дюфастон*» по 20 мг в сутки в течение 6 месяцев во 2 фазу цикла, 2 группа – «*золадекс*» – 4 инъекции по 3,6 мг подкожно раз в 28 дней.

Результаты. Результаты проведенного исследования показали, что наиболее высокая пролиферативная активность, оцениваемая по уровню экспрессии *PCNA*, отмечалась в пролиферативную фазу цикла (рис. 1). При этом уровень *PCNA* был достоверно выше, чем в секреторном эндометрии.

В гиперплазированной ткани эндометрия пролиферативная активность оказалась значительно более низкой, чем в образцах неизмененного эндометрия. Экспрессия транскрипционного фактора *PCNA* при ГЭ была примерно в 8 раз ниже по сравнению с группой контроля (p<0,05). При обоих типах ГЭ уровни *PCNA* были низкими (0,30 у.е. – при ПГЭ и 0,38 у.е. – при СГЭ), различий между группами выявлено не было (p>0,05). Изучение уровня локальной экспрессии генов, регулирующих пролиферацию, показало, что в образцах эндометрия здоровых женщин на стадии пролиферации экспрессия гена *IGF*-I была достоверно выше, чем на стадии секреции (p<0,05). В пролиферативном эндометрии уровень мРНК *IGF*-1 составил 1,63 у.е, тогда как при ГЭ отмечено почти двукратное его снижение (рис.1).

При СГЭ имеется тенденция к повышению экспрессии *IGF*-1 по сравнению с ПГЭ – соответственно 1,12 и 0,83 у.е. (p>0,05). Обнаружена положительная корреляция между экспрессией *IGF*-I и *PCNA* в образцах ткани эндометрия (*Rs*=0,7, p<0,01). Экспрессия рецепторов к IGF в гиперплазированной ткани эндометрия достоверно не отличалась от контрольных значений и составила 1,68 у.е. при ПГЭ, 1,18 у.е.– при СГЭ и 1,14 у.е. в пролиферативном эндометрии. При ГЭ выявлены корреляции, не характерные для нормального эндометрия – между *IGFR* и *IGF*, *IGFR* и *PCNA* (*Rs* = 0,65, p<0,01, и *Rs*= 0,72, p<0,001, соответственно).

Экспрессия гена *EGF* была снижена при обеих формах ГЭ по сравнению со стадией пролиферации, что выражалось в уменьшении количества *EGF*-позитивных образцов и в падении интенсивности продукции мРНК *EGF* в большинстве из них. Так, экспрессия *EGF* присутствовала в 75% проб пролиферативного эндометрия, лишь в 44,1% образцов ПГЭ и в 50% – СГЭ. В виду того, что в каждой группе присутствовали пробы, в которых не продуцировалась мРНК *EGF*, выявить различия статистическими методами не удалось. Исследование локальной экспрессии генов, пусковых факторов апоптоза показало, что в образцах эндометрия здоровых женщин на стадии средней пролиферации экспрессия гена индуктора апоптоза – *FasL* была достоверно выше, чем на стадии ранней секреции (p<0,05). В гиперплазированном эндометрии выявлено снижение экспрессии *FasL* по сравнению со стадией пролиферации – 0,92 у.е. и 1,43 у.е. (p<0,05). Существенных различий по данному показателю между образцами ПГЭ и СГЭ выявлено не было (рис. 2). Указанные изменения у больных с ГЭ сочетались со значительным повышением уровня экспрессии *FASR* по сравнению с пролиферативным эндометрием (в 30,3 раза при ПГЭ и в 15,8 раза – при СГЭ). Отмечено выраженное снижение уровня экспрессии *TNF-*α у больных с ГЭ – 0,39 у.е. по сравнению с пролиферативным эндометрием – 3,04 у.е (p<0,05). При СГЭ значения данного показателя были значительно ниже, чем при ПГЭ, и составили 0,1 и 0,67 у.е. (p<0,01). Снижение экспрессии *TNF-*α при ГЭ сопровождалось уменьшением экспрессии гена его рецептора (*TNFR-*α). Данные количественного анализа

[*] Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (Москва)
[**] ГОУ ВПО «Тульский государственный университет»

были использованы для выявления корреляций между уровнем локальной экспрессии исследуемых генов.

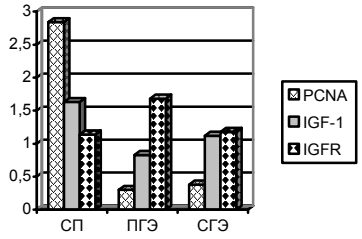


Рис. 1. Уровень экспрессии генов факторов роста и пролиферации в нормальном и гиперплазированном эндометрии

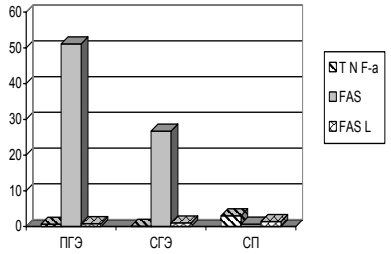


Рис. 2. Уровень экспрессии генов индукторов апоптоза

В норме наблюдалась корреляция между *TNF-*α и *FasL* (*Rs*=0,9, p<0,001), *TNF-*α и *FasR* (*Rs*=0,88, p<0,001), *FasR* и *FasL* (*Rs*=0,88, p<0,001), *TNF-R*1 и *FasR*. В группах с разными типами гиперплазии выявлено меньшее количество корреляционных зависимостей – только между *TNF-*α и *FasR* – в группе СГЭ. Экспрессия гена *TNF-*α была достоверно снижена при обоих типах гиперплазии (в 5,5 и 24 раза, *Rs*=0,9, p<0,0001) и между *FasL* и *FasR* в группе ПГЭ (*Rs*=0,68, p<0,01). При анализе экспрессии цитокинов Th1 и Th2 группы нами были выявлены следующие изменения: (по группам соответственно, p<0,05) – при *железисто-кистозной гиперплазии* (ЖКГ) достоверно снижен уровень мРНК ИЛ-12 и ИЛ-1β, в то время как при *атипической гиперплазии* (АГ) наблюдалась только тенденция к росту экспрессии гена ИЛ-12 и спаду – ИЛ-1. При ГЭ продукция мРНК цитокинов *Th*2 типа ИЛ-4 и ИЛ-10 была снижена в 7 и в 3 раза, соответственно, а экспрессия генов ИЛ-6 и ИФН-γ имела тенденцию к повышению. Экспрессия гена ИЛ-8 при ГЭ имела достоверных отличий от ее значения в нормально пролиферирующем эндометрии. Спад уровня экспрессии провоспалительного цитокина *TNF-*α при обоих типах ГЭ говорит о расстройстве в цитокиновом «воспалительном» каскаде. Наблюдаемое некоторое снижение экспрессии *Th*2 (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов на фоне некоторого повышения уровня *Th*1 (ИФН-γ, ИЛ-6) можно считать подтверждением факта воспалительных изменений при ГЭ.

Морфологические результаты лечения распределились следующим образом: циклическая терапия *дюфастоном* привела к полному выздоровлению в виде нормализации морфологической картины у 70% пациенток, рецидив гиперпластического процесса наблюдался в 6,7% случаев и в 6,7% – хронический эндометрит. В 10% наблюдалось развитие железисто-фиброзных полипов на фоне слизистой стадии пролиферации. В 9,3% случаев наблюдалась очаговая гиперплазия эндометрия. Терапия *золадексом* в 33,3% случаев привела к атрофии эндометрия, в 44,4% случаев обнаружен эндометрий в стадии пролиферации, в 11% – эндометрий в стадии секреции и в 10,8% – хронический эндометрит. Данные морфологического исследования согласовывались с результатами *RT-PCR*, которые говорили об увеличении экспрессии генов *PCNA* и *IGF-1* после применения *дюфастона* и *золадекса*. Лечение ЖКГ *дюфастоном* и АГ – *золадексом* вызвало значительное снижение экспрессии Fas-рецептора (в 37,6 раз – p<0,01; и в 24,9 раз – p<0,05, соответственно), что привело к нормализации продукции его мРНК. Изменения экспрессии гена *FasL* были недостоверны, однако отмечено двукратное ее повышение после лечения АГ *золадексом* по сравнению с исходным уровнем и со стадией пролиферации. *Дюфастон* и *золадекс* не приводили к нормализации уровня экспрессии *TNF-*α, причем на фоне *дюфастона* наблюдали дальнейшее достоверное подавление его экспрессии, т.е. обнаружена общая тенденция к снижению уровня экспрессии проапоптотических факторов. Нормализация соотношений между *син-* и *катаболическими* программами адаптации от воздействия *дюфастона* и *золадекса* сопряжена с системными изменениями антиоксидантной, иммунной, противосвертывающей и вегетативной систем с положительным профилактическим и лечебным результатом при ГЭ.

Выводы. Уровень пролиферативной активности, оцениваемый по уровню *PCNA*, *IGF1* и его рецептора – значительно снижен при ГЭ, вне зависимости от ее типа. Спад уровня экспрессии основных маркеров апоптоза свидетельствует о торможении этого процесса при ГЭ. При СГЭ процессы апоптоза снижены сильнее, чем при ПГЭ. При ГЭ налицо преобладание *Th*1-типа иммунного ответа, что свидетельствует о наличии системного воспалительного процесса. Спад пролиферативной активности и апоптоза в эндометрии при повышении количества диагностических выскабливаний полости матки может служить важным прогностическим признаком. Гормональная терапия восстанавливает уровень экспрессии факторов пролиферации клеток эндометрия, проапоптотических цитокинов, а также снижает экспрессию провоспалительных факторов.

Литература

1. *Карасева Ю.В.* Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: Автореф. дис. … д.м.н.– Тула, 2003.– 39 с.

2. *Патент* № 2258467 /Морозов В.Н.и др. Способ диагностики дизадаптивных процессов у женщин // Бюл. № 23 от 20.08.2005.– 2005.

3. *Морозов В.Н. и др.* Физиология и патология гемостаза: Монография.– Тула: Изд-во ТулГУ, 2006.– 120 с.

4. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях.– М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000.– 256 с.

4. *Хадарцев А.А. и др.* // Мат-лы научно-практ. конф., посв. 10-летию деят-ти уч. центра послевуз. проф. образ-я врачей ТО.– филиала ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова.– 2005.– С. 174–179.

5. *Marsden D.E., Hacker N.F.* // Best Practice&Research Clin Obst&Gyn.– 2001.– Vol. 15, № 3.– P. 393–405.

УДК 616.12-008.331.1

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ I-III СТЕПЕНИ (ИСХОДНО) И ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Л.Л. КИРИЧЕНКО, М.Б. ПОЛТАНОВА, Н.А. РУДНИКОВА, П.В. СТРУЧКОВ, С.А. ЯРОЩУК*

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний и служит одной из основных причин инвалидизации и летальных исходов у лиц трудоспособного возраста. Исследованиям сердца, как органа-мишени, у больных АГ уделяется большое внимание. Имеются многочисленные данные о взаимосвязи гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) с риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт и повышенной смертности) [3,5,6,8,11,12]. Рост массы миокарда ЛЖ является большим фактором риска, чем абсолютные величины систолического и диастолического артериального давления (АД) и возраст больных [13]. С улучшением эхокардиографической (ЭхоКГ) диагностики стало очевидно, что изменения ЛЖ при первичной АГ не ограничиваются нарастанием массы миокарда. Чаще изменения геометрии ЛЖ сопровождают его гипертрофию, бывают и при нормальной массе миокарда. Изменения размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда под влиянием разных факторов, в т.ч. и АГ, называют ремоделированием [7], одним из стадий которого является собственно гипертрофия ЛЖ.

В 1992 году Ganeau A. предложил классификацию геометрического ремоделирования ЛЖ [9] на основании значений индексированной к площади поверхности тела массы миокарда ЛЖ (ИММлж) и относительной толщины стенок (ОТС), выделяющую 4 варианта: нормальная геометрия (ИММлж – в норме,

* КБ№85 ФМБА России, ИПК ФМБА России, МГМСУ, г. Москва

ОТС<0.45); концентрическое ремоделирование (ИММлж – в норме, ОТС≥0.45); концентрическая гипертрофия (ИММлж – повышен, ОТС≥0.45); эксцентрическая гипертрофия (ИММлж – повышен, ОТС<0.45). (Показатель ОТС измерялся по формуле: ОТС=(Тмжп+Тслж)/КДР, где Тмжп – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; Тслж – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ. Так как при АГ основная гемодинамическая нагрузка падает на левый желудочек, большинство исследований направлено на изучение именно этого отдела, а состояние правых камер сердца у больных АГ без хронических обструктивных заболеваний легких остается малоизученным. Также нет однозначного ответа на вопрос об изменении вегетативной регуляции у больных АГ.

Цель – изучение ремоделирования сердца в целом (левых и правых камер): оценка геометрии, гипертрофии, систолической и диастолической функций обоих желудочков, параметров центральной и легочной гемодинамики, а также показателей характеризующих состояние вегетативной нервной системы у больных АГ разной степени при антигипертензивной терапии.

Материал и методы. Обследовано 140 человек, из них 96 больных АГ (51 мужчина и 45 женщин) со сроком заболевания от 1 года до 20 лет и 44 практически здоровых (24 мужчины и 20 женщин, средний возраст 46±7 лет), составивших группу контроля. В зависимости от степени повышения АГ, по классификации ВОЗ и МОАГ 1999 г. [4], пациенты с АГ были разделены на 3 группы: I степень – 30 человек (17 мужчин и 13 женщин, средний возраст 48±8 лет), II степень – 35 человек (15 мужчин и 20 женщин, средний возраст 52±9 лет) и III степень – 31 человек (19 мужчин и 12 женщин, средний возраст 59±7 лет).

В исследование включались лица, имеющие АГ I-й, II-й или III-й степени, ранее не лечившиеся или не получавшие регулярной терапии. Допускалось наличие них ИБС, стенокардии I или II ФК. Исключались лица с хроническими обструктивными заболеваниями легких, ИБС, стенокардией напряжения III-IV ФК, инфарктом миокарда в анамнезе, с пороком сердца (врожденным и приобретенным), имеющие хорды и дополнительные трабекулы в ЛЖ, фибрилляцию предсердий или частую экстрасистолию. Вели сбор анамнеза для выявления длительности АГ, курения, наличия АГ у родственников, вычислялся индекс массы тела (по формуле Кетле), анализировались показатели уровня липидов крови, артериального давления и частота пульса. Исследовалась функция внешнего дыхания (для исключения хронической обструктивной болезни легких).

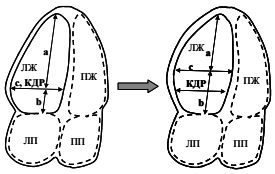


Рис. 1 Схема измерения параметров геометрии ЛЖ (слева – у группы здоровых, справа – у больных АГ). ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП– левое предсердие, ПП – правое предсердие.

ЭхоКГ-обследование проводили на аппарате «Acuson 128 XP/10» (США) с использованием датчика 2.5 МГц в М- и В-модальном, импульсном и постоянно-волновом допплеровских режимах по стандартной методике [2]. В М-режиме измерялись: толщины стенок ЛЖ в диастолу: Тмжп и Тслж, а также передней стенки ПЖ в диастолу – Тпспж, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) ЛЖ. В В-режиме из парастернальной позиции измерялись: диаметр ствола легочной артерии (ДЛА) и площадь поперечного сечения ЛЖ (в систолу и диастолу); из апикальной 4-камерной позиции – продольный и поперечный размеры левого предсердия в систолу (L1лп и L2лп соответственно) и правого предсердия (L1пп и L2пп), площади ПЖ в систолу и диастолу, а также показатели «а», «в» и «с», где «с» – короткая ось ЛЖ, измеренная в самом широком его месте, она делила длинную ось ЛЖ на 2 неравных отрезка: «а» (от верхушки до «с») и «в» (от «с» до фиброзного кольца митрального клапана). Отмечено, что «с» у здоровых лиц совпадал с КДР, измеренным по стандартным рекомендациям, а у пациентов с АГ этот отрезок смещался к середине продольной оси ЛЖ (рис.1). В допплеровском режиме измерялись параметры спектров трансмитрального и транстрикуспидального потоков, а также выносящего тракта ПЖ.

Вычислялись: конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО) в мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ в мл, ударный объем (УО) ЛЖ в мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ в % по формуле Teicholz. Масса миокарда ЛЖ (ММлж) в г рассчитывалась по формуле «площадь – длина», индекс массы миокарда ЛЖ (ИММлж) – отношение ММлж к площади поверхности тела, рассчитанной по формуле Du Bois. Показатель относительной толщины стенок (ОТС) – по формуле ОТС=(Тмжп+Тслж)/ КДР, показатели центральной гемодинамики: минутный объем сердца (МОС) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС); отношения скоростей пика Е (раннего диастолического наполнения) и А (кровотока во время систолы предсердий) для митрального клапана (Е/Амк) и трикуспидального клапана (Е/Атк), конечное диастолическое давление в ЛЖ (КДДлж) и ПЖ (КДДпж) по формуле Stork T.V.(1989), процент изменения площади ПЖ в систолу (ΔSпж), среднее давление в ЛА (ср. РЛА) по A.Kitabotake (1983 г.) [10], общее легочное сопротивление (ОЛС).

Всем проводилась кардиоинтервалография (оценка вариабельности ритма сердца (ВРС)) для исследования вегетативного статуса с измерением показателей: SDNN(мс) (среднеквадратичное отклонение) и TF($мс^2$) (суммарная мощность спектра ВРС), характеризующих общий уровень нейрогуморальной регуляции, HF% (мощность спектра высокочастотного компонента в % от суммарной мощности колебаний) и LF% (мощность спектра низкочастотного компонента в % от суммарной мощности колебаний), характеризующих вклад в общую регуляцию, соответственно, парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, а также вычислялось отношение LF/HF (отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонента ВРС), характеризующее вегетативный баланс. Статобработка полученных результатов велась с по методу непараметрической статистики. Все данные представлены в виде медианы ± отклонение, рассчитанное по 25-му и 75-му процентилям. Достоверность различий между группами оценивалась при помощи критериев Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса и критерия множественных сравнений Данна.

Результаты. Данные, полученные при сравнении изученных ЭхоКГ-показателей и их производных у больных с разной степенью АГ и с группой нормы, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Значения медианы (а также 25 и 75 процентиля) для стандартных эхокардиографических показателей и их производных в группах практически здоровых лиц и у больных разной степенью АГ

Показатель	Норма (n=44)	АГ I степени (n=30)	АГ II степени (n=35)	АГIII степени (n=31)
Тмжп (мм)	8.4 (7.8,9.1)	9.7 (9.0,11.0)*	12 (10.3,13.0)*	13.2(12.6,14.2).*
Тслж (мм)	7.9 (7.1,8.1)	8.3 (8.0,9.5)	10 (9.2,11.6)*	12.0(11.7,12)*
КДР (мм)	47.0 (45,49.2)	48.3(45.7,50.2)	48.1 (46.4,51.3)	47(45.5,49.2)
ОТС	0.34(0.32,0.38)	0.37(0.36,0.41)	0.46(0.42,0.54)*	0.53(0.50,0.58)*
ИММлж	68(63,75)	86(76,92)*	82(75,111)*	134(105, 146)*
L1лп (мм)	45.1 (43.0,46.2)	45.9(44.0,50.0)	49.0(45.9,50.7)*	50.0 (48.5,53.0)*
L2лп (мм)	34.9(32.6,36.0)	36.0(34.0,36.8)	35.3 (34.0,37.3)	39.0 (35.8,42.1)*
L1пп (мм)	41.3 (40.0,42.8)	43.0 (39.8,45.2)	44.1 (41.0,46.0)	44.0 (42.8,47.0)*
L2пп (мм)	32.8 (30.3,34.0)	33.0 (31.7,35.0)	33.3 (30.4,34.6)	35.0 (31.6,36.0)
ДЛА (мм)	22.1 (20.8,23.4)	24.4(21.4,25.4)	24.8 (23.2,27.9)*	27.7(25.5,28.3)*
ср.РЛА (ммHg)	10.0 (9.4,12.5)	15.2(12.1,16.7)	14.7(12.1,30.1)*	29.9(25.9,38.3)*
УО (мл)	67.5 (61.5, 77.1)	71.3 (63.0,79.0)	71.4 (64.8,81.6)	71.4 (60.3,80.2)
МОС л/мин	4.6(4.2,5.4)	5.4(4.9,6.0)	5.5(4.6,6.1)	4.9(4.1,6.2)
ОПСС (дин.*сек)*$см^{-5}$	1617(1408,1828)	1555(1391,1838)	1717(1429,1987)	1905(1435,2023)
ΔSпж(%)	39 (34,41)	35(29,40)	35(33,39)	36(31,42)
ОЛС (дин*сек)*$см^{-}$	175(151,217)	219(154,304)	254 (163,524)	472 (400,657)*
КДДлж (ммHg)	9.5 (7.8,10.6)	12.3(9.2,15.0)	14.7(13.4,17.0)*	16.6(14.8,20.6)*
КДДпж (ммHg)	7.2(6.3,9.2)	10.7(8.4, 13.0)*	13.2(11.6,14.6)*	13(11.5, 16.0)*
Е/А мк	1.40 (1.21,1.54)	0.87 (0.73,1.24)*	0.74(0.66,0.84)*	0.66(0.51,0.70)*
Е/Атк	1.56(1.37,1.77)	1.19(0.90,1.41)*	1.02(0.80,1.10)*	0.86(0.73,0.99)*

* - достоверное различие с группой нормы ($p<0.05$) (полные названия показателей см. в тексте)

По мере увеличения степени АГ наблюдается тенденция роста всех геометрических показателей, за исключением КДР, с достоверным различием с группой нормы в группе АГ III степени (кроме поперечного размера правого предсердия). Также половина показателей имели достоверное различие с группой нормы и в группе АГ II степени (не имели различия поперечные размеры обоих предсердий и продольный размер правого пред-

сердия). Сократительные функции желудочков: ЛЖ – УО и МОС, а также ПЖ – процент систолического изменения площади ПЖ (ΔSпж), статистически достоверных различий и даже каких-либо тенденций выявлено не было. Что касается показателя ОПСС, то в группах АГ II и III степени отмечалась тенденция к его нарастанию, хотя и статистически недостоверная.

Доплеровские показатели, такие как соотношение пиков Е и А диастолических потоков на митральном и трикуспидальном клапанах, характеризующие диастолическую функцию левого и правого желудочков, достоверно снижались по мере нарастания степени АГ в каждой из групп, в большей степени для митрального клапана. Исходя из показателей VTI (интеграл скорости потока на митральном и трикуспидальном клапанах), вычислялись показатели КДДлж желудочка и аналогичный ему показатель для ПЖ (КДДпж), которые, по мере увеличения степени АД, имели тенденцию к нарастанию, причем для ПЖ статистически достоверную для всех трех групп больных АГ, а для ЛЖ только для групп АГ II и III степени. При оценке показателя, характеризующего среднее давление в легочной артерии, также отмечалось его нарастание, статистически достоверное для групп АГ II и III степени. При этом в группе больных АГ III степени и у части пациентов из группы АГ II степени этот показатель значительно превышал норму (16мм.рт.ст.) [1], т.е. регистрировались признаки легочной гипертензии, отмечался рост общего легочного сопротивления, статистически достоверный в группе лиц АГ III степени. Это сопровождалось ростом диаметра ствола легочной артерии, статистически достоверное в группах АГ II и III степени.

Показатели ИММлж и ОТС нарастали по мере увеличения степени АГ, при этом ИММлж, хотя и имел статистически достоверные различия в каждой из групп, но по абсолютной величине оставался в норме почти у всех в группе АГ I степени и у большинства в группе с АГ II степени. ОТС статистически достоверно различался лишь в группах АГ II и III степени, но превышал норму почти у всех из группы АГ III степени и у большинства – из группы АГ II степени. По классификации Ganeau A., исходя из значений ИММлж и ОТС, группы больных АГ разделились на подгруппы по типу ремоделирования ЛЖ.

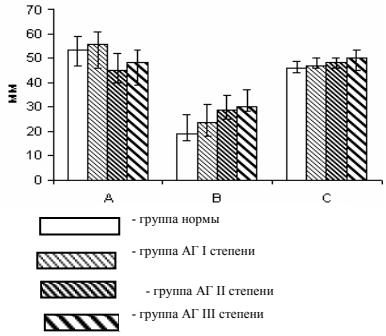


Рис.2 Изменение геометрических параметров ремоделирования «а», «в» и «с» по мере нарастания степени АГ. («А», «В» и «С» - соответствуют показателям «а», «в» и «с») * – различие с группой нормы (p<0.05)

Таблица 2

Распределение пациентов по типам ремоделирования (по Ganeau A.) в группах с разной степенью АГ

Тим ремоделирования	Норма.	Концентрич. ремоделир-е	Концентрич. гипертрофия	Эксцентрич. гипертрофия
I степени (n=30)	n=26 (88%)	n=2 (6%)	n=1 (3%)	n=1 (3%)
II степени (n=35)	n=14 (40%)	n=8 (23%)	n=11 (33%)	n=2 а (5%)
III степени (n=31)	---	n=13 (41%)	n=17 (56%)	n=1 (3%)

В группе больных АГ I степени преобладала нормальная геометрия (88%) (табл. 2). В группе больных АГ II степени процент лиц, имеющих нормальную геометрию, уменьшился до 40%, при этом увеличились доли лиц, имеющих концентрическое ремоделирование (до 23%) и концентрическую гипертрофию (до 33%). В группе больных АГ III степени лиц с нормальной геометрией не встретилось и 56% имело концентрическую гипертрофию, а 41% – концентрическое ремоделирование. По классификации Ganeau A. ремоделирование сердца происходит чаще у пациентов, достигших значений АД, соответствующих III степени АГ (100%) и II степени (60%). Для выявления более ранних изменений в сердце были предложены параметры «а», «в» и «с» – отрезки длинной оси и короткая ось ЛЖ (схема измерения «а», «в» и «с» представлена на рис.1).

Видно достоверное уменьшение показателя «а» в группах больных АГ II и III степени, и достоверное нарастание показателя «в» (рис.2). При этом отсутствует статистически достоверное изменение «с». Для оценки диагностической значимости геометрических показателей «а», «в» и «с», они были изучены у больных АГ II степени, имевших нормальную геометрию по Ganeau A., в сравнении с группой нормы.

Таблица 3

Значения медианы (а также 25 и 75 процентиля) геометрических показателей ЛЖ в группе практически здоровых лиц и подгруппе больных АГ II степени с нормальной геометрией по Ganeau A.

Геометрические показатели ЛЖ	Группа нормы (n=20)	Подгруппа АГ II степени (с нормальной геометрией по A.Ganeau) (n=14)	Значения P
«а»	53.0 (46.5,59.5)	45.8(44.0,47.8)*	0.007
«в»	19.3 (15.8,26.5)	28.0 (23.1,30.0)*	0.006
«с»	45.7 (44.0,48.5)	48.8 (46.0,52.3)*	0.018

*- достоверное различие с группой нормы (p<0.05)

Налицо статистически достоверное уменьшение показателя «а» – длинной полуоси ЛЖ, и, соответственно, увеличение «в» – короткой полуоси ЛЖ, а также увеличение «с» – поперечного размера ЛЖ при сравнении с группой нормы (табл. 3). Формируется сферическая форма полости ЛЖ. Изменения этих показателей имеют место при отсутствии изменений параметров ремоделирования Ganeau A. Следовательно, предложенные нами параметры оказались более чувствительными и ранними в отношении оценки ремоделирования, чем ОТС и ИММлж. Наряду с эхокардиографическими параметрами мы исследовали показатели уровня вегетативной регуляции путем проведения всем пациентам кардиоинтервалографии.

Таблица 4

Значения медианы (а также 25 и 75 процентиля) для показателей кардиоинтервалографии в группах практически здоровых лиц и у больных разной степенью АГ

Показатель	Норма (n=44)	АГ I степени (n=30)	АГ II степени (n=35)	АГIII степени (n=31)
SDNN, mc	37 (27,51)	35 (27, 46)	34 (17,48)	29 (22,44)
TF, mc^2	1394 (809,1615)	1143 (659,2189)	1118 (281,1962)	949 (583, 168)
HF%	43 (23, 45)	18 (7.22)*	14 (10,20)*	11 (7,17)*
LF%	21 (20,26)	22 (18,27)	25 (20,38)	27 (14,38)
LF/HF	0.6 (0.5,0.9)	1.5 (0.9,3.3)	1.7 (1.1,2.8)	2.1 (1.4,3.4)

* - достоверное различие с группой нормы (p<0.05)

По мере нарастания степени АГ достоверно снижался в группах показатель HF% (% коротких волн), характеризующий активность парасимпатической нервной системы, а показатель LF%, отражающий активность симпатической нервной системы в нарастал недостоверно. Показатели уровня общей вегетативной регуляции (TF и SDNN), снижались (недостоверно) (табл.4).

25 человек из группы АГ II степени (20 женщин и 5 мужчин) были обследованы через 1 год после подбора этим пациентам адекватной терапии, позволившей достичь и поддерживать целевой уровень АД. Препараты для терапии АГ принадлежали к классам: ингибиторы АПФ (периндоприл или эналаприл) и тиазидный диуретик (индапамид), а также, в отдельных случаях, селективные блокаторы β1 адренорецепторов (метопролол или бисопролол) и блокатор кальциевых каналов (амлодипин).

В 75% случаев пациенты получали ингибитор АПФ как монотерапию или в сочетании, преимущественно, с диуретиком, реже с блокатором β1-адренорецепторов.

В 25% случаев назначался диуретик в сочетании или только с блокатором β1-адренорецепторов, или еще с добавлением блокатора кальциевых каналов. Результаты ЭхоКГ-исследования группы леченых пациентов сравнивались с их исходными данными.

Таблица 5

Значения медианы (а также 25 и 75 процентиля) для стандартных эхокардиографических показателей, их производных и предложенных нами планиметрических параметров геометрии в подгруппе больных АГ II степени до и после лечения

Показатели	Группа больных АГ II степени (до лечения) (n=25)	После лечения (n=25)	Значения P
«a»	45.2 (40.3,51.5)	64.7 (59.5,67.1)*	<0.001
«в»	29.5 (25.3,34.5)	11.9 (11.0, 12.0)*	<0.001
«с»	48.0(46.0, 50.0)	47 (45.1,51.0)	
Тмжп (мм)	11.2 (9.8,13.0)	8.6 (8.3,10)*	<0.001
Тзслж (мм)	9.7 (9.0,11.6)	7.5 (7.4,7.8)*	<0.001
КДР (мм)	48.0 (43.5,50.2)	47.4 (45.6,50.85)	
ОТС	0.47(0.43,0.55)	0.34 (0.33,0.36)*	<0.001
ИММлж	84(78,109)	70.7 (61.9,76.8)*	0.007
L1пп (мм)	47.6(45.1,50.0)	48.3 (45.2,49.5)	
L2пп (мм)	37.0 (33.3,38.1)	36 (34.9,37.8)	
L1пп (мм)	45.1 (42.0,47.2)	44.1 (42.5,45.7)	
L2пп (мм)	34.3 (31.2,35.6)	32.3 (31.8,33.1)	
ДЛА (мм)	25.2 (23.2,27.9)	21.3 (19.2,23.2)*	0.001
ср.РЛА (ммHg)	14.5(11.8,28.0)	13.8 (11.0,16.8)	
УО (мл)	74.0 (66.0,79.6)	74.3 (67.4,82.5)	
МОС л/мин	5.3(4.4,6.2)	5.0 (4.5,5.9)	
ОПСС (дин.*сек)/см$^{-5}$	1702(1549,1992)	1660 (1390,1849)	
ΔSпж(%)	36(34,40)	40 (36,45)*	0.037
ОЛС (дин*сек)/см$^{-5}$	238 (162,420)	231 (173,291)	
КДДлж (ммHg)	15.0(13.8,17.2)	12.0 (8.7,13.6)*	0.011
КДДпж (ммHg)	13.8(12.0,15)	9.16 (7.8,12.6)*	0.013
Е/А мк	0.72(0.65,0.80)	1.09 (0.82,1.3)*	0.025
Е/Атк	1.00(0.78,1.12)	1.25 (0.98,1.50)*	0.012

* - достоверное различие с группой нормы (p<0.05)

Поддержание целевых значений АД у больных АГ II степени приводит к изменениям морфологических показателей сердца, таких как толщина стенок ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ в сторону их уменьшения, т.е. идет процесс обратного ремоделирования. Предложенные нами показатели «а» и «в» также изменились: «а» – длинный отрезок продольной оси ЛЖ увеличился, а «в» – короткий отрезок продольной оси уменьшился (табл.5). И форма ЛЖ приняла более вытянутую форму, которая характерна для здоровых лиц. Показатели оказались чувствительными и в отношении обратного ремоделирования ЛЖ при лечении больных АГ. Из морфологических параметров отмечается также статистически значимое уменьшение диаметра легочной артерии.

Таблица 6

Значения медианы (а также 25 и 75 процентиля) для показателей кардиоинтервалографии в подгруппе больных АГ II степени до и после лечения

Показатель	Группа больных АГ II степени до лечения (n=25)	После лечения (n=25)
SDNN, mc	34 (21,48)	33 (27,45)
TF, mc^2	1101 (411,1960)	1114 (806,1662)
HF%	15 (11,22)	16 (11,20)
LF%	25 (21,39)	27 (18,36)
LF/HF	1.9 (1.2,2.7)	2.1(0.98,3.1)

*- достоверное различие с группой нормы (p<0.05)

Выявлено статистически значимое изменение соотношения пиков Е и А на митральном и трикуспидальном клапанах в сторону роста: улучшилась диастолическая функция желудочков. Достоверно уменьшилось КДД в ЛЖ и аналогичный ему показатель для ПЖ. Среднее давление в легочной артерии снизилось недостоверно. Со стороны правых камер сердца отмечено достоверное увеличение показателя, характеризующего сократимость ПЖ (%ΔS). Фракция выброса ЛЖ достоверно не изменилась.

При оценке показателей кардиоинтервалографии (табл.6) значимых изменений параметров в группе больных АГ II степени после года лечения не выявлено. Ингибиторы АПФ и диуретик (индапамид), которые превалировали в списке препаратов у обследованных нами больных, при длительном (от 1 года) регулярном применении в дозах, поддерживающих целевой уровень АД у каждого конкретного больного, способны вызывать ряд положительных морфо-функциональных изменений ЛЖ и ПЖ, но влияния на уровень вегетативной регуляции не оказывают.

Выводы. Найдены простые доступные при любом эхокардиографическом исследовании геометрические параметры ЛЖ «а», «в» и «с», позволяющие оценить ремоделирование ЛЖ у больных АГ на более ранних стадиях, чем параметры Ganeau A. По мере нарастания степени АГ даже на ранних стадиях выявляются изменения со стороны ЛЖ и ПЖ, что говорит о комплексном ответе сердца на нагрузку давлением. Под действием эффективной антигипертензивной терапии происходит восстановление нормальных геометрических показателей левых и правых камер сердца. По мере развития АГ прогрессирует нарушение ВСР в виде уменьшения тонуса парасимпатического ее отдела, мало меняющееся в процессе лечения.

Литература

1. *Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И.* Гемодинамика в легких.– М.: Медицина.– 1987.– С.23.
2. *Митьков В.В., Сандриков В.А.* Клиническое рук–во по ультразвуковой диагностике.– Т. V.– М.: ВИДАР.– 1998.
3. *Оганов Р.О.*// Кардиоваскул. тер. и профилактика.– 2002.– №3.– С. 4–8.
4. *Профилактика*, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации // Клин. фармакол. и тер.– 2000.– №3.– С. 5–30.
5. *Чазов Е.И.* Руководство по артериальной гипертонии.– М.: Медиа медика.– 2005.
6. *Чазова И.Е.* // Журнал сердечная недостаточность.– 2002.– Т.3, №1.– С. 14–16.
7. *Шляхто Е.В., Конради А.О.* // Сердце.– 2002.– Т.1.– №5(5).– С. 232–234.
8. 2*003 European* Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // J.Hypertens.– 2003.– №21.– P. 1011.
9. *Ganau A. et al* // J. Am. Coll. Cardiol.– 1992.– Vol.19.– №7.– P. 1550–1558.
10. *Kitabotake ., et al* // Circul.– 1983.– Vol.68,№2.– P. 302.
11. *Koren M. J. et al* // Ann. Intern. Med.– 1991.– Vol.114, №5.– P. 345–352.
12. *The Task Force* for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology.2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J.Hypertens – 2007– №25.–P. 1105–1187.
13. *Vakili B.A. et al* // Am. Heart J.– 2001 – Vol.141– P. 560.

УДК 616-07:616-007.272:616.314:616.274

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ОККЛЮЗИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА.

А.А.ДОЛГАЛЕВ [*]

В клинике кафедры ортопедической стоматологии Ставропольской ГМА, за период 2000–2007 гг. обследован 581 пациент с жалобами, прямо или косвенно указывающими на патологию *височно-нижнечелюстного сустава* (ВНЧС). Из них у 258 пациентов выявлены нарушения смыкания зубов (окклюзии). Из 350 человек у 297 пациентов (84,8%) выявлены признаки окклюзионных нарушений наряду с патологией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), на которые не обращали ранее внимание. Симптомы обнаруживаются в 97% случаев. Нарушение взаимоотношений зубных рядов, деформации окклюзионной поверхности и прикуса, являются основными причинами развития мышечно-суставных дисфункций [1,3]. Высокая частота разных по генезу окклюзионных нарушений позволяет считать эту проблему актуальной, требующей совершенствования методик комплексного обследования и лечения [2].

Цель работы – изучение диагностической ценности электронной записи движений нижней челюсти и информации, получаемой при обследовании пациентов с окклюзионными нарушениями зубных рядов, ассоциированных ВНЧС.

Материалы и методы. В исследование включено 37 человек. Мужчин – 4 , женщин – 33, в возрасте 20–40 лет. Из числа обследованных 24 человека предъявляли жалобы на боли и (или) шумы в ВНЧС. У этих пациентов обнаружены окклюзионные нарушения и изменения в ВНЧС по гамбургской схеме. У 10 обследованных, не предъявлявших жалоб на боли и (или) шумы в ВНЧС, обнаружены признаки окклюзионных нарушений и дисфункции ВНЧС. У 3 пациентов жалоб не было, окклюзионных нарушений и изменений в ВНЧС не выявлено.

[*] Ставропольская ГМА, Ставрополь, ул. Мира 310

В 1-й группе обследованных (с окклюзионными нарушениями и дисфункциями ВНЧС) целостные зубные ряды были у 10 человек, у 8 из них был ортогнатический вид прикуса, у 1-го глубокий, и у одного обследованного – прямой.

