

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Том XVI, № 2, 2009

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,
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:

О. Н. Борисова (Тула); Ю. Л. Веневцева (Тула);
А. З. Гусейнов (Тула); М. В. Грязев (Тула);
В. М. Еськов (Сургут); С. С. Киреев (Тула);
В. Г. Сапожников (Тула); В. И. Стародубов (Москва);
Т. И. Субботина (Тула);
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);
К. А. Георгиади-Авдиенко (Сочи);
Т. В. Зарубина (Москва); Б. Л. Винокуров (Сочи);
В. А. Виссарионов (Москва);
А. П. Власов (Саранск); Г. П. Гладышев (Москва);
С. Н. Гонтарев (Белгород);
В. И. Дедов (Дубна); И. Н. Денисов (Москва);
В. Н. Кидалов (Санкт-Петербург);
К. М. Козырев (Владикавказ);
С. И. Колесников (Москва); 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 (Пушино); Е. П. Попечителей (Санкт-Петербург);
В. Я. Распопов (Тула);
А. А. Резаев (Астрахань); О. Н. Русак (Санкт-Петербург);
В. Л. Сигал (Киев); В. А. Тутельян (Москва);
А. А. Тюняев (Москва);
М. Е. Халецкий (Украина); Н. К. Чемерис (Пушино);
А. Г. Чучалин (Москва);
В. В. Шкарин (Нижний Новгород); Carol Whittaker (США);
Philip C. Naska (США);
Edward Fitzgerald (США)

Совет старейшин:

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

Зав. редакцией: В. В. Божанская

Редактор: В. В. Божанская

Перевод: Л. И. Чусова

Компьютерная верстка: В. В. Божанская

Изготовление оригинал-макета обложки:
В. В. Божанская

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300900, Тула, проспект
Ленина, 92; 300026, Тула, а/я 1842
ТулГУ, мединститут
Тел./ Факс: (4872) 33-22-09; тел. (4872) 33-10-16
Электронная почта: vnmt@yandex.ru
Сайт: www.medsu.tula.ru

Отпечатано в издательстве ТулГУ
300600, г. Тула, пр. Ленина, 95
Подписано в печать
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 50,0 Усл. печ. л. 29,1
Тираж 1000 Заказ

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.	Стр.	
Раздел I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА			
А.Б. Белевитин, В.Н. Кидалов, Б.Л. Макеев, А.А.Несмеянов, А.Э. Никитин, П.Б. Панов, А.А.Хадарцев, В.Н. Цыган, А.В. Четчин. Самоорганизация крови и ее препаратов	7	В.Г.Сапожников, О.В.Семенова, В.Г.Мозалев. Эхографические критерии толщины стенки желчного пузыря при заболеваниях желчевыводящей системы у детей	52
Т.В. Кирилина, Г.В. Красников, Г.М. Пискунова, А.В. Танканат, Н.К. Чемерис. Синхронизация колебаний кровотока как индикатор баланса центральных и локальных механизмов регуляции в системе микроциркуляции кожи человека	13	Е.Н. Дьяконова. Особенности микроциркуляции крови у мальчиков в возрасте от 9 до 12 лет в зависимости от интенсивности и продолжительности занятий спортом	54
И.И. Долгушин, Ю.С.Андреева, А.И. Рыжкова. Нейтрофильные внеклеточные ловушки	14	С.В. Ваулин, М.В. Алексеева. Дифференцированный подход к диагностике и терапии суицидального поведения	57
Е.А. Мезенцева, Ю.С. Андреева, И.И.Долгушин, А.Ю. Савочкина, К.В. Никушкина, О.С. Абрамовских, Е.В. Плеханова, М.А. Свиридов, С.И. Марачев, А.И. Рыжкова. Влияние непатогенных и условно-патогенных представителей нормофлоры слизистых оболочек на секрецию нейтрофилами антимикробных продуктов и цитокинов	16	С.И. Емельянов, В.А. Вередченко, А.Е. Митичкин. Использование возможностей современной лучевой диагностики для выявления и оценки распространенности опухолевых тромбов в системе нижней полой вены	60
К.В. Алексеев, Р.Н. Аляутдин, Е.В. Блынская, Б.Т. Квинх. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ.	17	С.М. Ивлев. Санаторная коррекция характеристик психоэмоционального статуса у больных с диагнозом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (в виде нейроциркуляторной астении) или невралгии	61
В.А. Сашков, Н.Б. Сельверова, Т.И. Джандарова. Нейроактивные стероиды мозга и ранние формы поведения у крыс	20	Н.Т. Калаев, О.Т. Бекузарова. Эндоскопическая диагностика постинтубационных изменений гортани и трахеи	63
С.А. Зайцев, Ю.В. Пахомова, К.К. Дмитриева, К.А. Астафьева, В.С. Сазонов. Системные изменения параметров обмена липидов в плазме и крови крыс при экспериментальном моделировании общей управляемой гипертермии	23	Н.Т. Калаев. Структура анестезиологических пособий в ЛОР-хирургии	63
В.А. Сашков, Н.Б. Сельверова, Т.И. Джандарова, Е.А. Гырдымова. Особенности уровня половых стероидов в мозге и плазме крови у самцов и самок старых крыс в процессе формирования и угасания условного рефлекса	26	Е.Н. Касторных, Е.Н. Матчин, Р.В. Матюшкин, В.А. Огольцова. Перелом полового члена. (патогенез, клиника, лечение)	64
И.Г. Сметанкин. Некоторые показатели состава внутриглазной жидкости кроликов после проведения факоэмульсификации коаксиальным и бимануальным методами	30	А.М. Кондратьева, Л.П. Ефимова. Интегральные гематологические показатели у больных с травматическими повреждениями костей бедра и голени с неблагоприятным преморбидным фоном	65
Ф.Р. Асфандияров, А.В. Стабредов. Сравнительная оценка роста почки и почечной артерии на этапах пренатального онтогенеза человека	31	С.В. Зубенин, Е.Н. Валька. Критерии прогнозирования риска инфекционно-воспалительных осложнений после одномоментной или двухмоментной аденомэктомии у больных с аденомой предстательной железы	67
В.Р. Гатин, Ю.В. Пахомова, А.В. Ефремов. К вопросу изучения концентраций биометаллов в плазме, лимфе и лимфатических узлах крыс в динамике стрессорного повреждения миокарда и на фоне применения селективного энтеродонорсорбента	32	Н.В. Полудова, Н.П. Чеснокова, Н.В. Островский. Активация свободно-радикального окисления – эфферентное звено реализации цитопатогенных эффектов ожоговой травмы	68
А.П. Власов, Э.И. Начкина, Н.Ю. Лешанкина, В.П. Власова, Е.М. Рычикина. Влияние этанола на некоторые показатели функциональной активности и липидного обмена тромбоцитов при эндотоксикозе	34	И.А. Арсенова, А.О. Изюмов, Е.В. Носкова. Влияние дефектов нижней челюсти на характер изменений структурных элементов височно-нижнечелюстного сустава	71
Н.Ю. Лешанкина, А.П. Власов, Э.И. Начкина, А.Г. Захаркин, К.Ю. Ермин, П.А. Власов, Е. Н. Мычко. Изменение параметров системы гемостаза при эндотоксикозе под влиянием некоторых антиоксидантов	36	Н.С. Зотова, В.М. Делягин. Нарушения мозгового кровообращения у детей	73
Н.Л. Лагунова. Биосенсорное определение особенностей микробного окисления алканов нормального строения с длиной цепи C6-C16	37	Л.В. Ледайкина, А.П. Власов, А.В. Герасименко, Е.П.Тюрина. Клинико-диагностические и патоморфологические критерии гипоксических повреждений головного мозга у недоношенных	75
Г.С. Козупица, В.М. Еськов, И.А. Васельцова, О.Н. Биленькая. Системный анализ влияния кинезотерапии на фосфорно-кальциевый обмен и состояние минеральной плотности костной ткани у людей с остеохондрозом позвоночника	39	О.М. Воробьева, И.М. Коломиец. Анализ распространенности и прогнозирования инфаркта миокарда, гипертонической болезни в г. Курске	76
Раздел II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ		Н.П. Козел, В.А. Мальчевский. К вопросу о расширении показаний для артроскопии у больных с посттравматическим гонартрозом I-II ст.	77
В.Ф. Ушаков, Т.В. Зуевская, В.В. Ушаков, В.А. Славнов. Технология иммунореабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких на Севере	42	Е.В. Петрова, Н.С. Дмитриев, А.Е.Е. Мясоделова, С.Е. Мясоделова. Изменение жесткости сосудистой стенки и особенности нейровегетативной регуляции при ревматоидном артрите	78
Лобанов А.А. Чернова С.Н. Андронов С.В., Р.А. Кочкин. Воздействие металлического серебра на фагоцитарную активность нейтрофилов у больных хронической обструктивной болезнью легких	43	О.С. Галицкая, Н.П. Грибова. Клинико-этиологические особенности нейропатии лицевого нерва у детей	80
2094 Э.М. Деишениди. Радикальная коррекция тетрады Фалло с отхождением левой легочной артерии от восходящей аорты с использованием кондуита (ТФ с hemitruncus arteriosus)	43	Л.Д.Панова. Применение хемилюминесцентных методов исследования в неонатологии	81
Н.М. Агарков, С.Н. Гонтарев, Л.Е. Горянинова, Е.В. Зякун, А.А. Колесниченко, П.Г. Мамонов, Л.Б. Пашенко, Б.В. Трифионов. Лечение стоматологической патологии детей с учетом группы риска	45	В.М. Делягин, О.В. Никандрова, И.В. Сичинава. Вегетативная реактивность у подростков с синдромом раздраженного кишечника	85
Т.С. Чижикова, Д.С. Дмитриенко, Е.А. Огонян, Н.М. Корнеева, М.Р. Зинурова. Уровень оказания стоматологической помощи организованным группам населения крупного промышленного города	47	А.А. Степченко. Психофизиологические факторы у больных язвенной болезнью	87
В.Н.Калашников, С.Ю. Максуюков, М.К. Лукьянчиков. Лечение болевых стоматоневрологических синдромов при повторном протезировании зубов	48	А.В. Ефремов, Е.И. Верещагин, Е.Н. Самсонова, И.В. Бондаренко, О.В. Кольцов. Коэффициент поверхностного натяжения сыворотки крови как один из критериев тяжести диабетического кетоацидоза у детей	88
2183 А.К. Максимова, Е.Н. Самсонова, Т.В. Белоусова. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у новорожденных детей с внутриутробной генерализованной ДНК-вирусной инфекцией в зависимости от массы тела	49	Н.С.-М. Омаров, М.А. Рамазанова. Особенности менструальной функции и полового развития в обследованных группах	90
		О.В. Дикова Клиническое исследование эффективности эмексипина, введенного в состав базовой терапии атопического дерматита	91
		А.Н. Воробьев, Э.Ф. Степанова, В.Е. Погорелый, О.Н. Олейникова. Скрининговые исследования фармакологического действия смеси циннаризина с кислотой янтарной	94
		М.П. Володацкий, В.М. Володацкий. Характер нарушения прикуса у детей и подростков г. Ставрополя	95
		И.Ю. Камаева. Роль природных курортных факторов кубанского Причерноморья и Приазовья в оптимизации реологических и свертывающих свойств крови у пациентов с кровотоочивостью десен	96
		С.С.Киреев, В.А.Асланян, В.Н. Гургенидзе, А.А.Асланян, О.В.Антошина. Внеорганный детоксикация у больных с абдоминальной инфекцией	98