Невосстановленные дефекты твердых тканей зубов и зубных рядов имели 14 чел. С ортогнатическим прикусом было 6 чел., с глубоким – 5 чел., у двоих пациентов определен перекрестный прикус, у одного – глубокий прикус. Среди пациентов 2-й группы, с окклюзионными нарушениями и дисфункцией ВНЧС, не предъявлявших жалоб (10 человек) у 8 – был ортогнатический прикус, и у 2 – глубокое резцовое перекрытие.

У 7 больных были целые зубные ряды, с восстановленными терапевтическими и ортопедическими методами дефектами твердых тканей зубов. У 3 пациентов отсутствовало по 1 зубу. У 6пациентов выявлено задержанное и затрудненное прорезывание третьих моляров на обеих или одной из челюстей.

У лиц 3 группы имелось ортогнатическое соотношение целостных зубных рядов, зубы мудрости расположены в зубных дугах, не нарушая окклюзионной плоскости или удалены из-за затрудненного прорезывания.

Обследование лиц с комбинацией симптомов окклюзионных и суставных нарушений проводили по плану: осмотр полости рта и зубных рядов, пальпация ВНЧС, обследование по т.н.гамбургской схеме; рентгенографические исследования ВНЧС (прицельная рентгенография ВНЧС по Шулеру с открытым и закрытым ртом, магнитно-ядерно-резонансная томография ВНЧС справа и слева при открытом и закрытом рте, ортопантомография, компьютерная томография ВНЧС; гнатологические исследования (определение площади окклюзионных контактов и площади жевательных поверхностей, получение диагностических моделей и диагностика в индивидуальном артикуляторе АИЧ-1 и артикуляторе Протар7-9) (рис.1,2).

Рис. 1. Артикулятор Протар.

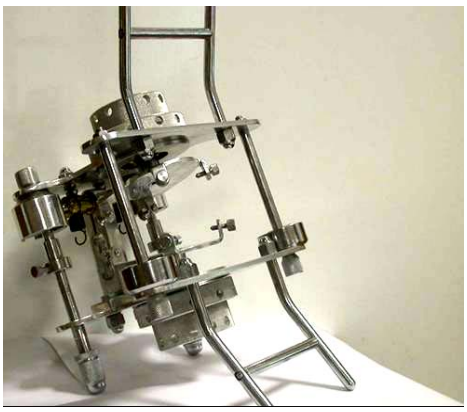


Рис. 2. Артикулятор АИЧ-1.

Электронная запись индивидуальных движений нижней челюсти относительно верхней. Для записи индивидуальных движений нижней челюсти в своем исследовании мы использовали аппарат ARCUSdigma (Fa. KaVo, D-Leutkirch).

Результаты. Данные электронной записи и функционального анализа движений нижней челюсти пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов, с окклюзионными нарушениями и признаками дисфункции ВНЧС. Выявлены асимметрия движения правой и левой суставных головок при открывании и закрывании рта и при выдвижении нижней челюсти вперед. Укорочение правого суставного пути наблюдалось в 28,6% случаев, укорочение левого суставного пути в - 57,1% случаев. Средняя величина сагиттального суставного пути у всех обследованных составила справа- 16,8 мм, слева – 15,6 мм. Траектории суставных головок при открывании и закрывании рта справа и слева не совпадали, были скачкообразными в 85,7% случаев.

При функциональном анализе определялось нарушение записи фигур Посселта сагиттальных и трансверзальных – в 85,7% случаев. Анализ готической дуги позволил обнаружить у пациентов данной группы часто встречающуюся асимметрию правого и левого компонентов. Укорочение правого резцового пути встречалось в 38% случаев, левого – в 55% случаев. Отклонение сагиттального резцового пути от сагиттальной плоскости или зигзагообразная его траектория наблюдалась в 100% случаев. Амплитуда открывания рта в 43% случаев была увеличена от 41 до 54 мм, в 24% – уменьшена от 23 до 30 мм, в 33% в пределах 35–40 мм.

Амплитуда открывания рта составила в среднем 31,9%. ЕРА-тест позволил обнаружить в 95% случаев сдвиг нижней челюсти вперед, назад, вверх, вниз либо в сторону от центрического положения. В 89% случаев обнаружено комбинированное смещение нижней челюсти в нескольких плоскостях. Данные электронной записи и функционального анализа движений нижней челюсти пациентов с целостными зубными рядами, имеющих жалобы на боли в ВНЧС (10 чел.).

У пациентов с целостными зубными рядами в 19% случаев отмечалось синхронное симметричное движение правой и левой суставных головок и несовпадение траекторий открывания и закрывания рта. Однако в 80% случаев имелось асинхронное движение суставных головок и траектории открывания и закрывания рта не совпадали. Траектории суставных головок открывания и закрывания рта совпали лишь у 1% обследованных. Часто встречалось нарушение записи сагиттальной и трансверзальной фигур Посселта, и готической дуги. Асимметрия окклюзионных полей на фронтальной фигуре Посселта встречалась у 80% обследованных, укорочение правого резцового пути готической дуги – в 40%, левого – в 38% случаев. Девиация сагиттального резцового пути обнаружена 98% случаев, амплитуда открывания рта в 12% случаев была увеличена на 41–54 мм, в 20% – уменьшена на 3–30 мм, в 69% – на 35–40 мм.У 3 из обследованных нет каких-либо отклонений в функционировании ВНЧС. Анализ записи движений нижней челюсти позволил выявить синхронное движение суставных головок при открывании и закрывании рта, симметричную запись готической дуги, четкую запись фигур Посселта в сагиттальной и фронтальной плоскости. ЕРА-тест позволил оценить положение суставных элементов при сомкнутых зубных рядах, как центрическое относительно черепа.

Выводы. Для определения диагноза и выбор адекватной тактики лечения требуется комплексное обследование пациентов. Использование электронной регистрации индивидуальных движений повышает качество диагностики окклюзионных нарушений и заболеваний ВНЧС.

Выраженные нарушения окклюзии встречаются в 93% случаев. Частыми являются сочетания дистального и трансверзального сдвига нижней челюсти с мышечно-суставными дисфункциями. У пациентов с дистальным прикусом или глубоким резцовым перекрытием в 93% случаев выявляются изменения ВНЧС.

Патология ВНЧС выявляется в 85% случаев у пациентов, нуждающихся в ортопедическом лечении.

Электронная запись движений нижней челюсти и информация, получаемая при комплексном обследовании пациентов с окклюзионными нарушениями зубных рядов, ассоциированных патологией височно-нижнечелюстного сустава, позволяет дифференцировать различные виды патологий ВНЧС, выявить корреляции с окклюзионными нарушениями, и определить наиболее рациональную тактику лечения.

Литература

1.*Баданин В.В.* Диагностика дисфункций височно–нижнечелюстного сустава с применением компьютерной томографии: Дис…к. м. н.– М., 1996.

2.*ДолгалёвА.А.* // Стоматол.– 2007.– Т.86, №1.– С. 60–63.

3.*Семкин В.А. и др.* // Стоматол.– 2007.– Т.86, №1.– С. 44.

.УДК 617.765-002

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ СЕТЧАТКИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ.

И.В. ЗОЛЬНИКОВА, Е.В. ВИАДРО, И.З. КАРЛОВА, Е.Н. ПОНОМАРЕВА*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой заболевание макулярной области сетчатки и является ведущей причиной слепоты в развитых индустриальных странах у лиц старше 65 лет. Классификация возрастной макулопатии (ARM – *age-related maculopathy*), принятая в 1995 году Международной Группой по изучению эпидемиологии ВМД (The International ARM Epidemiological Study Group) включает две основные формы – неэкссудативную (сухую, атрофическую) и экссудативную (влажную, неоваскулярную). В классификации выделяют ранние стадии, терминологически подчеркивая неявность изменений: *возрастную макулопатию* (ВМП), к которой относят друзы и локальную атрофию и гипертрофию *ретинального пигментного эпителия* (РПЭ) и возрастную *макулярную дегенерацию* (ВМД), вариантами которой являются ареолярная атрофия РПЭ, отслойка РПЭ и/или нейроэпителия, *хориоидальная неоваскуляризация* (ХНВ) и дисциформный рубец.

ВМД – многофакторное заболевание, в патогенезе которого играют роль наследственные и ненаследственные факторы (токсическое действие света, курение, артериальная гипертензия, диета) [8]. Наследственная предрасположенность связана с мутациями в гене *ABCR*, обозначаемого, как *ABCA4* [7]. Отмечена связь прогрессирования заболевания с мутациями в гене *APOE* [9]. Варианты генов могут являться предрасполагающими к возникновению ВМД и развитию неоваскулярной формы, такие как вариант Y402H гена фактора комплемента H (CFH) или вариант LOC387715 гена *HTRA1* [14,18,28]. В патогенезе ВМД определенная роль отводится асептическому воспалению в мембране Бруха [12], а в развитии экссудативных форм – неоангиогенезу [21]. Снижение функций макулярной области возникает уже в ранних стадиях ВМД и прогрессивно ухудшается по мере развития процесса [7,15]. Сведения о нарушении электрогенеза макулярной области при ВМД немногочисленны и касаются изменений паттерн-ЭРГ [19], *мультифокальной ЭРГ* (мф-ЭРГ) [16], *макулярной ЭРГ* (М-ЭРГ) [7], фотопической ЭРГ.

Цель – изучение электрогенеза макулярной области сетчатки по данным оптической когерентной томографии при ВМД и сравнительный анализ результатов регистрации М-ЭРГ и мф-ЭРГ для обоснования патогенетических механизмов нарушения зрительных функций и выявления симптомов.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных (120 глаз) с ВМД 57-82 лет. Велось офтальмологическое обследование, которое включало визо- и рефрактометрию, биомикроскопию, осмотр глазного дна. На основании офтальмоскопической картины, данных оптической когерентной томографии (ОКТ) и флюоресцеиновой ангиографии (ФАГ) выделены следующие группы: в 1-ю группу включены больные с неэкссудативной ВМД, в т.ч. 18 глаз с остротой зрения 1,0, в которых насчитывались ≥10 твердых друз макулярной области; 18 глаз с мягкими сливными друзами (острота зрения в среднем 0,85; 0,7-1,0), которые характеризовались нечеткими границами, крупными размерами и локализовались в макулярной области и за ее пределами. Обследован также 31 глаз с мелкими очажками атрофии РПЭ, локальной гиперпигментацией и перераспределением пигмента, остротой зрения 0,5 (0,5-0,8) и 16 глаз с более крупными очагами атрофии РПЭ, гиперпигментацией с остротой зрения <0,5 (0,1-0,4).

В 2-ю группу включены глаза с экссудативной ВМД. Офтальмоскопически и ангиографически выделялись 9 глаз с хориоидальной неоваскулярной мембраной, сочетающейся с кистозным отеком макулярной области (острота зрения 0,08-0,3), во всех случаях хориоидальная неоваскулярная мембрана сочеталась с мягкими друзами; 5 глаз с ХНМ в сочетании с отслойкой РПЭ (острота зрения 0,4-0,2) и с отслойкой нейроэпителия на 2 глазах, субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ) с выраженной экссудативно-геморрагической активностью (острота зрения 0,03-0,01), 3 глаза с субретинальным рубцом (острота зрения – счет пальцев у лица). М-ЭРГ и мф-ЭРГ являются методами современной клинической электрофизиологии, позволяющими оценить состояние нейросенсорной сетчатки – фоторецепторов и биполярных клеток центральной сетчатки. В ответ мф-ЭРГ наиболее значительный вклад вносят ON и OFF-биполярные клетки.

М-ЭРГ регистрировалась по методике [5,6] на электроретинографе МБН (Россия). Оценивалась амплитуда и время до пика (латентность) α- и β-волн, сравнение проводили с нормой для возрастной группы старше 45 лет. По ЭРГ оценивалась суммарная активность сетчатки, а по результатам регистрации мелькающей ЭРГ на 30 Гц – функция ее колбочковой системы. Регистрация мф-ЭРГ велась на электроретинографе с программным обеспечением фирмы Roland Consult (Германия) [1]. В мф-ЭРГ оценивались усредненная амплитуда и латентность компонентов N1 и P1 и ретинальная плотность P1 (нВ/град^2), по кольцам с различной удаленностью от центра при стимуляции матрицей, состоящей из 61 гексагонов (центральный гексагон соответствовал зоне 4,6 угл. градусов, парацентральное кольцо – зоне 2,3-8°) и матрицей, состоящей из 103 гексагонов (центральный гексагон соответствовал центральным 3,4°, кольцо 2 – зоне 1,7-6°, кольцо 3 – зоне 6-12°). Сопоставлялся усредненный ответ мФ-ЭРГ по трем центральным кольцам и ответ М-ЭРГ на красный стимул. Оптическую когерентную томографию [2] (ОКТ) проводили на сканере «Stratus» OCT-3 (Carl Zeiss, США). Статистическая обработка проводилась в программах Biostat, Excel. Рассчитывалась достоверность различий по критерию Манна – Уитни, коэффициент линейной корреляции.

Результаты. 1-я группа. У лиц с твердыми друзами (острота зрения 1,0) амплитуда и латентность смешанной и ритмической ЭРГ, а также М-ЭРГ на красный стимул были в пределах нормы (рис.1). Ретинальная плотность биоэлектрического ответа, амплитуда и латентность N1 и P1 компонентов мф-ЭРГ в фовеальной и парафовеальной области, также как и показатели М-ЭРГ находилась в пределах нормы (рис 2). Изменений структуры сетчатки по данным ОКТ не отмечалось.

На глазах с мягкими сливными друзами амплитуда латентность смешанной и ритмической ЭРГ оставались в пределах нормы (18 глаз). Нарушение биоэлектрической активности, по данным М-ЭРГ, было на 9 глазах, в которых на ОКТ отмечалась волнообразность гиперрефлективной линии, соответствующей «наружные сегменты фоторецепторов – РПЭ», обусловленная скоплением мягких друз, приподнимающих РПЭ (рис.3). Структурные изменения наружных слоев шли с нарушением функции нейросенсорной сетчатки – снижением амплитуды β-волны М-ЭРГ ($p=0,014$) и удлинением латентности α-волны ($p=0,007$), что является признаком дисфункции фоторецепторов. Те же изменения обнаружены при анализе топографии биоэлектрической активности. Достоверное удлинение латентности N1 компонента ($p<0,01$) в зоне, стимулируемой центральным гексагоном, и снижение показателя ретинальной плотности ($p<0,001$) в зоне центрального гексагона и парацентрального кольца. Удлинение латентности P1 до 50 мс отмечено на 6 из 18 глаз. На 9 глазах показатели М-ЭРГ и мф-ЭРГ были в пределах нормы (рис.5d), что сопровождалось отсутствием изменений на ОКТ.

На глазах с неэкссудативной формой с очаговой атрофией РПЭ (31 глаз), острота зрения 0,8–0,5, М-ЭРГ на красный стимул была изменена в ½ случаев, латентность α-волны удлинена по сравнению с нормой ($p=0,002$), что объясняется дисфункцией фоторецепторов из-за очагового атрофического процесса в РПЭ. Данные М-ЭРГ согласуются с результатами мФ-ЭРГ, при которой в ½ случаев отмечено снижение биоэлектрической активности в центральном гексагоне по обеим схемам стимуляции. Ретинальная плотность биоэлектрического ответа в зоне центрального гексагона и амплитуда P1 снижена ($p=0,04$). Отсутствие изменений структуры сетчатки, по данным ОКТ, в этой группе с высокой остротой зрения объясняется малым размером дефектов РПЭ и сохранностью нейросенсорной сетчатки на ранней стадии.

При более обширных очаговых дефектах РПЭ с более низкой остротой зрения (16 глаз) (острота зрения 0,1-0,4) снижение амплитуды α- и β-волн М-ЭРГ отмечалось на всех глазах ($p<0,001$). Снижение ретинальной плотности и амплитуды P1-компонента в зоне центральных 4,6º , и в кольце 2,3-8º отмечалось на всех глазах. Амплитуда N1 снижена в зоне центрального гексагона и парацентрального кольца ($p<0,04$). При проведении ОКТ у части больных выявлялось уменьшение толщины сетчатки в фовеальной области и гиперрефлективность подлежащей сосудистой оболочки в зоне атрофии. Амплитуда ритмической ЭРГ на

* МНИИ ГБ им. Гельмгольца

30 Гц была снижена (p<0,01), что говорит о снижении ответа колбочковой системы. При очаговой атрофии РПЭ корреляционная взаимосвязь средней силы обнаружена между средней ретинальной плотностью P1 в кольцах 1-3, проекция которых соответствует зоне с радиусом от 0-12 угловых градусов, и амплитудой β-волны М-ЭРГ на красный стимул (r=0,57, p=0,08), а также между средней амплитудой №1 компонента мф-ЭРГ в этих же кольцах и амплитудой α-волны М-ЭРГ на красный стимул (r=0,64, p=0,017). Корреляционная взаимосвязь средней силы выявлена между средней латентностью N1 компонента в этой зоне и латентностью α-волны (r=0,52, p=0,013), между средней латентностью P1 компонента и латентностью β-волны М-ЭРГ на красный стимул (r=0,36, p=0,02).

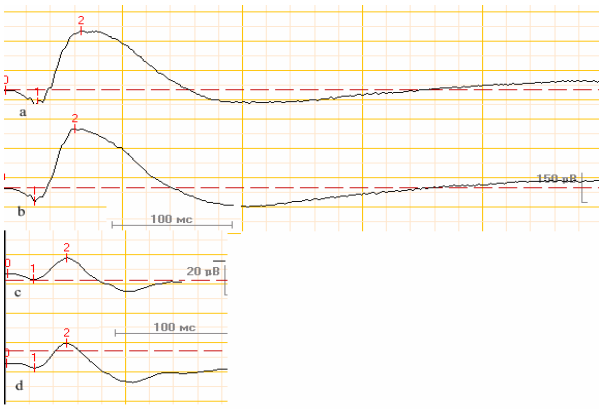


Рис.1 Смешанная ЭРГ правого и левого глаза (α,β) и М-ЭРГ на красный стимул (c,d) при твердых друзах обоих глаз (острота зрения 1,0). Амплитуда и латентность α- и β-волн в пределах нормы

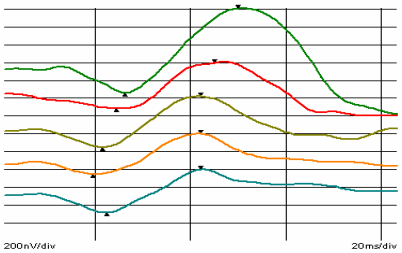


Рис.2 Мф-ЭРГ при твердых друзах (острота зрения 1,0), представленная в виде ответов, усредненных по кольцам с различной удаленностью от центра: амплитуда и латентность N1 и P1 компонентов в пределах нормы

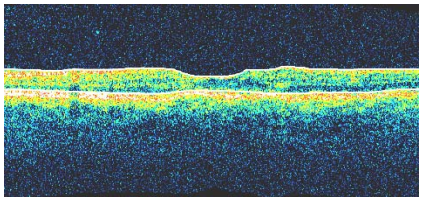


Рис.3. Оптическая когерентная томограмма при мягких сливных друзах (острота зрения 0,8)

При экссудативной форме с ХНВ и кистозным отеком на 9 глазах (острота зрения 0,08-0,3) имелось удлинение латентности α-волны (p<0,05), β-волна была снижена в различной степени (p<0,05). Амплитуда N1 и P1 компонентов, ретинальная плотность биоэлектрической активности были снижены в центральном и парацентральном кольцах (p<0,001). Латентность N1 и P1 компонентов в центральном гексагоне была удлинена на 3 глазах, что свидетельствовало о нарушении проведения возбуждения к проксимальным отделам сетчатки. Хориоидальная неоваскулярная мембрана на оптической когерентной томограмме смотрелась рядом с РПЭ как зона высокой оптической плотности, ослабляющая сигнал от хориоидеи. Утолщение среза сетчатки, деформация фовеального контура и интраретинальные гипорефлективные пространства говорили о кистозных изменениях сетчатки.

При отслойке РПЭ, сочетавшейся с мягкими друзами, в 2 случаях – с отслойкой нейроэпителия (5 глаз, острота зрения 0,4-0,2), на всех глазах зарегистрировано снижение амплитуды α- и β-волны локальной ЭРГ (рис.5c), удлинение латентности α-волны. Ретинальная плотность P1 компонента и амплитуда N1 и P1 компонентов снижена, латентность N1 компонента удлинена в зоне, стимулируемой центральным гексагоном (рис 6). Отслойка РПЭ по данным ОКТ представляла собой элевацию сетчатки над оптически пустым пространством, соответствующим накоплению серозной жидкости под высокорефлективной полосой, основной структурой которого является пигментный эпителий, отслойка нейроэпителия проявлялась на ОКТ как гипорефлективная зона над высокорефлективным комплексом (рис.4).

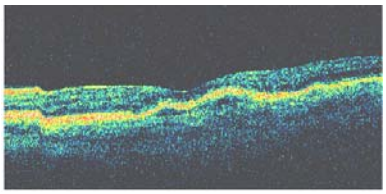


Рис.4. Оптическая когерентная томограмма при отслойке РПЭ (острота зрения 0,6)

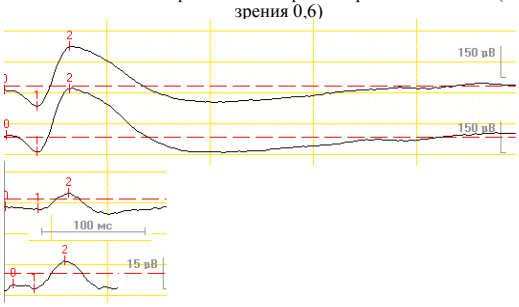


Рис.5. Смешанная ЭРГ (a,в) и М-ЭРГ на красный стимул (c,d). Правый глаз – отслойка РПЭ (острота зрения 0,3), левый глаз – мягкие сливные друзы (острота зрения 0,9). Амплитуда и латентность смешанной ЭРГ в пределах нормы OU. OD М-ЭРГ на красный стимул субнормальна, OS – М-ЭРГ в пределах нормы

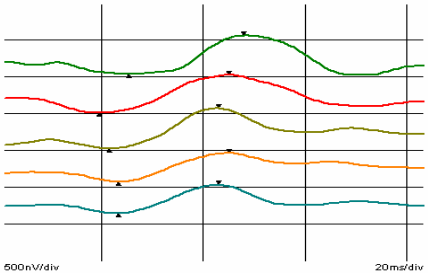


Рис.6. Мф-ЭРГ при отслойке РПЭ (острота зрения 0,3), показана в виде ответов, усредненных по кольцам с различной удаленностью от центра: амплитуда N1 и P1 компонентов снижена в фовеа (4,6 угл. градусов) и в зоне 2,3-8 угл. градусов, удлинение латентности N1 в фовеальной области

На 3 глазах с субретинальной неоваскулярной мембраной и экссудативно-геморрагической активностью (острота зрения 0,03-0,01) М-ЭРГ на красный стимул была резко субнормальная (рис.7c) или отсутствующая. Мф-ЭРГ представляла собой шум. При ОКТ выявлялись отслойка пигментного эпителия и интраретинальный отек, отложения твердого экссудата (рис.8). При дисциформном рубце, бывшем на 3 глазах (острота зрения – счет пальцев у лица), М-ЭРГ ЭРГ на красный стимул и мф-ЭРГ была нерегистрируемой в центральном и парацентральных кольцах, что говорило о грубой патологии нейронов макулярной области. Амплитуда ритмической ЭРГ снижена, что говорило о большой площади и степени поражения колбочковой системы сетчатки.

Патогенез ВМД сложен. Ранние патологические изменения при начальных стадиях неэкссудативной ВМД возникают в комплексе структур наружных слоев сетчатки и внутренних слоев сосудистой оболочки. При этом первичным считается поражение комплекса Ruysch, который включает РПЭ, мембрану Бруха, хориокапилляры. Первичные изменения структуры мембраны Бруха - утолщение, кальцификация и образование друз, сопровождаемые снижением кровотока в слое хориокапилляров; накопление липофусцина в клетках РПЭ и нарушение фагоцитоза дисков наружных сегментов фоторецепторов приводят к дисфункции

клеток пигментного эпителия, а в последствие к его атрофии [8,11,20]. Предрасполагают к возникновению ВМД и способствуют прогрессированию заболевания возрастные изменения клеток РПЭ, мембраны Бруха, хориокапилляров, нейросенсорной сетчатки; уменьшение количества макулярного пигмента и снижение уровня антиоксидантной защиты [8, 11, 17, 201].

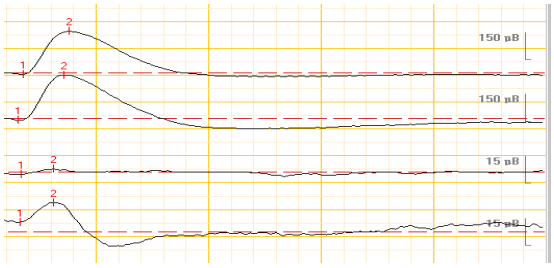


Рис.7. Смешанная ЭРГ (a,b) и М-ЭРГ на красный стимул (c,d). Правый глаз – ХНВ с выраженным эксскдативно-геморрагическим компонентом (острота зрения 0,04), левый глаз – мягкие сливные друзы (острота зрения 0,9). OD М-ЭРГ на красный стимул субнормальна, OS – М-ЭРГ в пределах нормы

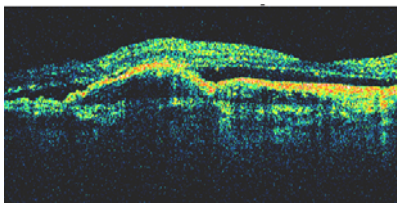


Рис.8. Оптическая когерентная томограмма при ХНВ (острота зрения 0,04)

Электроретинографические признаки различных форм ВМД объяснимы с позиций современного представления о патогенезе [8,20]. Твердые друзы в незначительном количестве располагаясь в мембране Бруха, как правило, не влияют на электрогенез сетчатки, что согласуется с нашими данными. Мягкие сливные друзы в большинстве случаев сопровождаются нарушениями электрогенеза макулярной области разной степени выраженности, что является признаком изменений нейросенсорной сетчатки – нарушений электрогенеза фоторецепторов и средних слоев сетчатки. Крупные сливные мягкие друзы, располагаясь в мембране Бруха, служат механическим препятствием для нормального функционирования комплекса фоторецепторов и РПЭ и часто сопровождаются отслойками РПЭ, которые могут быть визуализируемы при ОКТ в виде локальных элеваций РПЭ.

Из литературы известно, что комплекс изменений мембраны Бруха и РПЭ в сочетании с локальными отслойками РПЭ приводит к изменению нейросенсорной сетчатки над поверхностью друз [20]. Нарушение функции колбочковой системы сетчатки выявлено на ранних стадиях заболевания [3-6].

Известно также, что мягкие сливные друзы размером 63 μm и более в сочетании с перераспределением пигмента, являются фактором риска развития хориоидальной неоваскуляризации [8], что наблюдалось у 9 больных. Нарушение электрогенеза на глазах с мягкими сливными друзами может явиться косвенным признаком гипоксии, являющейся триггером синтеза эндотелиального фактора роста сосудов. Соответствие офтальмоскопической картины и биоэлектрической активности макулярной области при мягких сливных друзах имеется не всегда: в [16], наложив «карту» мф-ЭРГ на снимок глазного дна, выявила корреляцию между топографией друз и сниженной биоэлектрической активностью не у всех больных, что может объясняться дисфункцией сетчатки вне зон друз. Не исключается связь с наличием/отсутствием дефектов РПЭ и локальных отслоек РПЭ над друзами, не идентифицируемых клинически, но выявленных нами путем ОКТ.

Появление мелких фокусов атрофии РПЭ может сопровождаться электроретинографическими симптомами, отражающими нарушение функции нейросенсорной сетчатки. При прогрессировании атрофии РПЭ увеличивается площадь дефектов РПЭ [30,31], сопровождаясь расширением зоны дисфункции сетчатки с большей степенью ретинографических изменений b- волны и P1 компонента мФ-ЭРГ, что позволяет предположить патологические изменения средних слоев сетчатки, в частности, ее биполярных клеток. Снижение амплитудных показателей, сопровождаемое уменьшением толщины фовельной сетчатки по данным ОКТ связано с атрофией нейросенсорной сетчатки [13]. В патогенезе экссудативной формы ВМД значимыми механизмами являются ишемические процессы, нарушение гематоретинального барьера, формирование хориоретинальной неоваскулярной мембраны. При отслойках РПЭ и нейроэпителия различная степень и площадь снижения амплитуды компонентов ЭРГ, по-видимому, зависит от длительности и площади зоны отслойки.

Отек нейрональных и глиальных клеток сетчатки с изменением их биохимических свойств и кистозная дистрофия может приводить к угнетению электрогенеза макулярной области, что наблюдалось нами при ХНВ с отеком макулярной области, развившейся на фоне мягких друз. По данным литературы, фотодинамическая терапия и введение ингибиторов эндотелиальных факторов роста, может приводить к увеличению амплитуд компонентов мф-ЭРГ [25].

Выводы. Макулярная ЭРГ, являясь методом оценки суммарного электрогенеза макулярной области, и мф-ЭРГ как метод оценки топографии биоэлектрической активности, при хорошей фиксации взора дополняют друг друга и могут быть использованы для оценки функционального состояния макулярной области и мониторинга больных с ВМД при лечении. Корреляционная взаимосвязь средней силы между амплитудой и между латентностью компонентов М-ЭРГ и мф-ЭРГ говорит в пользу сходных источников генерации макулярной ЭРГ на красный стимул и М-ЭРГ с локализацией их в колбочковой системе сетчатки. Совокупность электроретинографических симптомов, полученных с помощью макулярной и мф-ЭРГ, и морфометрических признаков позволяют найти симптомокомплексы, характерные для разных форм ВМД с различными патогенетическими механизмами.

Литература

1.*Зольникова И.В.*// Офтальмол.– 2006.– Т.3.– №3.– С.60–66.
2. *Коскас Г. и др.*// Комплексная диагностика патологии глазного дна. под ред. Нероева В.В., Рябиной М.В.– Практическая медицина – М.–2007.
3.*Лысенко В.С.* // Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва.– М., Медицина.–2001.–С. 229.
4.*Нероев В.В. и др.*// Вест. офтальмол. – 2007.– С.25–28.
5.*Шамшинова А.М.и др.*//Вест.офтальмол.–1989.–.№6.– С.47
6.*Шамшинова А.М.*// Дис...докт.мед.наук – 1989.– 333 с.
7.*Allikmets R.*// Am J. Hum Genet.– 2000 – Vol.67.– P.487.
8.*Ambati J. et al.*// Surv. Ophthalmol.– 2003 – Vol. 48.–P. 257.
9.*Baird P.N. et al.* // Hum. Mutat.–2006– Vol. 27 –P: 337–342.
10.*Bindewald et al.* // Invest Ophthalmol Vis Sci – 2005 – Vol.46.– P.3309–3314.
11.*De Jong P.T.* // N Engl J Med.– 2006.– Vol..355.– P.1474.
12.*Donoso L.et al.*//Surv Ophthalmol.– 2006.– Vol. 51.– P.137.
13.*Dunaief J.L. et al..*// Arch. Ophthalmol.– 2002.– Vol. 120.– P.1435–14.
14.*Edwards A.O. et al.* // Science.– 2005.– Vol.308 –P421–424.
15.*Frennesson I.C. et al.* // Doc Ophthalmol.– 1995– Vol.90.– P. 377–386.
16.*Gerth C. et al.*//.Am J Ophthalmol.– Vol 121.– P.1401–1414.
17.*Green W.K., Key S.N.*3rd // Trans.Am. Ophthlmol Soc.– 1977.– Vol.75.– P.180–254.
18.*Gold B. et al.*// Nature Genet – 2006– Vol.38.– P.458–462.
19.*Holder G.E.* // Prog Retin Eye Res – 2001.– Vol.20.–P:531.
20.*Holtz F. et al.*//Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.– 2001.–Vol. 42.– P. 1051–1056

УДК 616.24-003

ЛАБОРАТОРНЫЙ ОБЩЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

М.М.КИРИЛЛОВ, С.М.КИРИЛЛОВ, И.И.МИНЧЕНКО, Г.П.ГЛАДИЛИН, А.Ю РЯБОВА*

Были обследованы 564 больных бронхиальной астмой (БА) и 729 больных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в стадиях обострения и ремиссии. Сопутствующая патология пищеварительной системы (ПС) имелась у 367 больных астмой (50,0%) и у 286 (50,7%) больных ХОБЛ. Заболевания ПС

* Саратовский военно-медицинский институт, Саратовский ГМУ

были представлены широким кругом нозологических форм, включающих хронический гастрит, ГЭРБ, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, холецистит, болезни кишечника.

Все выполненные лабораторные исследования были разделены на группы, отражающие общий воспалительный процесс, обменные нарушения и изменения иммунологического статуса больных, вместе с клиникой составивших соответствующие синдромы. Воспалительный процесс (синдром), имевший хронический бронхит, аллергическое воспаление бронхов, свойственное БА, а также воспалительные изменения в пищеварительной системе, был представлен лейкоцитозом (нейтрофилезом), палочкоядерным сдвигом в лейкоцитарной формуле, ускорением СОЭ, повышением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), гиперфибриногенемией, появлением С-реактивного белка (С-РБ), базофилией, креатининемией. Общая частота встречаемости лабораторных показателей воспалительного процесса при БА составила 41,1%. При этом в случаях без патологии ПС – 39,2%, а с патологией ПС – 43,1%. Наиболее часто обнаруживались лейкоцитоз, ускорение СОЭ и повышение ЛИИ. Остальные тесты были положительными, не превышая 10%, и наблюдаясь лишь в случаях выраженного обострения сопутствующего бронхита. Среди лабораторной констатации воспалительных изменений имелись изолированные проявления (37,9%) и сочетанные с обменными (45,4%) и иммунными (6,6%) нарушениями, а вовлечённость всех трёх видов нарушений выявлена у 10,1% больных. Сочетанность воспалительных изменений с лабораторными показателями обменных и иммунологических нарушений зависела от степени тяжести БА и сопутствующей патологии ПС. Наиболее полной она оказалась при тяжелой БА, сочетанной с патологией ПС. Частота сочетанных нарушений воспалительного и иммунного процессов по мере утяжеления БА без патологии ПС имела тенденцию к спаду, а при наличии сопутствующей патологии ПС наблюдалась обратная зависимость.

Все показатели анализировались в зависимости от степени тяжести, фазы заболевания, наличия сопутствующей патологии. Результаты (табл. 1 и 2)говорят о наличии общевоспалительного процесса у большой части больных, даже в фазе ремиссии. Лейкоцитоз имел тенденцию к росту по мере утяжеления заболевания, при этом высокий его процент отмечался и в фазе ремиссии при всех степенях тяжести БА. Нейтрофилез (>78% от всех элементов лейкоформулы) превышал норму в 22,2–38,9% случаев, частота его увеличивалась с нарастанием степени тяжести.

Таблица 1

Частота лабораторных показателей общевоспалительного процесса при БА в стадии обострения, в %

Показатель	I		II		III		IV	
	без	патол. ПС	без	патол. ПС	без	патол. ПС	без	патол. ПС
Лейкоциты>8,9 т.	21,7	30,8	36,3	30,1	40,7	45,1	62,1	47,7
п/яд.сдвиг >6%	9,1	0,0	16,7	7,7	5,0	0,0	11,1	4,3
СОЭ>18мм/ч	12,5	0,0	1,3	20,7	16,7	9,5	10,3	35,9
ЛИИ>2,1	27,3	80,0	41,6	44,4	42,5	61,3	50,0	65,2
Фибриноген>4,0г/л	37,5	0,0	15,0	20,7	23,1	33,3	16,7	15,4
С-РБ>8ед.	-	-	-	9,1	-	42,9	-	66,7

Таблица 2

Частота лабораторных показателей общевоспалительного процесса при БА в стадии ремиссии, в %

Показа-тель	I		II		III		IV	
	без	патол. ПС	без	патол. ПС	без	патол. ПС	без	патол. ПС
Лейкоциты >8,9 т.	16,1	11,5	42,1	36,8	33,3	44,4	-	25,0
п/яд.сдвиг>6%	14,3	0,0	16,7	0,0	0,0	-	-	-
СОЭ>18мм/ч	11,1	0,0	18,8	10,0	35,7	37,5	-	25,0
ЛИИ>2,1	28,6	0,0	33,3	25,0	33,3	-	-	50,0
Фибриноген>4,0г/л	0,0	0,0	0,0	40,0	33,3	-	-	-

Палочкоядерный сдвиг не имел какой-либо чёткой корреляции с тяжестью заболевания, однако в случаях БА без сопутствующей патологии ПС он наблюдался достоверно чаще при всех степенях тяжести заболевания. Более высокий его процент отмечался при I и II степенях тяжести БА. Частота превышения ЛИИ нарастала соответственно утяжелению стадии болезни. При наличии сопутствующей патологии ПС она была выше при всех степенях тяжести БА, особенно при I, III и IV.

Частота гиперфибриногенемии не имела выраженной тенденции к нарастанию соответственно степени тяжести БА. Не было выявлено влияния сопутствующей патологии на этот показатель. Подробный анализ по фазам заболевания оказался не информативным вследствие малого количества исследований в фазу ремиссии. Уровень С-РБ исследовался у больных астмой без патологии ПС лишь в единичных случаях, поэтому реально оценивался только при БА с сопутствующей патологией. Во всех изученных случаях отмечено явное нарастание частоты положительного теста С-РБ с утяжелением заболевания: 9,1%, 42,9% и 66,7%, соответственно при II, III и IV степенях тяжести. Базофилия при БА была редкой и невысокой (≤4%), в единичных случаях она сочеталась с эозинофилией крови и наблюдалась только в фазе обострения заболевания, что подтверждало соображения о ее провоспалительном значении. Общевоспалительный процесс, по данным лабораторных исследований, с той или иной степенью выраженности встречался в 43,2% случаев ХОБЛ.

Таблица 3

Частота лабораторных показателей воспалительного процесса при ХОБЛ в стадии обострения, в %

Показатель	I		II		III		IV	
	без	патол. ПС	без	патол. ПС	без	патол ПС	без	патол ПС
Лейкоциты >8,9 т.	14,6	25,0	26,2	22,7	48,6	42,7	50,0	36,8
п/яд.сдвиг >6%	3,8	4,3	3,1	0,0	10,0	10,2	0,0	10,7
СОЭ>18мм/ч	22,7	28,9	33,3	38,7	27,3	38,7	28,6	30,2
ЛИИ>2,1	23,1	21,7	16,7	21,9	52,0	55,1	62,5	50,0
Фибриноген >4,0г/л	11,1	27,3	26,6	47,8	57,1	44,8	46,2	16,7
С-РБ>8ед.	-	-	66,7	25,0	-	50,0	-	-
Базофилы >1%	0,0	17,4	0,0	9,4	10,0	2,0	0,0	3,6

Несколько чаще он наблюдался у больных с сопутствующей патологией ЖКТ, чем без таковой – в 44,2% и 41,2% соответственно. Из указанных выше проявлений воспалительного синдрома, наиболее часто отмечались лейкоцитоз, гиперфибриногенемия, повышение ЛИИ, СОЭ и С-РБ. В обострении ХОБЛ участвовали практически все компоненты воспалительных показателей, за исключением относительно редко встречавшегося палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы. Среди всех случаев констатации воспалительных лабораторных изменений встречались как изолированные проявления (45,4%), так и сочетанные с обменными (45,4%) и иммунными (5,3%) нарушениями. Вовлеченность всех трех видов патологических отклонений была выявлена у 3,9% больных ХОБЛ. Сочетание воспалительных изменений с лабораторными показателями обменных и иммунологических нарушений наиболее полным оказалось при 3-й степени тяжести ХОБЛ (14,3%), а наименьшим – при лёгком течении заболевания. Сопутствующая патология ПС не оказывала явного влияния на комплексность лабораторных проявлений.

Частота изолированных воспалительных отклонений прогрессивно нарастала по мере утяжеления заболевания и составила 20,0%. При сочетании ХОБЛ с патологией ПС показатели были выше. Частота одновременного вовлечения воспалительных и иммунных показателей не имела чёткой зависимости от степени тяжести ХОБЛ и была максимальной при среднетяжелом течении заболевания без патологии ПС (24,0%). Значимым по частоте было сочетание воспалительных и обменных нарушений, которое преобладало в случаях без сопутствующей патологии ЖКТ и нарастало с утяжелением ХОБЛ. Средняя частота сочетания составила 20,3%. (табл. 3 и 4)

Воспалительные изменения присутствовали у большей части обследованных. Характерно их наличие и в фазе ремиссии, хотя и с несколько меньшей частотой. Лейкоцитоз имел прогрессивное нарастание частоты по мере утяжеления заболевания и был максимальным при крайне тяжёлом течении ХОБЛ, достигая 50,0%. Начиная со среднетяжёлого течения в фазе ремиссии, лейкоцитоз имелся практически у каждого 3 больного. Наличие сопутствующей патологии ПС не оказывало влияния на его частоту. Нейтрофилёз (>78% всех составляющих лейкоцитарной формулы) имел место при всех степенях тяжести ХОБЛ, и, как лейкоцитоз, постепенно нарастал с утяжелением заболевания: от 2,7% при лёгком течении с патологией ПС до 32,1% при 4-й стадии заболевания. У больных без сопутствующей патологии ПС частота встре-

чаемости нейтрофилёза была выше. Палочкоядерный сдвиг наблюдался при всех степенях тяжести болезни, но при лёгком течении был минимальным, с частотой ≤6,7%. Обращает внимание его отсутствие у больных с крайне тяжёлым течением заболевания без патологии ПС.

Таблица 4

Частота лабораторных показателей воспалительного процесса при ХОБЛ в стадии ремиссии, в %

Показатель	I		II		III		IV	
	без	патол. ПС	без	патол. ПС	без	патол. ПС	без	патол. ПС
Лейкоциты>8,9 т.	9,4	32,14	31,3	29,03	39,3	30,0	33,3	53,8
п/яд.сдвиг>6%	6,7	0,0	20,0	0,0	14,3	14,3	-	-
СОЭ>18мм/ч	15,6	24,0	41,2	23,3	40,0	27,8	50,0	45,4
ЛИИ>2,1	26,6	42,6	33,3	18,2	57,1	71,4	25,0	-
Фибриноген>4,0г/л	11,1	-	40,0	21,4	28,6	42,9	50,0	40,0

Частота превышения ЛИИ максимальна при III и IV степенях ХОБЛ – у 71,4% обследованных. Высокие показатели ЛИИ отмечались в фазе ремиссии заболевания при всех стадиях ХОБЛ. Гиперфибриногенемия не имела чёткой зависимости от характера течения заболевания. Минимальной она была при лёгком течении (≤27,3%). Между II, III и IV стадиями заболевания выраженных отличий не отмечалось. Также не было выявлено влияния сопутствующей патологии на частоту превышения этого показателя.

С-РБ исследовался у малого числа больных, поэтому достоверное проведение анализа не возможно. Частота базофилии максимальна у лиц с лёгким течением ХОБЛ и патологией ПС – 17,4%, при крайне тяжёлом течении ≤3,6%. Наибольшая частота базофилии – при сочетании ХОБЛ с патологией ПС. В 4 случаях отмечалась эозинофильно-базофильная ассоциация. Сопоставление частоты лабораторных показателей воспалительного процесса при БА и ХОБЛ в целом (без выделения степеней тяжести) позволило выделить неоднозначную роль конкретных тестов. В табл. 5 приведено сопоставление наиболее информативных тестов, более выраженных при ХОБЛ.

Таблица 5

Сравнительная частота основных лабораторных показателей воспалительного процесса при БА и ХОБЛ, в %

Показатель	БА	ХОБЛ
ЛИИ > 2,1	103 из 225, 45, 8*	152 из 329, 40, 1
Базофилы > 1,0%	7 из 225, 3, 1	16 из 325, 4, 9*
Фибриноген > 4 г/л	34 из 164, 20,7	74 из 234, 31, 6*
С-РБ >8 ед	9 из 35, 25,7	24 из 48, 50, 0*
Креатининемия > 146 мкмоль /л	23 из 486, 4, 7	37 из 622, 5, 9*

* разница статистически достоверна ($p<0,01$)

Лабораторный общевоспалительный синдром при БА ХОБЛ наблюдался с одинаковой частотой: в 41% и в 43%, соответственно. Особенно при ХОБЛ этот синдром, свидетельствуя о развитии эндогенной интоксикации, в основе которой лежит инфекция в бронхах, часто сочетался с нарушениями обменных процессов, что в было связано с сопутствующей патологией ПС. Часто его компонентами были лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ, повышение ЛИИ, уровня С-РБ, реже – гиперфибриногенемия, гиперкреатининемия, базофилия крови. Последние были чаще характерны для больных ХОБЛ.

Воспалительный синдром больше был выражен в случаях с тяжелым течением астмы и ХОБЛ. При достижении ремиссии частота нарушений снижалась. Течение БА и ХОБЛ у более чем ½ больных не сопровождалось лабораторными проявлениями воспалительного характера, особенно в легких случаях. Учет данных лабораторного «зеркала» при этих заболеваниях уточняет диагностику тяжести их течения.

Литература

1.*Кириллов С.М. и др.* Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Общность и отличия. Лабораторные сопоставления /// ВНМТ.– 2007.– № 1.– С. 130–132.

2.*Медведев В.В., Волчек Ю.З.* Клиническая лабораторная диагностика.– СПб, 2006.– 360 с.

УДК 616-001.17

ЭЛЕКТРОННАЯ ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ С ПОДДЕРЖКОЙ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПРИ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЕ У ДЕТЕЙ

Л.И. БУДКЕВИЧ, Б.А. КОБРИНСКИЙ , М.А. ПОДОЛЬНАЯ, В.М. РОЗИНОВ, О.И. СТАРОСТИН[*]

В России ежегодно получают ожоги ~400 тысяч человек, четверть из них подлежат госпитализации. Дети, среди всех обожженных, составляют 35–40%. При этом специализированная помощь детям с термической травмой оказывается всего в восьми детских ожоговых отделениях. 75% обожженных (в т.ч. тяжелых) госпитализируются в обычные травматологические и хирургические отделения, где возможности для их лечения ограничены, а врачебный опыт часто невелик. Этим обусловлены ошибки в хирургическом лечении детей с ожоговой травмой. К ним относятся: недооценка тяжести состояния пострадавшего, позднее начало регидратационной терапии из-за несвоевременной диагностики шока, недостаточно интенсивная терапия на всех этапах ожоговой болезни; отказ от проведения хирургической некрэктомии или выполнение ее в поздние сроки. Это указывает на необходимость улучшения оказания специализированной помощи детям. Одним из эффективных решений может быть построение алгоритмов обследования, диагностики и комплексной терапии для различных вариантов проявления ожоговой травмы и использование электронной истории болезни (ЭИБ) гибридного типа, включающей модули поддержки принятия врачебных решений.

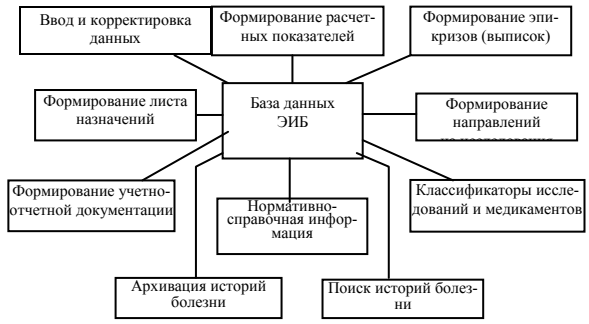


Рис.1. Структурно-функциональная схема ЭИБ «Ожоговая травма у детей»

Разработанная в ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» специализированная электронная история болезни «Ожоговая травма у детей» для отделений термической травмы, включает модули для оценки расчетов пораженной поверхности, необходимого объема жидкостей и другие. Ее применение способствует информационному взаимодействию комбустиологов и реаниматологов на этапах лечебно-диагностического процесса. С ее помощью поддерживается лечебно-диагностический процесс ведения ребенка с термической травмой (рис.1). ЭИБ обеспечивает автоматизированное ведение истории болезни детей с термической травмой, включая: паспортные данные, анамнез, ежедневные статусы (дневник наблюдения), лист назначений с отметками о выполнении, записи и протоколы операций, гемотрансфузии и искусственную вентиляцию легких, консультации специалистов, результаты функциональных и лабораторных исследований, мониторинг и графическое представление количественных показателей (температура, артериальное давление и др.); формирование расчетных показателей и указаний («подсказок») о возможных патологических процессах при введении данных об определенных признаках: площадь поражения (электронная скица), объем инфузионной терапии при поступлении, в зависимости от тяжести поражения и возраста, вычисление индекса риска инфекционных осложнений (ИРИО), определение наличия шока в зависимости от введенных клинических данных; возможность использования (как дополнительной информации) фотографий зоны термического поражения; формирование оперативных справок, медицинских документов (эпикризы, выписки) и отчетов по результатам работы отделения, оказывающего помощь больным детям с термической травмой, для объективной оценки эффективности лечения; архи-

[*] Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

вирование карт пациентов; использование расширенного справочника «Стандарты на этапах оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи» (показания и противопоказания к проведению операций, оптимальные и максимальные сроки проведения операций, рекомендации и противопоказания к проведению определенных типов операций).

При поступлении больного определяется тяжесть состояния обожженного, площадь, локализация и глубина ожоговых ран, наличие термоингаляционного поражения, отравления продуктами горения. Для определения площади ожоговых ран используется электронная скица – визуальное представление тела человека в двух проекциях, каждая область которого детализирована от 10 до 100%. При указании врачом локализации ожога, процента поражения этой области и возраста больного автоматически вычисляется общая площадь поражения у пострадавшего. Электронная скица позволяет получить более точные данные об общей площади термического поражения вследствие более эффективного учета анатомических особенностей тела. Заполненная скица (рис.2) сохраняется в базе данных. Применение электронной скицы продемонстрировало повышение точности оценки площади поражения в сравнении с традиционными расчетами врачей. С целью прогнозирования гнойно-септических осложнений у детей с термической травмой, выполняется автоматический расчет индекса риска инфекционных осложнений (ИРИО).

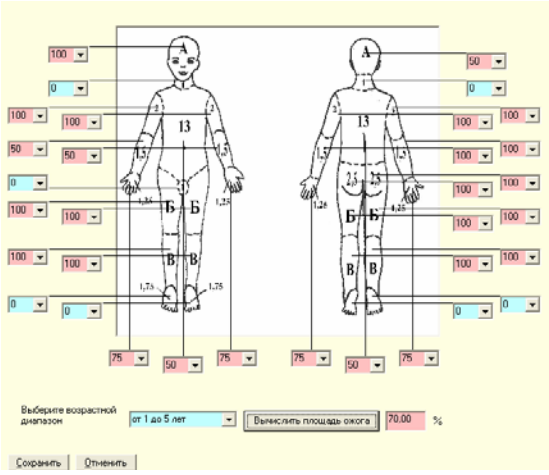


Рис.2. Электронная скица.

На основании данных о тяжести состояния пострадавшего, площади и глубины поражения кожных покровов, ИРИО и других показателей активизируется схема обследования и лечения индивидуально для каждого пациента. Автоматически (по формулам) производится расчёт противошоковой терапии в зависимости от возраста, площади поражения, массы тела. Адекватная противошоковая инфузионная терапия способствовала улучшению общего состояния обожженных и нормализации гемодинамических показателей в ранние сроки после получения ожоговой травмы. Информация, содержащая в листе «Назначения», является источником данных для формирования заявок на лабораторные и диагностические исследования, медикаментозных назначений, физиотерапевтического лечения. ЭИБ обеспечивает оперативный просмотр всей назначенной и полученной (по часам) терапии. Для среднего медицинского персонала, выполняющего основную массу лечебно-диагностических процедур, автоматизированная история болезни является первичным документом, позволяющим сформировать ряд рабочих документов, на основании которых проводится лечебная работа: лист назначений, заявки на проведение лечебно-диагностических процедур и т.д.

Ввод данных организован в диалоговом режиме с использованием многочисленных классификаторов, но при возможности текстовых записей для отражения особенностей клинических проявлений заболеваний и характера оперативных вмешательств. Такой подход позволяет снизить объем работы по ведению записей и назначений, контролировать их выполнение, следить за причинами отсрочек в выполнении назначений (консультаций, обследований), не ограничивая врача в его индивидуальном представлении клинической картины у пациента. Система предусматривает графическое представление всех требующих мониторирования показателей (температура, пульс, артериальное давление и др.) и фотографических рядов в процессе лечения, что позволяет врачу объективно контролировать динамику состояния и эффективность этапных лечебных мероприятий.

ЭИБ обеспечивает информационную поддержку для заведующего, лечащего врача, дежурного врача, среднего медицинского персонала ожогового отделения. Массивы информации организованы в виде реляционной базы данных (БД), поддерживаемой средствами MS SQL Server 2000. Прикладные программы создания БД частично реализованы с использованием СУБД Access. Прикладные программы интерфейса и формирования справочной и отчетной документации реализованы на Visual Basic 6.0 для Windows 2000. Система реализована в сетевом варианте с выбором архитектуры локальной вычислительной сети и средств реализации «тонкого» клиента как варианта, снижающего требования к мощностям компьютеров пользователей. Как следствие применения ЭИБ – улучшение исходов оперативных вмешательств и самой термической травмы.

Ведение детей при термических поражениях кожного покрова с применением электронной истории болезни, обеспечивает стандартизацию всех стадий лечебно-диагностического процесса, более точную оценку площади поражения по электронной скице, определение наличия шока на основе компьютерного анализа введенных клинических данных, своевременную оценку риска развития инфекционных осложнений, объективный расчет объема инфузионной терапии, совершенствование наблюдения больного в динамике (включая визуальную сравнительную оценку изменений раневой поверхности на основе анализа фотографического ряда), уменьшение трудоемкости и ускорение ведения истории болезни в соответствии с протоколами, автоматическое формирование графиков различных мониторируемых показателей, оперативное получение статистических данных. При этом идет сокращение длительности инфузионной и антибактериальной терапии, инфекционных осложнений, сроков восстановления утраченного кожного покрова, срока пребывания реанимационном отделении и времени нахождения на стационарном лечении.

УДК 615.84.007

ФИБОНАЧЧИЕВ ПАТТЕРН В МОРФОЛОГИИ ЖИВЫХ И ПЕРЕЖИВАЮЩИХ ТРОМБОЦИТОВ ТРОМБОКОНЦЕНТРАТОВ

В.Н. КИДАЛОВ, А. А. ХАДАРЦЕВ, А.В. ЧЕЧЕТКИН, В.Е. КУЛИКОВ, Н.И. СЯСИН*

Материал посвящен царящей в крови гармонии разнообразных процессов на основе «золотой» пропорции [1,618..(Ф или *Phi)*, 0,618…, 0,382…], числовые характеристики которой проявляются в соотношениях между числами рядов Фибоначчи и Люка. Такие гармонические связи обнаружены в важнейших параметрах сердечной деятельности, в регуляции функций клеток крови, в ряде ее функциональных и морфологических паттернов. Посредством паттернов осуществляется оценка реального состояния крови, ведется поиск и контролируется ее приспособленность к изменяющимся условиям. Оперируя кодами ряда Фибоначчи, паттерны крови обеспечивают синергию в работе ключевых систем организма. Формирование паттернов «золотых» пропорций ограничивает разброс возможных комбинаций составных элементов или процессов в живой популяции клеток, включая тромбоциты, а их Фибоначчиевый n-шаговый план (Фn) может играть роль оптимального n-шагового плана поиска локального минимума затрат свободной энергии тромбоцитарной системы за n шагов[9].

Тромбоцит является фрагментом цитоплазмы – мегакариоцитов – крупных полиплоидных костномозговых клеток, возникающих посредством эндомитоза, за 3–5 циклов удвоения хромосом без разделения клетки. Мегакариоцит образует длинные отростки, от которых отщепляются цитоплазматические фрагменты, попадающие затем в кровь. После выхода из костного мозга ~1/3 тромбоцитов постепенно стареет, секвестрируется в селезенке и удаляется фагоцитами, а оставшиеся две трети циркулируют в кровотоке 5–9 суток, в среднем, ~8 суток. В 1 литре

* Санкт-Петербург,.Тула

нормальной крови насчитывается 180–400 млрд. тромбоцитов, которые находятся в плазме во взвешенном состоянии, благодаря наличию отрицательного заряда.

Таблица 1

Основные методы исследования тромбоцитов

Электронно-микроскопический метод	Исследование формы и ультраструктуры клетки
	Дорогостоящий, требует специальных реактивов, фиксирующих (свертывающих) белки клетки. Исследование затратно по времени, и малопригодно для целей клиники
Метод проточной микроспектрофотометрии	Относительно дешевый, позволяет проводить популяционную оценку большого числа клетокя во взвеси, может использоваться для быстрой характеристики тромбоцитарной популяции с помощью моноклональных антител
	Является косвенным методом в отношении оценки размеров и ряда других параметров клеток, не позволяет проводить детальный анализ конфигурации тромбоцитов
Микроскопический светооптический и люминесцентный (электронно-оптический) метод исследования	Позволяет наблюдать за состоянием отдельных клеток, изменениями их конфигурации при активации тромбоцитов в реальном масштабе времени, при старении тромбоцитов и развитии деструктивных процессов. Позволяет оценивать функциональные и цитохимические особенности отдельных клеток и их популяций. Менее трудоемок, чем электронно-микроскопический метод. При наличии специального программного обеспечения позволяет получать статистически надежные характеристики
	Требует спецподготовки, более время- и трудозатратен, чем метод проточной цитоспектрофотометрии, требует спецоснащения микроскопов для получения контрастного изображения. Для оценки спектра аутофлуоресценции клетки необходимы специальные спектрофотометрические насадки к микроскопу

Фагоцитарная активность тромбоцитов и их трофическая функция в отношении эндотелиальных клеток, образующих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов описана в [1, 13]. Хотя в тромбоцитах нет ядер, в них идут все биохимические процессы (клеточное дыхание, синтез белка, обмен углеводов и жиров и др.). Функция тромбоцитов – останавливать кровотечение; они могут распластываться, агрегировать (слипаться), обеспечивая начало образования кровяного сгустка, а после его формирования – ретракцию.

Особенности гистограмм распределения тромбоцитов. MPV – средний объем тромбоцитов – растет: с 8,6–8,9 фл у детей 1–3 лет до 9,3–10,6 фл, у людей >70 лет. Внутренняя структура тромбоцита по А. Шапиро [15] состоит из 4 зон: периферийная зона, золево-гелевая зона, органеллы и клеточная мембрана. На электронограммах просвечивающих электронных микроскопов и при световой микроскопии в тромбоцитах обычно анализируются две части – гиалоплазма (гиаломер) и грануломер, последний расположен в центре клетки, он обуславливет большую толщину пластинки (при ее распластывании на стекле) в центре, чем по краям. Альфа-гранулы грануломера округлые, окружены мембраной, содержат тромбоцитарные факторы свертывания крови, гранулы гликогена, обеспечивающие запас энергии в клетке (вытянутые палочковидные, не окружены мембраной). В грануломере определяют также органеллы и митохондрии. Гиаломер расположен на периферии тромбоцита, при активации клетки распространяется на его отростки и почти не содержит гранул и органелл. Образование псевдоподий и сохранение овальной формы тромбоцита обеспечивается пучками микротрубочек и микрофиламентов, состоящих из сократительных белков [5, 6].

Химический состав тромбоцитов сложен. В этих клетках содержится фибриноген, а также сократительный белок тромбастенин, сходный с мышечным сократительным белком актомиозином. Они оба богаты аденилнуклеотидами, гликогеном, серотонином, гистамином. В гранулах содержится III фактор свертывания, а на поверхности клетки адсорбированы V, VII, VIII, IX, X, XI и XIII факторы свертывания. В митохондриях тромбоцитов имеется небольшое количество РНК и ДНК.

Соединения железа и меди обеспечивают процессы клеточного дыхания. Кальций в тромбоцитах образует липидно-кальциевый комплекс. Клеточный кальций участвует в формировании сгустков крови, в их ретракции (совместно с холинплазмалогеном, этаноплазмалогеном и гликопротеидами). В тромбоцитах есть полисахариды, гистидин, много ферментов: β-глюкуронидазы и кислой фосфатазы, цитохромоксидазы и дегидрогеназы и др. [5, 6,14].

При световой микроскопии клеточной тромбоцитарной взвеси, в неокрашенных и нефиксированных клетках можно наблюдать периферическую светлую и темную центральную части. Обычная гармоничная форма тромбоцита только что эксфузированной крови – двояковыпуклый диск или сфера. Изменения тромбоцитов коррелируют с состоянием свертывающей и противосвертывающей подсистем крови. В потоке крови тромбоциты держатся во взвешенном состоянии, т.к. имеют отрицательный поверхностный потенциал. В зависимости от условий их заряд может меняться: уменьшается при росте уровня глобулинов, несущих отрицательный заряд, фибриногена (почти лишенного заряда) или при сдвиге кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону. При этом тромбоциты осаждаются, склеиваются и разрушаются, освобождая биоактивные вещества, часть из них участвуют в процессе свертывания крови – ускорители превращения протромбина в тромбин, фибриногена в фибрин, ингибитор гепарина – антигепариновый фактор и др.[12].

Тромбоциты по времени циркуляции в крови делят на субпопуляции юных, зрелых и старых клеток. Молодые тромбоциты находятся в нижней части сгустка фибрина, будучи активными остепроводниками. Рост числа юных форм бывает при усилении регенерации костного мозга. Омоложение тромбоцитарной популяции, или сдвиг тромбоцитарной формулы влево, – при усилении регенерации костного мозга – при гемолитических кризах, посттрансфузионных осложнениях, лейкозах, после кровопотери, спленэктомии и др. Сдвиг тромбоцитарной формулы вправо при росте числа старых тромбоцитов обнаруживается у онкобольных. При тромбоцитопении в крови имеются формы раздражения. Число старых и дегенеративных тромбоцитов увеличено при наследственных и симптоматических тромбастениях, циррозах печени, при отравлениях циклическими углеводородами.

Таблица 2

Морфологические особенности фиксированных и окрашенных и нефиксированных и неокрашенных тромбоцитов

Формы тромбоцитов	Морфологические особенности	
	окрашенных и подвергшихся фиксации тромбоцитов по литературным данным: [3, 4, 8, 17, 18, 19,,20, 23, 12,17]	неокрашенных и не фиксированных тромбоцитов ТК (собственные данные)
Тромбоцитограмма		
Юные (незрелые)	Округлые контуры, большей, чем зрелые тромбоциты величины (2,5–5 мкм), базофилия гиаломера, нежная необильная азурофильная зернистость грануломера. Доля в популяции – 4,1±0,13%	Сферические или округлые с нерезкими контурами ~3 мкм. Характерна маяая оптическая плотность клеток и слабая интенсивность аутофлуоресценции в УФ-свете. Число незрелых форм в ТК – 3–5% от общего числа тромбоцитов
Старые	Имеют пылевидную зернистость. «Морщинистые клетки») грануломер – плотный, иногда занимает весь тромбоцит цвета – фиолетового, светло-розового, располагается по периферии пластинки. ∅ клеток 0,5–2,5 мкм, редко <5,6 мкм. При электронной микроскопии наряду с обильной грануляцией много вакуолей. Доля в популяции – 4,1±0,21%	Клетки ТК формы, отличной от сферы и овала. Темная зона клетки – грануломер – занимает большую ее часть, хорошо флуоресцирует в УФ-лучах, наблюдается «зазубренность» и ретракция клеток, уменьшение ∅ до 1,3–2,4 мкм (~2 мкм)
Дегенеративные	Эти формы без зернистости (гиалиновые, голубые пластинки) или имеют темно-фиолетовую зернистость в виде комков или мелких осколков (пылинок). Сюда относятся и пластинки с выраженными вакуолями. Величина клеток различна. В среднем доля в популяции – 1,1±0,14%	Клетки ТК светлые, очень слабо люминесцируют в УФ-лучах. Зона грануломера минимальна («пылевидный грануломер»). По всей площади клетки иногда наблюдаются крупные вакуоли
формы раздражения	Полиморфные пластинки, мелкие или в виде гигантских хвостатых, колбасовидных клеток, цепочек. Формам раздражения свойственны большие размеры, вплоть до 7–12 мкм.	Редкие клетки в ТК до 7 мкм (с эритроцит) и гигантских с лейкоцит (до 12 мкм). Средний размер ~8 мкм. Характерны длинные отростки (хвостатые пластинки), клетки в форме колбасы, крючка.
Зрелые (нормотромбоциты)	Круглой или овальной формы с ровными контурами ∅2–4 мкм, чаще размеры от 1,5 до 3–4 мкм (до 92% в популяции), в среднем, 2–2,5 мкм (в 3–3,5 раза меньше большего диаметра эритроцитов здорового человека). Гиаломер клеток имеет бледно-голубую или сиреневую окраску, центральная зона клетки (грануломер) азурофильна с красно-фиолетовой зернистостью (после окраски по Романовскому – Гимзе или Нохту), можно различить 5–20 азурофильных гранул. Доля в популяции – 88,2±0,19%.	Клетки ТК округлые или овальные, средний диаметр 2 мкм, (до 89% в популяции). Гиаломер нормотромбоцитов средневысокой оптической плотности, характерен гомогенный гиаломер. При большом увеличении различаются существенно отличающиеся по оптической плотности гранулы, с выраженной люминесценцией в УФ-свете, иногда в гиалоплазме визуализируются отдельные вакуоли.

Потеря тромбоцитами округлой (сфероидальной или дискоидной) формы является свидетельством их активации. При этом появляются моно- и биполярно вытянутые клетки, либо пластинки распластываются и прилипают (адгезия) к поверхностям или к поврежденной сосудистой стенке. На периферии клет-

ки возникают выпячивания и выросты, с помощью которых кровяные пластинки, соединяясь друг с другом, агрегируют [12].

При активации размер поперечного сечения начинающего распластываться на стекле тромбоцита уменьшается с 3–2 мкм до 0,5 мкм. Начало активации тромбоцита проявляется в распластывании и появлении по периферии до 10 участков выпячивания и западения, которые при виде сверху напоминают зазубрины. Активация тромбоцита может сопровождаться освобождением из его эндогенных гранул АДФ, серотонина и катехоламинов, усиливающих их агрегирование и активацию тромбоцитов. Распластывающиеся тромбоциты могут перемещаться по поверхностям на небольшие расстояния [5,14]. Такие активированные тромбоциты через несколько часов погибают. При лабораторном исследовании клеток надо помнить, что способность прилипания тромбоцитов к стеклу связана с выбросом клейкого фибронектина и может снижаться из-за приема антибиотиков и гормональных препаратов, при воздействии высоких температур.

Для получения информации о процентном соотношении в крови или в тромбоконцентрате (ТК) различных форм тромбоцитов подсчитывают тромбоцитограмму, которая зависит от возраста, функционального состояния кроветворения, наличия патологических процессов в организме. Одновременно оцениваются микроскопические и микроморфометрические показатели в мазках, которые в процессе приготовления проходят этапы фиксации, импрегнации или различной окраски. Применение методов приготовления препаратов имеет недостатки (табл. 1). Общим для разных методов недостатком является использование спиртовых или альдегидных фиксаторов и красок, обезвоживающих клетку, угнетают ее метаболизм, вызывают дисфункцию мембранных белков и ретракцию ряда компартментов клетки, парализуют обменные процессы.

Химическая обработка препаратов может вести к искажениям морфологических и функциональных параметров, свойственных тромбоцитам в живом или в переживающем состоянии.

Цель исследования – оценка с помощью световой и люминесцентной микроскопии морфологии тромбоцитов, анализ соотношений (включая соотношения ряда чисел Фибоначчи) площадей грануломера и гиаломера, других морфологических особенностей живых и переживающих тромбоцитов ТК, полученного от здоровых доноров тромбоцитов по [17].

Материалы и методы. Для оценки состояния клеток использовали электронно-оптическую систему для микроскопии и спектрофотометрии, структурного анализа исследуемых объектов (приоритет 2003 г.) и инвертированный люминесцентный микроскоп. Использование для оценки клеток УФ-излучателя позволило увеличить предельную разрешающую способность микроскопии, т.е. понизить предельное разрешение. Сравнивали морфологические особенности тромбоцитов, описываемые при анализе окрашенных мазков (данные др. авторов и собственные наблюдения), а также переживающие тромбоцитов ТК, не подвергавшиеся химической фиксации и окраски спиртовыми красками. Проанализировано 350 файлов микрофотосъемки указанных препаратов. При исследовании контролировали изменения формы клеток, подразделяя их на зрелые, юные, старые, дегенеративные и формы раздражения. Сравнение площадей основных клеточных образований, окрашенных стандартно тромбоцитов, стеклянных мазков и площадей нефиксированных и неокрашенных тромбоцитов вели по файлам микрофотосъемки. Исходя из паттернов «золотой» пропорции и чисел ряда Фибоначчи в неживых и живых системах, включая организм человека и систему крови [9, 14], вели анализ (с использованием денситометрии) степени сходства соотношений площадей грануломера и гиаломера с «золотой» пропорцией и числами ряда Фибоначчи. [11–13]. Для статистической оценки результатов применяли непараметрические критерии U и Q [7].

Результаты. По имеющимся литературным сведениям [6, 16] около 60% сухого веса тромбоцитов составляют белки, а их соотношение, как можно заметить, с другими веществами приближается к числу Фидия (1,618…=Ф). Анализ литературных источников показывает, что фибоначчиевы числа представлены в паттерне колебания содержания липидов (*13–21%* от сухого веса клетки – 13 и 21 – числа ряда Фибоначчи). Общее число тромбоцитов колеблется в оптимуме нижней и верхней границы нормы для крови здоровых людей (200×10^3 клеток/мкл – 320×10^3 клеток/мкл, в среднем – 250×10^3 клеток/мкл) с соотношением между крайними величинами близким к числу Фидия (1,62). У больных принято существенно расширять допустимые границы изменений числа тромбоцитов – от 400×10^3 клеток/мкл крови до 80×10^3 клеток/мкл (соотношение кратно 5). В крайнем пределе эти границы простирают до минимума 50×10^3 клеток/мкл, т.е. до уровня, когда начинаются профузные кровотечения (*соотношение кратно 8*). Вместе с тем, при морфологической оценке тромбоцитограмм в окрашенных мазках, размеров тромбоцитов, и при установлении причин появления в крови пластинок различной конфигурации, опубликованных разными авторам, фибоначчиев паттерн в морфологической структуре тромбоцитов практически не выявляется. Это связано с ретракцией клеток при фиксации, с изменениями их морфологических характеристик под влиянием окраски. В литературе разброс нормативов при окраске мазков крови очень высок. Тромбоцитограмма в норме имеет вид: юные – 4%, зрелые – 81%, старые – 5%, формы раздражения – 3%, дегенеративные – 2%, вакуолизированные – 5%. Число юных форм колеблется в пределах 0-0,8 %, зрелых – 90,3–95,1%, старых – 2,2–5,6%, дегенеративных – 0,01–0,2%, форм раздражения – 0,8–2,3%. Усредненные данные и наша оценка тромбоцитов в ТК здоровых доноров см. в табл 2.

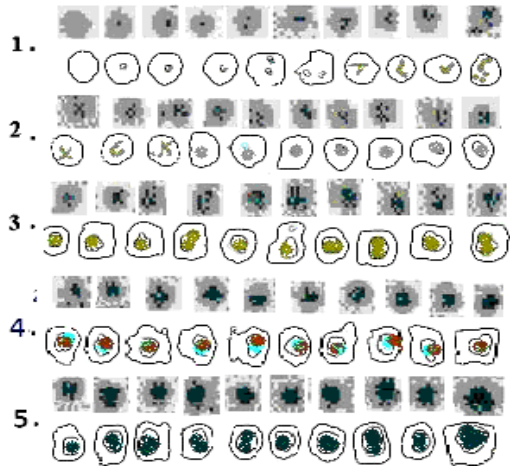


Рис. 2. Денситометрические группы тромбоцитов ТК Темные ряды – денситометрическая обработка фото тромбоцитов, светлые ряды – графическое отражение процентного соотношения площадей клетки и грануломера

Таблица 3

Распределение тромбоцитов по размерам с учетом Фибоначчиева паттерна цифр (квантитативная тромбоцитограмма) при контроле ТК

Литературные данные	Наши предложения и наблюдения		
Распределение тромбоцитов в окрашенных мазках по размеру	Распределение пластинок в ТК: среднее арифметическое (размах, мкм)	Содержание в исследованных ТК, % (средние значения, размах),	Величины крайних отклонений от полного соответствия цифрам ряда Фибоначчи (выделено жирным)
Мегатромбоциты (≥6–10 мкм).	8,0(5,5–8,49 и более)	единичные, редко (0,1–1,2)	(8–13) В норме соответствие не наблюдается
Макропластинки (3,5–5 мкм)	5,0 (3, 5 – 5,4)	13,1 (11 – 16)	а) по размерам (*5* мкм) – **30–8%** б) по числу (13–**16–22%**
Средне большие (3–4 мкм))	3,00 (2,50 – 3,49)	21,2 (17 – 25)	а) по размерам (*3* мкм) – **16,7– 16.3%** б) по числу (*21*–**19%**
Нормотромбоциты (2 – 3)	2,00 (1,50 – 2.49)	61,0 (52 – 70)	а) по размерам (*2* мкм) **25–24.5%** б) по числу (62–16– 13%
Микропластинки- (∅ 1—1,5 мкм)	1, 00 (0,30 – 1,49)	5,3 (3 – 8)	а) по размерам (*1* мкм) **70–49%** б) по числу (*5%*)–**43,4 –51%**

Денситометрическая оценка площади и плотности грануломера тромбоцитов ТК позволила разделить их по алгоритму чисел Фибоначчи (8, 13, 21, 34, 55) на пять групп (рис. 2). Площадь (в %) грануломера, по отношению ко всей площади клетки от 0 до 8: 1 – 9–3; 2 – 24–21; 3 – 22–34; 4 – 35–55; 5 – и более. В препаратах крови тромбоциты существенно разделяются по размерам. Для морфологической оценки популяции тромбоцитов удобно следующее разделение пластинок ТК на группы (табл.3.)

Для клинической практики и для оценки активности клеток ТК целесообразно среди зрелых тромбоцитов выделять *неактивированные и активированные* клетки. Активация тромбоцитов связана с важнейшим свойством внутреннего содержимого живой клетки – с его самоорганизацией [5]. Активированные пластинки непосредственно участвуют в гемостазе, способствуют заживлению тканей за счет фактора роста, усиливающего пролиферацию других клеток. В ТК они могут иметь пойкилоцитные конфигурации и обладают повышенной адгезивностью, за счет выростов гиалоплазмы по типу псевдоподий [2]. В мазках крови здоровых и больных людей, в ТК встречаются тромбоциты на разных стадиях активации (рис.3, табл.4). В ТК для оценки степени активации тромбоцитов с позиций фибоначчиевого паттерна важно учитывать морфологические особенности клеток.

Рис. 3. Изменение конфигурации тромбоцитов при их активации. Ув. 900.

In vivo важную роль в активации тромбоцитов играет коллаген. Тромбоциты распластываются, приклеиваются к коллагену, а это обуславливает прилипание в сосуде одного тромбоцита к другому, образование растущей компактной тромбоцитарной гемостатической пробки. Рост числа приклеивающихся друг к другу тромбоцитов и фибринового сгустка останавливается выделением простациклина и плазменного антитромбина из пластинок, находящихся на границе с поврежденными клетками.

Таблица 4

Морфологические особенности неактивированных и активированных тромбоцитов в ТК

	Морфологические особенности и процент клеток в популяции ТК	Фотосхема различных конфигураций зрелых тромбоцитов в ТК
Неактивированные	Дискоидные тромбоциты: а) дискоциты (58,1±5,8·%) ($p<0,05$), б) овалоциты 14,5+0,30%) в) дискоэхиноциты до20,8±5,8·10^9/л ($p<0,05$)	2 мкм 2 мкм 2 мкм
Активированные	ПолиморфНЫЕ КЛЕТКИ: а) ланцетовидные и биполярные 2,20±0,06%; б) с выростами гиалоплазмы (отростчатые) 21,2±3,5%	2 мкм 2 мкм

В крови и в ТК тромбоциты человека могут находиться на разных стадиях активации: дискоидная форма – свидетельство отсутствия активации тромбоцита, начальная стадия активации тромбоцитов – появление единичных псевдоподий, выраженная активация – тромбоцит, выпустивший много псевдоподий и уплощившийся при прикреплении к твердой поверхности. За значения средней нормы активации тромбоцитов ТК примем цифровые значения ряда чисел Фибоначчи, а именно: 5, 8 и 13.