	Стр.		Стр.
Ю.Л. Вевецева, Г.О. Самсонова, С.В. Антоненко. Системные психофизиологические особенности студентов первого курса	99	А.В. Хардинов. Возможности радиотермометрии в дифференциальной диагностике тазового болевого синдрома и вариантов хронических сальпингоофоритов	150
К.А. Хадарцева, В.М. Морозов, Ю.В. Карасёва, А.А. Хадарцев. Системный анализ причин поздних гестозов и возможностей их предупреждения	101	А.В. Барсуков, А.А. Горячева, Э.В. Дроздов, Е.В. Иванишкина, А.М. Каримова. Влияние микроволновой резонансной терапии в режиме «качающихся» частот на состояние вегетативного статуса и клинко-эндоскопические показатели у больных язвенной болезнью	152
В.Г. Волков, Т.В. Захарова. Цервициты, ассоциированные с урогенитальными микоплазмами у женщин репродуктивного возраста	103	С.Ю. Федоров, А.А. Хадарцев, В.А. Хадарцев. Тренировка дыхательной мускулатуры.	154
П.Г. Мартыненко, В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович. Эпидемиология преждевременных родов	104	И.В. Терехов, В.И. Петросян, М.С. Громов. Люминесцентное излучение водосодержащих сред и его использование для идентификации воспалительно-инфильтративных изменений в легких	156
Т.С. Фадеева. Анализ течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани	106	А. А. Вельш, М. Ш. Мухаматзанова, М. А. Захарова. Разработка алгоритма статистической обработки данных в медико-социологических исследованиях	159
А. М. Торчинов, С. Г. Чахилова, С. А. Параскевова. Озонотерапия в комплексном лечении невынашивания беременности	107	Раздел IV. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ	
В.Г. Волков, О.О. Ростовцева, О.С. Давыдов. Современные представления о патогенезе и лечении синдрома хронических тазовых болей у женщин с генитальным эндометриозом	108	В.Н. Боровков. Особенности организации травматологической помощи в многопрофильной больнице	160
А.В. Лопатин, Ю.В. Орлова, С.А. Ясонов. Преимущества черепно-лицевого подхода при хирургическом лечении объемных образований лицевого скелета у детей перед трансфациальными доступами	109	М.К. Андреев. Некоторые возможности региональной информационно-аналитической системы контроля состояния психического здоровья	161
Л.Г. Варфоломеева, А.В. Гасев, Н.Г. Васин. О прогнозировании угла ротации апикального позвонка в условиях наличия сколиотической деформации позвоночника	112	Е.В. Обухова, М.А. Шаповалова, И.З. Китишвили, А.В. Самсонов. Социологический портрет пациентов с термическими травмами	164
А.В. Гасев, Н.Г. Васин, Л.Г. Варфоломеева, А.И. Терещенко. Исследование коррекции угла деформации позвоночного столба при тяжелых формах сколиоза после операции с использованием двухфакторного непараметрического дисперсионного анализа	115	Ю.И. Цкипури, И.А. Кузьмин. Характеристика основных показателей оказания медицинской помощи военнослужащим в стационарах госпиталей воздушно-десантных войск	165
Д.С. Чиглашвили, Д.А. Молчанов. Комплексное лечение венозных трофических язв	116	А.Р. Квасов, О.Л. Максимов, Н.Н. Пронина. Взаимосвязь показателей здоровья и социальной фрустрированности медицинских работников	166
А.Д. Ахметжан, З.А. Богоутдинов, И.А. Болотова, С.О. Давыдов, Д.Д. Цырендоржиев. Про- и противовоспалительные цитокины и компоненты экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща у больных с разными стадиями посттравматического деформирующего артроза суставов нижней конечности	118	С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев, А.А. Конейкин, И.В. Карюхин. Способ оценки результатов оперативного лечения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки	169
А.В. Климаш, Е.Н. Кондаков, А.К. Бахтияров, О.А. Клищенко. Новая технология исчисления прогноза исходов тяжелой черепно-мозговой травмы при супратенториальном сдавлении головного мозга	119	Т.Е. Подсвинова, С.С. Белоносов, С.Л. Швырев, Т.В. Зарубина. Социологический опрос как альтернативный метод оценки здоровья населения	171
Л.И. Ильенко, Л.А. Бахмутова, Е.Н. Гужвина. Современный подход к программам реабилитации новорожденных с задержкой внутриутробного развития	126	А.А. Кузнецов. Метод оценки динамики изменения упорядоченности ритма сердца	173
Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, В.В. Чемоданов. Отдельные механизмы развития гемостазиологических нарушений у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом	122	Раздел V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ	
А.А. Печеров, Ю.В. Кучин, И.У. Лечнев. Использование металлических протекторов в лечении эвентраций	129	А.А. Хадарцев. Возможности регуляции содержания глюкозы. Лечение сахарного диабета 2-го типа. Инкретины в патофизиологии. Ситаглиптины и росиглитазоны в лечении (лекция)	175
А.А. Абрамов, Э. А. Кчибеков, А.Г. Сердюков. Комплексный подход в диагностике скрытых форм острого холецистита	131	Д. В. Иванов. Ишемическая болезнь сердца и клеточные технологии	177
В.М. Иванов, В.А. Журнаджянц, О.В. Иванова. Профилактика инфекционных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта	132	Д. В. Иванов. Качество жизни при кардиомиопатиях после воздействия стволовых клеток	178
Н.Б. Киняшева, А.В. Зотова, М.Н. Валиахметов. Основные причины и варианты течения расслоения аорты у пациентов разного возраста (клиническое наблюдение)	134	Д.В. Иванов, А.А. Хадарцев. Влияние клеточных технологий на физическое и психическое здоровье высококвалифицированных спортсменов	179
О.Г. Павлов. Системное исследование медико-социальной детерминации гестоза	135	Раздел VI. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ	
К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, Е.А. Литвин. Применение метода корреляции in vitro – in vivo при разработке и оптимизации лекарственных форм	137	В.Ф. Сыч, О.С. Воронова, Ю.Н. Кондратенко, А.Ф. Санжапова. Консистенция пищи как фактор постнатального морфогенеза мускулатуры желудка	180
С.А. Антипов, Г.Ц. Дамбаев, А.Е. Ермаков, О.В. Кокорев, Л.И. Сваровская, М.А. Уймин, Т.А. Федущак, И.А. Хлусов. Наноразмерные пироуглеродные порошки железа как биоферромагнетики	139	Н. П. Козел, В. А. Мальчевский, Ю. Г. Суховой, И. Г. Унгер. Физиологические значения некоторых иммунологических показателей в синовиальной жидкости коленных суставов	183
К.В. Алексеев, Р.Н. Аляутдин, Е.В. Блынская, Б.Т. Квинх. Основные направления в технологии получения наночастиц лекарственных веществ	142	Ю.И. Цкипури, И.А. Кузьмин. Оказание гастроэнтерологической помощи военнослужащим воздушно-десантных войск	184
А.А. Молчанов, М.Н. Ивашев. Исследование фармакологической активности алка-зельтцер и аква-зельтцер при алкогольной интоксикации	145	И.М. Привалов, Э.Ф. Степанова. Изучение гепатопротекторной активности регуляторного белка печени in vitro с использованием первичной культуры гепатоцитов	184
А.В. Прасолов, Л.А. Князева, Л.И. Князева, Л.А. Жукова. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в зависимости от терапии	146	О.В. Евстигнеева, М.В. Балькин. Возрастные особенности физического развития и функционального состояния кардиореспираторной системы детей с легкой степенью тяжести ДЦП	185
Раздел III. РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ		Ж.В. Юхименко. Особенности течения заболеваний верхних отделов пищеварительной системы у детей разных типов психосоматической конституции	188
В.А. Королёв, В.Т. Потапов. Волоконно-оптические датчики для внутриполостного применения в медицине	148	Е.Н. Валька, А.А. Максина. Тактические аспекты диагностики и хирургического лечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой	190
		И.В. Полетаев. Сравнительная оценка клинического применения кардиоплегического раствора «Кустодиол» и постоянной кровяной кардиоплегии немодифицированной кровью при коррекции приобретенных пороков сердца	191

С.В. Белова, О.В. Ерёмкина, В.И. Милленко, А.В. Смолькина, В.Н. Сибгатуллин. Локальное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с сопутствующей патологией гепатобилиарной зоны	193
А.А. Демидова, К.С. Караханян, В.П. Омельченко, Е.С. Постникова. Прогнозирование клинической эффективности лечения у больных артериальной гипертензией с нарушением вегетативной регуляции органов-мишеней	195
Е.Т. Жиякова, Т.С. Киселева, О.О. Новиков, М.Ю. Новикова, Д.А. Фадеева, М.А. Халикова. Применение прогнозирующего метода анализа иерархий в форме Саати при выборе загустителя для глазных капель дексаметазона	196
С.Т. Гусейнова. Морфологические изменения в иммунных образованиях тонкой кишки при дегидратации и коррекции физраствором	199
И.В. Роменская. Возможности медикаментозной коррекции в лечении диабетической ретинопатии	200
В.А. Старавойтов, Л.Н. Рогова, А.В. Смирнов. Патогенетическое обоснование применения магнийсодержащей лекарственной композиции при лечении экспериментальной язвы желудка	202
Л.В. Вохминцева, Н.Н. Маянская, С.Д. Маянская, Л.Д. Хидирова. Изучение механизмов развития повреждения миокарда под влиянием экспериментальной гипо- и гиперинсулинемии у крыс	203
А.В. Шишова, Л.А. Жданова. Медицинская экспертиза педагогических инновационных программ	206
О.В. Войтекова, Л.П. Баркова, Н.К. Кладнишкая, А.А. Яйленко. Частота и характер поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей, страдающих бронхиальной астмой	208
И.З. Кетишвили, Л.Л. Парфенов, В.Д. Миньковский, Ю.Л. Гладченко. Уксусная кислота как этиологический фактор развития РДСВ	211
О.В. Арбузова, М.В. Балыкин, Д.В. Коптелов. Реакции кардиореспираторной системы и изменения физической работоспособности пловцов разного возраста при действии нормобарической гипоксии	212
Е.Д. Пупырева, М.В. Балыкин, Р.Ш. Макаева. Влияние нормобарической гипоксии на аэробную работоспособность спортсменов	214
С.А. Сагидова, М.В. Балыкин, Е.С. Морозова. Газовый состав крови и морфо-функциональные изменения в сердце при воздействии гипобарической гипоксии	215
Э.М. Шендер, А.Е. Колосов. Воздействие фетальных клеток на содержание продуктов перекисного окисления липидов при экспериментальном циррозе печени у крыс	217
Л.М. Обухова, М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Е.Б. Крюкова. Морфофизиологическое исследование плазмы крови при хроническом алкогольном отравлении	219
Р.А. Кешинян, А.А. Митюнин, О.Г. Янюшкина. Мультимедийная информационная система «Детская АВТОТРАВМА»	221
А.К. Маслов, А.А. Ющенко. Возможности прогнозирования эффективности терапии и риска возникновения рецидива лепры	223
М.К. Агзамов, В.П. Берснев, Н.Е. Иванова. Новое устройство и способ для удаления инсульт-гематом головного мозга	225
С.В. Жуков, Е.Г. Королюк. Патогенетическая модель формирования уровня здоровья подростков-вынужденных переселенцев, находящихся в условиях хронического социального стресса	226
Е.С. Постникова. Рено-кардио-церебральный континуум у больных хроническими заболеваниями почек и артериальной гипертензией, осложненной ишемическим инсультом. Рациональные пути фармакокоррекции	228
Д.Х. Баллаева. Неспецифические адаптационные реакции часто болеющих детей на этапе санаторно-курортной реабилитации	230
Д.В. Килейников, Е.Г. Королюк. Роль внесемейного микросоциального окружения в формировании хронического социального стресса у современных подростков	232
В.Ф. Пятин, Ю.Г. Бурькин, Т.Я. Корчина, О.Е. Филатова. Системный анализ параметров аттракторов вектора состояния системы химического состава питьевой воды Хмао-Югры	234
Ю.Г. Бурькин, Т.Я. Корчина, И.В. Сорокин. Системный анализ параметров квазиаттракторов вектора состояния элементарного гомеостаза студентов северного вуза	237
Е.А. Васькина, В.Б. Чурин. Двигательная активность проксимальных участков желудочно-кишечного тракта в дневное и ночное время у здоровых и больных язвенной болезнью в зависимости от фазы ее течения	239
С.А. Фомин. Усовершенствованный открытый оперативный малоинвазивный доступ при аппендэктомии	241
А.В. Шишова. Совершенствование профилактических осмотров школьников с использованием автоматизированного мониторинга здоровья учащихся	244

А.А. Марьяновский, Н.Е. Комлева, В.Ф. Спирин. Опыт реабилитации больных с дорсалгией, имеющих сопутствующие заболевания органов пищеварения	245
А.Т. Терешин, Н.Г. Истошин, И.Е. Журавлев. Комбинированное использование бальнео- и мануальной терапии эректильной дисфункции у больных пояснично-крестцовым остеохондрозом	247
В.Г. Александров, Р.В. Ленников, А.А. Яшин. Система исчисления понятий биоинформационного описания в рамках мировоззренческого социума	250
Все статьи публикуются в реферативном журнале «Мелицина» 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: М. Кантор «Утренний обход» 1986	
На 4-й странице обложки: Представляем членов научно-координационного совета	

CONTENTS

I. BIOLOGY OF COMPLICATED SYSTEMS. PHYSICO-BIOLOGICAL AND MATHEMATICAL SIMULATION OF ORGANS-AND-SYSTEMS FUNCTIONING	
A.B. Belevitin, V.N. Kidalov, B.L. Makeev, A.A. Nesmeyanov, A.E. Nikitin, P.B. Panov, A.A. Khadartsev, A.V. Chechyotkin, V.N. Tsygan. Samoorganization of the Blood and Its Preparations	7
T.V. Kirillina, G.M. Piskunova, N.K. Chemeris, G.v. Krasnikov, A.V. Tankanag. The Synchronization of Blood Flow Vibrations as an Indicator of Balance of Central and Local Mechanisms Regulation in Microcirculatory System of Human Skin	13
I.I. Dolgushin, Yu.S. Andreeva, A.I. Ryzhkova. The Neutrophil Extracellular Traps	14
E.A. Mezentsева, Yu.S. Andreeva, I.I. Dolgushin, A.Yu. Savochkina, K.V. Nikushkina, O.S. Abramovskiy, E.V. Plekhanova, M.A. Sviridov, S.I. Marachev, A.I. Ryzhkova. The Effects of Non-Pathogenic and Conditional-Pathogenic Agents of Mucous Membranes Normoflora on Secretion of Antimicrobial Products and Cytokines by Neutrophils	16
K.V. Alekseev, R.N. Alyautdin, E.V. Blynskaya, B.T. Kvinkh. The Nano-Dimensional Systems of Transportation of Medicinal Preparations	17
V.A. Sashkov, N.B. Selverova, T.I. Dzhandarova. The Neuroactive Steroids of the Brain and Early Form of the Behavior in Rats	20
S.A. Zaytsev, Y.V. Pakhomova, K.K. Dmitrieva, K.A. Astaf'yeva, V.S. Sazonov. The Systemic Changes of Parameters of Lipid Metabolism in Rats' Blood and Plasma during Experimental Stimulation of General Controlled Hyperthermia	23
V.A. Sashkov, N.B. Selverova, T.I. Dzhandarova, E.A. Gyrdymova. Features of a Level of Sexual Steroids in Brain and Blood Plasma in Males and Females of Old Rats during Formation and Decrease of Conditional Reflex	26
I.G. Smetankin. Some Induces of Intraocular Liquor Components after Phacoemulcification Performed by Bimanual and Coaxial Methods in Rabbit Eyes	30
F.R. Asfandiyarov, A.V. Stabredov. Comparative Rating of Growth of Kidney and Kidney Arteries on the Stages of Human Prenatal Ontogenesis	31
V.R. Gatin, Y.V. Pakhomova, A.V. Efremov. Biometal Concentration in Plasm, Lymph and Lymph Nodes in Rats in Dynamics of Stress Myocardial Injury and during Enterodonor sorbermt Use	32
A.P. Vlasov, E.I. Nachkina, N.Yu. Leschankina, V.P. Vlasova, E.M. Rychikhina. The Influence of Etoxidol upon the Indices of Functional Activity and Lipid Thrombocyte Exchange at Endotoxiosis	34
N.YU. Leschankina, A.P. Vlasov, E.I. Nachkina, A.G. Zakharkin, K.YU. Ermin, P.A. Vlasov, E. N. Mykots. The Change of Parameters of Hemostasis System at Endotoxiosis under Influence of Some Antioxidants	36
N.L. Lagunova. The Biosensor Determination of the Characteristics of Microbial Oxidation of N-Alkane with C6-C16 Chain Length	37
G.S. Kozupitsa, Es'kov V.M., I.A. Vaselezova, O.N. Bilenkaya. System Analyses of Kinesitherapy Influence on Phosphor – Calcium Exchange and Stage by Mineral Density of Bony Tissue in People with Osteochondrosis	39
II. CLINIC AND THERAPEUTICAL METHODS. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSIS. MODERN MEDICAMENTAL FORMS	
V.F. Ushakov, T.V. Zuevskaya, V.V. Ushakov, V.A. Slavnov. Technology of Immunorehabilitation of Patients with Chronical Obstructive Disease of the Lungs in the North	42
A.A. Lobanov, S.N. Chernova, S.V. Andronov, R.A. Kotchkin. Influence of Metallic Silver on Phagocytic Activity of Neutrophils in Patients with COLD	43
E.M. Deigheidy. Radical Correction of Fallot's Tetrad with Deviation of Left Lung Arteria from Ascending Aorta by Means of Conduit (FT with hemitruncus arteriosus)	43