Это относится лишь к правильно приготовленным препаратам. При соприкосновении с чужеродной поверхностью волоконца гиаломера, переплетаясь между собой, способны образовывать на периферии тромбоцита отростки различной величины. Подобные неспецифические изменения формы и адгезионно-агрегационной функции тромбоцитов можно наблюдать при приготовлении из ТК на стекле толстых мазков. Чем тоньше будут мазки, тем менее выражены изменения тромбоцитов по сравнению с их нахождением во взвешенном состоянии в плазме крови. При этом явления кристаллизации не успевают проявиться, тромбоциты оказываются покрытыми тонкой фацией жидкой части ТК. В толстом же мазке (или в тезиографической капле ТК), наоборот, идет растянутая по времени кристаллизация, что является причиной фрактальной укладки тромбоцитов в препарате, и их частичной неспецифической активации (рис. 4).

Спектрофотометрический анализ аутофлуоресценции тромбоцитов на практике оказывается более трудным, чем исследование других клеточных элементов крови. Это обусловлено невысокими отличиями в оптической плотности тромбоцитов от оптической плотности плазмы крови (жидкой среды тромбоконцентрата), а также сложностью юстировки оптических каналов исследовательских установок для получения контрастных изображений. Несмотря на это, в мазках из ТК обнаруживается достоверное преобладание сферообразных клеток, имеющих хорошо регистрируемой голубой люминесценцией, поэтому при использовании чувствительных микроскопов-спектрофотометров исследования тромбоцитов становятся доступными, малотрудоемкими, то есть весьма перспективными и многообещающими.

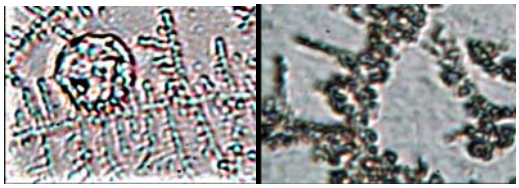


Рис. 4. Фрактальная укладка тромбоцитов в тезиографическом препарате ТК (световая микроскопия, малое и среднее увеличение)

Выводы. Морфологическая и функциональная оценка состояния тромбоцитов в препаратах крови и ТК требует применения современного оборудования; это могут быть люминесцентная и морфологическая оценка тромбоцитов с помощью оптоэлектронных систем, анализирующих форму, денситометрические и люминесцентные характеристики. При оценке тромбоцитограмм и активности тромбоцитов ТК доноров можно ориентироваться на нормативы, связанные с золотой пропорцией и фибоначчиевыми паттернами.

Литература

1. *Афонькин. С.Ю.* Гемофилия. / http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1165452&s.
2. *Берковский А.Л. и др.* Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов.–М.: РЕНАМ, 2007.– 27 с.
3. *Бриллиант М.Д., Воробьев А.И.* // Проблемы гематологии и переливания крови.– 1972.– №1.– С.7–11.
4. *Вакуленко А.* Показатели периферической крови здорового человека / http://www.google.com/search?q=cache:m7zvLPTgh2QJ.
5. *Васильев Ю.М.* Клетка как архитектурное чудо. Ч. 1. Живые нити // Сорос. Образоват. Ж.–1996.– № 2.– С. 36–43.
6. *Вашкинель В.К., Петров М.Н.* Ультраструктура и функция тромбоцита.– Л.: Наука, 1982.– 88 с.
7. *Гублер Е.В., Генкин А.А.* Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.– Л., 1973.– 147 с.
8. *Зубаиров Д.М.* // Сорос. Образов. Ж.– 1997.– №3.– С. 46.
9. *Игнатьев В.В.* / В сб. Измерительные и информационные технологии в охране здоровья. МЕТРОМЕД – 2007.: Тр. Междун. научн. конф.– СПб.: Изд-во Политехн., ун-та, 2007.– С. 86–87.
10. *Игнатович Г.П. и др.* Инновационная деятельность в ВС РФ: Тр. Всеарм. научно-практ. конф.– СПб., 2007.– С. 281.
11. *Кидалов В.* / В кн. Гармония и дисгармония в медицине.– СПб:НИИ СП им И.И.Джанелидзе.– Вып.3.– 2004.– С. 102.
12. *Awadhiya R.P. et al.* // Res. Vet. Sci.– Vol.29.– P.– 120.
13. *Savi P., Herbert J.-M.* // Medical Research reviews.– 1996.– Vol. 16, № 2.– P. 159–179.
14. *Shapiro Amy D.* // Treatment of Hemophilia Monograph Series, №19. World Federation of Hemophilia: 1999.
15. http://www.orc.ru/~bgab/medicine/n/hemostasis.html
16. http://molgachev.net.ru/hirurg/10.htm
17. *Правила заготовки,* переработки, хранения и обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов/ Национальный стандарт РФ – ГОСТ РМ.: Стандартинформ. 2005

УДК 616.89-008.441.1

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Н.В. ТУТЕР*

Распространённость панических расстройств (ПР), страдание лиц трудоспособного возраста, социальная дизадаптация, снижение качества жизни, неэффективность медикаментозного лечения, большой процент рецидивов и серьёзные соматические последствия говорят о социально обусловленной необходимости дальнейшего поиска решения вопроса патогенеза ПР [1, 2, 9, 10, 16]. В критерии диагностики ПР, в соответствии с МКБ-10, входят вегетативные и психические симптомы [10]. Несмотря на строгость критериев диагностики ПР, клинические проявления заболевания разнообразны, что делает ПР неоднородными.

У каждого пациента с ПР, помимо симптомов «типичных.», обозначенных в критериях диагностики, есть симптомы, не входящие в критерии, и эти «нетипичные» симптомы определяют специфику ПР: особенности клинического течения и результаты терапии. Нетипичные симптомы обусловлены исходным психическим статусом пациента, тем базовым состоянием, в структуре которого развился синдром ПР. Односторонний подход к проблеме патогенеза ПР невозможен в силу его очевидной мультифакториальности [2, 10, 12, 17], т.е.участие в патогенезе биологических и психологических факторов, подтверждается нейрофизиологическими и психологическими методами исследования.

Одним из основных нейрофизиологических методов исследования мозга является ЭЭГ. Спектральный анализ ЭЭГ помогает оценивать функциональное состояние мозга и влияние на него разных факторов, в том числе и фармакологических [3,7]. Метод когнитивных вызванных потенциалов (КВП) или Р300 позволяет объективно оценить состояние когнитивных функций (КФ), связанных с восприятием и обработкой информации. Сущность этого метода заключается в том, что выделяется не просто реакция на стимул, связанная с приходом афферентации, а анализируются эндогенные события, происходящие в мозге, связанные с распознаванием, дифференцировкой и запоминанием значимых стимулов, т.е. характеристиками КФ мозга [14].

Преобладание вегетативных симптомов в клинической картине ПР указывает на необходимость оценки состояния вегетативной нервной системы. Для этой цели применяют метод исследования вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП). Методика основана на регистрации кожно-гальванических ответов при действии электрического стимула на периферический сенсорный вход [1,7,15,16] и получила название кожно-гальванической реакции (КГР), а в отечественной литературе ВКСП [1,7]. В настоящее время изучением ПР занимаются, по меньшей мере, две медицинских специальности: неврология и психиатрия. В неврологии и в психиатрии взгляды на ПР различны по структуре и сущности. В неврологии в основе ПР лежит вегетативный пароксизм, сопровождающийся витальным страхом смерти. В психиатрии ПР рассматривают в ряду тревожно-фобических расстройств. Стало понятно, что дальнейшее одностороннее изучение проблем, связанных с деятельностью мозга, в том числе и ПР, невозможно. Поэтому в международной медицинской и общественной практике стало широко использоваться понятие «нейронаука», что подчёркивает значение ряда наук для познания сущности и генеза болезней нервной системы [10].

Цель работы – выявление взаимосвязи между нейрофизиологическими механизмами и психологическими особенностями в патогенезе ПР.

Материал и методы. Для достижения этой цели были проведены нейрофизиологические и психологические исследования у 76 пациентов с ПР, средний возраст 31,5 года (25 мужчин, 51 женщина) и 16 (6 мужчин, 10 женщин) здоровых, средний возраст 29,5 года. Исходя из синдромального подхода, мы, в соответствии с МКБ-10 и DSM-IV, определили нозологический фон, на котором возникли ПР. Исследуемые больны ПР в результате осмотра психиатра были разделен на группы: 1 группа – невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F4). Тревожно-фобические, тревожные расстройства (F40-41) – 48 чел.; 2 группа – расстройства личности и поведения у взрослых (F6); специфические расстройства личности (F60) – 16 чел.; группа 3 – шизотипическое расстройство (F21) – 12 чел.

ПР чаще возникают на фоне невротических и личностных расстройств, реже речь идёт об эндогенных заболеваниях. Нейрофизиологические методы исследования: компрессионный спектральный анализ ЭЭГ (КСА ЭЭГ) по методу преобразования Фурье, КВП, или методика Р300, ВКСП.

Психологические методы: анализ декларируемых личностных качеств (16-факторный личностный тест Р. Кеттелла), анализ профиля личности (метод MMPI в модификации Ф.Б.Березина), исследование механизмов психологической защиты (опросник Плутчика – Келлернана – Конте), взаимосвязь регуляции личностью определённых эмоций с механизмом психологической защиты (тест Индекс жизненного стиля), анализ манифестации конституционно обусловленной психопатологии во внешнем облике (тест Л.Сонди в модификации Л.Н.Собчик). (! Во всех тестах приведены только достоверные шкалы).

Результаты. Сравнительный анализ ЭЭГ у пациентов с ПР и группой здоровых показал, что общим для всех групп пациентов с ПР были: снижение абсолютной и относительной спектральной мощности α-диапазона в лобных отведениях, снижение абсолютной мощности β-ритма и общей спектральной мощности с сохранением правильного зонального распределения (рис.1). (В таблицах приводятся данные по правому полушарию т.к. в левом полушарии получены идентичные изменения).

По итогам корреляционного анализа межполушарных взаимодействий у пациентов с ПР общим является наличие большего количества межполушарных связей в центральных областях не зависимо от частотного диапазона, а в группе здоровых испытуемых максимальное количество межполушарных связей выявлено в лобных отведениях. В выделенных нозологических группах наиболее явные изменения ЭЭГ были выявлены в группе ПР на фоне шизотипических расстройств. В этой группе достоверно снижена спектральная мощность быстрых, средних, медленных ритмов и общая спектральная мощность, что указывает на угнетение биоэлектрической активности активирующих и тормозных систем мозга. По результатам корреляционного анализа в обсуждаемой группе малое количество межполушарных связей, отсутствие корреляционных связей с быстрыми ритмами.

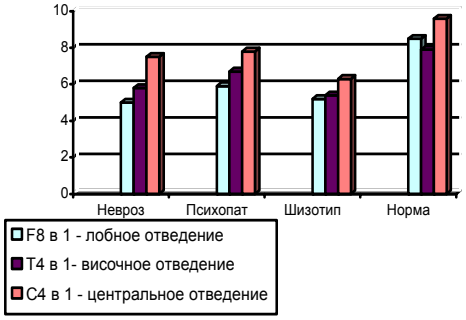


Рис. 1. Спектральная мощность β1-ритма в правом полушарии; отличия от нормы p≤0,005 имеют невротическая и шизотипическая группы

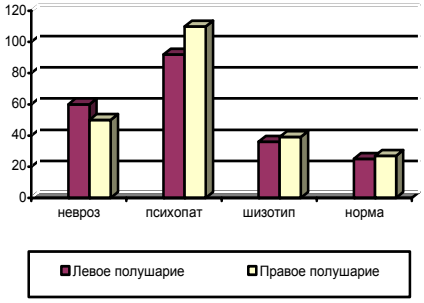


Рис.2. Индекс когнитивных нарушений; отличия от нормы p≤0,005 имеют группы невротическая и психопатическая, в последней отличия p≤0,005 от шизотипической группы по обоим полушариям и отличия p≤0,005 от невротической группы

* Кафедра ФППОВ нервных болезней ММА им. И.М.Сеченова

В группах ПР при невротических расстройствах снижена α- и β-активность, что позволяет предположить угнетение электрической активности систем активации (ретикулярная формация среднего и преоптические ядра переднего мозга) [5, 7, 11]. Низкая β-активность показана в итогах корреляционного анализа (малое число связей с другими ритмами), низкая β-активность при невротических расстройствах выявлена рядом других авторов [10–11]. У лиц со специфическими расстройствами личности достоверных результатов по β-активности не получено. Достоверное снижение спектральной мощности только α-ритма не позволяет судить об усилении или угнетении процессов активации [5]. Данные корреляционного анализа показали высокую вовлечённость быстрых ритмов в межполушарное взаимодействие, что совпадает с результатами других авторов, которые считают характерным повышение β-активности при этой нозологии.

Сравнительная оценка параметров волны Р300 в норме и при ПР с учётом исходного психического статуса показала, что амплитуда пика Р300 когнитивных ВП была достоверно снижена в обоих полушариях у пациентов с ПР, возникших в структуре невроза и специфических расстройств личности. В группе со специфическими расстройствами личности показатели амплитуды ниже, относительно группы контроля и группы с невротическими расстройствами. В группе ПР в структуре шизотипическтх расстройств достоверных данных по параметру амплитуды когнитивных ВП не получено . По параметрам латентного периода (ЛП) Р300 достоверных данных не получено. Оценивался индекс когнитивных нарушений (ИКН) (отношение ЛП/АМП) [4,8]. Самим высоким ИКН был в группе больных ПР в структуре специфических расстройств личности (рис.2). В этой группе достоверно высокие значения ИКН в обоих полушариях не только относительно группы контроля, но и относительно группы с шизотипическими расстройствами. Длина когнитивного комплекса N2P3N3 достоверно больше, относительно нормы в группах с ПР в структуре невротических расстройств и специфических расстройств личности ($p<0,05$), а суммарная длительность сенсорной и когнитивной части ответа Р300 увеличена относительно нормы у всех лиц с ПР ($p<0,05$).

При сравнительном анализе ВКСП в норме и при ПР обнаружены достоверное увеличение ЛП, по другим параметрам исследования достоверных данных не получено. Анализ результатов теста Кеттелла в норме и при ПР обнаружил достоверные различия по шкалам A, I, L, O и Q4 (табл.1). По другим параметрам достоверных данных не получено. Во всех группах ПР были высокие показатели по шкалам L, O, Q4 (недоверие, тревога, фрустрация). В группе невротических расстройств и специфических расстройств личности, помимо указанных, увеличены показатели шкал A, I, причём по шкале A результаты невротической группы достоверно превышают контрольные показатели и в группе со специфическими расстройствами личности, что указывает на общительность, мягкость и эмоциональную отзывчивость.

Таблица 1

Тест Кеттелла

Нозология	Шкалы				
	A	I	L	O	Q4
Невротические расстройства	°*6,62±2,24	*6,88±2,20	*6,98±2,18	*6,84±2,16	*7,70±1,80
Специфические расстройства личности	4,78±1,48	*5,89±2,72	*7,50±2,09	*7,61±1,42	*7,77±1,99
Шизотипические расстройства	6,22±2,54	7,33±1,41	*7,22±1,64	*7,00±2,65	*7,77±2,17
Здоровые	5,44±1,03	5,19±1,68	4,88±1,09	4,06±1,18	4,63±1,09

*- отличия ($p\leq0,05$) от нормы. °- отличия ($p\leq0,05$) группы с невротическими расстройствами от лиц со специфическими расстройствами личности

Сравнительный анализ результатов теста ММИЛ в норме и при ПР обнаружил достоверные различия по шкалам F, K, 1, 3, 7 во всех группах, что указывает на оценку ситуации, как «критическая», пессимистический настрой, фиксацию на соматических ощущениях и потребность во внимании к себе, тревогу. Группы невротических расстройств и специфических расстройств личности объединяет тревожно-депрессивный настрой, аффективная ригидность, аффективно насыщенные идеи о здоровье, но они могут быть общительны и активны (достоверность по шкалам 2,6,8,9), (табл.2). Невротических лиц отличает стремление к межличностным контактам, интерес к людям, эмоциональная отзывчивость (снижения по 0 шкале). В группе шизотипических расстройств ситуация состояния соматического здоровья расценивается как «катастрофическая» (показатели по шкале F превышают не только группу контроля, но невротическую). Исследование психологических защит в норме и при ПР показало,что больные используют незрелые защиты (регрессия) и более зрелые: вытеснения, проекции, компенсации и гиперкомпенсации (табл.2). Существует напряжённость психологических защит (сумма всех защит >45%). В группах невротических расстройств и специфических расстройств личности используется больше защит, чем в шизотипической (достоверность по замещению и отрицанию).

Таблица 2

Тест Плутчика – Келлернана – Конте

Группа	Психологические защиты						
	Вытеснение	Регрессия	Замещение	Отрицание	Проекция	Компенсация	Гиперкомпен
Невротические расстройства	*27,41± 19,73	*33,04 ± 18,96	*22,22 ± 17,39	*31,80 ± 23,07	*44,39 ± 27,87	*30,74 ± 17,96	*19,52 ± 14,54
Специфические расстройства личности	*25,00 ± 12,86	*48,29 ± 12,57	*35,57 ± 18,23	*42,64 ± 19,04	*52,64 ± 25,32	*47,86 ± 18,06	*35,00 ± 18,29
Шизотипические расстройства	*28,25 ± 13,02	*52,50 ± 18,92	23,75 ± 14,07	23,75 ± 10,74	*42,63 ± 18,02	*33,76 ± 15,06	* 27,50 ± 13,89
Здоровые	10,00 ± 8,16	9,71 ± 8,75	8,13 ± 8,34	11,27 ± 11,67	13,08 ± 9,16	9,37 ± 11,24	9,38 ± 9,28

* - отличия ($p\leq0,05$) от нормы

Тест конституционно обусловленной психопатологии во внешнем облике исследует бессознательные психологические проблемы. У пациентов с ПР получены немногочисленные, но очень важные достоверные результаты, отражающие глубинную психопатологию.. Было показало достоверное увеличение фактора S (садизм, агрессия), вектора S (сексуальное влечение) в группе с шизотипическими расстройствами относительно остальных групп сравнения. Такая выраженная агрессия вызывает деструкцию личности, так как на сдерживание её тратится много энергии. При отсутствии адекватного канала выхода накопившейся агрессии, что сложно в современном обществе, она переходит в аутоагрессию, что, возможно, проявляется в виде ПР. В группах ПР в структуре невротических расстройств и специфических расстройств личности получено достоверное увеличение фактора M (прилипание к объекту) вектора C (влечение к контактам). Результаты указывают на симбиотическую связь с объектом привязанности (матерью) у пациентов этих групп [17]. Любая попытка нарушить эту связь бессознательно расценивается как угроза жизни. Панический пароксизм гонит пациента домой, не даёт выйти одному на улицу, прекращается рядом с мамой или в родительском доме. В основе ПР в разных нозологических группах лежат различные глубинные психологические механизмы.

ПР являются результатом взаимодействия нейрофизиологических и психологических процессов. Комплекс нейрофизиологических исследований позволил оценить функциональное состояние нервной системы при ПР в целом и в структуре определённой нозологии. Особенностью ЭЭГ всех ПР, не зависимо от исходного психического статуса, является: снижение абсолютной плотности мощности α-ритма в передне-центральных отведениях и относительной представленности α-диапазона в лобных отделах относительно нормы с сохранением градиента распределения убывания α-ритма от затылка ко лбу во все группах; по итогам корреляционного анализа межполушарные взаимодействия наиболее высокие в центральных областях не зависимо от частотного диапазона. Особенности исходного психического статуса определяют неоднородность ПР и находят своё отражение в результатах ЭЭГ исследования [11]. В группах с невротическими и шизотипическими расстройствами личности имеет место спад электрической активности активационных систем, а в последней группе – ещё и тормозных. У лиц со специфическими расстройствами личности по результатам ЭЭГ отсутствуют показатели угнетения систем активации

Проведённый анализ когнитивных ВП выявил различия показателей в группах пациентов с ПР. В группах ПР в структуре невротических расстройств и специфических расстройств личности снижена амплитуда, увеличен индекс когнитивных нарушений и длительность когнитивной волны N2P3N3 (волны Р3).

Более выраженные изменения, наблюдаемые в группе со специфическими расстройствами личности и связаны с заинтересованностью «энергетического блока», по А.Л. Лурия. Исследование показывает достоверное увеличение во всех группах с ПР показателя суммарной длительности ответа на незначимый и значимый стимул, который обозначают как – длительность ответа; или – время восстановления к исходному уровню шума; или – показатель качества гомеостатического регулирования [8]. Результатом исследования когнитивных ВП в группе с невротическими расстройствами и специфическими расстройствами личности является снижение процессов активации, а во второй группе ещё выраженная эмоциональная неустойчивость.

Можно предположить, что. в группе ПР в структуре шизотипических расстройств увеличение времени длительности ответа к исходному происходит за счёт увеличения ответа на незначимый стимул (сенсорной составляющей ответа). Ответ на незначимый слуховой стимул выражается в виде негативно-позитивного комплекса (V-волны) происхождение которой относят за счёт активации лобно-центральной коры [5, 6, 8].

Возможно, что увеличение времени длительности ответа на незначимый стимул у пациентов с ПР в структуре шизотипических расстройств личности происходит за счёт снижения активации лобно-центральной коры. По результатам проведённых исследований наиболее вероятным в генезе увеличения ЛП ВКСП при ПР представляется роль центральных механизмов (увеличение времени центральной задержки).

Изменения, выявленные по результатам ВКСП и ЭЭГ обусловлены тем, что важнейшими компонентами генерации и организации паттернов ЭЭГ и ВКСП являются одни и те же надсегментарные структуры: таламус, гипоталамус, лимбический комплекс (миндалина, гиппокамп) ретикулярная формация ствола, орбито-фронтальная кора [1,5] (рис. 1).

Результаты анализа ЭЭГ у больных ПР в фоновой записи показали снижение активности активационных систем, а в группе шизотипических расстройств ещё и тормозных систем [19].

Центральная задержка ЛП ВКСП, длительное восстановление исходного фона ВКСП [6, 7], увеличенное время восстановления к исходному уровню или длительность ответа (по итогам анализа когнитивных ВП при ПР) [4,8] – говорит о дисбалансе механизмов центральной регуляции при ПР в сторону спада активационных процессов.

Психологические тесты позволяет выявить общие психологические особенностей при ПР и в каждой выделенной группе [13]. Объединяет всех обследованных с ПР тревога, страх от непонимания того, что происходит с их здоровьем и в связи с этим соматизация тревоги, фрустрация, напряжённость всех психологических защит (архаичных и зрелых). В группах невротических расстройств и специфических расстройств личности большее число достоверных результатов (табл.1, 2), чем в группе шизотипических расстройств, что говорит о большей эмоциональной лабильности, гибкости и сохранности эмоцианально-чувственной сферы в первых двух группах.

В группе ПР на фоне шизотипических расстройств данные отличаются от результатов первых двух групп. В этой группе меньше достоверных результатов, что клинически соответствует дефицитарности эмоционально-чувственной сферы. Особенностью является «катастрофизирование», ажитация ситуации, связанной с состоянием их здоровья, выраженность фактора агрессии, значение которого достоверно превышает данные других группы ПР. Идентичность вегетативных проявлений говорит о взаимосвязи регуляции психических функций, процессов активации мозга и центрального звена вегетативной регуляции [4,7]. Эти нейрофизиологические механизмы и психологические особенности являются частью процесса, результатом которого является ПР. Интересна попытка объяснения взаимодействия нейрофизиологических и психологических процессов с позиции физиологии мотиваций, являющейся частью теории функциональных систем П.К.Анохина (1898-1974).

Каждая мотивация субъективно переживается, сопровождается специфической эмоциональной реакцией с соответствующей по силе вегетативной реакцией. Субъективное переживание каждой мотивации имеет важный смысл. Страх уничтожения, возникающий при угрозе разрыва симбиотической связи с матерью, обусловлен врождёнными биологическими мотивациями, которые относят к разряду сложных безусловных рефлексов или инстинктов [17]. ПР является бессознательной реакцией организма на потенциальный разрыв симбиотической связи, равносильный угрозе уничтожения. Доминирующей мотивацией при ПР является сохранение жизни, поэтому пациенты во время пароксизма ПР испытывают страх смерти в 100% случаев [10].

Литература

1. *Вейн А.М., Данилов А.Б.* // Ж. Невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.– Т. 92, №5.– 1992.
2. *Вейн А.М. и др*. Панические атаки.– М., 1997.
3. *Воробьёва О.* Психологические и биологические соотношения в патогенезе вегетативных кризов. Дис… к.м.н.– М., 1991.
4. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы в клинической практике. Таганрог. 1997.с 252.
5. *Гнездицкий В.В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография.– Таганрог: изд. ТРГУ.– 2002.– С.625.
6. *Гнездицкий В.В. и др.* // Функц. диагностика.– .№3.– 2004
7. *Гнездицкий В.В.и др.* // Ж. клиническая информатика и телемедицина.– №2, 2004.
8. *Гнездицкий В.В., Шамшинова А.М.* Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике.– М., 2001.
9. *Данилов А.Б.* Сегментарные вегетативные механизмы в патогенезе и синдромообразовании психовегетативных пароксизмальных расстройств: Дис…д. м. Н., 1994.
10. *Дюкова Г.М*. Психо-вегетативные пароксизмы: клиника, патогенез, лечение: Дис… д. м. н.–1995.
11. *Тиганов А.С.* Руководство по психиатрии.– М.,1999.– Т.1
12. *Тутер Н.В. Гнездицкий В.В.* // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.– № 3.– 2008.– С.53–61
13. *Beauregard M.*//Prog Neurobiol.–2007.– Vol 81(4).– P.218.
14. *Charney DS.* // Acta Psychiatr Scand Suppl.– 2003.– Vol 417.– P. 38–50.
15. *Polich J.* // Psychophysiol.– 1996.– Vol.33.– P.001–020.
16. *Satchell P.M., Seere C.P.* // J. Neurol Neurosurg. Psychiatry.– 1987.– Vol.50. №8.– P. 1015–1021
17. *Schwalen S.* // Evozierter Potentiale in klinik und Praxis / Ed.by Joerg J., Hielscher H. Berlin.– 1993.– P.270–282
18. *Shear MK et al.*// Am J Psychiatry.– 1993.– Vol. 150(6).– P. 859–866.
19. *Warren SL et al* //.J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.– 2003.– Vol.42(7).– P.814–825.

УДК615.37:576.8.06+612.071.1

ГАБРИГЛОБИН КАК ВОЗМОЖНОЕ СРЕДСТВО ТЕРАПИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю.М.ТЮРИКОВ, А.Г.ЛЮТОВ, В.А.АЛЕШКИН, С.С. БОЧКАРЕВА, В.Ю.ДОЛМАТОВ, Е.В.МОСТОВСКАЯ*

Большое внимание уделяется врожденным или приобретенным дефектам системы иммунитета – иммунодефицитам. Дефицитные состояния иммунной системы способствуют максимальному проявлению вирулентных и патогенных свойств микроорганизмов и началу инфекционных заболеваний, при этом часто инфекционным агентом становятся непатогенные микроорганизмы. Значение инфицирования герпесвирусами растет по мере роста числа лиц, лечащихся иммуносупрессорами, онкобольных, принимающих цитостатические препараты, и больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. Для них характерна высокая вариабельность, контагиозность, полиморфизм проявлений и резистентность к антивирусной терапии. Особое место занимает цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, что обусловлено ее широким распространением среди детей раннего возраста [1].

Ранее терапия тяжелых форм внутриутробной ЦМВ инфекции строилась по синдромологическому принципу, т.к. эффективные анти-ЦМВ-виростатики (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир) токсичны [6], причем часто противовирусная терапия на их основе часто неэффективна, что связано с тем, что вирус существует в репликативной фазе незначительное время [5]. Средством борьбы с вирусными инфекциями являются препараты иммуноглобулина (ИГ) с высоким уровнем противовирусных антител [2], поэтому много попыток разработки средств лечения ЦМВ-инфекции у беременных, иммунокомпрометированных лиц или лиц с трансплантируемыми органами.

* Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского, ЗАО «Иммуно-Гем», 125212, Москва, ул. Адм. Макарова, д. 10

Цель – анализ возможности разработки препарата внутривенного ИГ человека с высоким титром антител к вирусу цитомегалии, пригодного для терапии ЦМВ-инфекции.

В основу технологии получения препарата был взят способ производства габриглобина – ИГ человека нормального для в/в ведения, выпускаемого Ивановской областной станцией переливания крови (Р. № 001529/01-2002). Правильно выбранная pH лекарственной формы обуславливает высокую безопасность препарата: низкую антикомплементарную активность, полное отсутствие полимеров и агрегатов, так как вдали от своей изоэлектрической точки ИГ наиболее стабильны.

Анализ качества габриглобина продемонстрировал высокое содержание мономерного IgG, распределение подклассов, близкое к таковому к плазме крови, наличие широкого спектра антител в высоком титре к различным вирусам и бактериям. Уровень антител в габриглобине к вирусам семейства Herpesviridae был самым высоким среди 8 аналогов [7]. Получение препаратов ИГ возможно путем направленной иммунизации доноров (при создании противококлюшного, противодифтерийного, антистафилококкового ИГ [8, 10, 11]) или скринингом доноров [3, 9].

Таблица 1

Характеристика препарата «Габриглобин-анти-ЦМВ» производства Ивановской ОСПК непосредственно после изготовления и после хранения его в течение 3 лет (срок наблюдения)

Наименование параметров качества	Норма по проекту ФСП	Показатели, минимальные и максимальные значения (3 серии)	
Дата контроля		Сразу после изготовления	Через 3 года хранения
Растворимость	≤ 10 мин	2 мин 10 с – 4 мин 5 с	2 мин 50 с – 4 мин 30 с
Прозрачность	≤ 0,02	0,003 - 0,010	0,005 - 0,020
Цветность	≤ 0,05	0,01 - 0,04	0,03 - 0,05
pH	4,0 – 4,5	4,25 -4,30	4,30 – 4,35
Потеря в массе при высушивании, %	≤ 3	0,05 – 0,23	0,10 – 0,25
Белок, %	4,5 -5,5	4,70 – 4,80	4,72 – 4,85
Натрия хлорид	≤ 0,3	0,14 – 0,20	0,15 – 0,19
Электрофоретическая однородность, %	≥ 98	98 - 98	97,5 - 97,9
Фракционный состав, дуги	≤ 3	3	3
Молекулярные парамры: Мономеры, % Димеры, % Полимеры, % Фрагменты, %	 ≥ 85 ≤ 10 0 ≤ 5	 95,7 – 96,1 2,6 – 2,8 0 1,2 - 1,7	 94,9 – 95,8 2,9 - 3,4 0 1,1 - 2,0
Стерильность	Стерилен	Стерилен	
Пирогенность	Апирогенен	Апирогенен	
Токсичность	Нетоксичен	Нетоксичен	
Антитела к ЦМВ, МЕ/мл	≥ 1:6400	1:12800–1:25600	1:6400–1:12800
HBs Ag	Отсутствие	Отсутствует	
АТ к ВИЧ 1,2	Отсутствие	Отсутствуют	
Антикомплементарная активность, мг белка	≤ 10	10	10

Учитывая распространенность ЦМВ-инфекции [1] и наличие высоких титров антител к вирусу цитомегалии у более чем 16 % населения [9], при разработке внутривенного препарата специфического ИГ был выбран подход целенаправленного отбора доноров, живущих на территории Ивановской и Кировской областях, в плазме которых выявлялись антитела к ЦМВ. Скрининговый анализ 10 серий ИГ человека нормального показал, что фоновое содержание антител составляет 1:1600–1:3200 (в пересчете на 5% белок), поэтому, принимая во внимание минимальное различие в уровне антител между «нормальным» и «специфическим» ИГ в 4-6 раз, допустимый титр антител к ЦМВ в гипериммунном препарате должен составлять 1:6400–1:12800.

Исходя из рекомендуемой степени концентрирования антител при фракционировании плазмы, которая должна составлять >4 раз [4] и, учитывая титр антител в иммунном препарате, приняли за минимально допустимый титр анти-ЦМВ-антител в плазме крови доноров величину 1:1600. Отобранные доноры приглашались для сбора плазмы методом плазмафереза. Плазма, прошедшая карантин, использована для приготовления промышленных серий ИГ с повышенным титром антител к ЦМВ. Титр антител в образцах препарата Ивановской ОСПК сразу после их изготовления составлял 1:12800–1:25600 (табл. 1). Через три года хранения титр антител к ЦМВ уменьшался лишь на одно разведение, что удовлетворяло заложенным в проект фармакопейной статьи требованиям на препарат (1:6400). Другие параметры внутривенного ИГ также соответствовали требованиям нормативной документации в течение 3 лет.

Если на 1 этапе анализ содержания антител к ЦМВ проводился полуколичественным методом с использованием тест-системы ВектоЦМВ-IgG-стрип, имеющий нормативный документ (ФСП) с представлением результатов в виде титра (степени разведения препарата), то затем применена тест-система, имеющая внутренний стандарт и позволяющая определять титр антител в МЕ/мл – ДС-ИФА-анти-ЦМВ-G. При сравнении содержания антител, определяемых с использованием этих тест-систем, обращает внимание разброс значений, выраженных в МЕ/мл при одном и том же разведении образцов (табл. 2). Если титр антител препаратов «Габриглобин-анти-ЦМВ» с.1 и с.2 был 1:6400 («ВектоЦМВ-IgG-стрип»), то при анализе этих же образцов тест-системой «ДС-ИФА-анти-ЦМВ-G» получены значения 51,3 и 58,8 МЕ/мл. Та же картина была при разведении препаратов 1:12800: у препарата «Габриглобин-анти-ЦМВ» с. 3 содержание антител по данным, полученным по тест-системе «ДС-ИФА-анти-ЦМВ-G», составило 66,4, а у опытного образца противо-ЦМВ ИГ (Кировский НИИГПК) – 72,7 МЕ/мл. Для грубой оценки уровня антител (в связи с большим шагом разведения проб) можно использовать тест-систему «ВектоЦМВ-IgG-стрип», а если нужно получение более точных результатов, лучше взять тест-систему «ДС-ИФА-анти-ЦМВ-G», содержащую внутренний стандарт, калиброванный по ОСО № 42-28-371-03.

Таблица 2

Содержание антител к ЦМВ в препаратах ИГ

Наименование препарата	Содержание анти-ЦМВ антител, M±m	
	ВектоЦМВ-IgG-стрип	ДС-ИФА-анти-ЦМВ-G
Габриглобин-анти-ЦМВ с. 1 (Ивановская ОСПК)	1:6400	51,3±1,9
Габриглобин-анти-ЦМВ с. 2 (Ивановская ОСПК)	1:6400	58,8±1,7
Габриглобин-анти-ЦМВ с. 3 (Ивановская ОСПК)	1:12800	66,4±1,8
Габриглобин-анти-ЦМВ (Кировский НИИ ГПК)	1:12800	72,7±2,8
Цитотект с. 144081, 10 %	1:6400	51,2±1,1
ОСО № 42-28-371-03 (5 МЕ/мл)	1:400	5,3±0,2

С учетом ранжирования плазмы по содержанию целевых антител и влияния карантинизации, сырьем для специфического ИГ должна являться плазма, содержащая ≥14 МЕ/мл антител к ЦМВ человека. Специфическая активность образца габриглобина, приготовленного из этого сырья, составила 72,7 МЕ/мл.

Сравнение препарата габриглобин-анти-ЦМВ с коммерческим аналогом – цитотектом (Biotest Pharma, Германия) – показало, что габриглобин не уступает по специфической активности зарубежному образцу (табл. 2). После согласования нормативной документации предполагается проведение клинических испытаний препарата при ЦМВ-инфекции.

Эффективным барьером на пути вируса цитомегалии от зараженной беременной к плоду являются материнские противо-ЦМВ-антитела, относящиеся к классу G, проходящие через плаценту, поэтому целесообразна серопрофилактика данной инфекции. Эффекта можно достичь при пассивном введении специфических нейтрализующих IgG-антител против ЦМВ. Введенные извне нейтрализующие IgG-антитела проникают через плаценту и защищают плод от ЦМВ-инфекции [1, 5].

Учитывая, что препарат габриглобин-анти-ЦМВ еще только направлен для проведения клинических испытаний, а обычные, «неспецифичные» серии габриглобина также содержат антитела к ЦМВ, хоть и в меньшем титре, была сделана попытка применения «неспецифичного» габриглобина для лечения ЦМВ-инфекции.

Габриглобином лечили больную В., находившуюся на лечении в 3 гинекологическом отделении Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова с диагнозом «невынашивание беременности смешанного генеза, хроническая ЦМВ-инфекция». В анамнезе невынашивание 3 беременностей, смерть 2-месячного ребенка от врожденной генерализованной ЦМВ-инфекции с метаморфозом ЦМВ клеток органов и тканей, вызвавших острую очаговую 2-стороннюю пневмонию, очаговый пролиферативный энцефалит, миокардит, дуоденит, панкреатит.

Проведен курс лечения габриглобином по 7,5 г еженедельно в течение 4 недель. После лечения наступила беременность, во время которой ежемесячно пациентка получала по 5 г препарата

(2 флакона) в/в капельно. Беременность закончилась срочными родами, родился здоровый мальчик. Развитие ребенка (ныне – 1 год и 7 месяцев) нормальное, признаков ЦМВ-инфекции нет.

Исследования показали возможность создания препарата ИГ для внутривенного введения для терапии ЦМВ-инфекции.

Литература

1. *Абазова Ф.И., Хахалин Л.Н.* Неизвестная эпидемия: Герпес.– Смоленск: Фармаграфикс, 1997.– С. 6–96
2. *Алешкин В.А. и др.* // Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии инфекционных болезней: Сб. тр. МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.– М, 1996.– Ч.2.– С. 7–21
3. *Алешкин В.А. и др.* // Новые лекарственные препараты.– М, 2003.– В 4 т.– С. 6–32
4. *Анастасиев В.В.* ИГ для внутривенного введения // Н.Новгород.– Изд. НГМА, 2000.– 168 с.
5. *Калинина Н.М., Кетлинский С.А.* Справочник по иммунотерапии.– М.: Диалог, 2002.– 433 с.
6. *Коровина Н.А. и др.* Руководство по использованию ИГов для внутривенного введения в клинической практике: Формуляр для врачей.– М, 2000.– 69 с.
7. *Мостовская Е.В.* Оптимизация технологии получения жидкой формы ИГа для внутривенного введения: Дис… к.б.н.– М.– Уфа, 2004.– 134 с.
8. *Сапожникова В.С* .Разработка и изучение свойств антистафилококкового и противостолбнячного иммуноглобулинов для в/в введения: Автореф. дис... к.б.н.– Л,1990.–20 с.
9. *Хабибуллина В.В. и др.* // Актуальные вопросы разработки, производства иммунобиологических и фармпрепаратов.– Уфа, 2000.– Ч. 1.– С. 180–182.
10. *Шарыгин С.Л.* Препараты в/в иммуноглобулинов из донорской плазмы для терапии бактериальных и вирусных инфекций: Автореф. дис… д.м.н.– СПб, 1997.– 41 с.
11. *Шкуратова О.В.* Разработка научно-методических основ технологии производства препарата для лечения больных дифтерией: Автореф. дис... к.б.н.– Уфа, 2002.– 22 с.

УДК 612.128; 616.003.215

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ ПО СОСТАВУ ГОРМОНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

М.А. ШНЫРКОВА, Н.В. АСТРАУХ, И.К. БОГАТОВА, Е.А. БУКИНА, Н.Ю. СОТНИКОВА*

Климактерический синдром в постменопаузе значительно ухудшает состояние здоровья и благополучие женщин, снижая качество жизни. Продолжительность жизни женщин в большинстве стран составляет 70-80 лет. Учитывая, что менструации прекращаются от 45 до 50 лет, примерно треть своей жизни женщины проводят в постменопаузе [4]. В переходном периоде доминируют клинические проявления эстрогендефицитного состояния, обусловленного возрастным снижением и/или прекращением функции яичников [3], что приводит к нарушению метаболизма, вызывая вазомоторные, эмоционально-вегетативные, урогенитальные расстройства, остеопороз и др. [4–6]. В этот период важна своевременная и правильная коррекция гормональных нарушений [1,4]. Известны многочисленные препараты для гормональной терапии [2].

Половые стероидные гормоны оказывают влияние на иммунную систему женщины, поэтому изменения гормонального фона в постменопаузальном периоде ведут к иммунологическим нарушениям [4]. В этот возрастной период повышается риск развития аутоиммунной патологии [7]. Исследования состояния иммунной системы в постменопаузальном периоде немногочисленны и противоречивы. Отсутствуют литературные сведения о состоянии гуморального иммунитета и цитокинового профиля у женщин в постменопаузе на фоне терапии различными эстроген-гестагенными препаратами.

Цель работы – анализ гуморального иммунитета и цитокинового статуса лиц с климактерическим синдромом в постменопаузе до и через 6 мес. после терапии препаратами климодиен и фемостон 1/5 и сравнение их переносимости.

Материал и методы. Проведено обследование 40 лиц с климактерическим синдромом I-II степени тяжести в постменопаузе (основная группа – ОГ) до и после гормональной терапии (20 женщин принимали климодиен (1 основная подгруппа – 1ОПГ) и 20 – фемостон 1/5 (2ОПГ)), 20 женщин с неосложненным течением постменопаузального периода (1 контрольная группа –1КГ) и 20 женщин фертильного возраста (2КГ).

Климодиен – комбинированный эстроген-гестагенный препарат для заместительной гормональной терапии в постменопаузе, содержащий 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста (фирма АГ Шеринг, Германия).

Химическое строение: эстрадиола валерата – натуральный эстроген (2 мг эстрадиола валерата соответствуют 1,53 мг 17β-эстрадиола). Имеет маломодифицированную по сравнению с природной молекулу (этерифицированная форма); диеногест – «гибридный» гестаген с преимуществами производных нортестостерона, прогестерона. Подобно 19-норстероидам диеногест оказывает трансформирующее влияние на эндометрий, имеет высокую биодоступность при пероральном применении, короткий период полувыведения из крови и не кумулирует. Отсутствие андрогенных свойств – преимущество диеногеста, поэтому он является «метаболически нейтральным». Антиандрогенный эффект усиливает благоприятное влияние эстрадиола на липидный профиль крови, препятствуя формированию висцерального ожирения и метаболического синдрома у женщин в постменопаузе.

Фемостон 1/5 – комбинированный эстроген-гестагенный препарат для заместительной терапии у женщин в постменопаузе, содержащий 1 мг 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона (фирма «Солвей Фарма», Франция). Химическое строение: 17β-эстрадиол синтезирован из растений и идентичен натуральному женскому эстрадиолу. Фемостон 1/5 содержит микронизированный 17β-эстрадиол, который, в отличие от кристаллической формы, всасывается в ЖКТ. Молекулярная структура дидрогестерона близка к структуре натурального прогестерона, но отличия химической структуры повышают его активность при приеме внутрь, придают метаболическую стабильность, отсутствие эстрогенных, андрогенных и минералкортикоидных свойств.

Дидрогестерон в дозах, обеспечивающих защиту эндометрия, не снижает положительного действия эстрогенов на липидный состав крови и углеводный обмен. Доказана переносимость дидрогестерона. Он не влияет на вес и артериальное давление. Все пациентки не имели признаков обострения заболеваний и не использовали в течение 3 месяцев до обследования гормональную терапию. Лечение климактерического синдрома путем заместительной гормональной терапии шло непрерывно 6 месяцев.

Пациенткам проведено обследование, в т.ч. УЗИ органов малого таза, консультация маммолога. Иммунологическое исследование включало определение фенотипа мононуклеарных клеток периферической крови ($CD4^+$, $CD19^+$, $CD5^+$ и HLA-DR АГ) (ООО «Сорбент», Москва) и уровень внутриклеточного синтеза цитокинов, опосредующих активацию В-лимфоцитов (ИЛ-6 и ИЛ-4) (CALTAG Laboratories, USA) с помощью моноклональных антител методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACScan фирмы («Bekton Dickinson», USA). При определении внутриклеточного синтеза цитокинов включили процедуру пермеабилизации клеточной мембраны с помощью набора FIX&PERM (CALTAG Laboratories, USA). Забор материала для исследования проводился дважды: в день обращения и через 6 месяцев после лечения. Материалом для исследования служили: периферическая венозная кровь, содержимое слизистых оболочек влагалища, цервикального канала и уретры.

Таблица 1

ИМТ обследованных женщин

ИМТ	ОГ (n=40)	1 КГ (n=20)	p
18-24	13 (32,5%)	15 (75%)	< 0,01
25-30	23 (57,5%)	4 (20%)	< 0,01
>30	4 (10%)	1 (5%)	> 0,05
M±m	27,0±0,8	24,3±0,6	< 0,02

p – достоверность различий между показателями ОГ и 1КГ

Результаты. Возраст женщин в постменопаузе составил от 46 до 61 года (52,7±0,9 года). Постменопауза длилась от 2 до 10 лет (3,9±0,4 года). Пациентки, находящиеся в постменопаузальном периоде, сопоставимы по параметрам медико-социального статуса и различались по течению постменопаузы. Возраст на-

* Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова

ступления менопаузы составил 49,1±0,6 года у лиц с климактерическим синдромом и 50,0±0,7 лет – с нормальным течением постменопаузы, что не различалось между собой (p>0,05). Возраст наступления менопаузы колеблется от 45 до 55 лет, в среднем составляя 51–53 года [4]. Большинство 37(92,5%) женщин ОГ были жительницами города, что достоверно не различалось по сравнению с женщинами 1 контрольной группы (17(85%), p>0,05). Более ½ обследованных с климактерическим синдромом и здоровых женщин в постменопаузе были служащими (26(65%) и 11(55%) соответственно), что достоверно не различалось [4].

Таблица 2

Состояние молочных желез

Диагноз маммолога	ОГ (n=40)	1 КГ (n=20)	p
Без патологии	24 (60%)	16 (80%)	> 0,05
Мастопатия	12 (30%)	3 (15%)	> 0,05
Мастодиния	2 (5%)	0 (0%)	> 0,05
Фиброма	1 (2,5%)	1 (5%)	> 0,05

p – достоверность различий между показателями ОГ и 1КГ

Замужем были 29(72,5%) женщин ОГ, 6(15%) являлись вдовами, 5(12,5%) были в разводе, что достоверно не различалось по сравнению с 1КГ (15(75%), 2(10%), 3(15%) соответственно, p>0,05 во всех случаях). В анамнезе у лиц с климактерическим синдромом чаще, чем у здоровых в постменопаузе отмечены гиперменоррея (9(22,5%) и 1(5%) соответственно, p<0,05), эктопия шейки матки (23(57,5%) и 4(20%), p<0,01). При анализе репродуктивного поведения выявлено, что у всех женщин ОГ и у 19(95%) женщин 1КГ были роды (p>0,05); медицинские аборты – у 35(87,5%) и 17(85%) пациенток соответственно (p>0,05); самопроизвольные выкидыши – у 8(20%) и 4(20%) (p>0,05), внематочная беременность – у 1(2,5%) женщины ОГ, в 1КГ эта патология не выявлена (p>0,05). 26 (65%) женщин ОГ и 10 (50%) 1КГ для предупреждения беременности использовали внутриматочную контрацепцию 22(55%) и 8(40%) женщин – мужской презерватив (p>0,05); по полученным результатам отмечена тенденция роста доли пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы среди больных климактерическим синдромом по сравнению со здоровыми женщинами в постменопаузе, (8(20%) и 1(5%) соответственно, td=1,88). Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности взрослых: в возрасте <65 лет от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 1 из 8 мужчин и 1 из 17 женщин. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в период постменопаузы составляет 35,1% [4,10,13], что чаще по сравнению с нашими результатами. В табл. 1 представлены показатели индекса массы тела (ИМТ) у обследованных женщин.

Нормальный вес (ИМТ=18-24 кг/м²) имели 13(32,5%) пациенток ОГ и 15(75%) 1КГ, что достоверно не различалось; избыточная масса тела (ИМТ=25-30 кг/м²) выявлена у 23(57,5%) женщин ОГ, что чаще по сравнению с 1КГ (4(20%) пациентки, p<0,01), однако с ожирением (ИМТ>30 кг/м²) в ОГ и 1КГ отмечалось практически одинаковое количество женщин (4(10%) и 1(5%) соответственно), что не различалось (p>0,05).

Показатель ИМТпри с климактерическом синдроме в постменопаузе равен 27,0±0,8, что выше по сравнению с нормальным течением постменопаузы (24,3±0,6, p<0,02). Частота прибавки массы тела с формированием абдоминального ожирения (менопаузальный метаболический синдром) в период климактерия отмечается у ≥60% женщин [4]. У женщин в возрасте 52,6±5,3 года рост массы тела составляет 9,7±4,2 кг. Частота метаболического синдрома растет с возрастом [14].

Из табл. 2 следует, что в ОГ при осмотре молочных желез у 24(60%) женщин патологии не выявлено, у 12(30%) пациенток диагностирована фиброзная мастопатия, у 2(5%) – мастодиния и у 1(2,5%) обследованной была выявлена фиброма молочной железы, что достоверно не различалось по сравнению с женщинами 1КГ (16(80%), 3(15%), 0(0%), 1(5%) соответственно, p>0,05 во всех случаях). У женщин старше 40 лет патологические состояния молочных желез бывают в 60% случаев. При этом наблюдается диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии – до 50%, фиброаденома – в 18% случаев. Величина М-эхо составила 3,7±0,4 мм у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе и 3,4±0,3 мм у женщин с нормальными течением постменопаузального периода, что достоверно не различалось (p>0,05), патология в виде гиперпластических процессов и выраженной атрофии эндометрия не выявлена. Величина М-эхо у лиц в постменопаузальном периоде составляет 3,2±1,1 мм [4].

Таблица 3

Особенности фенотипа В-лимфоцитов периферической крови и внутриклеточной продукции ИЛ-4 и ИЛ-6 (M±m)

Параметры	ОГ (n = 40)	2КГ (n = 20)	p
CD19+ (%)	12,35 ± 0,76	9,54 ± 0,74	< 0,02
CD19+/CD5+ (%)	3,82 ± 0,47	1,94 ± 0,33	< 0,01
CD19+/HLA-DR+ (%)	4,60 ± 0,48	6,06 ± 0,48	> 0,05
ИЛ-4 (%)	7,20 ± 0,60	6,48 ± 0,34	> 0,05
ИЛ-6 (%)	6,80 ± 0,39	8,10 ± 0,63	> 0,05

p – достоверность различий между показателями ОГ и 2 КГ

Во время приема препаратов выявлены побочные эффекты: менструальноподобная реакция и нагрубание молочных желез, их чувствительность и болезненность в молочных железах.

При приеме климодиена кровянистые выделения были у 3(15%) женщин, на фоне фемостона 1/5 менструальноподобная реакция возникла у 8(40%) пациенток (p>0,05). Женщины отмечали возникновение кровянистых выделений на 3-4 неделе от начала приема препаратов. Длительность выделений составила 7,4±0,8 дней (от 5 до 10 дней) при приеме фемостона 1/5 и 9±1,0 дней (от 7 до 10 дней) при лечении климодиеном. По интенсивности выделения были мажущими и заканчивались самостоятельно или на фоне приема аскорутина 0,1г (по 1 табл. 3 раза в день в течение 10 дней) и отвара крапивы (по 1 заварочному пакетику на стакан воды 3 раза в день 10 дней).

Таблица 4

Показатели гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля (M±m)

Параметры	1ОПГ (n=20)		p1	2ОПГ (n=20)		p2
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
CD19+ (%)	12,35±0,76	9,92±0,94	<0,05	12,35±0,76	12,0±0,90	>0,05
CD19+/CD5+(%)	3,82±0,47	2,44±0,40	<0,05	3,82±0,47	3,64±0,30	>0,05
CD19+/HLA-DR+(%)	4,60±0,48	5,81±0,48	>0,05	4,60±0,48	3,99±0,71	<0,02
Внутриклеточная продукция цитокинов лимфоцитами периферической крови						
ИЛ-4 (%)	7,20±0,60	7,40±0,40	>0,05	7,20±0,60	8,70±0,40	<0,01
ИЛ-6 (%)	6,80±0,39	7,02±0,64	>0,05	6,80±0,39	8,10±0,30	<0,01
CD4+/ИЛ-4(%)	3,80±0,60	3,80±0,50	>0,05	3,80±0,60	3,80±0,40	>0,05
CD4+/ИЛ-6(%)	3,80±0,40	4,11±0,61	>0,05	3,80±0,40	3,90±0,40	>0,05
Внутриклеточная продукция цитокинов моноцитами периферической крови						
ИЛ-4 (%)	47,90±0,60	42,60±2,20	<0,05	47,90±0,60	38,50±1,30	<0,001
ИЛ-6 (%)	43,30±2,04	43,42±3,79	>0,05	43,30±2,04	35,30±1,10	<0,01

p_1 – достоверность различий между показателями 1ОПГы, p_2 –2 ОПГ

Нагрубание, повышенная чувствительность и болезненность в молочных железах на фоне климодиена отмечалась у 5(25%) женщин, при приеме фемостона 1/5 также у 5(25%) пациенток, что достоверно не различалось (p>0,05). Эти симптомы прошли самостоятельно, без лечения у 3 пациенток. Комплексное лечение в течение 1 месяца проведено 7 женщинам (мастофитон (чай) – по 1 пакетику 2 раза в день, мастоплюс (гель) – местно 2 раза в день, триовит по 1 драже 2 раза в день) с положительным эффектом. Ни одна женщина не отказалась от приема препаратов. Для уточнения направленности иммунных нарушений в постменопаузе был проведен сравнительный анализ В-звена иммунитета с женщинами фертильного возраста. В периферической крови женщин постменопаузального периода достоверно возрастало содержание $CD19^+$ В-лимфоцитов и особенно В-1 лимфоцитов ($CD19^+CD5^+$) по сравнению с аналогичными показателями женщин фертильного возраста, тогда как количество лимфоцитов с фенотипом CD19+/HLA-DR+ не изменялось (табл. 3).

Динамика изменений в продукции цитокинов, регулирующих активацию В-лимфоцитов – ИЛ-6 и ИЛ-4 см. табл. 3. В постменопаузе не было явных изменений в продукции ИЛ-6 периферическими лимфоцитами, но отмечена тенденция к росту продукции ИЛ-4 лимфоцитами периферической крови (td=1,86). Резко растет риск развития аутоиммунной патологии [9,12].

Заместительная гормональная терапия климодиеном влияла на показатели В-звена иммунитета у лиц постменопаузального периода (табл. 4). В периферической крови у них достоверно снижалось содержание В-1 ($CD19^+CD5^+$) и общей популяции В-

лимфоцитов ($CD19^+$) ($p<0,05$), а число лимфоцитов с фенотипом $CD19^+/HLA\text{-}DR^+$ не менялось ($p>0,05$).

Фемостон 1/5 действовал иначе (табл. 4), не оказывая влияния на уровень В-лимфоцитов ($CD19^+$, $CD19^+/CD5^+$) периферической крови, но достоверно снижал число активированных $CD19^+/HLA\text{-}DR^+$ лимфоцитов по сравнению с исходными показателями до лечения ($p<0,02$). Функции популяции В-1 клеток точно не установлены. В-1 лимфоциты продуцируют низкоаффинные иммуноглобулины класса М, А и G3, способные к перекрестному реагированию, и антитела против аутоантигенов. В-1 лимфоциты являются Т-независимыми, для их активации не требуется предварительной сенсибилизации Т-хелперов [15]. Способность В-1 лимфоцитов продуцировать аутоантитела делает возможным их участие в развитии аутоиммунной патологии.

Лечение женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе фемостоном 1/5 повышало продукцию ИЛ-6 и ИЛ-4 периферическими В-лимфоцитами ($p<0,01$), но не влияло на продукцию этих цитокинов $CD4^+$ лимфоцитами ($p>0,05$) (табл. 4). Однако после применения фемостона 1/5 выработка ИЛ-6 и ИЛ-4 моноцитами была ниже, чем до лечения ($p<0,05$). После терапии климодиеном внутриклеточный синтез ИЛ-6 и ИЛ-4 периферическими лимфоцитами, в том числе $CD4^+$ клетками, не изменялся ($p>0,05$). Продукция ИЛ-4 моноцитами периферической крови после приема климодиена была достоверно снижена по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$), а внутриклеточный синтез ИЛ-4 данными клетками не менялся ($p>0,05$).

Препараты заместительной гормональной терапии оказывали выраженное влияние на популяционный состав периферических лимфоцитов и на внутриклеточную продукцию ими цитокинов. Климодиен нормализовал популяционный состав В-лимфоцитов. Фемостон 1/5 оказывал разнонаправленное действие на продукцию цитокинов, регулирующих активность В-лимфоцитов, что связано с различными механизмами действия данных препаратов на иммунную систему женщины в постменопаузе. Изменения внутриклеточной продукции цитокинов у женщин в постменопаузе после терапии фемостоном 1/5, возможно, связаны с составом данного препарата, т.к. в нем представлены иные синтетические аналоги эстрогена и прогестерона, а также другая доза эстрогена. Стероидные половые гормоны регулируют продукцию ИЛ-6 и ИЛ-4. Эстрогены подавляют продукцию ИЛ-6 [8], а эстрогены и прогестерон подавляют синтез цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 1 типа, усиливая продукцию цитокинов Т-хелперов 2 типа (ИЛ-4 и ИЛ-10) [9]. Прогестерон усиливает продукцию ИЛ-4 и ИЛ-5 [11].

Заместительная терапия влияет на иммунологические показатели периферической крови. Снижение уровня периферических В-1- и В-2-лимфоцитов после лечения климодиеном говорит о позитивном влиянии на параметры гуморального звена иммунитета, уменьшающем риск аутоиммунной патологии. Терапия фемостоном 1/5 усиливает внутриклеточную продукцию ИЛ-6 и ИЛ-4, стимулируя гуморальный иммунитет и влияя на эффекторные функции иммунокомпетентных клеток. При лечении климактерического синдрома у женщин постменопаузального периода надо дифференцированно подходить к назначению заместительной гормональной терапии на основе исходных показателей В-звена иммунитета и цитокинового статуса.

Литература

1. *Балан В.Е.* // Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии.– М., 2001.– С.14–16.
2. *Зайдиева Я.З.* // Гинекология.– 2003.– Т.5, №1.– С. 10–15.
3. *Климактерический синдром:* руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой – М.: Мед. информ. аг-во, 1998.– С.603–650.
4. *Медицина* климактерия / Под ред. В.П. Сметник.– Ярославль: Изд-во Литера, 2006.– 848 с.
5. *Практическая* гинекология: Клинические лекции / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской.– 2-е изд.– М.: МЕДпресс-информ, 2002.– С.633–643.
6. *Серов В.Н.* // РМЖ.– 2002.– Т.10, №18.– С.9–14.
7. *Dahmoun G. et al.*// Maturitas.– 2004.– Vol. 49.– P.114.
8. *Jain S.K. et al.* // Free Radic Biol Med.– 2004.–Vol. 37(11).– P. 1730–1735.
9. *Liu H.Y. et al.*//J Neurosci Res.–2002.– №2.–P. 238
10. *Alexanders P. et al.* // Climacter.– 2006.– №2.– P.108–118.
11. *Piccinni M.P. et al.* // J Neuroim.– 2000.– №1.– P. 30–33.
12. *Raghupathy R. et al.* // BJOG.– 2005.– №8.– P. 1096–1101.
13. *Schenck-Gustafson K*//Eur Heart J.–1996.–Vol. 17, Suppl. D.).– P.2–8.
14. *Wing R.et al.*//WArch Int Med.–1991.–Vol. 151.– P. 97.
15. *Zang Y.C. et al.* // J Neuroimm.– 2002.– №1–2.– P. 106.

УДК 577.121.7:575.175:616.155.194.8:618.1

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

З.Б. ХАЯТОВА[*], С.Ю. ВАРВЯНСКАЯ[*], О.Г. ПЕКАРЕВ[*], Д.Д. ЦЫРЕНДОРЖИЕВ[*, **]

Отмечается рост железодефицитных состояний и воспалительных заболеваний гениталий на 13% в общей популяции женщин репродуктивного периода и на 25% – у женщин с внутриматочными контрацептивами, причем в 3 раза выросла частота тубоовариальных образований воспалительной этиологии [1, 3, 4, 8]. Высокая частота анемического синдрома при воспалениях гениталий является основанием к изучению анемического синдрома у женщин с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (ВЗВПО), т.к. вопросы патогенеза этих процессов, особенно, при их сочетании, до сих пор мало изучены.

Таблица 1

Гематологические показатели

Показатели	I группа – ЖДА с ВЗВПО (n=68)			II группа - ЖДА без воспаления (n=32)			III группа – здоровые (n=27)
	Степень тяжести анемии			Степень тяжести анемии			
	I (n=43)	II (n=22)	III (n=3)	I (n=38)	II (n=19)	III (n=12)	
Гемоглобин, г/л	103,4±3,1 $p_{I,II<0,05}$ $p_{I, III<0,001}$	87,1±3,4 $p_{I,II<0,01}$ $p_{I, III<0,001}$	69,1±1,3 $p_{I,II<0,01}$ $p_{I, III<0,001}$	107,7±7,14 $p_{I,II<0,05}$ $p_{I, III<0,001}$	82,7±4,85 $p_{I,II<0,01}$ $p_{I, III<0,001}$	68,59±1,62 $p_{I,II<0,01}$ $p_{I, III<0,001}$	134,7±2,8
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,3±0,17 $p_{I,II<0,001}$ $p_{I, III<0,001}$	3,12±0,8 $p_{I,II<0,001}$ $p_{I, III<0,001}$	3,06±0,9 $p_{I, II<0,001}$ $p_{I, III<0,001}$	4,33±0,13 $p_{I,II<0,001}$ $p_{II, III<0,001}$	3,58±0,17 $p_{I,II<0,001}$ $p_{II, III<0,001}$	3,08±0,4 $p_{I,II<0,001}$ $p_{II, III<0,001}$	4,2±0,08
Цветовой показатель	0,93±0,07 $p_{I, II<0,001}$	0,89±0,13 $p_{I,II<0,001}$	0,86±0,2 $p_{I,II<0,001}$ $p_{I, III<0,001}$	0,75±0,03 $p_{I,II<0,05}$ $p_{II, III<0,01}$	0,69±0,01 $p_{I,II<0,01}$ $p_{II, III<0,001}$	0,66±0,53 $p_{I,II<0,001}$ $p_{II, III<0,001}$	0,98±0,05
СГЭ, пкг	31,1±1,5 $p_{I,II<0,001}$	29,4±2,05 $p_{I,II<0,001}$	27,7±0,8 $p_{I,II<0,001}$ $p_{I,III<0,001}$	24,86±0,93 $p_{I,II<0,05}$ $p_{II, III<0,01}$	23,1±0,29 $p_{I,II<0,01}$ $p_{II, III<0,001}$	22,14±0,53 $p_{I,II<0,001}$ $p_{II, III<0,001}$	32,5±1,77

p – достоверность различия между группами. СГЭ – уровень гемоглобина в 1 эритроците

При воспалении и анемии идут изменения процессов свободно-радикального окисления (СРО) [5]. Процессу запуска СРО в организме противостоит антиоксидантная система (АОС) защиты от свободно-радикальной деградации липидной фазы мембран и липопротеинов [12]. При срыве физиологической АОС защиты (при низком поступлении экзогенных антиоксидантов, воспалении, стрессе, ишемии, гипер- и гипоксии) СРО лавинообразно развивается в тканях. Нарушение анти- и окислительного баланса с развитием окислительного стресса вызывает повреждения [5]. Нет данных об изменениях СРО и состояния АОС защиты организма при сочетании анемии и ВЗВПО у женщин.

Цель работы – изучение баланса про- и антиоксидантного статуса организма женщин при сочетании железодефицитной анемии (ЖДА) и ВЗВПО для критериев диагностики и прогноза.

Материалы и методы. Всего обследовано 162 пациентки, находившиеся в отделении гинекологии ГКБ №25 г. Новосибирска и 27 женщин, признанных практически здоровыми. Все обследованные женщины были разделены на 4 группы: I-я группа – 68 (41,5%) женщин с анемией и ВЗВПО; II-я – 69 (42,1%) лиц с истиной ЖДА, но без ВЗВПО; III-я – 27 (16,5%) здоровых женщин (контроль) и IV – 25 пациенток с ВЗВПО без анемии. Возраст женщин колебался от 18 до 42 лет (29,3±1,4 лет).

Проводили бактериологические посевы и ПЦР-диагностику соскобов из цервикального канала на инфекции, передающиеся половым путем, УЗИ органов малого таза. Получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на исследования.

[*] Новосибирский ГМУ 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
[**] НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

Таблица 2

Особенности обмена железа

	I группа - ЖДА с ВЗВПО (n=68)			II группа - ЖДА без воспаления (n=32)			III группа – здоровые (n=27)
	Степень тяжести анемии			Степень тяжести анемии			
	I (n=43)	II (n=22)	III (n=3)	I (n=38)	II (n=19)	III (n=12)	
СЖ, ммоль/л	10,09±0,95 p I,II<0,05 p I,III<0,001	7,93±0,36 p I,II<0,05 p I,III<0,001	7,22±0,2 p I,II<0,05 p I,III<0,001	10,64±1,54 p I,II<0,05 p II, III<0,01	7,93±0,37 p I,II<0,05 p II, III<0,01	6,87±0,44 p I,II<0,05 p II, III<0,01	18,91±2,55
ОЖСС, моль/л	86,21±8,64	98,87±4,3	105,8±3,27	85,9±9,07	98,78±5,03	108,8±3,11	59,77±3,72
ЛЖСС, ммоль/л	75,81±9,18 p I,II<0,001 p I, III<0,001	90,92±4,58 p I,II<0,001 p I, III<0,001	98,61±3,47 p I,II<0,001 p I, III<0,001	75,43±9,38 p I,II<0,05 p II, III<0,01	90,85±5,33 p I,II<0,05 p II, III<0,01	101,9±3,52 p I,II<0,05 p II, III<0,01	40,89±5,53
КНТ, %	11,91±2,02 p I,II<0,001 p I, III<0,001	8,16±0,69 p I,II<0,001 p I, III<0,001	7,04±071 p I,II<0,001 p I, III<0,001	12,52±2,14 p I,II<0,01 p II, III<0,01	8,05±0,77 p I,II<0,01 p II, III<0,01	6,34±0,58 p I,II<0,01 p II, III<0,01	31,9±5,36
СФ, нг/л	16,37±1,05	15,16±1,14	14,8±1,37	9,47±0,79 p I,II<0,05 p II, III<0,01	7,58±0,39 p I,II<0,05 p II, III<0,01	6,48±0,29 p I,II<0,05 p II, III<0,01	24,82±5,7

Примечание: p - достоверность различия между группами

С целью исследования феррокинетических показателей у всех женщин определяли уровень сывороточного железа (СЖ) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) крови с помощью стандартных наборов «Биотест» – «Железо» и «Биотест» – «Связывающая способность» (фирма «Lachema», Чехословакия). Определение уровня трансферриновых рецепторов (Trf-Rec) проводили с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) по оригинальной методике, разработанной сотрудниками кафедры биохимии МГУ им. Ломоносова. Получены моноклональные антитела против Trf-Rec и коньюгат с пероксидазой хрена, которые в дальнейшем использовались для проведения ИФА по определению уровня Trf-Rec в плазме крови. Эритропоэтин (ЭПО) определялся в сыворотке крови с помощью ИФА наборами реагентов ProCon EPO-HS. Ферритин сыворотки крови (СФ) определяли, используя набор реагентов для ИФА-ферритина (Санкт-Петербург). Оценку анти- и окислительного статуса вели путем определения прооксидантной активности (ПОА) и АОА сыворотки крови с расчетом коэффициента ПОА/АОА. АОА сыворотки крови определяли по [7] на биохемилюминометре «Скиф-0306М» (СКТБ «Наука», Красноярск). Величину АОА выражали в усл. ед., соответствующих кратности подавления хемилюминесценции (ХЛ), индуцируемой H_2O_2 на фоне сыворотки крови больного. Степень подавления ХЛ зависит от уровня комплекса не- и ферментативных компонентов АОС в сыворотке, их функциональной активности [7].

ПОА изучали по влиянию тестируемой сыворотки крови на интенсивность ХЛ нейтрофилов стандартных пулированных лейкоконцентратов здоровых с люминолом по методу [10]. Величину ПОА выражали, как количество ХЛ-импульсов, генерируемых одним нейтрофилом (имп/Нф). ПОА сыворотки крови зависит от факторов, обладающих прооксидантными свойствами.

К таким факторам относят активные метаболиты кислорода, лейкотриены, кинины и провоспалительные цитокины [10]. Коэффициент соотношения ПОА/АОА является расчетной величиной, позволяющей оценить баланс про- и антиоксидантного статуса организма.

Статистическая обработка данных велась с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Exel 7.0», оценка значимости различий двух средних арифметических значений – по t-критерию Стьюдента.

Результаты. При сборе анамнеза у женщин I группы выявлено нарушение менструальной функции у 59,8% пациенток в виде гипер- и полименорреи, хронический сальпингоофорит – у 30 (44,1%) больных, миома матки – у 28 (41,2%), хронический эндометрит – у 6 (8,82%), наличие внутриматочной спирали – у 10 (14,7%). У 75% обследованных I группы имелись в прошлом беременности, но более чем у ½ из них не было родов. Самопроизвольный выкидыш в анамнезе отмечен у 29,8% женщин, медицинские аборты – у 38,4%. У 25% больных с анемией и с ВЗВПО не было беременностей. Во II группе анамнез у 75% отягощен гиперполименоррей, у 21% – миомами матки, у 4% – эндометриозом. Воспалительных заболеваний гениталий при истинной ЖДА не выявлено.

Диагностика ВЗВПО у лиц с анемией (I группа) основывалась на ≥3 клинических и лабораторных признаков. Обострение хронического сальпингоофорита было у 30 больных, хронического эндометрита – у 6, острый эндометрит у – 24, из них после абортов – у 13, после родов – у 7, острый эндометрит на фоне внутриматочного контрацептива (ВМК) – у 4, параметрит на фоне ВМК – у 2, острый сальпингоофорит и эндометрит на фоне ВМК – у 6. При бактериологическом посеве и методом ПЦР из цервикального канала выявлены *E. Coli* – у 21,4%, *Candida albicans* – у 28,4%, *Gardnerella vaginalis* – у 19,5%, *Chlamidia trochomatis* – у 15,8%, *Mycoplasma genitalium* – у 14,8%, *Ureoplasma genitalis* – 12,5%, у 2/3 – смешанная микрофлора: *E. Coli* и *Trichomonis vaginalis* – у 21%, *Staphil. aureus* и *Candida albicans* – у 12,9%, *Ureoplasma genitalis* и *Chlamidia trochomatis* – у 10,8% лиц с ВЗВПО и ЖДА.

У обследованных I группы число лейкоцитов составило $9,8\pm3,6\times10^9$/л, СОЭ – 30,1±2,4 мм в час, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) – 3,1±0,54 усл. ед., что выше, чем у лиц II группы ($p<0,001$). В I группе анемия легкой степени диагностирована у 43 женщин, средней – у 22, тяжелой и – у 3. Отмечено снижение числа эритроцитов у лиц I группы по сравнению со здоровыми и с группой с истинной ЖДА без ВЗВПО ($p<0,001$).

В обеих группах уровень гемоглобина был достоверно более низким, чем у здоровых. Снижение уровня гемоглобина было наиболее значимым при усугублении степени тяжести анемии, цветовой показатель во II-й группе был ниже не только у здоровых женщин, но и нормативных показателей (табл. 1).

Таблица 3

Содержание эритропоэтина и рецепторов к трансферину в сыворотке крови

	ЖДА с ВЗВПО (n=68)			ЖДА без воспаления (n=32)			III группа – Здоровые (n=27)
	Степень тяжести анемии			Степень тяжести анемии			
	I (n=43)	II (n=22)	III (n=3)	I (n=38)	II (n=19)	III (n=12)	
ЭПО, пг/л	24,7±0,88 p I,II<0,001 p I, III<0,001	27,3±0,78 p I,II<0,001 p I, III<0,001	29,2±0,6 p I,II<0,001 p I, III<0,001	37,4±1,7 p II, III<0,01	36,8±1,5 p II, III<0,01	33,5±1,6 p II, III<0,01	16,9±2,28
Trf-Rec, нг/л	9,64±0,75 p I,II<0,001 p I, III<0,001	9,45±0,88 p I,II<0,001 p I, III<0,001	9,45±0,67 p I,II<0,001 p I, III<0,001	13,45±0,95 p II, III<0,01	16,17±0,58 p II, III<0,01	17,52±0,54 p II, III<0,01	3,64±0,66

Примечание: p - достоверность различия между группами

Феррокинетические показатели у женщин I-й группы отличались от таковых у женщин с истинной ЖДА, но без ВЗВПО (табл. 2). Содержание СФ у больных I-й группы было достоверно выше, чем у больных с истиной ЖДА, но без ВЗВПО. Рост уровня СФ связан с тем, что ферритин является не только показателем запасов железа, но еще и маркером активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы, который стимулируют провоспалительные цитокины, что отражалось на уровне СФ.

После купирования воспалительного процесса у лиц с анемией и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (I группа), уровень СФ был <10 нг/л. Критериями истинной ЖДА (II группа) явились снижение цветового показателя ниже 0,8 (табл. 1), уровень СЖ<12,4 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) менее 20%, уровень СФ ниже 10 нг/л, на фоне повышения ОЖСС и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови (ЛЖСС) (табл. 2).

Измерение трансферриновых рецепторов (Trf-Rec) в сыворотке крови рассматривается как индикатор тотального эритропоэза и недостаточности железа [9]. Ряд мембранных белковых рецепторов находится в пропорциональном соответствии с рецепторами в плазме. По сравнению с молекулой трансферриного рецептора (гликопротеин с молекулярной массой 180 кДа), сывороточный Trf-Rec представляет собой фрагмент трансмембранного рецептора. Величина Trf-Rec в сыворотке растет в зависимости от дефицита железа [6]. Уровень Trf-Rec в сыворотке при анемии и ВЗВПО выше, чем у здоровых, но достоверно ниже, чем у больных с ЖДА без воспаления.

Имеет диагностическое значение определение уровня ЭПО в крови при ряде нарушений эритрона [12]. Содержание ЭПО у лиц с анемией и ВЗВПО достоверно ниже, чем у женщин с истинной ЖДА, но выше, чем у здоровых, что исключало эритропоэтиндефицитный характер анемии у обследованных (табл. 3).

Таблица 4

Показатели ПОА и АОА сыворотки крови

Группы	Степень тяжести анемии	ПОА, имп/Нф	АОА, усл.ед.	ПОА/АОА, усл.ед.
I	I (n=21)	0,51±0,002 $p_{1-2,3,4,5,6,7,8}<0,01$	7,6±0,33 $p_{1-2,3,8}<0,05$	6,7±0,07 $p_{1-4,5,6,7,8}<0,001$
	II (n=18)	0,37±0,02 $p_{2-7,8}<0,01$	6,0±0,29 $p_{2-7,8}<0,01$	6,2±0,06 $p_{2-7}<0,001$
	III (n=4)	0,35±0,02 $p_{3-7,8}<0,01$	5,5±0,17 $p_{3-7,8}<0,01$	6,3±0,23 $p_{3-7}<0,01$
II	I (n=23)	0,2±0,01 $p_{4-5,6,8}<0,001$	6,83±0,14 $p_{4-8}<0,01$	2,97±0,23 $p_{4-8}<0,01$
	II (n=19)	0,15±0,01 $p_{5-7}<0,05$; $p_{5-8}<0,001$	6,9±0,25 $p_{5-8}<0,01$	2,1±0,06 $p_{5-8}<0,01$
	III (n=12)	0,13±0,004 $p_{6-7}<0,05$; $p_{6-8}<0,001$	5,7±0,16 $p_{6-7}<0,05$; $p_{6-8}<0,01$	2,3±0,11 $p_{6-8}<0,01$
III	-	0,19±0,01 $p_{7-8}<0,01$	7,43±0,22 $p_{7-8}<0,05$	2,5±0,08 $p_{7-8}<0,001$
IV	-	0,59±0,03 $p_{8-7}<0,001$	9,2±0,35 $p_{8-7}<0,05$	5,94±0,22 $p_{8-7}<0,01$

Примечание: p - достоверность различия между группами

Исследование про- и антиоксидантной активности сыворотки крови больных говорят о значительных нарушениях баланса окислительной и антиоксидантной системы у женщин с ВЗВПО, в т.ч. при сочетании с анемией (табл. 4). У женщин с ВЗВПО ПОА сыворотки крови в 3,1 раза превышала тот же показатель у лиц контрольной группы.