	Page		Page
N.M. Agarkov, S.N. Gontarev, L.E. Goryainova, E.V. Zyakun, A.A. Kolesnichenko, P.G. Mamontov, L.B. Paschenko, B.V. Trifonov. Treatment of Stomatological Pathology According to Risk Group in Children	45	I.Yu. Kamaeva. The Role of Natural Resort Factors in Kuban's Prichernomorie and Priazovie for an Optimization of Reologic and Coagulating Characteristics of Blood in Patients with Gums Bleeding	96
T.S. Chizhikova, D.S. Dmitrienko, E.A. Ogonyan, N.M. Korneeva, M.R. Zinurova. Level of Dental Aid to Organized Groups of Population in a Large Industrial City	47	S.S. Kireev, V.A. Aslanyan, V.N. Gurgenidze, A.A. Aslanyan, O.V. Antoshina. The Off-Orsgan's Detoxification in Patients with Abdominal Infection	98
V.N. Kalashnikov, S.Y. Maksyukov, M.K. Lukyanchikov. Treatment of Painful Stomatoneurologic Syndromes at a Repeated Dental Orthopedics Treatment	48	Yu.L. Venyovtseva, G.O. Samsonova, S.V. Antonenko. The System Psychophysiological Peculiarities of First Course Students	99
A.K. Maxutova, E.N. Samsonova, T.V. Belousova. Correlation of the Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Blood Serum in New-Born Infants with Intra-Uterine Generalized DNA Virus Infection Depending on Body Weight	49	K.A. Khadartseva, V.M. Morozov, Yu.V. Karasyova, A.A. Khadartsev. System Analysis of the Reasons of Late Gestosis and Possibilities of their Prophylaxis	101
V.G. Sapozhnikov, O.V. Semenova, V.G. Mozalev. Echographic Criteria of the Thickness of the Wall of Biliary Bubble at Diseases of Choleresis System in Children	52	V.G. Volkov, T.V. Zakharova. Cervicitis Associated with Urogenital Micoplasma in Women of Reproductive Age	103
E.N. Dyakonova. Blood Microcirculation Peculiarities in Accordance with Intensity and Duration of Sport Exercises in Boys of the Age from 9 to 12 Years Old.	54	P.G. Martynenko, V.G. Volkov, N.N. Granatovich. Epydemiology of Premature Birth	104
S.V. Vaulin, M.V. Alekseeva. Differential Approach to Diagnosis and Therapy of Suicidal Behavior	57	T.S. Fadeeva. Analysis of the Current of Pregnancy and Delivery in Women with Undifferentiated Dysplasia of Connective Tissue	106
S.I. Emeliyanov, V.A. Veredchenko, A.E. Mitichkin. Use of the Possibilities of the Modern Radiodiagnostics for Revealing and Estimations of Prevalence of Tumor Blood Thrombus in the System of Inferior Vena Cava	60	A. M. Torchinov, S.G. Tsakhilova, S. A. Paraskevova. Ozonotherapy at Complex Treatment of Child- Non-Bearing	107
S.M. Ivlev. The Sanatorium Correction of the Parameters of Psychoemotional Status in Patients with Somatoforming Dysfunctions of Vegetative Nervous System (in the Form of Neurocirculatory Asthenia) or Neurosthenia	61	V.G. Volkov, O.O. Rostovtseva, O.S. Davydov. The Modern Concept about Pathogenesis and Treatment of the Syndrome of the Chronic Pelvic Pains in Women with Genital Endometriosis	108
N.T. Kalaev, O.T. Bekuzarova. Endoscopic Diagnostics of Postintubation Changes of Larynx and Trachea	63	A.V. Lopatin, YU.V. Orlova, S.A. Yasonov. The Advantage of Cranium-Facial Approach over Surgical Treatment of the Volumetric Forming of the Face Skeleton in Children before Trans-Facial Accesses	109
N.T. Kalaev. The Structure of Anaesthetic in LOR-Surgery	63	L.G. Varfolomeeva. About Prognosis of Rotation Angle of Apical Vertebra under Conditions of Scoliotic Deformation of Spinal Column	112
E.N. Kastornykh, E.N. Matchin, R.V. Matyushkin, V.A. Ogol'tsova. The Fracture of Penis. (Pathogenesis, Clinic, Treatment)	64	A.V. Gaev, N.G. Vasin, L.G. Varfolomeeva, A.I. Tereschenko. The Study of Correction of Deformaton Angle of Vertebral Column at Acute Forms of Scoliosis after the Operasion with the Use of Bifactors Non-Parametric Dispersion Analysis	115
A.M. Kondrat'eva, L.P. Efimova. The Integral Hematologic Factors in Patients with Traumatic Injuries of the Bones of Hip and Skin with Adverse Premorbid Background	65	D.S. Chiglashvili, D.A. Molchanov. Complex Treatment of Venous Trophic Ulcers	116
S.V. Zubenin, E.N. Valyka. The Criteria of the Forecasting of the Risk of Infectious-Inflammatory Complications after at-Once- or Two-Moment's Adenomectomy in Patients with Adenoma of the Prostate	67	A.D. Akhmetzhan, Z.A. Bogoutdinov, I.A. Bolotova, S.O. Davydov, D.D. Tsyrendorzhiev. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines and Components of Extracellular Matrix of the Articular Cartilage in Sinovial Fluid in Patients with Different Stages of the Posttraumatic Deforming Arthrosis of Joints of the Inferior Extremity	118
N.V. Polutova, N.P. Chesnokova, N.V. Ostrovskiy. The Activation of Free-Radical Oxidation as the Efferent Link of Realization of Cytopathogenic Effects of Burn Trauma	68	A.V. Klimash, E.N. Kondakov, A.K. Bakhtiyarov, O.A. Klitsenko. The New Technology of the Calculus of the Prognosis of the Outcomes of Severe Head Injury with Supratentorial Cerebral Compression	119
I.A. Arsenova, A.O. Izyumov, E.V. Noskova. The Influence of Mandibular Defects on the Character of Internal Derangements of the Temporo-Mandibular Joint	71	G.N. Kuz'menko, S.B. Nazarov, V.V. Chemodanov. Separate Mechanisms of Development Hemostasiologic Disorders in Newborns with a Respiratory Distress Syndrome	122
N.S. Zotova, V.M. Delyagin. Stroke in Children	73	A.A. Pecherov, YU.V. Kuchin, I.U. Lechiev, I.Z. Kitiashvily. The Use of Metallic Protectors in Treatment of Eventration	129
L.V. Ledyaykina, A.P. Vlasov, A.V. Gerasimenko, E.P. Tyurina. Clinico-Diagnostic and Pathomorphological Criteria of Hypoxic Injuries of the Cerebrum in Prematurely Born	75	A.A. Abramov, E.A. Khibekov, A.G. Serdyukov. The Comprehensive Approach in Diagnostics of Latent Forms of Acute Cholecystitis	131
O.M. Vorob'yova, I.M. Kolomiets. Analysis of Distribution and Prognosis of Myocardial Infarction and Hypertonic Diseases in Kursk City	76	V.M. Ivanov, V.A. Zurnadzhlyants, O.V. Ivanova. Prophylaxis of the Infectious Complications in Patients with Cancer of Mucous Cover of Mouth Cavity	132
N.P. Kozel, V.A. Maltchevskiy. To the Question on Expansions of Indications for Arthroscopy in Patients with Posttraumatic Gonarthrosis OF I-II Stages	77	N.B. Kinyasheva, A.V. Zotova, M.N. Valiakhetov. The Main Reasons and Variants of the Exfoliation of the Aorta in Different Age Patients (Clinical Observation)	134
E.V. Petrova, N.S. Dmitrieva, E.E. Myasoedova, S.E. Myasoedova. The Changes of Vascular Elasticity and the Particular Features of Neurovegetative Regulation at Rheumatoid Arthritis	78	O.G. Pavlov. The System Analysis of Medico-Social Determination of Gestosis	135
O.S. Galitskaya, N.P. Gribova. Clinical Aspects and Etiologies of Facial Paralysis in Children	80	K.V. Alekseev, E.V. Blynskaya, E.A. Litvin. The Use of a Correlation Method in Vitro in Vivo in Development and Optimization of Medical Forms	137
L.D. Panova. The Application of Chemiluminescent Methods in Neonatology	81	S. A. Antipov, G.Ts. Dambaev, A.E. Ermakov, O.V. Kokarev, L.I. Svarovskaya, M.A. Uymin, T.A. Feduschak, I.A. Khlusov. Nanosized Pirocarbon Iron Powders as Bioferromagnetics	139
V.M. Delyagin, O.V. Nikandrova, I.V. Sichinava. Vegetative Reactivity in Teenagers with Syndrome of the Irritated Bowels	85	K.V. Alekseev, R.N. Alyautdin, E.V. Blynskaya, B.T. Kvinkh. The Basic Directions in Technology of Reception of Nanocarriers of Medicinal Substances	142
A.A. Stepchenko. Psychophysiological Factors in the Patients with Peptic Ulcer	87	A.A. Molchanov, M.N. Ivashev. Estimation of Pharmacological Activity of Alka-Zeltcer and Aqua-Zelcer in Alcohol Intoxication	145
A.V. Efremov, E.I. Vereschagin, E.N. Samsonova, O.V. Kol'tsov, I.V. Bondarenko. The Coefficient of the Surface Tension of the Blood Serum as One of the Criteria of Diabetic Ketoacidosis Status in Children	88	A.V. Prasolov, L.A. Knyazeva, L.I. Knyazeva, L.A. Zhukova. The Changings of Cytokin's Status Indicators in Patients with Ischemic Heart Disease: Stable Angina II-III Functional Class Depending on Therapy	146
M.A. Ramazanova, N.S.-M. Omarov. The Distinctive Features of Menstrual Function and Sexual Development in Observed Groups	90	III. DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC-DIAGNOSTIC INSTRUMENTATION, CONTROL SYSTEMS IN MEDICINE AND BIOLOGY. SOFTWARE SUPPORT OF MODERN MEDICAL TECHNOLOGIES	
O.V. Dikova. The Clinic Study of Effectiveness of Emoxipine Introduced in Base Therapy of Atopic Dermatitis	91	V.A. Korolyov, V.T. Potapov. Fiber-Optic Sensors for Endocavitary Application in Medicine	148
A.N. Vorob'yov, E.F. Stepanova, V.E. Pogorelyy, O.N. Oleynikova. Skining Studies of the Pharmacological Action of Mixture of Cinnarizin with Succinic Acid	94	A.V. Khardikov. The Possibilities of Radiothermometry in Differential Diagnostics of Pelvic Painful Syndrome and Variants of Chronic Salpingoophoritis	150
M.P. Vodolatskiy, V.M. Vodolatskiy. Character of the Breach of the Bite in Children and Teenagers in Stavropol	95		