В этой же группе идет достоверный рост АОА, что связано с компенсаторным ростом факторов АОС. Но коэффициент соотношения ПОА/АОА сыворотки крови при ВЗВПО у пациенток IV группы был в 2,4 раза выше, чем у здоровых, что говорит о выраженности окислительного стресса и активности воспалительного процесса, даже ппри компенсаторном росте АОА. По мере усугубления степени тяжести анемии у женщин с истинной ЖДА (II группа) наблюдается снижение ПОА сыворотки крови (табл. 4). При I-й степени тяжести ЖДА ПОА сыворотки крови практически не отличалась от контрольных величин, а при II-й и III-й наблюдается ее достоверное снижение.

В то же время при I и II степени тяжести ЖДА величина АОА сыворотки крови практически не менялась и только при III степени тяжести анемии обнаружено ее снижение. Отсюда при всех степенях тяжести ЖДА коэффициент соотношения ПОА/АОА сыворотки крови не отличался контрольного значения (табл. 4). Снижение ПОА сыворотки крови коррелирует со снижением уровней гемоглобина (r=+0,45), СЖ (r=+0,64) и СФ (r=+0,57). Основным источником АМК, особенно ОН-радикалов, в большинстве биосистем служит реакция Фентона с участием металлов переменной валентности, в основном Fe^{2+} и Cu^{+} [5].

Отсюда дефицит железа, ведущий к спаду ПОА сыворотки крови. В I-й группе больных с сочетанием ЖДА и ВЗВПО выявлена достоверно высокая ПОА сыворотки крови по сравнению с таковыми у здоровых и у пациенток с истинной ЖДА, не страдающих воспалительными заболеваниями репродуктивной системы, но более низкой, чем у лиц IV группы (табл. 4). АОА сыворотки крови в I-й группе больных была достоверно низкой, чем у женщин с ВЗВПО, а при II и III ст. тяжести анемии – ниже, чем у здоровых. Коэффициент соотношения ПОА/АОА сыворотки крови больных с сочетанной ЖДА и ВЗВПО при всех степенях тяжести анемии был наибольшим (табл. 4).

У женщин I-й группы наблюдается окислительный стресс, что определяет тяжесть клинического течения у этой категории больных. Ключевым патогенетическим звеном воспалительного процесса является повышенная миграция лейкоцитов в зону повреждения, обусловленная высоким содержанием микробных антигенов и других хемотактических факторов.

Между тяжестью воспаления и размером миграции фагоцитов есть прямая зависимость [11]. Фагоцитирующие клетки (нейтрофилы и макрофаги) санируют очаг воспаления посредством продукции АМК и лизосомальных ферментов, способствуя росту прооксидантного потенциала в зоне поражения [8].

Эта ситуация (окислительный стресс) типична для воспаления и патологических состояний [5]. При сочетании ЖДА и ВЗВПО выявлен окислительный стресс, при котором при воспалении и гипоксии в органах репродуктивной системы наблюдается снижение уровня факторов АОС защиты.

Выводы. У женщин репродуктивного периода активный воспалительный процесс гениталий характеризуется снижением уровня трансферриновых рецепторов при нормальных значениях сывороточного ферритина, развитием нормохромной анемии с низкими показателями сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина.

У лиц с истинной ЖДА выявлена низкая ПОА сыворотки крови на фоне сохраненного уровня ее АОА, которая прямо коррелирует с уменьшением уровня гемоглобина, свободного железа и сывороточного ферритина.

У женщин с ВЗВПО высокая ПОА сыворотки крови сопровождается компенсаторным ростом ее АОА, которой неи у пациенток с ЖДА, сочетанной с воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы.

При сочетании ЖДА и ВЗВПО нарушение окислительного гомеостаза у обследованных характеризуется выраженным развитием окислительного стресса, который определяет тяжесть клинического течения у этой категории больных. Исследование баланса ПОА и АОС сыворотки крови и расчет их соотношения имеет важное диагностическое значение при ВЗВПО и ЖДА. Рост активности ПОА сыворотки крови на фоне снижения ее АОА является неблагоприятным прогностическим критерием течения этих патологических состояний.

Литература

1. *Белошевский В.А. и др.* // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья.– 2002.– № 10.– С.17–24.
2. *Белошевский В.А., Минаков Э.В.* Анемии.– Воронеж: Изд-во им. Е.А. Болховитинова.– 2003.– 346 с.
3. *Воробьев П.*Анемический синдром в клинической практике.– М., 2001.– 165 с.
4. *Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е.* // Лаб. диагностика анемий.– Тверь, 2001.– 83 с.
5. *Зенков Н.К. и др.* // Окислительный стресс.– М.: Наука / Интерпериодика, 2001.– 343 с.
6. *Казюкова Т.В. и др.* // Гинекол.– 2002.– Т.4(6).– С.261.
7. *Клебанов Г.И.и др.* // Вест. РАМН.– 1999.– №2.– С.15–22.
8. *Краснопольский В.И. и др.* // Гнойная гинекол.– М.: МЕДпресс, 2001.– 288 с.
9. *Левина А.А. и др.* // Гематол. и трансфузиол.– 2001.– Т.46, № 3.– С.51–55.
10. *Маянский Д.Н. и др.* Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов.– Ч.2.– Определение биоцидности лейкоцитов: Метод. реком.– Новосибирск, 1996.– 47 с.
11. *Маянский Д.Н.* // Лекции по клинической патологии / Рук-во для врачей.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.– 464 с.
12. *Меньщикова Е.Б. и др.* Окислительный стресс. Прооксданты и антиоксиданты.– М.: Слово, 2006.– 556 с.

УДК 615.277.3

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭМОКСИПИНА И ДОКСОРУБИЦИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ: МИЕЛОТОКСИЧНОСТЬ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

А.В. СИПРОВ*

Цитостатики являются основным медикаментозным средством лечения онкобольных. Однако недостатком противоопухолевых препаратов является их токсическое действие на нормальные быстропролиферирующие ткани организма, что ограничивает их эффективное использование и может неблагоприятно повлиять на течение и прогноз заболевания. Одним из побочных эффектов антибластомных средств является миелодепрессия вследствие угнетения костномозгового кроветворения, а также токсического действия их на клетки периферической крови. Раз-

* 430005, г. Саранск, ул. Большевистская 68, Мордовский ГУ им. Н.П. Огарева, медфак

витие побочных эффектов цитостатиков связано с их способностью активировать свободно-радикальные механизмы и индуцировать окислительный стресс [3,5,8], недостаточно изученной является возможность применения антиоксидантов в качестве антитоксических модификаторов химиопрепаратов.

Антиоксиданты снижают противоопухолевый эффект [7] и токсичность цитостатиков и используются в качестве вспомогательной терапии [1,2, 4]. Доксорубицин (ДР) является противоопухолевым антибиотиком антрациклинового ряда, используемым в онкологической практике.

Цель работы – изучить влияние антиоксиданта эмоксипина (ЭП) на миелотоксичность и противоопухолевую активность ДР у мышей с карциномой легкого Льюис (LLC).

Материал и методы. Опыты выполнены на 110 мышах-самках линии C57Bl/6 массой 20-22 г разводки питомника ГУ НЦБМТ РАМН «Столбовая». Суспензию клеток LLC (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. В каждой группе по 16-20 мышей. Схему опыта см. в табл. 1.

Препаратом сравнения для ЭП служил β-токоферол (β-ТОК) как антиоксидант, который вводился внутримышечно в дозе 50 мг/кг. ЭП использовался в двух дозах для выявления дозозависимого эффекта – 12,5 и 25 мг/кг. Для оценки миелотоксичности дважды производился забор крови под эфирным наркозом: на 14-е сутки опыта (у 6 мышей из каждой группы) и в конце опыта на 22-е сутки, также у 6 мышей в каждой группе с определением содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов. Выделяли костный мозг из бедренной кости и на предметном стекле приготавливали мазок костного мозга. На 22-е сутки после трансплантации опухоли мыши подвергались эвтаназии под эфирным наркозом.

Таблица 1

Влияние ЭП на миелотоксичность и противоопухолевую активность ДР

Группа	Схема введения препаратов
Интактный контроль (ИК)	Препараты не вводили и опухолевые клетки LLC не перевивали
I – LLC	10^6 опухолевых клеток LLC в/м
II – LLC+ДР	10^6 опухолевых клеток LLC в/м, ДР внутрибрюшинно, 2 раза с интервалом 120 часов, в дозе 4 мг/кг с 7-х суток
III – LLC+ДР+ЭП12,5	Так же, как и во II гр., ЭП ежедневно, в/м, в дозе 12,5 мг/кг, начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток в течение 14 дней
IV – LLC+ДР+ЭП 25	Так же, как и во II гр., ЭП ежедневно, в/м, в дозе 25 мг/кг, начиная с 7-х суток в течение 14 дней
LLC+ДР+β-ТОК	Так же, как и во II гр., β-ТОК ежедневно, в/м, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток в течение 14 дней

Эффективность лечения оценивали по индексу торможения роста опухоли (ИТРО), который в динамике рассчитывали по объему первичного опухолевого узла и в конце эксперимента – по массе опухоли. Антиметастатический эффект оценивали по показателям: процент животных с метастазами, среднее число поверхностных легочных метастазов на одно животное, степень метастатического поражения легких в зависимости от количества и размера метастазов, массу легких с метастазами (УМЛ – увеличение массы легких, отражающий массу метастазов в легких). Вычисляли индекс ингибирования процесса метастазирования (ИИМ) [6]. При статистической обработке результатов исследования использовали критерии t Стьюдента и χ^2.

Результаты. Анализ периферической крови (табл. 2) показал, что на 14-е сутки опыта у мышей LLC развивались анемия и лейкопения с резко выраженной лимфопенией. Введение ДР усиливало анемию и лейкопению у II гр. (LLC+ДР): содержание эритроцитов и гемоглобина снизилось на 58,4% и 38,4% ($p<0,05$), а количество лейкоцитов на 31,8% за счет нейтрофилов, по сравнению с животными I гр. (LLC).

ЭП в исследуемых дозах не препятствовал снижению содержания эритроцитов и гемоглобина (кроме ЭП в дозе 25 мг/кг, при введении которого уровень гемоглобина был на 57,4% выше по сравнению с введением одного ДР в крови, однако достоверно увеличивал число лейкоцитов на 77,9% и 65,8% в дозах 12,5 и 25 мг/кг соответственно, предупреждая развитие нейтропении. Количество лимфоцитов не отличалось от такового в I (LLC) и II (LLC+ДР) группах и было достоверно меньше, чем у ИК. Препарат сравнения β-ТОК не влиял на изменения в крови под влиянием опухолевого процесса и терапии ДР (табл. 2).

К 22-м суткам у мышей в группе LLC без лечения содержание гемоглобина и эритроцитов снижалось на 66,8% и 56,8% по сравнению с ИК (табл.3). В группе ДР уровень гемоглобина не отличался, а число эритроцитов снижено на 54,3% по сравнению с показателями у нелеченных опухоленосителей ($p<0,05$). ЭП в дозе 12,5 мг/кг повышал уровень гемоглобина на 35,9% без коррекции числа эритроцитов, а в дозе 25 мг/кг увеличивал число эритроцитов в крови на 72,6% ($p<0,05$) по отношению ко II группе без коррекции уровня гемоглобина (табл.3). β-ТОК не корригировал уровня эритроцитов и гемоглобина. У опухоленосителей без лечения число лейкоцитов не отличалось от уровня ИК с преобладанием нейтрофилов над лимфоцитами и лимфопенией (табл. 3). В группе ДР содержание лейкоцитов достоверно меньше на 38,5% по сравнению с группой LLC за счет уменьшения на 44,4% числа лимфоцитов.

В группе с ЭП в дозе 25 мг/кг содержание лимфоцитов увеличивалось на 97,8% ($p<0,05$) по отношению к группе с ДР. При введении ЭП в дозе 12,5 мг/кг отмечалась тенденция к росту числа лимфоцитов (табл. 3). Общее число лейкоцитов при введении ЭП в дозах 12,5 и 25 мг/кг выросло на 151,6% и 103,2% соответственно (за счет роста числа нейтрофилов) по сравнению группой ДР и не отличалось от такового показателя у ИК, а количество нейтрофилов превышало соответствующий показатель в интактной группе. β-ТОК не препятствовал развитию лимфопении, индуцированной ДР (табл. 3).

Таблица 2

Влияние ЭП на гематологические показатели у мышей с LLC на фоне введения ДР (14-е сутки опыта)

Группы	Гемоглобин, г/л	Эритроциты ($\times10^{12}$)	Лейкоциты ($\times10^9$)	Нейтрофилы ($\times10^9$)	Лимфоциты ($\times10^9$)
ИК	143,4±3,1	8,55±0,18	5,84±0,48	1,7±0,21	4,1±0,32
LLC	61,17±1,9 $p_1<0,05$	3,97±0,09 $p_1<0,05$	3,52±0,3 $p_1<0,05$	2,26±0,21	1,3±0,15 $p_1<0,05$
LLC+ДР	37,67±2,3 $p_{1,2}<0,001$	1,65±0,19 $p_{1,2}<0,001$	2,4±0,35 $p_{1,2}<0,05$	1,16±0,23 $p_2<0,01$	1,2±0,13 $p_1<0,001$
LLC+ДР+ЭП12,5	53,17±6,9 $p_1<0,001$	2,28±0,4 $p_{1,2}<0,01$	4,27±0,55 $p_3<0,05$	2,25±0,41 $p_3<0,05$	1,74±0,3 $p_1<0,001$
LLC+ДР+ЭП 25	59,3±7,3 $p_{1,3}<0,05$	2,55±0,36 $p_{1,2}<0,01$	3,98±0,6 $p_{1,3}<0,05$	2,55±0,41 $p_3<0,05$	1,36±0,27 $p_1<0,001$
LLC+ДР+β-ТОК	32,83±2,3 $p_{1,2,4,5}<0,05$	2,23±0,4 $p_{1,2}<0,01$	2,7±0,5 $p_1<0,05$	1,4±0,27 $p_{2,5}<0,05$	1,19±0,2 $p_1<0,001$

Примечание: p_1 рассчитана по отношению к интактной группе; p_2 – к группе I (LLC); p_3 – к группе II (LLC+ДР); p_4 – к группе III (LLC+ДР+ЭП12,5); p_5 – к группе IV (LLC+ДР+ЭП25)

Уровень тромбоцитов на 14-е сутки во всех группах не претерпевал изменений, а к 22-м суткам снижался в группе LLC без лечения на 30,98% по отношению к ИК. В группах с ДР и в сочетании с антиоксидантами число тромбоцитов не отличалось от уровня здоровых животных. Клеточный состав костного мозга мышей с LLC без лечения к 14-м суткам не отличался от такового у ИК. У мышей с монотерапией ДР наблюдался рост числа миелоцитов в 2,5 раза, метамиелоцитов – в 7,27 раза и палочкоядерных нейтрофилов – в 1,57 раза и сокращение количества сегментоядерных нейтрофилов в 2,4 раза в сравнении с ИК. Количество базофильных нормоцитов уменьшалось в 6,4 раза по сравнению с ИК при отсутствии различий с группой LLC, а полихроматофильных нормоцитов – в 6,25 раза по отношению к группе LLC. Содержание лимфоцитов снижалось в 7,7 раза в сравнении с ИК.

Таблица 3

Влияние ЭП на гематологические показатели у мышей LLC на фоне введения ДР (22-е сутки эксперимента)

Группы животных	Гемоглобин, г/л	Эритроциты ($\times10^{12}$)	Лейкоциты ($\times10^9$)	Нейтрофилы ($\times10^9$)	Лимфоциты ($\times10^9$)
ИК	143,4±3,1	8,55±0,18	5,84±0,48	1,7±0,21	4,1±0,32
LLC	47,65±3,7 $p_1<0,001$	3,68±0,23 $p_1<0,001$	5,04±0,52	3,3±0,46 $p_1<0,01$	1,62±0,13 $p_1<0,001$
LLC+ДР	36,3±3,5 $p_1<0,001$	1,68±0,19 $p_{1,2}<0,001$	3,1±0,64 $p_{1,2}<0,05$	2,15±0,47	0,9±0,17 $p_{1,2}<0,01$
LLC+ДР+ЭП 12,5	49,3±4,2 $p_{1,3}<0,05$	2,22±0,16 $p_{1,2}<0,001$	7,8±1,56 $p_3<0,05$	5,88±1,34 $p_{1,3}<0,05$	1,79±0,38 $p_1<0,001$
LLC+ДР+ЭП25	49,2±6,5 $p_1<0,001$	2,9±0,33 $p_{1,3}<0,05$	6,3±0,97 $p_3<0,05$	4,07±0,8 $p_1<0,05$	1,78±0,34 $p_{1,3}<0,05$
LLC+ДР+β-ТОК	47±3,56 $p_1<0,001$	2,47±0,3 $p_{1,2}<0,01$	4,18±0,6 $p_1<0,05$	3,06±0,38 $p_1<0,01$	1,1±0,2 $p_1<0,001$

Примечание: p_1 рассчитана по отношению к ИК; p_2 – к группе I; p_3 – к II

В группах с ДР+ЭП отмечались достоверное снижение числа миелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов до исходного

уровня и тенденция к росту количества базофильных нормоцитов. В группе ЭП в дозе 25 мг/кг регистрировалось достоверное увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов в 1,95 раза и полихроматофильных нормоцитов в 3,73 раза, а с ЭП в дозе 12,5 мг/кг – уменьшение числа метамиелоцитов в 1,8 раза и тенденция к росту числа сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с особями с ДР. В группе с β-ТОК картина не отличалась от таковой при введении ДР в монорежиме. На 22-е сутки у особей с LLC без лечения клеточный состав костного мозга отличался от ИК достоверным снижением числа лимфоцитов в 3,3 раза. В группе ДР имелся рост в 11,5 раз количества метамиелоцитов и сокращение числа базофильных нормоцитов в 3,2 раза по отношению к ИК, полихроматофильных нормоцитов в 2,7 раза по сравнению с I группой.

Таблица 4

Влияние ДР+ЭП на рост первичного опухолевого узла и метастазирование LLC

Группа	Масса опухоли на 22-е сут., г	ИТРО %	Среднее число метастазов	ИИМ %	Масса легких, мг	УМЛ %
ИК	-	-	0	-	210±12,1	-
LLC	9,18±0,19	-	95,7±8,2	-	305±16,2 p_1<0,001	45,2
LLC+ДР	6,1±0,3 p_2<0,001	33,5	72,25±15	24,5	223,3±14 p_2<0,01	6,33
LLC+ДР+ЭП 12,5	6,87±0,2 p_2<0,001	25,2	99,1±11	-3,5	246±11,9 p_2<0,05	17,0
LLC+ДР+ЭП 25	6,75±0,27 p_2<0,001	26,5	92,8±8,9	3,03	223±13,9 p_2<0,01	6,1
LLC+ДР+β-ТОК	7,05±0,39 p_2<0,001	23,2	95,33±11	0,39	253±16,3	20,4

Примечание: p_1 рассчитана по отношению к ИК; p_2 – к группе LLC

В группах с ЭП число базофильных нормоцитов не отличалось от такового в группах с ДР и ИК одновременно. Количество полихроматофильных нормоцитов на фоне ЭП в дозе 25 мг/кг не отличалось от такового в группах с ДР и ИК, а при введении ЭП в дозе 12,5 мг/кг было достоверно меньше, чем у ИК и в I группе. β-ТОК не корригировал изменений в клеточном составе костного мозга. Монотерапия ДР вела к повреждению миело- и эритрокариоцитарного ростков кроветворения с развитием лейкопении и эритроцитопении, которые регистрировались на 14-е сутки опыта. При этом количество лейкоцитов уменьшалось за счет развития нейтропении, а на 22-е сутки – за счет лимфопении.

Применение ЭП уменьшало повреждающее действие ДР на гранулоцитопоэз, и в периферической крови росло количество нейтрофилов, а на 22-е сутки опыта ЭП в дозе 25 мг/кг предупреждал развитие индуцированной ДР лимфопении. Защитный эффект ЭП на эритропоэз проявился в дозе 25 мг/кг как на 14-е сутки опыта, что нашло отражение в росте количества полихроматофильных нормоцитов в костном мозге, так и на 22-е сутки – выросло число эритроцитов в периферической крови.

Анализ противоопухолевого эффекта при воздействии ДР+ЭП показал, что в этих группах торможение роста первичного опухолевого узла не отличалось от такового показателя в группе с введением ДР (табл. 4).

Применение ДР для лечения мышей с LLC не изменило числа легочных метастазов, частоты метастазирования и степени метастатического поражения легких, но достоверно уменьшило массу легких, а соответственно и массу метастазов (табл. 4). Аналогичная картина была и при комбинированном введении ДР и исследуемых антиоксидантов (табл. 4).

Применение комбинации ЭП+ДР снижает миелотоксичность за счет миелопротекторного действия ЭП, что выражается в уменьшении повреждающего действия цитостатика на гранулоцитопоэз, ограничении лимфопении, защите эритрокариоцитарного ростка кроветворения. Это ведет к росту числа зрелых клеточных элементов гранулоцитарного ростка и снижению степени тяжести лейкопении, а при введении ЭП в дозе 25 мг/кг – к росту числа эритроцитов в крови и полихроматофильных нормоцитов в костном мозге. Противоопухолевая и противометастатическая активность цитостатика при этом не изменяются.

Литература

1. *Арсеньев А.И. и др.* // Вопр. онкол.– 2007.– №2.– С. 223.

2. *Глушков С.И. и др.* // Вопр. онкол.– 2005.– Т.51, №1.– С. 108–112.

3. *Кинзирская Ю.А. и др.* // Клин. мед.– 2003.– №10.– С. 11.

4. *Кипиани В.А. и др.* // Бюлл. экспер. биол. и мед.– 2006.– Т.141, №1.– С. 27–30.

5. *Новицкий В.В. и др.* // Экспер. и клин. фармакол.– 1999.– Т.62, №1.– С. 56–59.

6. *Руководствво* по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/ Под ред. Р.У. Хабриева.– М., 2005.– С. 674–682.

7. *Сивашинский М.С.* // Вопр. онкол.– 2004.– №2.– С. 237.

8. *Успенская Ю.А. и др.* // Бюлл. экспер. биол. и мед.– 2002.– Т.133, №5.– С. 487– 490.

.

УДК 616.717 /.718-001.4-08

ДОЗИРОВАНИЕ ЖИДКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИЕЙ

В.Н.ДРОБОТОВ*

Раневая гипоксия всегда вредна для процесса раневого заживления и может быть фактором инициирования хронического гнойно-некротического процесса в ране. Тяжесть гипоксии нередко является определяющим фактором, решающим исход данного заболевания. Гипоксия тканей приводит к дистрофии и некрозу мышечной ткани, а это способствует размножению микроорганизмов, особенно анаэробов, и прогрессированию нагноения. Перфторуглеродные эмульсии растворяются в липидах клеточных мембран, переносят в себе кислород и углекислый газ и становятся частью транспортной системы кислорода в клетках и тканях организма. Встраиваясь в структуру мембран клеток, эти эмульсии могут стабилизировать структуру эндотелия сосудов и восстанавливать клеточный метаболизм. Разработаны способы лечения, позволяющие купировать гипоксию тканей при тяжелой ишемической травме путем местного введения оксигенированного перфторана. Но технологии оксигенации не описано.

Разработан способ оксигенации перфторана и устройство для его осуществления. Устройство включает корпус шприца со штоком, упором штока, наконечник, поршень, уплотнитель, расположенный на поршне и линию градуировки, расположенную на корпусе шприца, упоры для пальцев, по техническому решению внутри штока установлен дополнительный шток, с противоположной от наконечника стороны. Возле упора для пальцев выполнен дополнительный наконечник, причем наконечники закрыты герметично колпачками. На корпусе шприца рядом с линией градуировки нанесена линия градуировки. Уплотнитель на поршне выполнен регулируемым. На торце упора штока выполнена метка, а на торце упора дополнительного штока риска. Между корпусом шприца и штоком с противоположной стороны от наконечника установлено уплотнительное кольцо [4].

Корпус шприца расположен горизонтально, дополнительным наконечником вниз; герметично установленные колпачки снимают с основного и дополнительного наконечников поворотом дополнительного штока, открывают зазор между корпусом шприца и уплотнителем, расположенном на поршне, при этом поршень сдвигают до крайнего положения возле наконечника, через который вводят дозированный объем газообразной смеси.

Дополнительный шток возвращают в исходное положение, корпус шприца переводят вертикально наконечником вверх, набирают дозированный объем по линии градуировки жидкого лекарственного средства, герметично закрывают колпачком основной и дополнительный наконечники.

Перед использованием жидкого лекарственного средства, корпус шприца переводят вертикально, наконечником вниз, поворотом дополнительного штока, открывают зазор между уплотнителем поршня и корпусом шприца, смещают поршень до дозированной отметки по дополнительной линии градуировки, возвращают дополнительный шток в исходное положение, в течение 15 мин жидкое лекарственное средство смешивают с газообразной смесью. Снимают герметично установленный колпачок с наконечника, надевают иглу, удаляют газообразную смесь, не смешавшуюся с жидким лекарственным средством, путем смещения поршня до дозированной отметки по линии градуировки жидкого лекарственного средства. Эти задачи решаются тем, что

* КемГМА 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

в качестве лекарственного средства с газотранспортной функцией используют перфторан, а в качестве газообразной смеси – O_2.

Объем перфторана, вводимый пациенту, зависит от ситуации, в которой он будет использоваться, от обширности поражения тканей, но не выше 0,1-0,5 мл/кг массы тела или 10-30 мл/кг массы пораженной конечности. [1–3].

Перфторан вводимый в ткани на догоспитальном этапе необходимо оксигенировать. В военно-полевых условиях и экстремальной ситуации возникают сложности с оксигенацией перфторана. Для дозировки оксигенации используется дополнительная линия градуировки на корпусе шприца.

Рациональным содержанием PO_2 перфторана должно соответствовать 190-210 мм рт.ст. экспериментальным путем установлено, что для оксигенации 5,0 мл перфторана в течение 15 минут надо 1,88-2.00 мл кислорода, для 10,0 мл перфторана – 3,75-4,0 мл кислорода, для 15 мл перфторана – 5,63-6,0 мл кислорода. Эта закономерность отмечена по дополнительной шкале.

Оксигенированный перфторан позволяет улучшить питание и тканевое дыхание, ослабить развитие ишемического отека, уменьшить плазмопотерю и сгущение крови, обусловливающих вторичную циркуляторную гипоксию тканей вокруг раны, которая приводит к мионекрозу, миолизу, токсикозу, гнойно-некротическим осложнениям; так как в тканях большой дефицит кислорода, то возможно развитие анаэробной инфекции. Чем раньше будет введен оксигенированный перфторан на догоспитальном этапе в пораженные ткани, тем больше возможностей на предупреждение реперфузионных изменений, предупреждение осложнений и уменьшение летальных исходов.

При оказании помощи пострадавшим, например, с огнестрельными ранами, ранами, нанесенными электропилой, ранами в ишемизированных тканях, например, длительно сдавленных при катастрофах, новый способ введения лекарства снизит тяжесть осложнений, повысит качество лечения, предупредит осложнения. Сокращение сроков и уменьшение затрат на лечение, а также снижение уровня инвалидизации при использовании способа и устройства даст значительный экономический эффект.

Литература

1. *Патент* 2281089 РФ. Способ лечения открытого перелома конечности/ Дроботов В.Н. и др.//Бюл.– 2006.– № 22– С. 5.
2. *Патент* 22700004 РФ. Способ лечения огнестрельной раны/ Дроботов В.Н.и др.//Бюл.– 2006.– № 5– С. 4.
3. *Патент* 2277412 РФ. Способ профилактики реперфузионных осложнений при турникетной травме/ Рубанова О.И. и др.// Бюл.– 2006.– № 22– С. 5.
4. *Патент* 2294768 РФ. Способ дозированного смешивания жидкого лекарственного средства с газообразным веществом устройство для его осуществления / Дроботов В.Н. и др. // Бюл.– 2007.– № 7– С. 9.

УДК 616-006.6-085.454:615.038

СОЗДАНИЕ И АПРОБАЦИЯ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.

В.Ю.НОСОВ, Н.Н.ПРУТОВЫХ*.

Проблема лечения злокачественных новообразований у детей остается актуальной на всех этапах развития детской хирургии. Частота наиболее распространенных злокачественных опухолей от общего числа новообразований в детской онкологии составляет: нейробластома – 7-11%, нефробластома- 7-11%, саркомы – 4-8% [3–5]. За последние годы эти цифры постоянно растут [7]. Основными методами лечения злокачественных новообразований в настоящее время являются: хирургический, полихимиотерапия и лучевая терапия [2]. В связи с тем, что наиболее часто опухоли диагностируются в III и IY стадии, выполнение первичных радикальных операций становится невозможным.

В этих случаях применяется химиотерапия для уменьшения размера опухоли и последующего хирургического лечения [1]. Химиопрепараты высокотоксичны для здоровых клеток организма, что в сочетании с продуктами распада опухоли ведет к выраженному токсикозу, угнетению функции костного мозга с нарушением гемопоэза. Для снижения опухолевого токсикоза и уменьшения вредного действия химиопрепаратов на кроветворение предпринимаются попытки создания менее агрессивных лекарственных средств для местного воздействия на опухоль, внедряются методы вакцино- и лучевой терапии. Пока результаты лечения неудовлетворительны. В экономически развитых странах злокачественные новообразования у детей в структуре смертности занимают одно из первых мест.

Цель исследования – апробация новой композиции «биоклей – цитостатик» для местного лечения злокачественных новообразований в условиях эксперимента.

Материал и методы. Всего в экспериментальных исследованиях использовано 78 крыс породы Vistar и 84 мыши линии C57BL [6]. Методы исследования: общий анализ крови; биохимическое исследование функции печени и почек; морфология. Изучение диффузии адриамицина из клеевой суспензии с использованием спектрофотометрического контроля на спектрофотометре СФ-46 ЛОМО. Определялся размер и вес опухоли у мышей в разные сроки для расчета коэффициента торможения роста опухоли; подсчитывалось количество отдаленных метастазов (в легкие). Коэффициент торможения роста опухоли (ТРО) исследовался по методике лаборатории института цитологии и генетики СО РАН с помощью формулы: {средняя масса опухоли в контроле – средняя масса опухоли в опытной группе)/средняя масса опухоли в контроле}×100=… %/ Положительный результат (+) говорил о задержке роста опухоли, отрицательный (–) определяет скорость прогрессирования злокачественного процесса.

Результаты. Одним из методов лечения, который активно изучается, является создание местных, пролонгированных препаратов, влияющих на рост опухоли. Мы провели серию исследований по созданию местного, длительно действующего химиопрепарата. С этой целью мы выбрали наиболее часто используемые химиопрепарты и носитель, из которого они должны экстрагироваться. Из химиопрепаратов были взяты: циклофосфан, адриамицин, винкристин. Они смешивались с носителем (биоклей «Сульфакрилат») и оценивались свойства композиции.

Больше всего предъявляемым требованиям отвечал адриамицин При смешивании адриамицина с «Сульфакрилатом» была получена стойкая композиция, препараты смешивались, не меняли структуру в течение суток и легко набирались в шприц для введения или нанесения на ткани.

Имеется заключение НИИ органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. Полимеризованный сульфакрилат с вкраплением красных кристаллов представляет суспензию, спектр поглощения которой идентичен спектру адриамицина. При сочетании клея и цитостатика химические свойства адриамицина не меняются, происходит механическое смешивание с сульфакрилатом и включение адриамицина в полимерный материал.

Была исследована экстракция адриамицина из клея в физраствор хлорида натрия в оптических единицах (о.е.). Выяснено, что в первые сутки из композиции выделялось наибольшее количество цитостатика. К концу первых суток и в последующие 7 дней выделение проходило медленно и равномерно (рис. 1). Данные, полученные при изучении выделения адриамицина в физиологический раствор, позволили приступить к проведению серии экспериментов на животных (табл.).

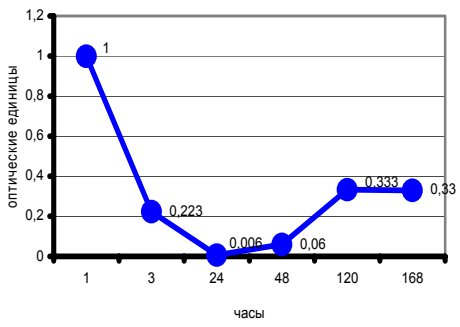


Рис. 1. Экстракция адриамицина из композиции «сульфакрилат – адриамицин» в физиологический раствор (в о.е.)

* Новосибирский ГМУ, каф. детской хирургии 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

В 1 серии опытов изучалось местное действие адриамицина на живую ткань при внутримышечном введении, так как в клинике используется только внутривенное введение.

У подопытных животных гематологический токсикоз развился на 1-й неделе эксперимента, то есть данные были аналогичны клиническим: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, относительный лимфо- и моноцитоз. Через 2 недели происходило восстановление показателей «красной» крови при относительной нейтропении и лимфоцитозе. К концу 4 недели отмечался эритроцитоз, увеличение гемоглобина при высоком цветном показателе и трмбоцитозе.

Показатели лейкограммы при нормализации числа лейкоцитов сохраняли нейтропению и лимфоцитоз. Проявления печеночного токсикоза более выражены на 7 день после введения адриамицина: гипопротеинемия, при удовлетворительной картине протеинограммы, резкое снижение продукции трансаминаз.

Через 14 дней нормализовалась белково-синтетическая функция печени, но оставалась сниженной трансаминазная активность. Нормализация функциональных проб печени была отмечена через 4 недели после начала эксперимента.

Результаты исследования в эксперименте подтвердили клинические данные о возможности длительного воздействия цитостатика адриамицина на лейкопоэз с напряжением иммунитета, а также на развитие печеночного токсикоза. Во 2 серии экспериментов изучалось действие композиции «сульфакрилат – адриамицин» на течение раневого процесса у здоровых животных и развитие эндотоксикоза.

Лабораторные исследования (гемограмма, функция печени и почек) не показали развития эндотоксикоза у крыс под влиянием испытуемой композиции. Морфологические изменения тканей в зоне введения препарата (мышца, почка, брюшина) выявили, что сочетание адриамицина с сульфакрилатом не влияло отрицательно на заживление ран здоровых крыс. Происходило постепенное дозированное выделение цитостатика из композиции, раны заживали без нагноения и грубого рубцевания.

Таблица

Число серий животных, характер и сроки эксперимента

№ серии		Количество	Характер эксперимента	Сроки забоя животных
1	Крысы	6	Изучение общего и местного действия адриамицина при внутримышечном введении.	Через 1, 2 и 4 недели
2	Крысы	72	Изучение действия композиции «сульфакрилат – адриамицин» на течение раневого процесса (мышца, почка, брюшина) у здоровых животных.	Через 1, 2 и 4 недели
3	Мыши	84	Создание биологической модели злокачественной опухоли (аденокарцинома Льюиса) на правом бедре задней лапы.	переданы для продолжения эксперимента в 4 группу
4	Мыши	84	Изучение особенностей течения раневого процесса под действием композиции «сульфакрилат – адриамицин» у животных с аденокарциномой Льюиса.	Через 12 дней

3 и 4 серии опытов проводились в институте цитологии и генетики СО РАН. На мышах самках линии C57BL была создана биологическая модель злокачественной опухоли – карциномы Льюиса, клетки которой прививались в ткани правого бедра задней лапы. Через 12 дней все животные были взяты в эксперимент с растущей опухолью, в котором на края раны опухоли наносились сульфакрилат и новая композиция, для изучения динамики роста новообразования и отдаленного метастазирования (легкие).

Выделены 4 группы: I группа – проводился разрез через ткань опухоли по ее диаметру, края раны ушивались шелковой нитью 3/0 (контроль); II группа – после такого же разреза края раны обрабатывались и склеивались клеем «сульфакрилат»; III группа – после разреза опухоли края раны обрабатывались и склеивались композицией «сульфакрилат-адриамицин»; IV группа – операция не проводилась (контроль). Все вмешательства выполнялись под эфирным наркозом. Общая длительность опыта – 24 дня. На 12 день животных выводили из опыта под эфирным наркозом. Все данные подвергались статистической обработке.

Результаты опыта на биологической модели опухоли. Клей «сульфакрилат». Рост размеров опухоли после обработки раны клеем на 178% (в контроле – 391%). Масса опухоли по отношению к массе тела 14,9% (в контроле – 16,6%). Количество метастазов в легкие – 18,5±5,74 (контроль – 29,2±4,41). Индекс торможения роста опухоли +2%, в контроле -15%, т.е. шло неуклонное нарастание ее массы.

Композиция «сульфакрилат – адриамицин». Увеличение размеров опухоли после обработки раны композицией на 337% (в контроле – 391%). Масса опухоли по отношению к массе тела – 16,8% (контроль 16,6%). Число метастазов в легкие – 22,3±3,96 (контроль – 29,4±4,41). Индекс торможения роста опухоли +2%, в контроле -15%, т.е. прогрессирование опухолевого роста.

Сравнение данных 2 серий экспериментов, полученных в каждой группе, показало наибольшую активность местного противоопухолевого действия сульфакрилата. В 37% (при использовании сульфакрилата) у животных полностью отсутствовали метастазы в легких. Обладала противоопухолевой активностью, но в меньшей степени, и композиция «сульфакрилат – адриамицин», опухоль также медленнее увеличивалась, чем в контроле, ТРО составил +2 (в контроле – 15%).Динамика изменения объема опухоли во всех группах приведена на рис. 2.

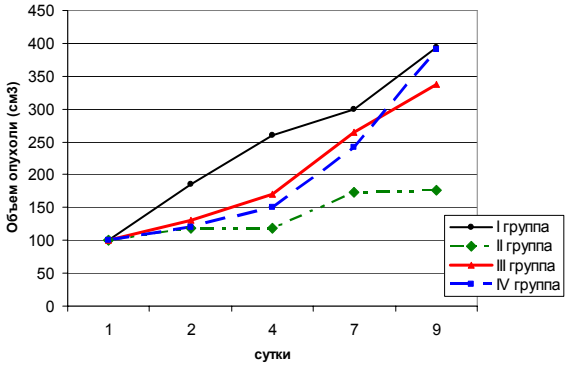


Рис. 2. Динамика роста размеров опухоли в см^3 в течение 9 суток в % от исходного уровня (начало эксперимента).

Учитывая опыт применения в клинике биоклея и адриамицина, полученные данные можно передавать на клинические испытания в следующих ситуациях: обработка ложа опухоли после ее удаления, введение в опухоль при частичном ее удалении или взятии биопсии. В опыте на нормальной и опухолевой ткани у крыс показана возможность использования для местного противоопухолевого и противорецидивного действия биоклея «сульфакрилат» и композиции «сульфакрилат – адриамицин», что позволяет передать ее в клиническую практику.

Выводы. Созданный новый препарат «сульфакрилат – адриамицин» для местной терапии злокачественных опухолей в эксперименте показал противоопухолевую эффективность, которая заключалась в торможении роста новообразования (2%) и антиметастатическом эффекте: 2,7 метастаза на животное, против 4.4 метастазов в контроле. В эксперименте было выявлено новое качество биоклея «сульфакрилат», которое заключалось в высоком, по сравнению с композицией «сульфакрилат – адриамицин», антиметастатическом эффекте: 2,3 метастаза на животное, против 4,4 метастазов в контроле. Композиция «сульфакрилат – адриамицин» может использоваться в онкологии для обработки ложа опухоли после ее удаления, введения в опухоль при биопсии при неоперабельном злокачественном новообразовании.

Литература

1. *Ашкрафт К.У., Холдер Т.М.* Детская хирургия: Пер. с англ.– СПб: РАРИТЕТ–М, 1999.– Т. 3.– 400с.
2. *Вардосанидзе С.Л., Лихота А.И.* // Экономика здравоохранения.– 2000.– №2.– С. 3–8.
3. *Детская* онкология: Рук-во для врачей / Под ред. М.Б.Белогуровой.– СПб.: СпецЛит, 2002.– 351с.
4. *Дурнов Л.А.* Руководство по детской онкологии.– М.: Миклош, 2003.– 504 с.
5. *Дурнов Л.А. и др.* Детская онкология «Белая книга».– М., 2001.– 72 с.
6. *Попова Н.А.* // Сорос. общеобраз.ж.– 2000.– №8.– С.33.
7. *Сивашинский М.С.* // Вопр. онкол.– 2004.– №2.– С.237.

УДК: 612.824.1-031.2:616.216-089-085.085.849.19

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТОЙКОЙ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФРАКРАСНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Г.В. КУЗНЕЦОВА[*], С.Т. ИСМАГИЛОВА[*], М.С.АНГЕЛОВИЧ[**], А.И.КОЗЕЛЬ[*]

Назальная ликворея (НЛ) представляет собой истечение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из полости носа вследствие повреждения костей основания черепа и твердой мозговой оболочки при нарушении герметичности подпаутинного пространства. Длительно существующая НЛ ведет к развитию менингитов в 10-25% случаев; описаны осложнения в виде пневмоцефалии, внутримозговых абсцессов [8,7]. Стойкая риноликворея ведет к прогрессирующему снижению внутричерепного давления, развитию атрофических процессов в головном мозге [1,4]. НЛ встречается в 2-3% случаев при всех видах ЧМТ, достигая 6% у больных в коме, и >12–30% при переломах основания черепа [7]. Спонтанная ликворея составляет 20% среди всех случаев ликвореи [9]. Эта проблема приобретает большую актуальность в связи с ростом частоты дорожных, спортивных и бытовых травм, их утяжеления, наличием локальных военных конфликтов [7] и расширением хирургических вмешательств при краниобазальных опухолях в области околоносовых пазух. Основным при лечении ликворного свища является восстановление барьера между полостью носа, околоносовых пазух и интракраниальным пространством.

Эндоскопическая эндоназальная пластика ликворных фистул передних отделов основания черепа является эффективной и минимально инвазивной методикой по сравнению с транскраниальными вмешательствами, но, несмотря на прогрессивность данной методики, возможность рецидива заболевания остается высокой. По данным [10], в 1994 году из 29 случаев оперированных эдоскопическим методом, полное прекращение НЛ отмечено в 75,9% после первой операции и 86,2% после повторных вмешательств. Андроненков В.А. сообщает о 16 прооперированных, из них у 13 имел место стойкий успех пластики ликворного свища при длительности наблюдения от 4 месяцев до 2 лет [2]. Однако единая тактика лечения больных с этим заболеванием не выработана. Продолжает оставаться актуальным вопрос установления точной локализации ликворного свища и разработка щадящих хирургических методов лечения НЛ.

Применение хирургических лазеров для выполнения оперативного вмешательства предоставляет хирургу новые возможности. Ответная реакция тканей на действие лазерного излучения тесно взаимосвязана с эволюционно выработанными стереотипными реакциями на повреждения – воспалением и склерозом (фиброзом). Важными особенностями динамики репаративных процессов в очаге альтерации высоко интенсивным лазерным излучением являются: снижение экссудативного компонента, что связанно с коагуляционным характером некроза тканей, быстрым испарением межтканевой и внутриклеточной жидкости, небольшим объемом тканевых повреждений и стерильностью лазерной раны [3,4]; слабая нейтрофильная реакция, и выраженная ранняя макрофагальная; раннее становление и выраженность пролиферативного компонента воспалительной реакции [4]. Образовавшийся соединительно-тканный «лазерный» рубец мягче и тоньше чем сформировавшийся после механического повреждения за счет редуцированной инфильтративной фазой воспаления и активной пролиферативной стадии [5,6]. Лазер вызывает активацию саттелитных клеток (тучные клетки, тромбоциты, макрофаги, фибробласты), которые являются источником комплекса биологически активных веществ, в том числе факторов роста, необходимых для пролиферации клеток соединительной ткани. Таким образом, его использование в ходе операции может способствовать закрытию свища и предотвращения рецидивов.

Цель работы – усовершенствование диагностики стойкой НЛ и разработать щадящий ринохирургический метод её устранения с применением инфракрасного лазерного излучения.

Материалы и методы. Суть предложенной нами методики заключается в том, что во время операции эндоскопически локализуют место нахождения ликворного свища. Диодным лазером с длинной волны 0,97 мкм Р=3Вт в непрерывном режиме свищ обрабатывается контактным способом с целью создания на месте свища очага лазерного повреждения. По данной методике с 2005-2007 годы нами прооперированно 10 больных с различным расположением свищей в возрасте от 26 до 57 лет. Длительность ликвореи составляла от 2 месяцев до 2 лет. К развитию НЛ у данной группы больных привели следующие факторы: посттравматическая – 3 человека; врожденного характера – 1 человек, причем здесь ликворея носила комбинированный характер: из передних клеток решетчатого лабиринта и ушная – при целой барабанной перепонке, ликвор попадал в барабанную полость, клетки сосцевидного отростка, а затем через слуховую трубу в нос; спонтанная – 6 человек. В этой группе были женщины 45-57 лет, из них с избыточной массой – 4 человека; ранее перенесли менингит – 2 человека; одна из них оперирована эндоназально обычным способом 6 раз. У всех сопутствующие заболевания в виде гипертонической болезни и шейного остеохондроза. Во всех группах НЛ носила стойкий характер. Ликвор выделялся частыми каплями при наклоне головы вперед из одной половины носа.

Производили клинический и биохимический анализ собранного из носа ликвора: обнаруживались эпителиальные клетки 10-15 в поле зрения. Относительная плотность ликвора составляла 1004-1010 г/л, концентрация глюкозы >40 мг/100мл; уровень белка >50 мг / 100 мл. Обследуемым проводилась эндоскопия ЛОР-органов: риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия, отоскопия; общеклиническое и биохимическое исследование крови; люмбальная пункция с измерением ликворного давления, с биохимическим и клиническим исследованием ликвора. По показаниям производили аудиометрию, определение остроты и полей зрения, рентгенографию черепа в прямой, боковой и полуаксиальных проекциях; магнитно-резонансную томографию – МРТ (VECTRA (0,5T) GE); компьютерную томографию (CT MAX -640 GE); мультиспиральную компьютерную томографию – МСКТ (LIGHTSPEED16). По показаниям выполнялась цистернография с введением воздуха в количестве 30-40 мл.

Результаты. В ходе исследования установлено, что последовательное применение вышеперечисленных методик позволяет установить как сам факт ликвореи, так и место нахождение свища. Наибольшей информативностью обладает мультиспиральная комьютерная томография (МСКТ). С ее помощью у 9 из 10 пациентов нам удавалось локализовать свищ, а также определить его размеры. Посттравматические свищи располагались в области ситовидной пластинки. Врожденный свищ находился в области передних клеток решетчатого лабиринта и tegmen timpani барабанной полости. Спонтанные свищи в области задней стенки основной пазухи. В зависимости от места расположения свищей выбиралась методика оперативного лечения. Для доступа к дефекту в области ситовидной пластинки производилась резекция средней носовой раковины. Для пластики дефекта крыши решетчатого лабиринта была необходима предварительная этмоидэктомия. При этом подходе удаляют крючковидный отросток, решетчатую буллу, если дефект находится в задних клетках решетчатого лабиринта – резецируют базальную пластинку средней носовой раковины. Доступ к клиновидной пазухе вели через полость носа и верхний носовой ход. Под эндоскопическим контролем свищевой ход обрабатывался ИК-лазерным излучением для создания раневой поверхности и стимуляции репаративных процессов. На раневую поверхность укладывалась височная мышца, которая фиксировалась «метуроколом» либо «тахокомбом». Все это укреплялось йодоформным тампоном.

В раннем послеоперационном периоде больные лежали с приподнятым головным концом кровати, избегая действий, ведущих к нагрузке по типу пробы Вальсальвы: чихания, натуги, форсированного кашля. Назначали антибиотики для предотвращения синусита и внутричерепных осложнений (цефалоспорины II-III поколения 3-4 г в сутки) в течение 5-7 суток, дегидратационная терапия с использованием фуросемида – 40 мг утром в течение 4-6 суток под контролем осмолярности плазмы крови, электролитов плазмы крови с коррекцией дефицита калия (диета, панангин по 1 таблетке 3 раза в сутки). Для уменьшения продукции ЦСЖ хориоидальными сплетениями желудочков мозга применяли диакарб по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 7 суток.

Люмбальная пункция с измерением ликворного давления производилась на 2-е и 4-е сутки после операции с выведением от 20 до 30 мл ликвора. Тампоны из носа удалялись на 7 сутки. Рецидив наблюдался только в 1 случае, когда больная отказалась выполнять все назначение в послеоперационном периоде.

[*] Челябинский государственный институт лазерной хирургии
[**] Челябинская ГМА

Выводы. Патогенетический подход к лечению длительной НЛ должен основываться на концепции восстановления замкнутого контура циркуляции ЦСЖ, что подразумевает сочетание адекватного хирургического лечения и грамотного ведения больного в послеоперационном периоде, что способствует постепенной адаптации пациента к новым условиям ликвородинамики и предотвращает осложнения и рецидивы ликвореи. Наибольшей диагностической ценностью при назальной фистулотопике следует считать мультиспиральную компьютерную томографию, которая позволила выявить костный дефект и ликворную фистулу у 9 из 10 обследуемых обследуемых. Диагностически значимой разрешающей способностью обладают жесткие эндоскопы диаметром 4 мм с углом обзора 0° и 30°. Необходим видеомониторинг (20-25 минут) зоны истечения ликвора. Предложенный нами ринохирургический метод пластики ликворных свищей с использованием инфракрасного лазерного излучения позволил добиться прекращения ликвореи в 9 из 10 случаев.

Литература

1. Абдулкеримов Х.К. и др. // Рос. ринол.– 2003.– №2.– С. 78.

2. Андроненков В.А. Ринохирургия назальной ликвореи: Дис. … канд. мед. наук.– СПб, 1999.

*3. Бондаревский И.Я. и др.*Лазерные технологии в медицине: сб. науч. работ.– Челябинск, 1999.– Вып.2.– С.114.

4. Кредаль А.Ю. и др. // Актуальные проблемы науки, технол. и проф. образ-я.– 2005.– Т.2, №3.– С.92–94

5. Головнева Е.С. // ВНМТ.– 2003.–Т.10, № 1–2.– С.15–17.

6. Гиниатуллин Р.У. и др. // Лазерные технологии в медицине: сб. тез.– Челябинск, 1998.– Вып.1.– С.81–85.

7. Потапов А.А. и др. Доказательная нейротравматология.– М., 2003.

8. Клиническое рук-во по черепно-мозговой травме: в 3-х т. / Под ред. А.Н. Коновалова и др.– М.: АНТИДОР,– 2002.– Т.3.

9. Потапов А.А. и др. // Мед. газета.– 2005.– №67.– С. 9.

10. Dodson E.E., et al // Otolaryngol Head Neck Surg.– 1994.– Vol. 111.– P.600–605.

УДК618.2/.3; 612.662

СИНТОКСИЧЕСКИЕ И КАТАТОКСИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

В.Н. ДАРМОГРАЙ, Ю.В. КАРАСЕВА, В.Н. МОРОЗОВ, В.И. МОРОЗОВА, К.А. ХАДАРЦЕВА, А.В. ХАПКИНА*

При действии обычных (слабых и средних) раздражителей на организм поддерживается состояние *гомеостаза*, действие же сильных или длительных раздражителей формирует другую стратегию адаптации, результатом которой будет не *поддержание постоянства внутренней среды (гомеостаз),* а *поддержание функции (энантиостаз).* На этот механизм оказывает влияние реактивность центральной нервной системы, при повышенной реактивности которой слабые раздражители действуют как сильные. Наши экспериментальные и клинические наблюдения [4] показали, что адаптация к внешним или внутренним раздражителям представляет собой единый ответ организма с включением синтоксических или катаболических программ адаптации с доминированием одной из них.

Первый тип адаптации заключается в формировании определенной степени устойчивости к конкретному раздражающему фактору, проявляющейся сопереживанием с раздражителем. Этот тип адаптации – устойчивость за счет сопереживания или *пассивная адаптация*, назван нами синтоксическим. Он направлен на поддержание *гомеостаза* и вызывается слабыми или средними по силе раздражителями или сниженной реактивностью центральной нервной системы. Второй тип – *активная адаптации,* назван нами катаболическим, когда адаптивные программы направлены на *поддержание функции (энантиостаза)*, с изменением показателей внутренней среды. Эти реакции вызываются сильными и продолжительными раздражителями или повышенной реактивностью ЦНС [5]. Наличие синтоксических и катаболических программ адаптации стимулирует поиск новых фармакологических веществ – *синтоксинов* и *катаболинв,* которые включают соответствующие программы адаптации.

В основе диагностической скриннинговой оценки адаптивных функций организма человека и животных лежит состояние синтоксических программ адаптации, которые выявляются *коэффициентом активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА) и позволяют в зависимости от величины этого показателя выявлять предболезнь, саму болезнь, предупреждать развитие тяжелых заболеваний и определять эффективную схему лечения. Возникающий стресс-синдром при заболевании играет важную роль в процессах перепрограммирования адаптивных реакций организма в ответ на повреждение тканей.

Запускающиеся в начальный этап действия раздражителя катаболические программы адаптации в зависимости от силы раздражителя требуют и определенной энергетической стоимости для ее обеспечения. При действии слабых и средних раздражителей, когда устойчивые гомеостатические параметры не выходят за пределы физиологических колебаний, доминирование катаболических программ продожается в течение 1-2 часов.

В дальнейшем начинают доминировать синтоксические программы адаптации, которые направлены на поддержание энергетического баланса с меньшей энергетической затратой, так как в процессе эволюции преобразование адаптивной реакции происходило с замещением более энергоемких адаптивных механизмов на менее энергоемкие, что имело большое значение для выживания вида.

При увеличении силы раздражителя синтоксические программы адаптации уже не способны поддерживать изменившиеся функции, а на смену приходят катаболические программы адаптации с большой затратой энергетических ресурсов.

Поэтому поддержание гомеостаза и способы его сохранения целиком зависят от активности синтоксических программ, и при изменении внешних воздействий они либо поддерживаются, либо устраняются, что определяется общей интегративной стратегией организма. Поэтому от активности синтоксических программ адаптации зависит *воспроизводительная (репродуктивная)* функция, а также выживаемость организма. Основной стратегией синтоксических программ адаптации является повышение устойчивости гомеостатических показателей с понижением энергетических затрат на действие раздражителей [2, 6, 7].

С этим связано и доминирование синтоксических программ над катаболическими, замещение их более эффективными и малоэнергоемкими процессами, которые приводят к стабилизации функциональных корреляционных систем (активация антиоксидантных, противосвертывающих и иммунных механизмов), обуславливающих интегративный эффект в сохранении гомеостаза. Этого не происходит при действии сильного раздражителя, когда доминируют катаболические программы адаптации, что не сопровождается стабилизацией функциональных систем, ведущих к нарушению гомеостаза, а включаются энантиостатические механизмы, направленные на поддержание функций организма, что требует более выраженных затрат энергии. Энергозатараты идут на адаптивные механизмы (выживание) в ущерб другим, например, репродуктивным.

Методика исследования. Для доказательства данного положения мы использовали интегративный показатель КАСПА, для определения которого в крови больного исследуются показатели антиоксидантных, противосвертывающих и иммунных механизмов с одновременным определением биологически активных аминов, в частности адреналина и серотонина, по унифицированным методикам исследуются состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови, а также обмен биологически активных аминов на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы «Labsistems» [1, 7, 9] (Финляндия) и Сапфир-400 (Япония) с использованием реактивов фирмы («Diasys» Германия), стандартными наборами реактивов фирмы «Lahema» (Чехия), а также обмен биологически активных аминов, активность ферментов индикаторов криотравмы лактатдегидрогеназы (ЛГД), креатинкиназы (КК) и Ig G, A и M. по общепринятым методикам [1–3]. КАСПА рассчитывается следующим образом:

$$\text{КАСПА} = \frac{\text{Сст}\% + \text{Аат} - \text{III}\% + \text{Аоа}\% + \text{Ссд}8^{+}\%}{\text{Сад}\% + \text{Са}_2\text{мг}\% + \text{Смда}\% + \text{Ссд}4^{+}\%}$$

где, Сст – концентрация серотонина в крови; Аат-III – активность антитромбина III; Аоа – общая антиокислительная

* ТулГУ, медицинский факультет, ОБК Рязань

активность плазмы; $Ссд8^+$ – концентрация Т-супрессоров; Сад – концентрация адреналина крови; $Са_2$мг – концентрация $а_2$-макроглобулина; Смда – концентрация малонового диальдегида; $Ссд4^+$ – концентрация Т-хелперов.

Таблица

Состояние КАСПА при разных степенях повреждения хирургической, акушерской и терапевтической патологии, и лечение их фитоэкдистероидами

Форма патологии	Контроль	Слабая степень поражения	Сильная Степень поражения	После лечения
Отморожение (n=120)	0,97±0,08	0,65±0,01*	0,29±0,02*	1,15±0,04
Ожоги II-III ст. (n=45)	0,99±0,07	0,60±0,02*	0,20±0,03*	0,94±0,05
Плацентарная недостаточность (n=340)	1,01±0,09	0,78±0,02*	0,45±0,03*	1,05±0,02
Климактерический синдром	1,02±0,08	0,80±0,01*	0,55±0,01*	1,2±0,02
Гипертония (n=138)	0,98±0,07	0,88±0,02*	0,69±0,04*	1,10±0,03
Сосудистые заболевания конечностей (n=117)	0,99±0,09	0,59±0,02*	0,45±0,02*	1,02±0,04
ИБС (n=307)	0,96±0,08	0,62±0,01*	0,34±0,03*	0,98±0,09
Хр. обструктивные болезни легких (n=109)	1,0±0,02	0,79±0,04*	0,62±0,04*	1,02±0,03
Хр. алкогольная интоксикация (n=90)	1,0±0,01	0,68±0,01*	0,44±0,01*	1,37±0,01*

*Достоверность $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Тяжесть заболевания соответствует степени снижения КАСПА, и чем выше этот показатель, тем легче патологический процесс (табл.). Обнаруженное нами состояние синтоксических и кататоксических программ адаптации при различного рода патологических процессах указывает на дизадаптацию организма, и нейродинамическую перестройку вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов исследуемого организма, что может быть скрининговым диагностическим показателем степени нарушения при любом патологическом процессе.

Чем ниже КАСПА, тем сильнее нарушения в тканях. Понятие о синтоксических и кататоксических программах адаптации позволяет по-новому взглянуть на развитие патологии и оценить системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций. Когда меняется на организменном уровне вегетативный баланс, одновременно нейродинамическая перестройка охватывает весь комплекс организованной адаптивной системы поведения и вегетативного обеспечения данной функции.

Возникающий стресс-синдром при патологическом процессе играет важную роль в процессах перепрограммирования адаптивных реакций организма в ответ на повреждение тканей. От активности синтоксических программ адаптации зависит *производительная (репродуктивная) функция* и выживаемость организма. Лечение больных должно быть направлено на снижение активности кататоксических и повышение синтоксических программ адаптации, с активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и явлениями иммуносупрессии, что способствует выздоровлению организма.

Наилучшими синтоксинами оказались фитоэкдистероиды, которые назначаются в течение четырех недель из расчета 10 мг препарата на 10 кг массы тела утром натощак за 30 минут до еды и также вечером за 30 минут до еды [5].

Литература

1.*Баркаган З.С., Момот А.П.* Основы диагностики нарушений гомеостаза.– М.:Ньюдиамед-АО, 1999.– 224 с.

2.*Гаркавин Л.Х. и др.*Адаптационные реакции и резистентность лорганизма. Р/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990.– 208 с.

3.*Гречко А.Т.* // Межд. обзоры.– 1994.– Т.2,№5.– С. 330–333.

4.*Морозов В.Н., Хадарцев А.А.* // ВНМТ.– 1998.– Т.5, № 3-4.– С. 38–41.

5.*Морозов В.Н. и др.* Программы адаптации в эксперименте и клинике.– Тула: ТулГУ, 2003.– 284 с.

6.*Судаков К.В.* // ВНМТ.– 1998.– Т.5, № 1– С. 12–19.

7.*Хадарцев А.А.и др.* Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем (монография).– Монография ТулГУ, Тула, 2003.– 172 с.

УДК 614.2:658.3-07:616-036.88

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНЕВЕДОМСТВЕННОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СЛУЧАЯХ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

Н.Г. КАЛЕВА, О.Ф. КАЛЕВ, В.Н. КОКШАРОВ, Ю.Ю. ШАМУРОВА*

Демографическая ситуация в России характеризуется депопуляцией из-за спада рождаемости и роста смертности [4,5]. Для преодоления медико-демографического кризиса в 2006 году началось выполнение национального проекта «Здоровье», одной из задач которого является повышение качества и доступности медицинской помощи и снижение смертности.

Экспертиза качества медицинской помощи (КМП) при наступлении смерти больного относится к самым сложным разделам деятельности экспертов. Экспертиза КМП проводится в 3 этапа: 1-й этап включает клинико-патолого-анатомическое исследование трупа с позиций оценки качества диагностики и лечения больного (патолого-анатомическая экспертиза);. 2-й этап относится к ведомственной службе контроля КМП: работа клинико-экспертной комиссии и проведение клинико-патолого-анатомических конференций в ЛПУ; 3-й этап –вневедомственная экспертиза в системе обязательного медицинского страхования (ОМС). Работа экспертов на всех 3 этапах основана на единой методологической и методической основе [2]. Оценке КМП первых 2 этапов посвящено много исследований. Область вневедомственной экспертизы КМП при летальных исходах изучена мало.

Цель – разработка алгоритма экспертной оценки КМП с элементами юридического анализа летального исхода на базе изучения дефектов КМП у больных терапевтического профиля в ЛПУ и среди умерших в стационарах.

Материал и методы. Работа выполнена в Челябинском областном фонде (ЧОФ) ОМС, в Челябинском областном патолого-анатомическом бюро и на кафедрах госпитальной терапии и семейной медицины и патологической анатомии Челябинская ГМА за 200–2007 гг. Оценка качества лечебно-диагностического процесса в стационарах и поликлиниках Челябинской области была проведена страховыми медицинскими организациями на договорной основе внештатными экспертами, входящими в областной регистр независимых экспертов, утвержденный совместным приказом ЧОФ ОМС и Минздрава Челябинской области.

Экспертиза КМП в системе вневедомственного контроля выполнялась на территории области по единым методологическим принципам и технологии в соответствии с приказом Минздрава РФ и Федерального фонда ОМС от 24.10.1996 г. №363/77 «О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению Российской Федерации», методическими рекомендациями Федерального фонда ОМС (1999 г.) и «Положением об экспертной оценке качества медицинской помощи в условиях обязательного медицинского страхования в Челябинской области», утвержденным совместным приказом ЧОФ ОМС и Главным Управлением здравоохранения Челябинской области №165/ 1837 от 09.06.2000 г. Экспертиза КМП основывалась на анализе медицинских карт стационарного и амбулаторного больного. При оценке КМП определяется ее соответствие протоколу (стандарту) диагностики, лечения и организации помощи при конкретном заболевании. На каждый случай экспертизы составлялись акты экспертной оценки качества лечебно-диагностического процесса. Для экспертов здравоохранения и страховщиков на территории Челябинской области предложена единая система экспертных оценок с применением компьютерной программы «Экспертная оценка качества лечебно-диагностического процесса». На основе ранжирования основных блоков экспертной оценки по их практической значимости, через присвоение каждому блоку соответствующего удельного веса, рассчитывается интегральный показатель дефектов (ПД). При обработке карты экспертной оценки отмечаются баллы, соответствующие каждому ответу. При $ПД<0,04$ дефекты в оказании медицинской помощи оцениваются как незначительные, и финансовые затраты на нее восстанавливаются в соответствии с установленным порядком оплаты. При $ПД\geq0,04$ затраты на оказание медицинской помощи не возмещаются частично или полностью. В данной работе сравнительный анализ частоты дефектов КМП проведен по критерию $ПД\geq0,04$.

* Челябинский областной фонд ОМС, Челябинская ГМА,Челябинское областное патологоанатомическое бюро

За 7 лет выполнено 107456 экспертиз КМП, в т.ч. 56593 экспертиз качества – среди больных, выписанных из терапевтических стационаров, 47320 – среди лиц, лечившихся амбулаторно и 3543 – среди умерших в стационаре. Показатель «частота дефектов» отражает относительное число случаев, в которых выявлялись дефекты КМП с ПД≥0,04. У одного больного могло выявляться множество дефектов, относящихся к обследованию, диагностике, лечению, качеству ведения документации, организации помощи и др. Нами изучена динамика показателей частоты дефектов КМП в трех независимых аналитических группах. Группа 1 – анализ частоты дефектов КМП по законченным случаям лечения терапевтических больных в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Группа 2 – анализ частоты дефектов КМП у больных, пролеченных и выписанных из терапевтического стационара. Группа 3 – анализ частоты дефектов КМП у терапевтических больных, умерших в стационаре. Результаты исследования были подвергнуты биостатистическому анализу с помощью пакетов прикладных программ SPSS 12.0 и Stadia – 6,3 Prof [3].

Результаты. Частота дефектов КМП в трех аналитических группах в динамике за 2001–2007 гг. представлена в табл. Частота дефектов КМП при летальных исходах в 2002 и 2003 гг., по сравнению с частотой дефектов КМП в 2001 году достоверно снизилась ($p < 0,01$). С 2004 по 2007 год произошел рост числа дефектов КМП в случаях летальных исходов. Наибольшая частота дефектов отмечена в 2006 году (36 на 100 экспертиз качества).

Таблица

Динамика показателей частоты дефектов КМП в терапевтической службе Челябинской области

Годы	Статистические показатели		Аналитические группы		
			I	II	III
2001	Всего экспертиз качества (ЭК)		8215	15769	389
	Всего актов с ПД≥ 0,04	Абс.ч.	1582	3698	94
		На 100 ЭК	19	23	24
2002	Всего экспертиз качества (ЭК)		7776	7829	992
	Всего актов с ПД≥ 0,04	Абс.ч.	1413	1933	146
		На 100 ЭК	18	25	15
2003	Всего экспертиз качества (ЭК)		7427	8277	574
	Всего актов с ПД≥ 0,04	Абс.ч.	1181	2190	81
		На 100 ЭК	16	26	14
2004	Всего экспертиз качества (ЭК)		6867	7300	577
	Всего актов с ПД≥ 0,04	Абс.ч.	961	1627	188
		На 100 ЭК	14	22	33
2005	Всего экспертиз качества (ЭК)		6110	6428	469
	Всего актов с ПД≥ 0,04	Абс.ч.	746	1446	132
		На 100 ЭК	12	22	28
2006	Всего экспертиз качества (ЭК)		4371	4347	199
	Всего актов с ПД≥ 0,04	Абс.ч.	764	1004	71
		На 100 ЭК	17	23	36
2007	Всего экспертиз качества (ЭК)		6554	6643	343
	Всего актов с ПД≥ 0,04	Абс.ч.	1087	1652	95
		На 100 ЭК	17	25	28

Частота дефектов КМП на стационарном этапе оказания терапевтической медпомощи была достоверно выше, чем в амбулаторных условиях. Rолебания частоты дефектов были в пределах от 22 до 26 на 100 экспертиз и не носили закономерный характер. В 2006 и 2007 гг. произошел рост частоты дефектов ($p<0,01$). Наибольшая частота дефектов в стационаре зарегистрирована в 2003 г. В амбулаторно-поликлинических условиях d 2001–2005 гг. шло снижение частоты дефектов КМП с ростом в 2006 и 2007 гг. Положительная динамика показателей частоты дефектов КМП в поликлинике объясняется материально- техническим, финансовым, кадровым обеспечением и повышением зарплаты врачей. Особенно большие финансовые и материальные ресурсы первичное звено здравоохранения получило по проекту «Здоровье». При этом отмечен рост частоты дефектов КМП в этот период [1]. Совокупность факторов привел к отрицательной динамике частоты дефектов КМП, главными из были переход специалистов в первичное звено, несовершенная система менеджмента качества и процессы субоптимизации КМП.

В терапевтических стационарах благоприятных изменений нет. С 2006 г. идет снижение профессионального ресурса, связанного с переходом врачей в амбулаторное звено. Но не исключается рост уровня требований к КМП у экспертов.

Частота дефектов КМП в случаях летальных исходов составила за 7 лет наблюдения в ~23 на 100 экспертиз. В среднем за 2001-2007 годы дефекты диагностики и лечения выявлены в 14 случаях на 100,. В общей структуре на долю дефектов диагностики и лечения приходится 23%. С 2004 по 2007 год частота дефектов КМП в случаях летальных исходов достоверно превышала частоту дефектов оказания медпомощи стационарным больным и амбулаторно-поликлиническим. Данные вневедомственной экспертизы согласуются с итогами клинико-патолого-анатомических экспертиз. В 2007 году в патолого-анатомических подразделениях Челябинской области проведено 5114 вскрытий трупов взрослых, в том числе умерших в стационарах – 4138, дома – 976. При клинико-анатомических сопоставлениях по материалам вскрытий взрослых в стационарах дефекты лечебно-диагностической деятельности выявлены в целом в 45,3%, в т.ч. расхождения диагнозов по основному заболеванию – в 24,7%; расхождения диагнозов по осложнениям – в 6%, ятрогенная патология – в 5,4%, др. дефекты – в 9,2%. Расхождений диагнозов по основному заболеванию I категории было допущено 5,7%, II категории – 17%, III категории – 1,9%. Расхождения диагнозов по смертельному осложнению по категориям: 1,8%, 3,9% и 0,2%. Расхождения диагнозов по основному заболеванию по объективным причинам были допущены в 12,6% случаев, по субъективным – в 12,1%.

Таблица 2

Алгоритм медико-экспертной оценки с элементами юридического анализа летального исхода

Версия 1

Закономерное развитие болезни (травмы) или комбинации болезней, полипатии
↓
Необратимость патологических изменений
↓
Независимость исхода от характера (адекватность, неадекватность) лечебно-диагностических мероприятий
↓
Летальный исход

Версия 2

Реализованный риск неблагоприятного исхода заболевания (травмы), комбинации заболеваний, полипатии
Возможная обратимость патологических изменений

↓	↓	↓
Виновные действия (бездействие) пациента, его законных представителей	Виновные действия (бездействие) медработников	Невиновное причинение вреда – медицинская (врачебная) ошибка

↓
Неадекватные лечебно-диагностические мероприятия
↓
Прогрессирование и необратимость патологических изменений
↓
Летальный исход

Версия 3

↓
Развитие витально опасной ятрогенной второй болезни или ятрогении, утяжелившей течение уже существующей болезни (травмы, ее следствий), комбинации болезней, полипатии, обусловленные:

а) Невиновными действиями медработников (адекватные диагностические и лечебные мероприятия или их неадекватностью, связанный с врачебной ошибкой) – реализованный риск, несчастный случай	б) Виновными действиями медработников в) Воздействие внутрибольничной среды (реализованный риск, несчастный случай) г) Виновные действия (бездействие) пациента, его представителей

Идентифицированные причины ятрогений, кодируются по рубрикам XX класса МКБ-10: X 40- X 44, Y 40 –Y 59, Y 60–Y 69, Y 70–Y 82, Y 83–Y 84, Y 88
↓
Необратимость патологических процессов
↓
Летальный исход

В качестве основного заболевания ятрогенная патология выступила в 1,9% случаев, на втором месте в комбинированном диагнозе – в 2,8%, как сопутствующее заболевание – в 0,7%. Среди ятрогений лекарственные встретились в 0,6% случаев, хирургические – в 3,9%, связанные с наркозом и анестезией – в 0,09%, обусловленные диагностическими мероприятиями – в 0,04%, обусловленные другими методами лечения – в 0,6%, прочие – в 0,2%. Среди других дефектов оказания медицинской помощи (при совпадении заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов) по материалам вскрытий взрослых в стационарах запоздалая диагностика основного заболевания была в 2,3% случаев, запоздалая диагностика ведущего (смертельного) осложнения – в 1,1%, поздняя госпитализация – в 3,7%, отсутствие наблюдения дома – в 0,6%, отсутствие клинического диагноза – в 0,7%, другие – в 0,8%. Данные вневедомственной экспертизы КМП с учетом клинико-патологоанатомических исследований послужили основой для алгоритма медико-экспертной оценки летальных исходов с учетом возможного наступления гражданско-правовой ответственности медработни-

ков или медучреждения (табл.2). Алгоритм может быть применен на всех этапах экспертизы КМП при летальных исходах.

При подозрении на вину медработников, имеющих характер профессиональных правонарушений (ст. УК РФ) и приведших пациента к смерти или способствующих наступлению смертельного исхода, руководители ЛПУ по пункту 1.2.1. «Правил судебно-медицинской экспертизы» (приложение 1 к приказу МЗ РФ от 10.12.96 г. № 407) обязаны извещать территориальные правоохранительные органы о таких случаях. Следователь прокуратуры по представленным материалам назначает судмедэкспертизу трупа, причем только с его разрешения проводятся разборы на комиссии по изучению летального исхода, лечебно-контрольной комиссии, клинико-анатомической конференции ЛПУ и служебное расследование. Социально- и уголовно-правовая оценка действий медработников – прерогатива суда.

Заключение. Проведенное исследование послужило основанием для разработки алгоритма медико-экспертной оценки с элементами юридического анализа летального исхода. Алгоритм рекомендуется к применению в здравоохранении при оценке КМП и может способствовать выяснению причин смертности и повышению качества лечебно-диагностического процесса.

Литература

1. *Калева Н.Г.* // Мат-ы IV межрег. Научно-практ. конф. УФО / Под ред. О.Ф. Калева, В.А. Шепелева.– Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2007.– С.33–38.
2. *Коваленко В.Л. и др.* Клинико-патологоанатомическая экспертиза качества медицинской помощи в условиях страховой медицины: Уч. пос.– Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2004.– 84 с.
3. *Медик В.А., Токмачев М.С.* Математическая статистика в медицине.– Финансы и статистика, 2007.– 800 с.
4. *Зайратьянц О.В. и др.* Медико-демографические показатели: Россия, М., СПб, XX век, начало XXI века: справ.пос..– М.: МГМСУ, 2006.– 112 с.
5. *Оганов Р.Г.* // Врач.– 2001.– № 7.– С. 3–6.

УДК 617.58-089.168.1-097

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ИММУННЫЙ СТАТУС

И.А.КАРПОВ, Ю.С. ВАСИЛЬЕВ*

Благодаря освоению и внедрению в повседневную практику реконструктивно-восстановительных операций, достижениям пластической хирургии, основанным на использовании лоскутов с осевым кровоснабжением и микрососудистой технике, расширены возможности всех областей хирургии. Успехи в области офтальмо-, ангио- и нейрохирургии поставили в ранг обычных ранее невозможные операции. Внедрение микротехники в хирургию желудочно-кишечного тракта позволяет с успехом выполнять эзофагопластику реваскуляризированным тонкокишечным трансплантатом. В урологии выполняют микрохирургический шов мочеточника, пересадку почек, восстановительные операции на семявыносящих протоках. Успехи реплантации пальцев и кисти позволяют повысить уровень оказания хирургической помощи больным с повреждениями опорно-двигательного аппарата. Наибольшая потребность в использовании пластической хирургии наблюдается в системе лечения онкобольных [3,5, 6].

Удаление из организма человека злокачественной опухоли не делает его здоровым, поскольку обменивает рак на серьезный психосоциальный и эстетический дефект с последующей инвалидизацией. Проблема лечения таких пациентов выходит за сугубо онкологические рамки. Сохранение жизни больного, анатомической, функциональной и эстетической целостности организма, повышение качества жизни при соблюдении радикальности является конечной целью лечения онкобольных. Для полного выздоровления необходимо устранение ятрогенных дефектов, возникших в процессе лечения. Особое место в этом ряду занимает реконструктивно-восстановительная хирургия, так как именно она позволяет повысить качество жизни и часто является единственным условием, позволяющим радикально иссечь опухоль. Методы восстановительной хирургии с применением прецизионной техники позволяют не только закрыть дефект любой локализации и размера, но и восстановить утраченные ткани по объему и структуре. Медицинская помощь таким больным включает методы медикаментозной и психокоррекции.

Особый интерес представляют онкобольные с опухолями опорно-двигательного аппарата. Целесообразность выделения этой группы больных продиктована необходимостью получения хорошего функционального результата в отдаленном послеоперационном периоде. Расположение опухоли или лучевой язвы на опорной поверхности стопы или в зонах суставов нарушает функцию конечности, что создает проблемы их хирургического лечения, а вовлечение в процесс радионекроза костей голени служит показанием к ампутации конечности [2, 3].