	Page		Page
A. Barsukov, A. Goryacheva, E. Drozdov, E. Ivanishkina, A. Karimova. Influence of Microwave Resonance Therapy on Autonomic State and Clinico-Endoscopy Parameters in Patients with Stomach and Duodenal Ulcer Disease	152	S.T. Guseinova. The Morphological Changes in Immune Formations of Small Intestine at Dehydration and Correction with Physiological Solution	199
S.YU. Fyodorov, A.A. Khadartsev, V.A. Khadartsev. Training of the Respiratory Musculature	154	I.V. Romenskaya. Possibility of Medicamental Adjustment in Treatment of Diabetic Retinopathy	200
I.V. Terekhov, V.I. Petrosyan, M.S. Gromov. Stimulated Luminescence of Aqueous Nanocluster Structures and Its Application in Diagnostics of Inflammatory Infiltration Changes in Lungs	156	V.A. Staravoytov, L.N. Rogova, A.V. Smirnov. Pathogenetic Substantiation of Application of Magnesium Drug Composition in Treatment of Experimental Stomach Ulcer	202
V.A. Vel'sh, M.S. Mukhamatjanova, M.A. Zakharova. Development of an Algorithm for Statistical Data Manipulation in Medico-Sociological Study	159	L.V. Vokhmintseva, N.N. Mayanskaya, S.D. Mayanskaya, L.D. Khidirova. The Study of the Influence of the Experimental Hypo- and Hyperinsulinemia on the Pathogenesis of the Cardial Injury in Rats	203
IV. MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMICAL AND JURIDICAL PROBLEMS OF MEDICINE		A.V. Shishova, J.A. Zhdanova. Medical Examination of Pedagogical Innovative Programs	206
V.N. Borovkov. The Particularities of Organization of Traumatologic Assistance in a Multipurpose Hospital	160	O.V. Voytenkova, L.P. Barkovaya, N.K. Kladnitskaya, A.A. Yaylenko. The Frequency and Character of the Defect of Upper Sections of Gastrointestinal Tract in Children, Suffering from Bronchial Asthma	208
M.K. Andreev. Some Possibility of Regional Information-Analytical System of Mental Health Status	161	I.Z. Kitiashvily, L.L. Parfenov, V.D. Minkovetskiy, Yu.L. Gladchenko. Acetic acid as an Etiologic Factor of the Development of Respiratory Distress-Syndrome of Adult	211
E.V. Obukhova, M.A. Shapovalova, I.Z. Kitiashvily, A.V. Samsonov. Sociological Portrait of Patients with Thermal Trauma	164	O.B. Arbuzova, M.B. Balykin, D.V. Koptelov. Reactions of Cardiovascular System and Changes of Physical Capacity of Swimmers of Different Ages by Influence of Normobaric Hypoxia	212
Yu.I. Tskipury, I.A. Kuz'min. Feature of Main Indices of Medical Help Rendering to Military Men in Stationary Hospitals for the Air-Landing Forces	165	E.D. Pupyryova, M.V. Balykin, R. SH. Makaeva. Influence of Normobaric Hypoxia on Aerobic Working Capacity in Sportsmen	214
A.R. Kvasov, O.L. Maximov, N.N. Pronina. Interrelation of Parameters of Health and Social Frustration of Medical Workers	166	S.A. Sagidova, M.V. Balykin, E.S. Morozova. The Gas Composition of the Blood and Morphofunctional Difference in the Heart by Influence of Hypobaric Hypox	215
C.B. Tarasenko, O.V. Zaytsev, A.A. Kopeykin, I.V. Karyukhin. The Methods of Estimation of the Results of Operative Treatment of the Diseases of Stomach and Duodenum	169	E.M. Shender, A.E. Kolosov. Fetal Cells Influence on Activity of Lipid Peroxidation Products in the Experimental Liver Cirrhosis Treatment in Rats	217
T.E. Podsvirova, S.S. Belonosov, S.L. Shvirev, T.V. Zarubina. Sociological Interrogation as the Alternative Method of the of the Population Health Estimation	171	L.M. Obukhova, M.V. Vedunova, K.N. Kontorschikova, E.B. Kryukova. The Morphological Studies of Blood Plasma in the Case of Chronic Alcohol Poisoning	219
A.A. Kuznetsov. Method of an Estimation of a Heart Rhythm Orderliness Dynamics	173	R.A. Keshishyan, A.A. Mityushin, O.G. Yanyushkina. Multimedia information system «Child's AVTOTRAVMA»	221
V. DEBATABLE SECTION AND LETTERS TO THE EDITORIAL OFFICE. LECTURES. CRITICAL REVIEWS		A.K. Maslov, A.A. Yuschenko. Criterions of Predictability of Therapy Efficiency and Risk of Lepa Relapse	223
A.A. Khadartsev. The Possibilities of Regulation of Content of the glucose. The Treatment of the Diabetes Mellitus 2 type. Inkretiny in Patophysiology. Sitagliptiny and Rosiglitazones (Lecture)	175	M.K. Agzamov, V.P. Bersnev, N.E. Ivanov. New Device and Method for Removal of Nontraumatic Intracerebral Hematomas	225
D. V. Ivanov. Ischemic Heart -Disease and Cellular Technologies	177	S.V. Zhukov, E.G. Korolyuk. Pathogenetic Model of Forming of Health Level of Teenager-Compelled Migrant, being under Condition of the Chronic Social Stress	226
D. V. Ivanov. Quality of Life at Kardiomyopathy after Influence of Cager Cells	178	E.S. Postnikova. Reno-Kardio-Cerebral Continuum in Patients with chronic diseases of the Kidneys and Arterial Hypertension, Complicated Ischemic Insult. Rational Ways of Pharmacocorrection	228
D. V. Ivanov, A.A. Khadartsev. Influence of Cellular Technology on Physical and Psychic Health of Highly Qualified Sportsmen	179	D.H. Ballaeva. Nonspecific Adaptative Reactions of Frequently Ill Children on the Stage of Sanatorium-and-Spa Rehabilitation	230
VI. EDITOR'S PORTFOLIO		D.V. Kileynikov, E.G. Korolyuk. The Role of the Off-Family Microsocial Encirclement in Shaping of the Chronic Social Stress in the Modern Teenagers	232
V.F. Sych, O.S. Voronova, U.N. Kondratenko, A.F. Sanzgapova. Morphological Peculiarities of the Stomach Fundus under the Long-Term Influence of Dispersant Food	180	V.F. Pyatin, Y.G. Burykin, T.Y. Korchina, O.E. Filatova. System Analysis of Parameters Attractors of Vector of the Chemical Elements' Contents of Ugra Drinking Water	234
N. P. Kozel, V. A. Malchevskiy, U. G. Suhovey, I. G. Unger. Physiological Values of Some Immunological Parameters in Synovial Fluid of Knee Joints	183	Y.G. Burykin, T.Y. Korchina, I.V. Sorokun. System Analyses of Quasiattractors' Parameters of Element Homeostasis Status in Students of Higher School of the North	237
Yu.I. Tskipury, I.A. Kuz'min. Gastroenterologic Helping to Military Men of Airborne Forces	184	E.A. Vas'kina, V.B. Churin. The Motor Activity of Proximal Area of the Gastrointestinal Tract in Day and Night Time in Healthy and Patients with Stomach Ulcer Depending on Phase of Its Current	239
I.M. Privalov, E.F. Stepanova. The Study of Hepatoprotection Activity of Regulator of Liver Fiber in Vitro by Means of Primary Hepatocytes Culture	184	S.A. Fomin. Advanced Open Operative Few-Invasive Access at Appendectomy	241
O.V. Evstigneeva, M.V. Balykin. The Age Features of Physical Development and Functional State of Cardiovascular and Respiratory System in Children with Easy Severity Level of Cerebral Paralysis	185	A.V. Shishova. The Improvement of the Preventive Inspections of Schoolchildren with Use the the Automatized Monitoring of Pupils Health	244
Zh.V. Yukhimenko. The Particularities of the Current of Diseases of Upper Section of Digestive System in Children with Different Types of Psychosomatic Constitution	188	A.A. Mar'yanovskiy, N.E. Komleva, V.F. Spirin. The Experience of Rehabilitation in Patients with Dorsalgia Having the Concomitant Diseases of Digestive Organs	245
E.N. Valyka, A.A. Maksin. Tactics of Diagnostic and Treatment of Patients with Torakoabdominal Wound	190	A.T. Teryoshin, N.G. Istoshin, I.E. Zhuravlev. The Combined Using of Balneo- and Manual Therapy of Erection Dysfunction in Patients with Lumbosacral Osteochondrosis	247
I.V. Poletaev. The Comparative Estimation of the Clinical Application of the Crystalloid Cardioplegia Solution «Custodiol» and Constant Perfusion in the Coronary Arteries by Oxygen Blood with Cold Cardioplegia Potassium by a Syringe during the Surgical Correction of the Gained Vices of Hearts	191	V.G. Aleksandrov, R.V. Lennikov, A.A. Yashin. The System of the Calculus Notion of Bioinformation Descriptions in the Context of Weltanschauung's Socium	250
S.V. Belova, O.V. Eremina, V.I. Midlenko, V.N. Sybgatullin, A.V. Smolkina. Local Treatment of Ulcerous Diseases of Stomach and Duodenum Patients with Pathology of Hepatobiliary Zone	193		
A.A. Demidova, K.S. Karakhanyan, V.P. Omelchenko, E.S. Postnikova. Forecasting of Clinical Efficiency of Treatment in Patients Having Arterial Hypertension with Infringement of Vegetative Regulation of Organs-Targets	195		
E.T. Zhilyakova, T.S. Kiselyova, O.O. Novikov, M.Yu. Novikova, D.A. Fadeeva, M.A. Khalikova. Using of Prognosis Method of Analysis of Hierarchy in Form of Saati when Selecting Bodying Agent for Eye Drops «Dexametazon»	196		

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: M. Kantor «The Morning Round» 1986

On the 4th page of the cover: Become Acquainted with Members of Scientific Coordination Counsel

Раздел I.

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

УДК 616-003.215; 616.15

САМООРГАНИЗАЦИЯ КРОВИ И ЕЕ ПРЕПАРАТОВ

А.Б. БЕЛЕВИТИН, В.Н. КИДАЛОВ, Б.Л. МАКЕЕВ, А. А.НЕСМЕЯНОВ,
А.Э. НИКИТИН, П.Б. ПАНОВ, А.А.ХАДАРЦЕВ, В.Н. ЦЫГАН,
А.В. ЧЕЧЕТКИН*

Приводятся основные причины, механизмы и варианты самоорганизации крови ее препаратов, варианты формирования тизеографических структур в зависимости от воздействия внешних факторов и от состава кристаллизующихся биологических жидкостей (цельной крови, ее сыворотки, плазмы и других гемопрепаратов). Выделены факторы, необходимые для учета при проведении тизеографических тестов. Проведен анализ постоянных, мало меняющихся и неустойчивых динамических элементов тизеограмм.

Ключевые слова: кровь, тизеограмма, самоорганизация

Основу организма животного или человека составляет соединительная ткань со свойствами *биокристаллоида* (БК). Согласно гипотезе Е. Ермоленко и Е.А. Перепада [7], основу БК составляют неклоточные компоненты соединительной ткани, являющейся первоосновой организма на доклеточном уровне, где минеральный остов служит матрицей биологических процессов в жидкой среде. БК – это пространственно-ограниченный динамичный объект с упорядоченной или упорядочивающейся структурой, способной к самоорганизации, с учетом внутренних и внешних воздействующих сил. Важнейшим элементом БК на уровне жидких сред, тканей, клеток и субклеточных образований является вода с растворенными в ней веществами, молекулами, имеющими жидкокристаллическое строение. Поскольку в организме идут активные процессы водного обмена, постольку жидкокристаллические и кристаллические ультраструктуры крови, других *биологических жидкостей* (БЖ) и плазмы клеток обладают высокой подвижностью [13]. БК по своей структуре сравним с минеральным организмом, где растущий или разрушающийся кристалл (в зависимости от функциональной нагрузки) управляет потоком околоструктуральной среды [2]. Химический состав БК в БЖ или в клетке определяет функцию и симметрию составляющих их структур. Имеется и обратная связь. В целом БК – композиция околоструктуральной среды и кристаллов, проявляющаяся на уровне жидких сред, например, в крови и клетках целостного организма. БК БЖ, так же, как и растущие и разрушающиеся кристаллы, способны управлять потоком околоструктуральной среды, агрегацией, катализом, биосинтезом – составными элементами процесса самоорганизации. Способности БК регулировать процессы самоорганизации приписывается возможность образования клетки в эволюционном плане [36, 39]. В многоклеточном организме БК жидких сред индуктивно влияют на функцию и развитие отдельных клеток, которые по догадке Н.К. Кольцова (1904 г.) представляют собой коллоидную систему частиц, часто не являющимися аморфными, а представляющими собою мельчайшие кристаллики. Именно он отметил, что в основе клеточных структур лежат ориентированные удлинённые кристаллические частицы и что хромосома – это мицеллярный пучок молекул, растущий подобно кристаллу. Известно предсказание Н.К. Кольцова о том, что когда методы рентгеноструктурного анализа будут усовершенствованы, то при их помощи можно будет «изучить кристаллическую структуру внутриклеточных скелетных твердых структур белкового и иного характера» [8]. Н.К. Кольцов описал механизм химических реакций с точки зрения кристаллического строения клеточных структур. Ныне этот же подход ученые начинают применять к тканям, системам и целому организму, рассматривая его как своеобразный кристалл, вернее кристаллоид, и понимая, важность процессов кристалли-

зации и растворения для неживой и живой природы. Исследователи находят ряд аналогий между ростовым слоем кристалла совместно с кристаллообразующей средой и биоорганизмом. Пограничная область кристалла представляется важнейшей частью системы «растущий кристалл – среда» и интегрированной структурой из концентрационного, температурного, динамического слоев. Это область физико-химической регуляции и своеобразный мембранный сортировщик кристаллообразующих частиц, оказывающихся на пути растущего простого или сложно-компонентного кристалла. В этой зоне наблюдается активный, но не равномерный обмен веществ, поскольку образуются концентрированные волны потоков вещества, и происходит расслоение концентрирующейся жидкости [7]. Растущий слой кристалла вместе с пограничным слоем среды, зоной концентрационных потоков и расслоения жидкой фазы, вместе с физическими полями растущего кристалла может извлекать, превращать и использовать энергию, поступающую извне. В процессе кристаллообразования эта активная зона способна поддерживать и инерционно увеличивать свои энергетические запасы [39].

В биологии и медицине процессы кристаллизации и растворения, важнейшие для функционирования организма БЖ, изучаются в тизеографических тестах с целями диагностики изменения функционального состояния организма, оценки неблагоприятных отклонений в реактивности организма, изменений его эндоэкологии [3, 17, 25].

Формирование в процессе дегидратации специфических *тезиографических структур* (СТС), то есть кристаллитов, кристаллов, аморфных элементов БЖ отражают результат взаимодействия природных программ кристаллизации из раствора, имеющих характер самоорганизации [29]. Упомянутые СТС крови и других жидких сред отличаются полиморфизмом. Под влиянием изменений внутренней среды организма, внешних естественных и антропогенных физических и химических факторов, других различных по силе воздействия на кристаллизующуюся БЖ, они организуются, формируются и располагаются в препарате, теряющем воду в виде *тезиограмм* (ТЗГ), обладающих рядом свойств открытых информационных систем [12, 16].

Живой организм, как открытая система, информационно взаимодействует с *внешними электромагнитными полями* и излучениями, воздействия которых записываются структурными элементами организма и входят в круговорот информационного метаболизма [34,38]. Активное исследование ТЗГ крови, ее плазмы, сыворотки и др. препаратов показало, что эти препараты представляют собой комплекс кристаллоидов и кристаллов сформировавшихся вследствие дегидратации [15]. Общая структура ТЗГ любой БЖ представляет собой результат самоорганизации сложногокомпонентного биораствора и клеточных взвесей. Эти препараты формируются в процессе дегидратации по законам информационных паттернов, организующихся в специфических земных условиях под влиянием внутреннего химсостава БЖ и воздействия физических факторов внешней среды[37].

Исследования физических процессов кристаллизации привели к пониманию того, что характерное для ТЗГ БЖ формирование СТС начинается в биообъекте с нанометрового и молекулярного уровней, с изменения величины электрических зарядов ионов и макромолекул, в том числе молекул, которые обладают свойствами жидких кристаллов, электретов и являются полупроводниками или диэлектриками, представляют собой диполи и имеют возможность образовывать различные домены [21, 40]. Физические свойства начальных СТС при изменении электрического статуса макромолекул обуславливают возможность генерации ими электромагнитных и акустических полей и волн. Последние могут играть информационную роль в физиологических процессах в процессах организации составных частей организма,

* Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Тульский государственный университет

а также в процессах самоорганизации его жидких биосред в организме, включая внеклеточные и внутриклеточные жидкости. Фильтрационная функция эритроцитов может приводить к накоплению в эритроцитах различных веществ [9], наличие которых может изменять процесс кристаллизации.

Исследование ТЗГ крови и др. БЖ относится к методу системной кристаллографии, которому присущ ряд сложностей. Они состоят в том, что исследователи имеют дело с многокомпонентным по составу солей и органических веществ БЖ, а также в большом разнообразии способов тезиографии (*фоновая тезиография, постдегидратационная тезиография* [12], аутотезиография или собственно тезиография чистых БЖ без каких либо добавок, ксерогелеграфия [14, 24]) и т.п. Трудность раскодировки механизмов самоорганизации ТЗГ-препаратов состоит и в том, что ТЗГ БЖ состоят не только из чистых кристаллов отдельных солей, но и из кристаллитов, по определению Финеана [33], представляющих собой химеры из кристаллов и околокристаллической среды, а в процессе их самоорганизации налицо сложные по динамике изменения солевых и органических компонентов [27].