Локализация дефекта в верхней трети конечности подразумевает использование в основном лоскутов, перемещенных на сосудистой или мышечной ножке (лоскут на основе мышцы, напрягающей широкую фасцию бедра, лоскут на основе прямой мышцы живота, развернутый на основе a. epigastrica inferior, лоскут на основе нежной мышцы бедра или его приводящих мышц). Перспективным является использование большого сальника, перемещенного на сосудистой ножке. Дефекты тканей в зонах средней и дистальной частей нижней конечности требуют в основном использования свободных реваскуляризируемых аутотрансплантатов. По данным [3], при распределении больных, нуждающихся в пластическом закрытии дефектов нижних конечностей, большинство оказалось в группе с повреждениями нижних отделов голени и стопы, что не облегчает задачу пластического закрытия послеоперационной раны и является показанием для применения свободных лоскутов. Несмотря на широкий диапазон методов пластики и возможность дифференцированного подхода, выбор свободного лоскута определяется характером и локализацией повреждения. При глубоких инфицированных дефектах (особенно в сочетании с остеорадионекрозом) и наличии «карманов» часто используют кожно-мышечные, мышечные лоскуты или большой сальник. При пластике дефектов на стопе (особенно на подошвенной поверхности) условием хорошего функционального результата является использование либо расщепленной мышцы, либо тонких лоскутов (лопаточный или лучевой, а также изолированной васкуляризированной фасции).

В основе развития патологических процессов и осложнений лежат нарушения гомеостаза, в т.ч. дисфункции иммунной системы. Структурно-функциональная недостаточность клеток иммунной системы служит одной из причин замедления и извращения воспалительно-репаративной реакции в поврежденной ткани [1, 7]. Особенности онкологического статуса и влияние направленного противоопухолевого лечения только увеличивают риск осложнений и неудачного исхода. Хотя иммуносупрессивное влияние операционной травмы хорошо изучено, исследований состояния иммунной системы у больных после выполнения пластических операций на конечностях не проводилось [4, 6, 8].

Цель исследования – изучение послеоперационного периода и иммунного статуса у больных после выполнения пластических операций на нижних конечностях, оценка роли выявленных нарушений в патогенезе послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. На базе кафедры пластической хирургии и косметологии УГМАДО, НИИ иммунологии ЧелГМА, в период 2001–2007 гг. проведено краткосрочное, проспективное, рандомизированное исследование, направленное на изучение особенностей послеоперационного периода после восстановительного хирургического лечения.

Клинический материал, послуживший основой настоящей работы, включает наблюдения над 20 онкобольными, нуждающимися в проведении пластических операций на нижних конечностях после радикального иссечения злокачественных новообразований. Возраст составил 55,27±3,22 года. Все больные были прооперированы по радикальному плану с соблюдением основополагающих принципов онкохирургии – радикализм и абластика. Раны, возникающие на теле, часто могут быть закрыты прямым ушиванием, но в наших исследованиях у всех больных были показания для применения свободных васкуляризированных лоскутов. Учитывая возраст пациентов, а в ряде случаев и сопут-

* НИИ иммунологии ЧелГМА, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; Уральская ГМА дополнительного образования, кафедра пластической хирургии и косметологии, г. Челябинск, ул. Воровского 15 В

ствующее ему атеросклеротическое поражение сосудов, выполнение микрохирургической операции представляло проблему. При выборе пластического материала преимущество нами отдавалось использованию собственных тканей. В 15 случаях использовался свободный лучевой кожно-фасциальный лоскут, взятый с левого предплечья. Лоскут использовался при закрытии обширных изъянов подошвенной поверхности стоп. Он переносился на рану на стопе, кровоснабжение его восстанавливалось путем наложения микрохирургических анастомозов с сосудами реципиентной зоны. При удачном исходе эта методика обеспечивала хороший косметический и функциональный результат.

Травматизация донорской зоны была минимальной, рана на предплечье укрывалась свободным кожным полнослойным аутотрансплантатом с передней брюшной стенки. Признаков ишемизации верхней конечности не наблюдалось ни у одного пациента. В остальных случаях использованы местные ткани, а также аутотрансплантаты и свободный торакодорзальный лоскут со спины.

Анестезиологическое пособие было адекватным и учитывало особенности пластических операций. В течение операции вели мониторинг, программированную инфузионную поддержку с учетом микроциркуляции в зоне операции, малоинвазивную искусственную вентиляцию легких с использованием наркозной аппаратуры. Особое внимание уделено профилактике неконтролируемых теплопотерь и тромбэмболических осложнений.

Больные в послеоперационном периоде получали лечение, включающее инфузионную и рациональную антибактериальную терапию, коррекцию метаболических и гемокоагуляционных нарушений, перевязки, профилактику тромбэмболических осложнений. При развитии гнойных осложнений проводилось активное хирургическое лечение по общепринятым стандартам.

Иммунологическое обследование выполнялось в лабораториях НИИ иммунологии ЧелГМА дважды: на 2-3 и 15-16 сутки послеоперационного периода. При иммунологическом обследовании в периферической крови определяли общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу.

Содержание субпопуляций лимфоцитов оценивали по методике иммунофенотипирования в модификации Сибиряк С.В. с соавт., (1997). Для изучения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов определяли лизосомальную активность, фагоцитарную функцию на модели поглощения частиц полистирольного латекса (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990), кислородозависимый метаболизм с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста.

Определяли количество иммуноглобулинов классов A, M, G в сыворотке крови, уровень компонентов комплемента (СН 50, С1, С2, С3, С4, С5). Контрольную группу составили 35 условно здоровых доноров того же возраста, отбор которых производился в соответствии со стандартными критериями включения и исключения. Данные обрабатывались по программам «Statistica for Windows» и «Stadia», методами вариационной статистики и выражали в виде M±m. О достоверности различий показателей между группами судили по непараметрическим критериям: Манна – Уитни (U-тест), Вальда – Вольфовица и Фишера. В случае связанных выборок применяли парный критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$.

Результаты. Уже на 2-3 сутки наблюдения выявлялись серьезные нарушения иммунного статуса. Общее количество лейкоцитов в течение всего периода наблюдения находилось в пределах нормы, не отличаясь от показателей здоровых.

Однако содержание относительного числа лимфоцитов было достоверно снижено в течение всего периода наблюдения с тенденцией к дальнейшему ухудшению этого показателя. Данные табл. свидетельствуют, что у больных данной группы на 15-16 сутки наблюдения шло статистически значимое снижение в динамике ряда показателей, в т.ч. и ключевых субпопуляций лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$, $CD34^+$, достоверное снижение иммунорегуляторного индекса (P1=0,04).

Изменения гуморального звена имели противоположную направленность и характеризовались ростом содержания Ig A, а также некоторых компонентов комплемента.

Относительное и абсолютное количество нейтрофилов в оба срока находились в пределах нормы, выявлено достоверное усиление спонтанной НСТ-редуцирующей активности и снижение функционального резерва, что говорит о снижении возможностей нейтрофилов к внутриклеточному киллингу (табл.).

Таблица

Иммунологические показатели периферической крови после реконструктивных операций на нижних конечностях

Показатели	Группы обследованных		
	2-3 сутки	15-16 сутки	Здоровые
Лимфоциты,%	23,87±3,31 P=0,04	22,44±3,20 P=0,003	31,28±1,48
$CD3^+$ (%)	35,5±4,28	34,6±6,97 P=0,03	42,17±2,60
$CD4^+$ (%)	20,87±3,52	20,6±4,52 P=0,02	33,0±2,34
$CD4^+/CD8^+$ условных единиц	1,4±0,1 P1=0,04	1,10±0,11	1,31±0,07
$CD16^+$ (%)	16,75±2,48	12,61±2,88 P=0,01	17,68±1,20
$CD34^+$ (%)	10,85±2,35	4,5±2,53 P=0,04	8,71±0,79
Ig A	2,22±0,19	2,91±0,58 P=0,01	1,73±0,09
Ig M	0,97±0,2 P=0,03	1,27±0,19	1,20±0,09
C – 2	74,75±7,75	115,72±16,16 P=0,03	77,48±5,79
C-3	91,15±10,94	132±15,09 P=0,05	78,79±5,53
Спонтанный НСТ-тест Нф., акт. (%)	33,75±4,95	50,8±13,38 P=0,03	26,40±2,35
Спонтанный НСТ-тест Нф., инд., усл. ед.	0,46±0,06	0,64±0,16 P=0,01	0,36±0,03
Функциональный резерв Нф., усл. ед.	1,62±0,64 P=0,02	0,92±0,12 P=0,03	2,15±0,31

Примечание: * P - достоверность различий показателей по отношению к показателям здоровых доноров ; P 1 – достоверность различий показателей по отношению к показателям на сроке 15-16 сутки наблюдения

Длительность госпитализации – 17,4 ±3,04 дней, длительность антибактериальной терапии – 9,12±0,81. При изучении структуры осложнений встречаются нагноение раны (у 2 больных) и нарушения кровоснабжения лоскутов: у 5 (25%) человек после пластического закрытия дефекта стопы тромбозы микрососудистых анастомозов стали причиной развития в дальнейшем некрозов пластического материала и неудачного исхода пластической операции. Приживление лоскутов составило 75%. Этот показатель следует считать интегральным, так как именно он определяет качество проводимого лечения у данной категории больных. Неудачный результат пластической операции обрекает таких больных на резкое снижение качества жизни и инвалидизацию. Обширный изъян тканей подошвенной поверхности стопы предполагает повторную операцию, при отказе от нее или невозможности ее выполнить заживление раны вторичным натяжением происходит в среднем в течение года с формированием неполноценного в функциональном и косметическом отношении рубца и сочетается с серьезными экономическими затратами.

Заключение. У больных после реконструктивных операций в области конечностей состояние иммунной системы имеет свои особенности. Относительная лимфоцитопения не сочеталась с достоверным снижением субпопуляций лимфоцитов, но в динамике выявлено статистически значимое снижение ряда ключевых субпопуляций ($CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD16^+$-, $CD34^+$-клеток). Состояние гуморального звена более устойчиво к повреждающему воздействию операционной травмы. При изучении содержания и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов выявлено статистически значимое увеличение к 15-16 суткам спонтанной НСТ-редуцирующей активности (P=0,03; P=0,01). Достоверно низкий функциональный резерв нейтрофилов при повторном обследовании снижался еще сильнее, что говорит о неполноценности кислородозависимых бактерицидных механизмов.

Отрицательная динамика многих иммунологических показателей сочетается с ухудшением клинических результатов лечения и развитием осложнений. Резерв улучшения результатов лечения можно будет реализовать путем коррекции гомеостатических нарушений и иммунологической недостаточности. Первые успешные результаты разработок в этой области позволяют перевести эту проблему из плоскости теоретических и экспериментальных исследований в сферу восстановительной хирургии.

Результаты работы доказывают необходимость дальнейших исследований состояния иммунной системы и целесообразность назначения иммунозаместительной терапии.

Литература

1. *Базарный В.В. и др.* // Мат-лы конф., посв. 25-летию ЦНИЛ ЧелГМА.– Челябинск, 2006.– С. 180–181.

2. *Васильев С.А.* Пластическая хирургия в онкологии.– Челябинск: ЧелГМА.– 2002.

3. *Миланов Н.О., Шилов Б.Л.* Пластическая хирургия лучевых повреждений.– М.: АИР-АРТ.– 1996.

4. *Молчанов О.Е. и др.* Современные тенденции иммунотерапии злокачественных опухолей.– СПб.: СПб ГУ.– 2001.

5. *Chrstie D.R. et al.* // Plast. Reconstructive Surgery.– 1999.– Vol. 93, №3.– P.547–551.

6. *Faist E. et al.*// Arsh. Surgery.– 1998.– Vol. 121.– P. 1000.

7. *Vane J. et al.*// N England J Med.– 1990.– Vol.323.– P. 27.

8. *Wichmann M.W et al.* // Critical Care Medicine.– 1998.– Vol. 26, № 8.– P. 1372–1378.

УДК 616.127

СЛУЧАЙ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА С ПОРАЖЕНИЕМ МИТРАЛЬНОГО И АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНОВ

Е.В. СЕРГЕЕВА*

Анамнез болезни. Пациент N. считает себя больным с июня 2007 г. Жалобы на общую слабость, ознобы, одышку при ходьбе, вечернюю температуру до 38°С. Впервые в поликлинику обратился 14 сентября 2007 г. с жалобами на кашель с отхождением мокроты светлого цвета, повышение температуры, слабость, першение в горле, насморк. После осмотра поставлен диагноз: «Обострение хронического бронхита». Назначены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Направлен в клинико-диагностический центр (КДЦ) на консультацию пульмонолога, подтвердившего диагноз. До конца сентября сохранялось повышение температуры тела к вечеру до 38°С.

Общий анализ крови (ОАК) показал, что СОЭ составляет 30 мм/час. Госпитализирован в Ленинскую районную больницу (ЛРБ) в инфекционное отделение по поводу лихорадки неясного генеза, где находился с 28.09.07 г. по 11.10.07 г. Выписан с диагнозом: «ИБС: кардиосклероз, гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выхода *НК2* ФК2. Гидроперикард».

После выписки неоднократно консультирован кардиологом КДЦ, проводилась ЭхоКГ: артериальная гипертония II ст. 3 ст с формированием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) без обструкции. Стойко высокие цифры АД. Риск 4. Нарушение кровообращения (НК2, ФК2). Гидроперикард. Синусовая тахикардия. Лечение: метопролол 50 мг – 2 раза, индапамид 2,5 мг утром натощак, амлодипин 5 мг на ночь, берлиприл 5 мг×2 раза в день, тромбоАСС. До конца октября 2007 года жалоба на повышение Т тела в вечерние часы сохранялась. ОАК: СОЭ – 25 мм/час.

Больной направлен на повторную консультацию кардиолога, инфекциониста (данных за инфекционную патологию нет). Кардиолог – инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана НК1,ФК2; рекомендовано лечение в терапевтическом отделении по месту жительства до стойкой нормализации анализов). С 8.11.07 по 16.11.07 г. находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении ЛРБ. Получал антибактериальную терапию, НПВС, гипотензивные препараты Консультирован в НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава (НИИТиИО): инфекционный эндокардит с поражением митрального и аортального клапанов. Недостаточность митрального и аортального клапанов. НК2а, ФК2. Рекомендовано оперативное лечение в ФГУ НИИ ТиИО.

Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение активное. Дыхание удовлетворительное. Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Отеков нет. Лимфоузлы не увеличены, Костно-мышечная система без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

Частота дыхательных движений – 18 в мин. Сердечно-сосудистая система: границы относительной сердечной тупости: верхняя – 3 ребро, правая – правый край грудины, левая – +1,5см от левой грудино-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС – 97 в мин, АД 150/90 мм рт.ст. Язык чистый, живот не увеличен, мягкий безболезненный. Печень, селезенка не увеличены, поколачивание поясничной области безболезненное. Стул – N, диурез – адекватный.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови от 28.11.07 г: Нв – 83 г/л, лейкоциты – $7{,}2\times10^9$/л, эритроциты – $4{,}2\times10^{12}$/л, тромбоциты – 300×10^9/л, содержание лейкоцитов в %: моноциты – 3, палочкоядерные – 1, эозинофилы – 3, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) –25 мм/час; сахар крови от 28.11.07 – 4,8 ммоль/л. Общий анализ мочи от 28.11.07г: уд. вес – 1022, белка нет, сахара нет, эпителий 1-2 в поле зрения (п/зр), лейкоциты – 2-4 в п/зр. Биохимия крови от 27.11.07: билирубин общий – 30 мкмоль/л, прямой – 4 мкмоль/л, непрямой – 26 мкмоль/л, общий белок – 8,1 г/л, АЛТ – 24,2 МЕ, АСГ – 55,7 МЕ, креатинин – 52 мкмоль/л, мочевина – 3,3 ммоль/л, холестерин – 6,0 ммоль/л, сулемовая проба – 1,8 мл, тимоловая проба – 2,5мл. RW, ВИЧ, HBsAg, гепатит С – нет (28.11.07).

ЭхоКГ от 09.10.07 (КДЦ): левое предсердие (ЛП) – 52 мм, правый желудочек (ПЖ) – 21 мм, межжелудочная перегородка (МЖП)–18 мм, задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ) – 16мм, предсердно-желудочковые отношения (ПЖО) – 1,04, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ – 50 мм, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ – 29 мм, диаметр аорты (АО) – 34 мм, раскрытие створок аортального клапана (АК) – 22 мм, ударный объем (УО) – 87 мл, фракция выброса (ФВ) – 71%.

Аорта не расширена. Функция клапана не нарушена. Створчатые клапаны не изменены. Недостаточность митрального клапана 2 ст. (папиллярная дисфункция. Расширено ЛП. Площадь митрального отверстия 3 мм^2. Выраженная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Обструкция выносящего клапана не определяется. Зон локальной асинергии в покое не выявлено. Сократительная функция усилена, диастолическая нарушена по 1 типу. Легочной гипертензии нет. Расхождение листков перикарда по ЗСЛЖ до 7 мм. Заключение: перикардиальный выпот (невоспалительный). Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности.

ЭхоКГ от 31.10.07 (КДЦ): ЛП – 40 мм, ПЖ – 27 мм, МЖП – 18 мм, ЗСЛЖ – 14 мм, ПЖО – 0,95, КДР – 42 мм, КСР – 20 мм, КДО – 79, АО – 31 мм, АК – 21 мм, УО – 65 мл, ФВ – 82%.

Объем перикардиального выпота прежний. Вегетация на эндокарде и створках клапанов не выявлена, клапанная функция не нарушена. Резкая гипертрофия миокарда ЛЖ. Диффузный кардиосклероз. Гиперкинез стенок. Значительное усиление насосной функции. Диастолическая дисфункция 1 типа. Легочной гипертензии нет. Заключение: гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности. Перикардиальный выпот невоспалительный..

ЭхоКГ от 31.10.07 (НИИТиИО): ЛП – 53 мм, ПЖ – 28 мм, МЖП – 18 мм, ЗСЛЖ – 13 мм, ПЖО – 0,95, КДР – 56 мм, КСР – 39 мм, КДО – 156, КСО – 65, АО – 36 мм, АК – 21 мм, УО – 91 мл, ФВ – 59%.

Сократимость ЛЖ нарушена. Жидкости в полости перикарда нет. Аортальный клапан: стенки тонкие (на левой коронарной створке определяется легкая до 1 мм вегетация. Степень регургитации ЛЖ до II ст. Митральный клапан – створки дегенеративно уплотнены с наличием мелких гроздьевидных вегетаций на краях створок. Степень регургитации в ЛП – II-III ст. Трехстворчатый клапан: морфология стенок без особенностей. Исследование не доведено до конца. Давление в легочной артерии 24 мм рт. ст. – среднее расчетное. Заключение: первичная дегенерация створок. Бактериальный эндокардит. Недостаточность митрального и аортального клапанов.

ЭКГ от 19.11.07 г. : синусовая тахикардия. Косвенные признаки повышения электрической активности

Рентгенография гр. клетки от 30.10. 07.: легочный рисунок усилен, корни пониженной структурности синусы свободные. Диафрагма не изменена. Сердце и средостение неизменны. Больной направлен для имплантации искусственных клапанов в НИИТиИО. Прооперирован, в настоящее время находится в удовлетворительном состоянии.

* Тульская станция СМП

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале печатаются материалы, ранее не публиковавшиеся в иных изданиях (за исключением «Докладов РАН»). Не принимаются сообщения, оформленные не по правилам, принятым в журнале, в том числе **не имеющие адресов и E-mail** авторов, как и сообщения по незаконченным исследованиям. Авторы полностью несут ответственность за правописание и стиль предоставленных материалов для публикации.

1. **Стиль оформления и структурное построение** должны соответствовать принятым в журнале. Фамилии соавторов желательно писать в алфавитном порядке, инициалы помещаются перед фамилией, приводится полный адрес представляемого учреждения с указанием номеров средств связи. Заголовки сообщений и фамилии соавторов пишутся заглавными буквами шрифтом *Times New Roman* без выделения.

2. Текст статьи представляется в 2 экз., отпечатанных через 1 интервал шрифтом 8 на рабочем поле листа формата А4 с полями 2,5 см кругом. Электронный вариант статьи должен иметь **один файл**, включающий полную информацию. Таблицы, рисунки и подписи к ним приводятся **по месту нахождения их в тексте**; если иллюстрации красочные – приводятся файлы в их первоначальном редакторе.

Наружная окантовка **таблиц** – линии толщиной 1,5 пт, внутренние линии – 0,5 пт; заголовок таблицы набирается жирным шрифтом по центру над таблицей, выше него справа курсивом – само слово «*Таблица*» с порядковым номером. Название иллюстративного материала приводится под ним, по центру, начинаясь курсивом «*Рис.*» с порядковым номером, если он не один, далее продолжаясь обычным шрифтом. Рисунки и таблицы должны иметь габариты, кратные размеру колонки журнала, в крайнем случае – размещаться на 1 странице и иметь надписи; к списку литературы применяются международные правила. Число иллюстраций, таблиц и объем списка литературы (≤15 наименований) должны разумно соотноситься с объемом текста.

3. Объем материала: до 5 стр. – для оригинальных статей и обзоров (необходимо краткое резюме на русском и английском языках объемом в 3–7 строк); до 1,2 стр. – для кратких сообщений; до 1/2 стр. – для тезисов

4. Пристатейный список литературы должен содержать краткие выходные данные книги, статьи, патента (А.С. СССР), депонированной рукописи и т.п.; ГОСТ допускает составление библиографии и по порядку упоминания в статье, и по алфавиту; автор вправе избирать любой порядок. Разделительный знак «.–» имеет пробел только после тире. Интервал страниц показывается через тире без пробелов: «С. 15–18».

4. 1. В список литературы, как правило, включаются работы отечественных и иностранных авторов **за последние 7 лет**

4. 2. В оригинальных статьях цитируется не более 15, в обзорах – не более 30 источников, кроме неопубликованных работ

4.2.2. Выходные данные при описании статей из продолжающихся изданий приводятся в порядке: фамилия и инициалы автора, названия источника, год, том, номер, страница (от…до), все эти составляющие отделяются друг от друга точкой и тире, номер отделяют от тома запятой. Фамилия и инициалы автора отделяются двумя косыми чертами

Пример: *Малов Ю.С., Тупикова З.А.* // Тер. архив.– 1986.– Т.58, № 2.– С. 17–20.

4.2.3. Для отечественных журналов и продолжающихся изданий том обозначают заглавной буквой Т, страницу – заглавной буквой С. Для иностранных журналов том обозначают Vol или Bd , страницы – заглавной буквой P или S (соответственно на английском и немецком языке).

4.2.4. Выходные данные при описании статей из сборников указывают так: фамилия и инициалы автора, две косые черты, полное название сборника, точка, тире, место издания, запятая, год издания, точка, тире, страницы (от…до).

Пример: *Касаткина Э.П.* // Сахарный диабет.– М., 1999.– С.12–34.

4.3. ОПИСАНИЕ КНИГ

4.3.1. Выходные данные монографий указываются таким образом: фамилия и инициалы автора, полное название книги, точка, тире, номер повторного издания, точка, тире, место издания, год издания

Пример: *Ратнер А.Ю.* Нарушения мозгового кровообращения у детей.– Казань.: Изд- во.– 1983.

Машковский М.Д. Лекарственные средства.– 112-е изд.– М, 1993.– Т.1–2.

Dubois E.L. Lupus Erythematosus.– 22-d Ed.– Los Angeles, 2000.

4.3.2. Монографии, имеющие до 4 авторов, помещают в списке по фамилии первого автора (далее – и др.); если авторов более 4-х – по первому слову заглавия книги. После полного заглавия книги ставят косую черту, указывают фамилии до 3-х авторов и далее «и др.»; инициалы после фамилии.

Пример: *Экспериментальный* сахарный диабет/ Баранов В.Г. и др.– СПб, 2003.

4.3.3. В иностранных монографиях, изданных на русском языке, после заглавия ставят двоеточие и указывают, с какого языка сделан перевод.

Пример: Немиус Д. Иммуносупрессивная химиотерапи: Пер. с нем.– М., 1984

4.3.4. Титульных редакторов книг указывают вслед за заглавием книги через косую черту после слов Под ред., Ed., Hrsg.(соответственно на русском, английском и немецком языках). Инициалы ставят перед фамилией редактора.

Пример: *Клиническая* эндокринология: Руководство для врачей/ Под ред. Н.Т. Старковой.– М., 1999.

The Kidney / Eds B. Brenner.– Philadelphia, 1986.

4.3.5. При наличии двух мест издания приводятся через точку с запятой оба: М.; Л., 1990.

4.4. ОПИСАНИЕ АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

При описании автореферата диссертации указывают: фамилию и инициалы автора, полное название автореферата, двоеточие, далее с заглавной буквы указывается, на соискание какой ученой степени защищается диссертация и в какой области науки, место и год издания

Пример: Летова И.К. Метаболические взаимоотношения при генерализованной липодистрофии: Дис…докт. мед. наук.– М., 2000.

4. 5. Номерные ссылки на литературу в тексте статьи даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы. На каждый источник должна быть ссылка в тексте. Списки литературы составляются в алфавитном порядке, сначала приводятся работы отечественных авторов, затем – иностранных. Ссылки на ряд работ одного автора (независимо от соавторов) приводятся в порядке возрастания годов публикаций.

4.6. ОПИСАНИЕ АВТОРСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ И ПАТЕНТОВ

Описание ведут в следующей последовательности: сокращенно слова «авторское свидетельство» (А.С.) или «патент» (Пат.), номер авторского свидетельства или патента, страна, название, косая черта, фамилия и инициалы автора, две косые черты, источник публикации.

Пример: *А.С. 124946* СССР. Способ дифференциальной диагностики вторичного гипогонадизма / Беникова Е.А., Златникович А.А. // Открытия.– 1998.– № 29.– С. 26.

Pat. 4050242 USA. Multipul Bypass/ Dusa D.J. //Chem. Abstr.– 1993.– Vol. 35, № 8.– N211018m

5. Обозначения и единицы физических величин приводить в системе СИ (ГОСТ 8.417–81); данные клинических и лабораторных исследований приводить в соответствии с единицами СИ в медицине. **Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании;** невыполнение этого требования – основание для возврата публикации на доработку.

6. Статья должна иметь индекс универсальной десятичной классификации (УДК).

7. К статье прилагаются: экспертное заключение в 1 экз., сопроводительное письмо, сведения об авторе(ах): *E-mail*, адреса, телефоны, служебные данные. Авторы, публикующиеся в журнале первый раз в текущем календарном году, представляют творческо-биографическую справку (5–10 строк). Предоставление рецензий на присланные материалы от ведущих специалистов в данной области, работающих желательно в сторонних организациях, ускорит публикацию.

8. Редакция оставляет за собой право исправления и (или) сокращения присланных материалов. **По каждой статье авторы получают ее ксерокопию в 1 экз.** В редакцию обращаться по адресу: 300026, Тула, а/я 1842, по вопросам подписки обращаться в любое почтовое отделение. Журнал включен в подписной каталог «Роспечати»; индекс 72895. Журнал «ВНМТ» является безгонорарным.

9. Вне очереди публикуются подписчики журнала (в номер не более 1 статьи).

10. Стоимость срочной публикации статьи (не более 1) для диссертантов – 1900 руб., краткого сообщения – 1000 руб., тезиса – 500 руб.

Банковские реквизиты для перечисления ГУП Тульской области НИИ новых медицинских технологий: ИНН 7107016863, Тульский филиал ОАО «Банк Москвы» г. Тула, БИК 047003714 К/с 30101810100000000714; Р/с 40602810600641161671

11. Для пересылки материалов в редакцию можно использовать почту и электронную почту, последнее предпочтительнее. Рекомендуются: текстовый редактор *Word 97*, *Word 2000* для *Windows*, а оформление иллюстраций – в форматах *CorelDRAW (CDR), ZSoft Image (PCX), TIFF Bitmap (TIF), Windows Bitmap (BMP)*.

121. Адрес редакции: 300026, Тула, проспект Ленина 104, ГУП ТО НИИ новых медицинских технологий, редакция «ВНМТ»; телефон: (0872)33-22-09; тел./факс: (0872) 33-22-09; электронная почта: *NIINMT@mednet.com*

Представляем новых членов научно-координационного совета

Винокуров Борис Львович, главный научный сотрудник клинического отдела изучения влияния природных и преформированных физических факторов на организм человека Научно-исследовательского центра (г. Сочи) курортологии и реабилитации Черноморского зонального управления специализированных санаториев Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Доктор медицинских наук (1993), доктор экономических наук (1998), профессор (1995), Заслуженный деятель науки РФ (2007), Заслуженный врач Российской Федерации (2001), Заслуженный деятель науки Кубани

Б.Л. Винокуров родился в 1951 г. в городе Чебаркуль Челябинской области. В 1974 г. окончил лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института. В 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1993 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в 1998 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора экономических наук.

Профессор Б.Л. Винокуров является известным специалистом в сфере медико-экономического развития региональных систем здравоохранения и курортов. Одним из направлений деятельности ученого является изучение потенциальных возможностей муниципальных учреждение здравоохранения и рекреационных предприятий курортов Российского Причерноморья как существенного ингредиента современной системы обеспечения охраны здоровья населения России. Этой проблеме посвящены более 315 научных работ, в том числе 59 монографий (в соавторстве – 37) и 14 учебно-методических пособий и руководств для врачей (в соавторстве – 10). Под руководством профессора Винокурова Б.Л. на курортах Российского Причерноморья в 1994–2005 гг. сформировано новое медико-экономическое направление последипломной подготовки руководителей муниципальных учреждение здравоохранения и главных врачей здравниц, что включает, помимо проведения сертификационных циклов, подготовку специалистов высшей научной квалификации.

При его научном консультировании защитились 9 докторов и 43 кандидата медицинских и экономических наук. Профессор Б.Л. Винокуров в течение ряда лет входит в редакционный совет или является членом редколлегии реферируемых научно-практических журналов «Гуманизация образования», «Профилактика заболевания и укрепление здоровья» (региональная редакция» и др.

Георгиади-Авдиенко Константин Александрович – зам. директора Научно-исследовательского центра курортологии и реабилитации Росздрава (г. Сочи), доктор медицинских наук, профессор. Георгиади-Авдиенко К.А. родился в 1954 году. В 1978 году окончил лечебный факультет Кубанского государственного медицинского института им. Красной Армии. Кандидатскую диссертацию защитил в 1995 г, докторскую – в 1999 г.

До 2007 г. – директор Научно-исследовательского центра курортологии и реабилитации Черноморского зонального управления специализированных санаториев Росздрава (г. Сочи), ныне – зам. директора этого Центра.

К. А. Георгиади-Авдиенко – один из активных разработчиков утвержденной Министерством здравоохранения РФ целевой программы «Дети России». Успешно сочетает научную деятельность с учебно-педагогической, являясь по совместительству преподавателем отделения последипломной подготовки врачей при Научно-исследовательском Центре курортологии и реабилитации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Под научным руководством К. А. Георгиади-Авдиенко успешно защитили диссертации 8 его учеников. С 2002 года является членом диссертационного совета К 208.013.01 при НИЦ курортологии и реабилитации по специальности 14.00.51. Опубликовал 78 научных работ в ведущих научных изданиях.

Поздравляем с юбилеем!

Яшин Алексей Афанасьевич – заместитель директора по науке ГУП ТО НИИ НМТ, действительный член АИН**.** Родился 6 мая 1948 г. в пос. Белокаменка Мурманской области. В 1971 г. окончил радиотехнический факультет Тульского политехнического института по специальности «Конструирование и производство радиоаппаратуры». Заочно учился в Ленинградском госуниверситете на математико-механическом факультете, окончил Литературный институт им. А.М. Горького Союза писателей СССР, отделение художественной прозы. В 1988 г. защитил в Московском авиационном институте (МАИ) им. Серго Орджоникидзе диссертацию кандидата технических наук. В 1993 г. – диссертацию доктора технических наук. В 2001 г. защитил в ТулГУ диссертацию доктора биологических наук на тему «Основы системного моделирования процессов в живом веществе и совершенствование крайневысокочастотной терапии».

В 1995 г. ему присвоено ученое звание старшего научного сотрудника по специальности «Управление в биологических и медицинских системах (включая применение вычислительной техники)». В 1996 г. присвоено ученое звание профессора по специальности «Медицинские приборы и системы». В 1998 г. присвоено ученое звание профессора по кафедре электронных вычислительных машин. В 2001 г. присвоено почетное звание «Почетный радист России», в 2002 г. «Заслуженный деятель науки РФ». В 1978 г. стал лауреатом премии Тульского комсомола в области науки и техники. В 1977 и 1978 гг. получил почетные дипломы НТО РЭС им. А.С. Попова. В 1998 г. награжден почетной медалью Российского научного общества пульмонологов. В 2005 г. награжден почетной медалью «За успехи в развитии Современной гуманитарной академии» (Москва). После окончания ТПИ с 1971 по 1992 гг. работал по тематике спецтехники в должностях от инженера-конструктора до начальника патентной службы – последовательно в Специальном КБ Тульского завода точного машиностроения, Центральном КБ аппаратостроения (г. Тула), конструкторском бюро приборостроения НПО «Точность» (г. Тула). С 1992 по 2000 гг. – ведущий конструктор Компьютерного центра здравоохранения Тульской области. С 1994 г. по настоящее время профессор кафедры «Электронные вычислительные машины» ТулГУ. С 1998 г. по настоящее время профессор, зам. зав. кафедрой «Медико-биологические дисциплины» ТулГУ (мед факультет).

С 1994 г. по настоящее время первый заместитель (зам. по науке) директора ГУП НИИ новых медицинских технологий (г. Тула).

С 1996 по 2000 гг. председатель кандидатского диссертационного совета по специальности «Медицинские приборы и системы» в ТулГУ. С 1988 по 2000 гг. председатель докторского диссертационного совета по специальности «Управление в биологических и медицинских системах» при ТулГУ. В настоящее время является членом трех докторских и одного кандидатского диссертационных советов ТулГУ по специальностям: «Системный анализ, управление и обработка информации (в медицине и в биологии)», «Приборы, системы и изделия медицинского назначения (технические науки)», «Экология (технические науки)», «Биофизика (биологические науки)». Заместитель главного редактора всероссийских научных журналов: «Вестник новых медицинских технологий» (г. Тула) и «Электродинамика и техника СВЧ, КВЧ и оптических частот» (г. Москва). Член редколлегии журналов: «Миллиметровые волны в биологии и медицине» (Москва), «Физика волновых процессов и радиотехнические системы» (Самара). Почетный член сектора «Качественная структура в пространстве» секции ракетно-космической техники Федерации космонавтики РФ (СССР), с 1987 г. – Вице-президент Научного международного центра «Электродинамика СВЧ и КВЧ и биоинформатика» (Москва). Действительный член (академик) Академии медико-технических наук, Международной академии информатизации, Академии инженерных наук им. А.М. Прохорова, Петровской академии наук и искусств, Международной академии экологии и безопасности жизнедеятельности, Академии военных наук, Международной академии наук. Награжден дипломом Золотого фонда циклической науки России и стран СНГ, дипломом Почетного члена Международного биографического центра (Англия, Кембридж).

Научная специализация: фундаментальные биофизические и медико-биологические исследования: а) основная область: Биофизика полей и излучений и информационные процессы в живом веществе; взаимодействие физических полей с живым веществом (теория и эксперимент); б) другие области: Биология сложных систем в контексте биоинформационного обмена; исследование терапевтического и диагностического использования высокочастотных электромагнитных полей низкой (нетепловой) интенсивности и низкочастотных магнитных полей, поверхностно-аустических волн; исследование и разработка аппаратуры полевого (электромагнитного) воздействия на биообъекты с лечебной целью; в) интересы по текущим исследованиям: Анализ результатов облучения биообъетов электромагнитным излучением крайневысокой частоты (30 330 ГГц) с учетом параметров модуляции: морфологический, гистологический, биохимический, генетический анализ. Исследование информационной природы вирусов; создание концепции на базе гипотезы Веселовского-Яшина; информационные аспекты антигенной активации. Исследование и разработка аппаратуры полевой терапии в виде биотехнических, биоуправляемых систем и их экспериментальная и клиническая апробация. Работая в ГУП НИИ НМТ с начала его создания, А.А. Яшин внес и вносит существенный вклад, являясь зам. директора по науке. В период бюджетного финансирования Института при его непосредственном участии и руководстве были созданы и функционировали медико-технические лаборатории. В настоящее время он руководит лабораторией биофизики полей и излучений и биоинформатики, является одновременно (с середины 90-х гг.) и научным руководителем одноименной Тульской научной школой. Под его руководством проводятся фундаментальные медико-биологические исследования, разработка высокоэффективной аппаратуры КВЧ-терапии и магнитотерании. По его инициативе были заключены и сейчас заключаются договора на заказные НИР и НИОКР, включая международные, выигрываются гранты на проведение научных исследований.

Им поставлены и читаются курсы: «Взаимодействие физических полей с биообъектами», «Физические и физико-химические основы нарушения жизнедеятельности». Для студентов мед. факультета читает курсы «Биомедицинская этика» и «История медицина». На факультете кибернетики ТулГУ ведет курсы: «Интерфейсы периферийных устройств» и «Периферийные устройства ЭВМ». В Современной гуманитарной академии (Москва) им поставлен курс «Информационная виртуальная реальность». Автор 730 опубликованных научных работ, в том числе 40 монографий, учебных пособий и других отдельных работ, изданных в Москве, Киеве, Туле, Харькове, 30 изобретений, защищенных а.с. СССР и патентами РФ. Среди его учеников 7 докторов и 15 кандидатов технических, биологических и медицинских наук. Наряду с научной, организационной и педагогической деятельностью Яшин А.А. является профессиональным писателем-прозаиком и литературоведом, членом Союза писателей России (СССР) с 1988 г., автор 10 книг художественной прозы, автор литературоведческого исследования «Художественная эвристика (роль чувственного познания в творчестве)». Главный редактор межрегионального литературно-художественного и публицистического журнала «Приокские зори», лауреат литературной премии им. Л.Н. Толстого за 2005 год, лауреат Литературного агентства и альманаха «Московский Парнас», член редколлегии газет «Тульский литератор» и «Тульская правда». Составитель, член редсоветов различных литературных сборников и книг. Автор многочисленных (свыше 100) литературных публикаций в периодике (журналы, сборники, газеты) Тулы, Москвы и других городов. В 2005 году за патриотическую направленность творчества был награжден медалями ЦК КПРФ: «100 лет со дня рождения М.А. Шолохова» и «100 лет со дня рождения Мусы Джалиля». Награжден почетными грамотами (2005 год) Тульской области и Конгресса интеллигенции Тульской области. Биографии Яшина А.А. опубликованы в «Кембриджском биографическом словаре» (Англия), «Директории (словаре) выдающихся деятелей Американского биографического института» (США). «Тульском биографическом словаре», «На пороге XXI века» (Москва), «Энциклопедии Тульского госуниверситета», энциклопедии «Лучшие люди России» (Москва), «Кто есть кто в медицине и здравоохранении» (США), «Биографическом справочнике Тульской писательской организации СП России», энциклопедии «Кто есть кто в Русской секции международной академии наук».