Среди выясненных сведений о самоорганизации БЖ при их дегидратации можно считать понятным ряд явлений: дегидратация БЖ сопровождается ее охлаждением до некой температуры, инициирующей кристаллизацию; кристаллизация в БЖ начинается с формирования первых (аутозатравочных) нано- и микрокристаллических структур; по мере развития процесса кристаллизации концентрация раствора в препарате возрастает; существует зависимость характера кристаллизации жидких сред от парциального давления насыщенного пара растворителя (воды) над раствором; в тезиографических «скульптурных портретах» крови и других БЖ, то есть, в СТС, отражаются изменения происходящие на уровне целостного организма; появление (введение) в БЖ *in vivo* или *in vitro* сторонних частиц или появление молекул или частиц аутологичного происхождения ведет к изменению СТС в ТЗГ-препаратах в связи с формированием новых паттернов пространственного порядка химических связей; изменения конфигурации отдельных тезиографических структур могут носить как неспецифический, так и специфический характер, но имеют определенные количественные и временные пределы или ограничения; любые качественные изменения СТС тезиограмм БЖ, связанные с изменениями физико-химического состояния внутренней среды организма либо с изменениями БЖ в процессе дегидратации определенного ее объема *in vitro* сопряжены с изменениями информационного характера, т.е. в необычных изменениях формы элементов ТЗГ в той или иной мере зашифрованы отклонения от нормы различных физиологических систем.

Для придания ТЗГ-исследованиям строго научного характера требуют уточнения вопросы, связанные с формированием СТС БЖ:

а) разработка алгоритмов оценки собственно ТЗГ или их отдельных СТС при дегидратации сложных по составу БЖ, так как эти оценки в медицинских исследованиях несут характер феноменологического описания по типу «вид патологии – наблюдаемые структуры». Одновременно нужна разработка количественных статистических методов оценки морфологии СТС [19].

б) создания приемлемой терминологии, используемой в описании СТС и процесса тезиографии. Используемая ныне терминология механизма кристаллизации БЖ типа «клиновидная дегидратация» и такие термины, характеризующие СТС, как «язык Арнольда, «ковер Серпинского», бляшка, морщина, трещина должны быть заменены в связи с отсутствием их точных определений и количественной оценки. Едва ли может быть признан удовлетворительным ряд умозрительных гипотез об «аутоволновых ритмах», «калибровочной синхронизации», «борьбе осмотических и онкотических сил» в самоорганизации биокolloида [29,35];

в) необходимо проведение исследований по выяснению зависимостей высокой изменчивости тезиографических картин БЖ под влиянием химических физических и биологических факторов;

г) важна оценка характера поверхности подложек, на которых формируются ТЗГ, из-за чувствительности процесса самоорганизации БЖ при дегидратации к структуре ее поверхности;

д) для биологии и медицины важно исследовать изменения СТС ТЗГ крови и других БЖ при смене ритмов дня и ночи, при изменении ритмики выполнения работы индивидом, характера питания, функционального состояния под воздействием на организм экстремальных факторов (холода, высоких температур, гравитации, различных излучений и т.д.);

е) большое значение для оценки диагностической значимости тезиографии БЖ имеет исследование влияния на характер СТС внутренних факторов – особенностей обмена веществ (в т.ч. газового и водного), наличия патологических изменений в регулирующих системах организма. Исследования позволяют уточнить роль природной технологии кристаллизации и растворения в обеспечении межклеточных отношений, взаимодействия клеток крови и межклеточной среды, уточнить значение энергетических воздействий космической природы, гравитации на систему крови и др. жидкие среды в соответствии с идеями А. Л. Чижевского.

Цель работы – оценка закономерностей самоорганизации крови и гемопрепаратов, проверка чувствительности СТС БЖ к изменению условий формирования динамической фазы ТЗГ-препаратов, включая воздействия внешних факторов среды.

Материалы, методы. Работа проведена при исследовании >350 образцов крови, ее плазмы и гемопрепаратов практически здоровых мужчин среднего возраста (доноров крови и ее компонентов). Анализировалась кровь группы мужчин с заболеваниями внутренних органов (10 чел). Методика описана в публикациях [4, 14, 15]. При оценке ТЗГ, их закономерных изменений, носящих характер информационных паттернов самоорганизации и структурирования, особое внимание уделялось «кристаллографическому портрету» СТС. В горизонтальных кольцевидных формирующихся препаратах ТЗГ выделяли основные зоны: краевую (периферийную), среднюю и центральную, отличающиеся по условиям формирования СТС. В каждой из зон рассматривались лабильные и относительно стабильные элементы. К наиболее устойчиво встречающимся СТС относили наличие концентрического кругового пояса (светлой полосы) по краю ТЗГ, кристаллитов 1-2 порядка (K_1 , K_2 – в краевой зоне препарата). В средней и центральной зонах ТЗГ – к таким элементам отнесены кристаллиты 2-го и 3-го, а также 4-го порядка (K_2 , K_3 , K_4). Во всех трех зонах регистрировалась форма и площадь участков фации БЖ, заключенных между этими структурами в форме *полигональных пластин* (ПП), оценивалось появление в участках фации вторичных кристаллов и кристаллитов, их размеры и расположение.

Число ПП на протяжении K_2 характеризовало ячеистость ТЗГ. Этот показатель подсчитывался от периферии к центру по четырем или более центростремительным K_2 с последующим вычислением средней величины на препарат. Предположительно этот показатель характеризует наличие белков со слабой способностью к удержанию гидратной оболочки (связанной воды), т.е., отражает различие препаратов по степени гидрофильности их белков. Число ПП может отражать присутствие липофильных компонентов либо других субстанций в водном растворе биосреды. К лабильным и высокоизменчивым элементам радиально-кольцевых ТЗГ БЖ отнесены: число линейных кристаллитов в какой-либо зоне или в выбранном секторе препарата, характер их фактализации (дихотомии), толщина и длина этих структур-химер, способных к продольному растрескиванию; порядок распространения (направление роста) K_2 и K_3 , способ их соединения в центре препарата (в точку, в линию и др.), вид и форма поздних кристаллов солей, пескообразных налетов или включений, величина занимаемых ими площадей в препарате либо в выбранном числе ПП. При анализе цельной крови, эритро-, лейко- или тромбоцитарных гемокомпонентов оценивался характер скопления клеточных элементов в ПП. Проводилась денситометрическая оценка равномерности и плотности обезвоженной пленки (фации) в ПП каждой из трех зон ТЗГ. рассчитывался коэффициент поясности – число циркулярных компонентов в ТЗГ, который отражает число и характер распространение волн Белоусова – Жаботинского в период кристаллизации.

Микроскопия препаратов проводилась при помощи электронно-оптических систем на основе люминесцентных микроскопов, снабженных цифровой видеокамерой, соединенной с компьютером. Отдельные препараты изучались при помощи конфокальных микроскопов, позволяющих оценивать спектры флуоресценции элементов ТЗГ. При наблюдении за препаратами ТЗГ БЖ при хранении оценивалась степень деструкции фации в определенном промежутке времени, при этом подсчитывалось число выкрошившихся ПП, косвенно отражающее скорость самоорганизации и дегидратации препарата под влиянием внешних и внутренних условий, важных для кристаллогенеза БЖ.

Для статистической оценки результатов применяли непараметрические критерии U и Q [6].

Результаты. Процессы первичной кристаллизации БЖ (при дегидратации крови и ее препаратов, слезной, спинномозговой, жидкости слюны, мочи, желчи и др.) идут в соответствии с естественными программами и технологией кристаллизации из раствора [12, 30]. Наблюдения показали, что начало формирования ТЗГ характеризуется появлением первичных центров (зерен) кристаллизации в отдельных тонких слоях. Затем кристаллизация распространяется на следующие слои, что ведет к возникновению линейных, столбчатых или дендритных кристаллических структур. В самом начале этого процесса, в еще жидком препарате, наблюдается формирование ряда волновых процессов по типу аутоволн Белоусова – Жаботинского, и лишь на этом фоне по краю препарата, возникают зерна кристаллизации. Из начальных центров кристаллизации развиваются новые элементарные СТС – первичные кристаллиты, которые сначала растут по краю окружности препарата, а затем превращаются в центростремительные линейные структуры, иногда дихотомически делящиеся и ограничивающие своими краями ПП. По окончании 1-й фазы процесса кристаллизации на плоскости подложки возникает характерная кристаллографическая картина – ТЗГ (рис.1) с характерной ориентировкой, зерен, столбчатых и дендритных и аморфных СТС.

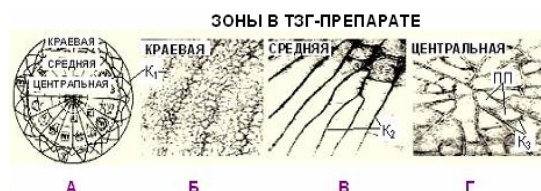


Рис. 1. Расположение кристаллитов и кристаллов в ТЗГ-плазмы крови донора А – расположение СТС в препарате (схема), Б – фото СТС краевой зоны, В – то же в средней зоне препарата, Г – центральная зона препарата, световая микроскопия, ув. X20

Образование такой структуры в общих чертах можно объяснить тем, что испарение молекул воды с поверхности «куполообразного» жидкого препарата ведет к возникновению градиента концентраций растворенных в препарате веществ. Под действием гравитации и сил сцепления между молекулами кристаллизующейся пробы, а также между молекулами биопробы и подложки, на которой расположен препарат, в объеме капли возникают неустойчивости Бернара для концентрирующихся при испарении микрочастиц, что ведет к появлению в препарате видимых даже при небольшом увеличении аутоволн. Такие волны считают концентрационными самоорганизующимися структурами с развитой системой связей дальнего порядка [5, 15, 22].

Если в БЖ имеются (либо привнесены) соли, например натрия хлорид, то при расположении такой капли на стекле наиболее высокие концентрации солей будут возникать в самой тонкой периферической части капли, так как там испарение будет идти значительно быстрее, чем на поверхности капли. При этом наблюдатель видит на периферии капли биокристаллоида образование кольцевидной светлой зоны, здесь же начинают «выпадать в осадок» некоторые длинноцепочечные молекулы белков в смеси с липидами и сахарами, которые распространяются по окружности близко к периферии препарата, формируя кристаллиты 1-го порядка (K_1). Затем процесс изменения концентраций быстро нарастает, и при этом сложные и длинные белковые молекулы меняют свое концентрическое направление на центростремительное, то есть рост таких кристаллитов (кристаллитов 2-го порядка – K_2) принимает радиальный характер. От K_2 могут отходить ответвления – перемычки – K_3 и кристаллиты следующих порядков. Это происходит потому, что линейные и нелинейные «каналы» формируются с неравномерными скоростями в зонах с разными градиентами концентраций. Это и вынуждает их ветвиться или образовывать фрактальные структуры. В итоге препарат покрывается сеткой фрактальной структуры, в «петлях» которой располагаются ПП оставшейся компоненты плазмы, обедненной белками (т.н. фации). При испарении концентрационные градиенты в зонах формирования ПП образуют микроскопические «вихри» и заставляют различные по химической структуре вещества занимать специфические зоны в препарате, где они и выпадают в осадок при пересыщении раствора. В жидкости, сложной по составу с преобладанием солей, последние занимают

среднюю и центральную часть ТЗГ-препарата, а преимущественно органические молекулы – более периферическую его часть.

Дегидратация органических составных частей идет медленнее, и после испарения основной части свободной воды начинает активизироваться процесс «борьбы субстратов» за связанную воду. В итоге планкоподобные отложения белков – линейные кристаллиты – раскалываются продольно, а процесс ретракции превращает их в своего рода каналы или трещины.

Крупные кристаллиты в пробах плазмы крови здорового человека или животного растут в центростремительном направлении, пока не сходятся в центре капли (в препаратах среднего и крупного объема). Этим завершается формирование первичных СТС ТЗГ, которые формируют единый комплекс распределения элементов минимум по трем основным зонам, которые хорошо визуализируются в относительно однородных средах (сыворотке крови, плазме). В процессе бурного роста кристаллитов и кристаллов солей навстречу друг другу, при их слиянии на стыках появлялись полости с газами или жидкостью, в которых вторично, мог идти процесс кристаллизации. При кристаллизации таких БЖ, как моча, желчь, слюна и других, в смеси с солями металлов, сахарами нередко образовывались игольчатые (видманштеттовы) структуры.

В цельной крови на образование описанной ТЗГ-структуры влияет наличие форменных элементов. В таких препаратах формируются ТЗГ, структура которых соответствует структуре, описанной в пятидесятых годах прошлого века как проба (тест) Болен. В препаратах цельной крови, в отличие от сыворотки или плазмы, на процесс самоорганизации ТЗГ искажающее влияние оказывает присутствие клеток. При этом отдельные клетки могут играть роль центров кристаллизации, но больше проявляется влияние вышедшего в плазму крови из эритроцитов гемоглобина и др. компонентов клеточного содержимого. В этом случае в состав линейных кристаллитов, образованных фибрином и другими белками, имеющими длинные линейные размеры, поступает железосодержащий белок – гемоглобин. Это изменяет характер дихотомии (фрактализации) линейных кристаллитов, сокращая их линейные размеры. У линейных кристаллитов цельной крови появляется значительно большее число остроконечных выпячиваний в наружные стороны и отростков, которые вследствие присутствия ионов железа становятся более оптически плотными.

Визуализация СТС ТЗГ цельной крови с помощью оптоэлектронной техники дает своеобразные картины при использовании освещения в диапазоне длин волн видимого света и при освещении препаратов ультрафиолетовым светом. При больших увеличениях (с объективами более $\times 40$) хорошо видна фрактализация линейных структур кристаллитов. Обнаружены заметные отличия в СТС ТЗГ цельной крови у здоровых доноров и у больных анемиями или онкологическими заболеваниями (рис. 2).

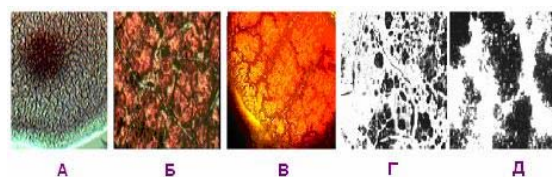


Рис. 2. Тест Болен. А – структура ТЗГ донора, ув. X 6, Б – структура средней зоны ТЗГ донора при световой микроскопии, ув. X 20, в – то же, при освещении средней зоны препарата УФ - лучами, Г – СТС средней зоны препарата у больного анемией, Д – то же у онкобольного

В отличие от препаратов цельной крови в ее плазме и сыворотке нет искажающего кристаллизацию влияния клеток, и поэтому формируется типичная кольцевидно-фрактальная структура, в которой между кристаллитами K_1 , K_2 и K_3 располагаются гидрофильные пленки ПП. При дальнейшей структуризации и старении СТС ТЗГ продолжают терять связанную воду, и в них вновь образуются зоны с полиморфными или округлыми солевыми и смешанными квазипериодическими микроскопическими включениями (рис. 3), часть из которых имеет периодический характер и формируется по механизму «дилатона – компрессона» [31,32].

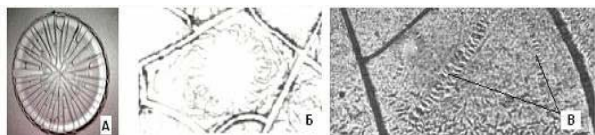


Рис.3 СТС в тизмографическом препарате плазмы крови донора А – Кольцевидно-фрактальная структура СТС плазмы крови донора, Б – квазипериодическое (кратерообразное) расположение микроскопических включений в фазии плазмы на площади полигональной пластины, В – включения в фазии периодического характера по типу «дилатона-компрессона» (показаны стрелками)

Процесс формирования линейных и кристаллических структур в ТЗГ-препаратах сопровождается появлением плоскостей и пластинок кристаллического вещества. А, как известно [10], если имеет место возбуждение пластин малых размеров, соизмеримых с длиной волны изгибами и колебаниями, (что наблюдается в процессе кристаллизации БЖ), то при благоприятном соотношении параметров возбуждения (длина волны, частота возбуждения, размер пластины, модуль упругости), на поверхности пластины в местах пересечения узловых линий образуются вращающиеся акустические зоны, обусловленные взаимодействием поверхностных и объемных волн. По-видимому, эти зоны инициируют образование соответствующих волн, способных захватывать микрообъемы веществ и формировать микровихри, которые в процессе более полной дегидратации препарата, как бы «застывают», формируя вихреподобные структуры в виде вихревок, свастик, что и было обнаружено ранее [15]. В этом явлении внимание ученых привлекают измерения размеров вихревых структур и значений скорости образования и их развития [11, 20].

Первая фаза формирования ТЗГ БЖ, связанная с быстрой дегидратацией описана выше. Во вторую медленную и последующие фазы структуры тизмограмм теряют остаточную воду. В это время начинается деструкция первичной ТЗГ-структуры и продолжается формирование истинных кристаллов солей, присутствовавших в БЖ. Начало второй фазы наиболее заметно при наблюдении самых крупных кристаллитов – K_1 и K_2 . В конце первой фазы этим СТС обычно присущи линейность и высокая оптическая плотность. Однако постепенно эти кристаллиты уплотняются, а продолжающаяся ретракция фазии ПП растягивает эти линейные структуры в противоположные стороны. Поэтому происходит их растрескивания вдоль длинных осей, и они становятся похожими по структуре на каналы или «трещины», как они описаны в других работах. Этот процесс идет с разной скоростью в препаратах цельной крови и в препаратах других БЖ. Он ускоряется в случае, если раствор содержит большее количество различных солей.

В медицинской и биологической практике, для того, чтобы результаты ТЗГ-теста были воспроизводимы, при их оценке не следует выбирать наиболее изменчивые показатели. Целесообразно выделять и делать упор на анализе наиболее стабильные и регулярно проявляющиеся признаки. При этом наилучшую воспроизводимость демонстрируют препараты малого и среднего объема. В малообъемных препаратах (до 0,05 мл) в процессе быстрой дегидратации формируются лишь отдельные СТС. В препаратах среднего объема, около 0,01 мл образуются типичные трехзональные ТЗГ с хорошо воспроизводимыми от опыта к опыту СТС. По-видимому, чем меньше по объему и площади препараты, тем меньше в них случайных флуктуаций и тем выше взаимная обусловленность поведения ее частей. Быстрая относительная скорость дегидратации микропрепарата по сравнению с раствором той же концентрации в макрообъеме приводит к существенному, но почти мгновенному пересыщению БЖ.

Установлено, что для формирования СТС существенное значение имеет фактор времени. Сравнительно большие ТЗГ-препараты (объемом несколько мл), формируются при обычной влажности в течение десятков минут, препараты же с начальным объемом, меньшим в сотни раз, – за десятые доли секунды. По [1], малообъемные препараты формируют гораздо более неравномерные системы, в которых наблюдаются новые формы кристаллизации веществ. Присутствие большого количества клеток в ТЗГ-препаратах плазмы или сыворотки крови изменяло характер дихотомии и ультраструктуру линейных кристаллитов (рис. 5).

Оставшиеся после процедуры фильтрации гемокомпонентов (фильтрованная плазма) эритроциты, лейкоциты и тромбоци-

ты при их малом количестве влияли, в основном, на структуру K_3 : изменялись углы их отхождения от K_2 , толщина K_3 вследствие появления мелких глыбок по краям кристаллитов 3-го порядка (рис.5 – 1, 2, 3). Рост числа клеток в препаратах шел с увеличением слоистости линейных кристаллитов и изменением их поперечных размеров, с формированием крупных округлых глыбок из клеточно-белковых скоплений у стенок линейных кристаллитов и в участках деления K_2 (рис.5 – 4,5,6). При больших увеличениях (объективы $\times 60$) в УФ-лучах отмечено различное свечение слоистых структур линейных кристаллитов (рис.5–7), выявлено также наличие пустот (каверн) в центре таких кристаллитов по их длинной оси (рис.5–8). Отмечены отличия в структуре и форме линейных СТС при заготовке эритроцитной массы (метод афереза), эритроцитной массы с удаленным лейкоцитомбосомом, эритроцитной взвеси размороженной и отмытой, эритроцитной взвеси фильтрованной. Это отражает чувствительность тизмографических СТС к механическим, химическим воздействиям и к изменениям осмотических характеристик среды, наблюдаемых при заготовке препаратов.

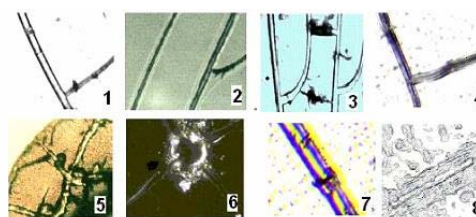


Рис.5. Влияние клеточной компоненты на характер формирования линейных кристаллитов в препаратах крови (верхний ряд – световая микроскопия, нижний ряд – микроскопия в УФ-свете)

Выявлена чувствительность начальной фазы формирования ТЗГ крови и гемокомпонентов к воздействиям факторов внешней среды. Линейные СТС изменялись при изменении положения препарата по отношению к вектору сил гравитации. Конфигурация ТЗГ заметно менялась при изменении угла наклона препарата от 0 до 90 градусов по отношению к оси Z. При этом K_2 изгибались, часто не достигали центра препарата, а их слияние напоминало структуру забора. Одновременно с изменением направленности линейных кристаллитов изменялись ширина и форма полигональных пластин. СТС БЖ оказались чувствительны к изменениям температуры при приготовлении и хранении гемопрепаратов. После замораживания и оттаивания контрольного препарата крови Para12 Extend (фирмы Streck, USA), используемого для тестирования гемогитометров игольчатые формы кристаллов и кристаллитов исчезали, а вместо них появлялись полиморфные каплевидные структуры.

Таблица

Динамика формирования СТС в ТЗГ-препаратах плазмы крови доноров под влиянием краткосрочного УФ-облучения

Контролируемые СТС	1 сутки	
	Опыт	Контроль
Число K_1 в краевой зоне препаратов	4,73* (0-1)	2,72 (0-7)
ПП Число K_2 в средней зоне препаратов	4,36* (0-3)	2,82 (0-11)
Среднее число растрескавшихся K_1 и K_2 в виде «каналов» в первые сутки	0,27 (0-2)	0,09 (0-1)

* – достоверные отличия с $P_0 < 0,05$

Плазма крови доноров менялась под кратковременным воздействием УФ-излучения. В эксперименте шло наблюдение за состоянием ТЗГ-препаратов в течение 8 суток после их 15-минутного облучения в 1-ю фазу формирования ТЗГ УФ-светом инвертированного люминесцентного микроскопа (источник УФ-излучения – ртутная лампа ДРШ-250-3с, зона УФ-А, длины волн 390–400 нм, расстояние от лампы до препарата 30 см) Контрольные препараты подвергались имитации облучения. Обнаружен феномен сокращения 1-й фазы формирования ТЗГ и ускорение старения облученных препаратов, которое выражалось в более быстром формировании кристаллитов и кристаллов, в ретракции фазии ПП и ее распаде (табл.) и выкрошивании фазии.

На пятые сутки наблюдения установлено, что число выкрошившихся ПП опытных препаратов превысило таковое в

контроле в 1,67 раза. Это является свидетельством быстрого старения облученных УФ-препаратов. Объяснение подобным явлениям найдены в работе [37], в которой показано, что дозированное повреждение белка в составе белково-солевых растворов с помощью УФ облучения нарушает формирование регулярного геля и вносит элементы хаоса в образование солевых паттернов.

Ранее в эксперименте с плазмой гепаринизированной крови отмечена чувствительность ТЗГ к воздействию неионизирующего излучения. Из 11 проб гепаринизированной крови (0,5 мл гепарина 5000 ед. смешивали с 5 мл крови) здоровых доноров готовили опытные и контрольные препараты. Первые препараты в течение 5 минут подвергались облучению ЭМИ ВЧ-диапазона (длина волны 40 см, физиотерапевтический аппарат «Волна», ППМ <5 мВт /см²) в пластиковых пробирках и бакпечатках в безэховых камерах, контрольные препараты подвергались имитации облучения в течение того же времени. Обнаружено изменение некоторых СТС в опытных препаратах, по сравнению с контролем. После воздействия ЭМИ в краевых зонах ТЗГ наблюдалось изменение цвета краевой полосы с бледно-желтого на насыщенно желтый цвет, увеличивалось число К₁, но при этом уменьшались их поперечные размеры. Аналогичными оказались различия в формировании центральной зоны этих препаратов: увеличивалось число, но уменьшались поперечные размеры кристаллитов [4]. Чувствительность самоорганизующихся БЖ к электромагнитным полям не высокой мощности может быть обусловлена изменением устойчивой существующей вокруг кристаллов плазмы, реагирующей на эти поля. В свою очередь, эти поля могут поддерживать или демпфировать колебания плазмы вокруг кристаллических биоструктур и тем самым стимулировать или угнетать биологические функции [41,42].

Кровь, как и все человеческое тело – это мир частиц, находящихся в постоянном движении строго по правилам, подчиняющимся физиологическим законам функционирования организма. Кровь является типичным примером ткани организма, где одни коллоиды (клетки) находятся внутри других (плазма). Эти биокolloиды, или жидкие кристаллы, обуславливают вязкость крови, которая в 5 раз превышает вязкость воды. Жидкокристаллические свойства составных частей крови, плазмы БЖ являются основой моделирования самых различных их ответных реакций на воздействие химических, физических и других факторов и во многом определяют способность БЖ к согласованному взаимодействию (синергетике) и к самоорганизации. *Синергетика*, одна из основ самоорганизации, в противоположность кибернетике исследует механизмы возникновения новых состояний, структур и форм в динамичных процессах структурообразования, а не сохранения или поддержания старых форм [38]. Поэтому она опирается на принцип положительной обратной связи, когда изменения, возникшие на наноуровне в системе, под действием температурных, механических и других влияний не подавляются или корректируются, а, наоборот, постепенно накапливаются и, в конце концов, приводят к разрушению старой и возникновению новой макросистемы [31, 40].

Разрушение старой (водной) и самоорганизацию новой (воднообедненной) системы мы наблюдаем при постановке ТЗГ-тестов с кровью, гемопрепаратами и другими БЖ. В основе этого динамичного процесса лежат фазовые переходы в биополимерах со свойствами *жидких кристаллов* (ЖК) в белках, нуклеиновых кислотах и т.п., в кооперативных системах (фосфолипидных мембранах, субклеточных биологических структурах), а также конформационные изменения биомолекул. Тезиографический препарат БЖ в открытой системе становится *самоорганизующейся диссипативной структурой* [1]. Свой вклад в формирование тезиографической картины биосубстратов может вносить кластеризация молекул воды. В зависимости от своей кластерной структуры вода способна играть роль матрицы и изменять свойства растворенных в ней солей, а также свойства белковых и углеводных компонентов биосубстратов [21] – таких, как производные макроэргов, аденозинтрифосфата и многих других веществ, обладающих ферментной активностью. Кристаллизация крови и ее препаратов оказывается более сложным процессом, чем кристаллизация простых солей из раствора. По мнению А.Ф. Сониной [28], наблюдаемые в составных частях крови фазовые переходы между нематическим и смектическим состояниями имеют много общих черт с фазовыми переходами в сверхтекучем гелии. При этом роль квантовомеханической волновой функции сверхтекучей фазы, не наблюдаемой в экспериментах с гелием,

играет здесь амплитуда волны плотности. Многие молекулы крови имеют свойства ЖК, и в них отмечены аналогии между поведением некоторых дефектов диссипативных структур в жидких кристаллах с эффектом Джозефсона в сверхпроводниках и т.д. Просматриваются также аналогии в поведении ряда дефектов в жидких кристаллах с теоретически предсказанными свойствами магнитных монополей. Процесс формирования ТЗГ крови, ее препаратов или других БЖ оперирует уникальной информацией о ходе кристаллизации, начинающейся на наноуровне в условиях появления пересыщенного раствора и появления порядка среди частиц среды, вначале всего лишь в расположении нескольких атомов. При методически одинаковых условиях проведения ТЗГ-теста на картине ТЗГ не могут не сказаться сложные биохимические изменения внутренних жидких сред организма, что обнаружено в настоящем исследовании и подтверждено в работах других авторов [12, 24,37].

Первые этапы формирования ТЗГ БЖ поражают «симметрией в хаосе» ее морфологических элементов, возникающих при кристаллизации из раствора. Истоки активности и самодвижения при формировании СТС таких препаратов надо искать в феномене отражения воздействий среды открытыми системами [30].

Обычно процессы самодвижения и структуризации в ТЗГ-тестах изучают с помощью световой, люминесцентной микроскопии. Но даже при использовании основного орудия нанотехнологий – атомно-спектральной микроскопии (АСМ) исследователи не могут наблюдать ряд событий, разыгрывающихся на поверхности растущего кристалла (особенно кристалла белка). При использовании АСМ, в котором острое иглы кривизной в 5 нм может различить периодическую структуру молекул на порядков меньшего размера, пока еще не удается различить адсорбированные поверхностью отдельные молекулы такого размера. В растворе доступны наблюдению элементарные акты присоединения строительных единиц к кристаллам белков, но не к кристаллам неорганических соединений. В этих случаях остается неизвестным, что присоединяется к изломам и что принимать за строительную единицу кристалла – ионы, молекулы или их группы. Это сдерживает развитие физической теории самоорганизации тезиограмм и не позволяет в полной мере рассчитать влияние различных факторов на кинетику кристаллизации [23]. Вместе с тем диагностическая ценность кристаллографического метода определяется тем, что характер роста кристаллов зависит от структуры сложно-белкового геля крови и других БЖ, даже таких, как конденсат выдыхаемого воздуха, в котором уже сейчас идентифицируют более 100 химических соединений. Несмотря на обилие составных частей БЖ, они самоорганизуются так, что аналогичные СТС-тезиограмм БЖ здорового и больного обладают хорошо выявляемыми морфологическими отличиями [17].

В настоящее время все шире исследуется самоорганизация крови и других БЖ с диагностическими целями. Однако формирование ТЗГ представляется настолько сложным процессом, что представляются недостаточно обоснованными диагностические заключения отдельных авторов, недостаточно знакомых с проблемами кристаллизации сложных растворов. В работе [18] при описании кристаллизации БЖ у больных стенокардией напряжения II функционального класса для характеристики СТС используется авторская, не принятая в кристаллографии терминология – «хаотично расположенные трещины», «штриховые трещины», которые якобы каким-то образом свидетельствуют о нарушении эластичности сосудов. У больных стенокардией напряжения III функционального класса оригинально описываются СТС в фациях: «мелкозернистая кристаллизация», «тенденция к образованию большого количества мелких «жгутов», якобы признак гипоксии, а также «появление гребешковых структур» – «признак нарушения микроциркуляции и ангиоспазма». У больных стенокардией напряжения IV функционального класса в фации плазмы крови обнаружены структуры типа «листа», свидетельствующие о тяжелых склеротических поражениях кровеносных сосудов.

Пример подобных публикаций показывает, что отсутствие научной терминологии при исследовании ТЗГ БЖ может придавать им спекулятивный характер. Следует учитывать, что в динамике кристаллизации БЖ важны два процесса: адсорбционный процесс, определяющий рост кристаллов и диффузионный процесс (молекулярная диффузия, режимы естественной и /или вынужденной конвекции), обеспечивающий массоперенос к растущему кристаллу, сопровождающийся рассеянием теплоты кристаллизации. При этом формирование характерных зональных

структур ТЗГ не означает окончания процесса структуризации препарата. Это лишь окончание первой *быстрой фазы динамического процесса самоорганизации*, характеризующееся удалением из препарата большей части жидкости. Именно эта фаза наиболее чувствительна к различным факторам среды. В последующих *медленно текущих фазах* изменения ТЗГ БЖ идут процессы освобождения из их K_1 , K_2 , K_3 и других СТС остатков воды и газов, идет дотраивание граней кристаллов солей. Эти процессы характеризуют начало фазы замедленной реструктуризации. Позже, наряду с растрескиванием вдоль продольной оси кристаллитов, продолжается формирование простых кристаллов и кристаллитов сложного состава, а затем их отделение от других составных частей ТЗГ-препарата, что ведет к его осыпанию и распаду.

Окружающая среда, воздействуя на БК или БЖ, может вызывать изменения в их форме и составе, что, в свою очередь, изменяет структуру и симметрию СТС ТЗГ. Это уточняет разницу между кристаллизацией вне и в организме: кристаллизация вне организма – односторонний процесс, в организме же любой кристаллоид способен к обратному развитию – растворению [26].

Кроме химического и клеточного состава самой БЖ на характер самоорганизации кристаллитов и кристаллитов в ТЗГ-препаратах, обязательно влияет гравитация. Нами отмечено изменение линейных СТС при изменении ориентации подложки препарата к горизонтальной плоскости. Известен опыт наших ученых в космосе по кристаллизации алломокалиевых квасцов из водного раствора (эксперимент «Кристалл») с затравкой, которая вводилась в раствор. Полученные в космосе образцы по внешнему виду отличаются от земных аналогов, причем наиболее характерным отличием было наличие газожидкостных включений.

Настоящая работа и исследования других авторов свидетельствуют о том, что процесс кристаллизации чувствителен к самым разнообразным внешним воздействиям – температурным, электромагнитным и др. Эти воздействия способны изменять паттерны самоорганизации крови и других БЖ, что необходимо принимать во внимание при постановке тизмографических тестов.

Выводы. Нанотехнологии микроуровня создают возможность познания закономерностей самоорганизации крови и др. БЖ при их кристаллизации, позволяющих уточнить информационное значение специфических картин обезвоженных препаратов крови, ее плазмы, сыворотки и гемопрепаратов. Надо продолжать изучение лежащих в основе формирования ТЗГ БЖ процессов кристаллизации из раствора всей совокупности их неорганических и органических составных частей. Особого внимания требуют фазовые переходы биополимеров (липидов, белков, нуклеиновых кислот и др.) со свойствами жидких кристаллов – как находящихся в плазме крови, так и в ультраструктурных кооперативных системах – фосфолипидных мембранах, субклеточных биологических структурах, а также исследования конформационных изменений биомолекул при дегидратации.

Самоорганизация СТС в ТЗГ есть формирование временной специфической «скульптуры» препарата, подверженное действию ряда факторов. В период активной фазы кристаллизации в соответствии с правилом Гиббса, кристалл стремится принять равновесную форму, а природная технология кристаллизации осуществляет поиск этого состояния с минимумом затрат свободной энергии в условиях средовых и внешних воздействий. Высокая чувствительность ТЗГ к воздействиям *in vivo* и *in vitro* обуславливает необходимость разработки современных технологий исследования ТЗГ с использованием (соответствующего оборудования и математических программ надежной оценки числа, формы и ориентации в пространстве СТС различных БЖ).

Литература

1. Андреева Л.В. и др. // Ж. техн. физики. – 2007. – Т. 77, Вып. 2. – С. 22–30.
2. Асхабов А.М. Кваторонная природа морфологической схожести биогенных и абиогенных наноструктур / В кн.: Минералогия и жизнь: биоминеральные гомологии. Республика Коми, Сыктывкар. – 2000. – С. 12–14.
3. Белов Н.В. Эндозология. М.: Харвест. – 2000. – 318 с.
4. Бубнов В.А., Кидалов В.Н. Конформационные изменения белков – один из механизмов пусковых изменений иммунных реакций в ответ на СВЧ-излучение. Материалы симпозиума ученых стран СЭВ и СФРЮ «Механизмы биологического действия ЭМИ-излучений». М.: АН СССР, 198. – С. 22–23.
5. Вавилин В.А. // Природа. – 2000. – №5. – С. 19–25.
6. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: ВМедА. – 1973. – 147 с.
7. Ермоленко А.Е. Биокристаллоидная организация человека / В кн.: Новые технологии в медицине. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та. – 2001. – С. 105–106.
8. Зямятин А.А. Рассказы о биологах // <http://bio.1september.ru/articlef.php?ID=200402601>.
9. Игнатьев В. В. и др. // Мат-лы 7 Всерос. симп. «Эколого-физиологические проблемы адаптации». – М.: РУДН, 1994. – С. 83–85.
10. Илюнов В.М. и др. Явление образования вращающихся акустических волн на поверхностях твердых пластин. Диплом на открытие № 221 РАЕН.М.: 2004. – С. 251.
11. Ильясова Н.Ю. и др. // Компьютерная оптика. – Вып. 18. – С. 150–165.
12. Камакин Н.Ф., Матусевич А.К. // Бюл. сибирской мед. – 2005. – Т. 4. – Прил. 1. – С. 183.
13. Кидалов В.Н. и др. // ВНМТ. – 2008. – Т. XV, №4. – С. 7–13
14. Кидалов В.Н., Лысак В.Ф. // Усовершенствование методов, аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. – Сб. изобрет. и рацпредложений. – Л.: ВМедА. 1989. – Вып. 20. – С. 66.
15. Кидалов В.Н. и др. // ВНМТ. – 2004. – Т. XI, № 1-2. – С. 23.
16. Козлов В.А. Открытые информационные системы. М.: Финансы и статистика, 1999. – 224 с.
17. Львович Я.Е. и др. // ВНМТ. – 2004. – Т. XI, №1-2. – С. 49.
18. Малинова Л.И. и др. // Клини. лаб. диагностика. – 2007. – № 10. – С. 14–15
19. Максимов С.А. // ВНМТ. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 115–116.
20. Михайлов В.В. и др. // Тр. науч. конф. молодых ученых в рамках форума «Всемирный год физики в Московском университете 15-17 сентября 2005 г. – С. 154–156.
21. Несмеянов Н.А. и др. Диплом № 316 на открытие: «Свойство клеточных структур перемещать растворы окружающей среды», МААНОИ, М. 2006.
22. Пригожин И., Стенгерс И. Время, хаос, квант. – М.: Прогресс, 1994. – 266 с.
23. Раишнович Л.Н. и др. // Физика тв. тела. – 2000. Т. 42, №10. – С. 1869–1873.
24. Савина Л.В. и др. // Гематол. и трансфузиол. – 1984. №3. – С. 32–33.
25. Сергеева Ю.В., Малинова Л.И. Пространственно-временная организация плазмы крови при ишемической болезни сердца // <http://www.sno-sgmu.ru/articles/54-ysrp-2005-theses/1037-2008-10-13-18-27-21U>.
26. Скурыдин С. В. Изучение механизмов билиарного литолиза на его калькулезной модели *in vitro* // http://www.lomonosov-msu.ru/2007/22/Skurydin_S.doc.pdf.
27. Соколов А.А., Бельских А.Н. // Эфферентная терапия в комплексном лечении внутренних болезней / Под ред. А.Л. Костюченко. – СПб.: Фолиант, 2000. – С. 23–105.
28. Сонин А.Ф. Кентавры природы. – М.: Атомиздат, 1980. – 210 с.
29. Тарасевич Ю.Ю. // Успехи физич. наук. – 2004, Т. 174 (7). – С. 779–790.
30. Тарусинов Г.А. // Педиатрия. – 1994. – № 1. – С. 17–19.
31. Тугове И.И., Кострыкина Г.И. Физика и химия полимеров. – М.: Химия, 1989. – 134 с.
32. Об аналогии между аморфными и кристаллическими материалами // <http://rusnauka.narod.ru/lib/physic/destroy/glava4.htm>
33. Финейн Дж. Биологические ультраструктуры / Пер. с англ. – М.: Мир. – 232 с.
34. Хадарцев А.А. // ВНМТ, 1999, Т. 6, №1, С. 7–15.
35. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. // Вестник РАМН. – 2000, № 3. – С. 45–49.
36. Юшкин Н.П. Биоминеральные гомологии и организмо-биоз. В кн.: Минералогия и жизнь: биоминеральные гомологии. – Республика Коми, Сыктывкар. – 2000. – С. 9 – 12.
37. Яхно Т.А. и др. // Ж. технич. физики. – 2004. – Т. 74, Вып. 8. – С. 100–109.
38. Яшин А.А. Живая материя: Ноосферная биология (нообиология). Тула, 2007. Изд-во: ЛКИ. – 216 с.
39. Cairns-Smith A.G. Genetic take-over and the mineral origins of life. N.Y. – Cambridge University Press. – 1982.
40. Marras S.I., Zuburtikudis I., Panayiotou C. Thermo-mechanical and morphological properties of biodegradable and biocompatible inorganic/organic nanohybrid materials // The 2nd Intern Confer: *Nanomaterials and Nanotechnologies (NN 2005)*, Creta Maris Hotel, Hersonessos, Crete, Greece, June 14–18, 2005. Abstract, P 34.
41. Pauchard L., Allain C. // Phys. Rev. E. – 2003. – Vol. 68, 05280.
42. Jzn Jozef R. // Physiol. Chem. and Phys. – 1979. – Vol. 11, № 6. – P. 501–506.

SAMOORGANIZATION OF THE BLOOD AND ITS PREPARATIONS AS SENSITIVITY TO INVIROMENT FACTOR

A.B. BELEVITIN, V.N. KIDALOV, B.L. MAKEEV, A.A. NESMEYANOV, A.E. NIKITIN, P.B. PANOV, A.A. KHADARTSEV, V.N. TSYGAN, A.V. CHECHYOTKIN

Summary

Influence on structurization changing elements tesioqramm blood of some physical and chemical factors is appreciated. The methodical features of tests essentially raising reliability of the conclusions of the researcher are revealed. High sensitivity of an early phase of crystallization of blood and other biological liquids a number (line) of external influences is shown.

Key words: tesiographic tests, integral blood

УДК 612.13

СИНХРОНИЗАЦИЯ КОЛЕБАНИЙ КРОВотоКА КАК ИНДИКАТОР БАЛАНСА ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ЛОКАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Т.В. КИРИЛИНА*, Г.В. КРАСНИКОВ*, Г.М. ПИСКУНОВА*, А.В. ТАНКАНАГ**, Н.К. ЧЕМЕРИС**

Ключевые слова: осцилляция, микроциркуляция кровотока

Известно, что кровотоки в микроциркуляторном русле подвержены спонтанным осцилляциям. Однако, несмотря на детальное изучение данных процессов на протяжении нескольких десятилетий, вопрос о происхождении, фундаментальных механизмах и функциональном значении флуктуаций в системе микроциркуляции остается открытым [2,6]. По нашему мнению, анализ колебаний кровотока кожи может внести вклад в понимание механизмов регуляции в системе микроциркуляции, так как именно переменная составляющая доплерограммы (модуляции) содержит информацию о состоянии сосудистого тонуса и механизмах контроля за перфузией, включающих как пассивные (пульсовая и дыхательная волны), так и активные факторы (мио-, нейрогенный тонус и эндотелиальная активность).

Существуют две точки зрения на локализацию механизмов контроля кожного кровотока: с одной стороны, рассматривается исключительно местная регуляция, с другой – предполагается участие как центральных, так и локальных механизмов. Центральные механизмы определяют системное кровообращение, локальные контролируют величину кровотока в ткани или органе на местном уровне. Разделение контуров регуляции на две группы носит условный характер, поскольку местные механизмы реализуются при участии центральных, а управление системным кровообращением зависит от локальных регуляторных механизмов. В некоторых тканях влияние центральных и местных механизмов осуществляется постоянно, в других – их соотношение определяется функциональной активностью этих тканей. Особенность адаптивной реакции микроциркуляторного русла кожи на локальный нагрев, в отличие от реакции на генерализованное нагревание (например, конечности или всего тела), состоит в преимущественном участии местных механизмов вазодилатации. Реакция кожного кровотока на локальное нагревание заключается в его последовательном, бимодальном увеличении, обусловленном, по крайней мере, двумя механизмами регуляции: быстро реагирующим механизмом по типу аксон-рефлекса и медленно вовлекаемыми эндотелий-зависимыми факторами [3].

Цель работы – исследование соотношения модулирующих воздействий центральных и местных регуляторных механизмов в системе микроциркуляции кожи в нативном состоянии и при локальном тепловом воздействии путем оценки степени пространственной синхронизации флуктуаций кровотока.

Материалы и методы. В качестве инструментального метода регистрации параметров кровотока был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Достоинством метода является возможность неинвазивного исследования состояния регуляторных механизмов и оценки адаптационных резервов системы микроциркуляции. Регистрируемый параметр –

показатель микроциркуляции (ПМ) – пропорционален скорости и числу эритроцитов в измеряемом объеме. ПМ измеряется в условных (перфузионных) единицах (пф. ед.). Для регистрации ПМ использовали двухканальный лазерный доплеровский флоуметр ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Москва) с длиной волны 0.63 мкм и мощностью излучения 0.5 мВт. Частота дискретизации сигнала 16 Гц. Для проведения тепловой пробы использовали блок функциональных проб «ЛАКК-Тест» (НПП «ЛАЗМА», Москва). Прибор оснащен температурным пробником, позволяющим осуществлять термическое воздействие в заданном диапазоне температур с контролируемой скоростью. Площадь поверхности нагревательного элемента – 1.3 см². Световодный зонд флоуметра размещен в центре термоэлемента, что позволяет регистрировать параметры кровотока непосредственно в зоне термического воздействия. Термоэлемент совмещен с сенсором, регистрирующим температуру кожи в месте контакта.

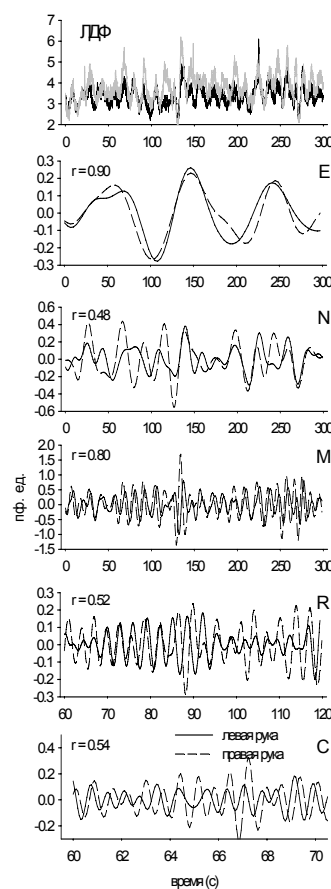


Рис. 1. Фрагменты оригинальных ЛДФ-грамм и соответствующие выделенные частотные составляющие. Указаны значения коэффициента корреляции

Кровоток исследовали у 25 практически здоровых девушек-студенток (вес 60 ± 11 кг, рост 166 ± 5 см, АД $119 \pm 7/69 \pm 7$ мм рт. ст., пульс 73 ± 11 уд/мин). Регистрацию ПМ вели одновременно в течение 12.5 минут на предплечье обеих рук на участках кожи со сходным уровнем кровотока. Зонды флоуметра, один из которых был сопряжен с термоэлементом, фиксировали над выбранной точкой наружной поверхности предплечья вблизи лучезапястного сустава. Для каждого испытуемого регистрировались 2 пары ЛДФ-грамм: в нативном состоянии (условная норма) и при локальном нагреве (тепловая проба). Нагрев осуществляли на левой руке (правая рука не подвергалась нагреву) в диапазоне температур $32-43$ °C со скоростью 1 °C/мин. После достижения заданной температуры нагрева регистрацию продолжали на фоне поддерживаемого конечного значения температуры. Измерения проводили в изолированном помещении при температуре $22-24$ °C, испытуемые были в положении сидя. Испытуемые воздерживались от курения, приема лекарств, алкоголь- и кофеиносодержащих напитков минимум за 4 часа до исследования. Все давали

* ГОУ ВПО Тульский госпедуниверситет им. Л.Н. Толстого, e-mail: phisiology@tspu.tula.ru
г. Пушино, Институт биофизики клетки РАН, nkc@inbox.ru

добровольное согласие на участие в опыте на основе полной информированности о методе и ходе проведения процедуры.

Зарегистрированные ЛДФ-граммы подвергали цифровой полосовой фильтрации на основе алгоритмов, реализующих непрерывное, адаптивное вейвлет-преобразование [1]. Фильтрацию осуществляли в 5 неперекрывающихся частотных диапазонах, колебания в которых обусловлены известными физиологическими процессами: 0.006–0.17 Гц – диапазон эндотелиальной активности (Е); 0.18–0.05 – диапазон нейрогенной активности (N); 0.05–0.15 Гц – диапазон миогенной активности (М); 0.2–0.4 Гц – диапазон респираторного ритма (R); 0.8–1.5 Гц – диапазон кардиоритма (С) [4,5,7]. В зависимости от локализации источника модуляции эти ритмы делят на ритмы активной и пассивной модуляции. К ритмам активной модуляции относят колебания в диапазонах Е, N, и М, так как источником колебаний в этом случае являются гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Ритмы пассивной модуляции обусловлены внешними процессами: дыханием (R) и прохождением пульсовой волны (С). Степень пространственной синхронизации осцилляций кровотока в этих частотных диапазонах оценивали по значениям кросс-корреляционной функции. На рис. 1 представлены синхронные фрагменты оригинальных ЛДФ-грамм и выделенные частотные составляющие со значениями коэффициента кросс-корреляции.

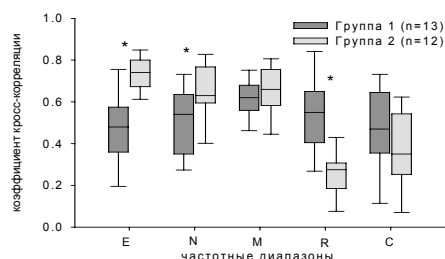


Рис. 2. Усредненные значения коэффициентов кросс-корреляции в анализируемых частотных диапазонах для сформированных групп (описание в тексте). Символом «*» указаны пары достоверно различающихся значений (критерий Манна – Уитни, $p < 0.05$).

Распределение значений коэффициентов кросс-корреляции не подчиняется нормальному закону, и на приведенных графиках и таблицах данные представлены как медианы и квартили.

Результаты. Была выдвинута гипотеза о существовании двух групп испытуемых с преимущественным доминированием центральных или локальных механизмов. На основании кластеризации методом К-средних значений коэффициентов кросс-корреляции по всем 5 частотным диапазонам исходная совокупность испытуемых была поделена на 2 группы.

Таблица

Усредненные значения коэффициентов кросс-корреляции в анализируемых частотных диапазонах

Част. диап.	Группа I (n = 13)			Группа II (n = 12)		
	25%	медиана	75%	25%	медиана	75%
условная норма						
Е	0.38	0.48*	0.57	0.68	0.74*	0.80
N	0.38	0.54*	0.61	0.60	0.63*	0.77
M	0.57	0.62*	0.68	0.59	0.66*	0.74
R	0.46	0.55*	0.64	0.20	0.28*	0.31
С	0.36	0.47	0.63	0.24	0.35	0.53
тепловая проба						
Е	0.17	0.35*	0.46	0.19	0.45*	0.58
N	0.18	0.23*	0.30	0.23	0.26*	0.33
M	0.26	0.34*	0.41	0.22	0.30*	0.32
R	0.16	0.24*	0.34	0.10	0.17*	0.20
С	0.24	0.40	0.47	0.11	0.18	0.56

Затенены пары достоверно отличающихся значений для сформированных групп в состоянии покоя. Символом «*» указаны пары достоверно различающихся значений внутри сформированных групп для состояния покоя и тепловой пробы (критерий Манна – Уитни, $p < 0.05$).

Усредненные значения коэффициентов кросс-корреляции в анализируемых диапазонах для сформированных групп представлены на рис. 2 и в табл. Группа I характеризуется относительно низким значением корреляции сигналов в диапазонах эндотелиальной (Е) (0.48) и нейрогенной (N) активности (0.54) и достаточно высокой корреляцией в диапазонах респираторного ритма (R) (0.55) и кардиоритма (С) (0.47). Группа II характеризуется высокой степенью синхронизации сигналов в диапазонах Е

(0.74) и N (0.63) и в меньшей степени демонстрирует корреляцию в диапазонах R (0.28) и С (0.35). Синхронизация колебаний в диапазоне миогенной активности (М) достаточно высока и значимо не отличается (0.62 и 0.66 для групп I и II, соответственно).

Результаты анализа данных синхронизации ритмов в покое и при локальном воздействии (тепловая проба) представлены в табл. Для всех диапазонов, за исключением диапазона кардиоритма (С), наблюдается значительное уменьшение коэффициента кросс-корреляции. Десинхронизация частотных составляющих ЛДФ-грамм обусловлена активацией локальных механизмов регуляции кровотока вследствие нагревания участка кожи.

Традиционное разделение ритмических осцилляций в системе микроциркуляции кожи на активные и пассивные связано с локализацией источника модуляции. Принято считать, что колебания в диапазонах Е, N и М формируются непосредственно в микроциркуляторном русле и обусловлены спонтанными сокращениями гладкомышечных клеток сосудистой стенки (собственно вазомоции) и их модуляцией со стороны нервной системы и эндотелия. Напротив, респираторно-зависимые и пульсовые колебания (диапазоны R и С, соответственно) формируются за пределами микроциркуляторного русла и передаются пассивно. Однако обнаружено, что для диапазонов локальной регуляции, по крайней мере, у ряда испытуемых, характерна высокая пространственная синхронизация (> 0.7), которая свидетельствует о наличии центрального компонента регуляции. В данном случае централизация может быть опосредована как гуморальными факторами, так и влияниями нейрогенной природы. В то же время для колебаний центральной природы (R и С) синхронизация выражена слабее (< 0.5). Это связано с эффектами амплитудной и фазовой модуляции этих колебаний низкочастотных (локальных) ритмов. Регуляция кровотока на уровне микроциркуляции идет по балансу принципу через взаимодействие местных и центральных механизмов. Синхронизация колебаний в диапазоне миогенной активности достаточно высока и примерно одинакова для обеих групп, что может говорить об автономной специфической природе центрального генеза этих механизмов контроля.

Особенности регуляции периферического кровотока (баланс локальной и центральной регуляции) имеют индивидуальную специфику. В состоянии покоя для испытуемых группы I характерны преимущественно регуляторные факторы локальной природы, а для группы II ведущую роль играют центральные механизмы регуляции. Эти особенности синхронизации флаксометрии отражают состояние регуляторных механизмов и могут быть использованы в диагностике микрососудистых нарушений.

Литература

1. Танкангаз А.В., Чемерис Н.К. // Мат-лы IV всерос. симп. «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». – 2002. – С. 28–39.
2. Hayoz D. et al. // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 20–25.
3. Kellogg D.L. et al. // J Appl Physiol. – 2006. – Vol. 100. – P. 1709–1718.
4. Kvandal P. et al. // Microvascular Research. – 2006. – Vol. 72. – P. 120–127.
5. Kvandal P. et al. // Microvascular Research. – 2003. – Vol. 65. – P. 160–171.
6. Podgoreanu M.V. et al. // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97, № 5. – P. 1110–1117.
7. Söderström T. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. 1638–1646.

УДК 612.112.91.085.2

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ

И.И. ДОЛГУШИН, Ю.С. АНДРЕЕВА, А.И. РЫЖКОВА*

Ключевые слова: фагоцитарная активность нейтрофилов

Нейтрофилы, благодаря высокой подвижности, способны легко передвигаться в тканях, наличию мощных бактерицидных и цитотоксических продуктов – рассматриваются как высокопрофессиональные «убийцы», составляющие «отряд быстрого

* Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Челябинской ГМА, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. (351) 232-74-56

реагирования» в системе противинфекционной защиты организма [3]. В тканях нейтрофилы осуществляют свои эффекторные функции, участвуя в антимикробных и воспалительных реакциях. Нейтрофильные гранулоциты «пожирают» возбудителей и обезвреживают их с помощью антимикробных белков.

В 2004 году ученые Института инфекционной биологии имени Макса Планка (Берлин, Германия), работающие под руководством Артуро Зыхлински (Arturo Zychlinsky), открыли и расшифровали еще один используемый нейтрофилами механизм уничтожения патогенов. Оказалось, что клетки формируют во внеклеточном пространстве сетеподобные структуры, состоящие из нуклеиновых кислот и ферментов – нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps, NETs). Микроорганизмы попадают в эти ловушки и погибают в них. Механизм формирования этих сетей удалось расшифровать только в результате длительной работы по визуализации клеток и биохимических исследований. Взаимодействие с бактериями особым образом активизирует нейтрофил: при этом изменяется структура ядра и цитоплазматических гранул клетки. Ядерная мембрана разрушается, гранулы растворяются, и компоненты будущей ловушки распределяются по объему клетки. Далее клетка сокращается до тех пор, пока ее мембрана не лопнет, и быстро выбрасывает высокоактивную смесь наружу. Попадая во внеклеточное пространство, содержимое клетки формирует своеобразную сеть, в которую и попадают бактерии [5]. Исследование эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов показало их функциональную гетерогенность по отношению к активирующим объектам [1]. Можно предположить, что в ответ на действие бактериальных агентов нейтрофил реагирует по-разному: либо фагоцитируя бактерию-активатор, либо секретировав в окружающее пространство бактерицидные компоненты своих гранул, либо формируя внеклеточные сети. Возникла необходимость поиска способа обнаружения нейтрофильных ловушек. Brinkmann V. и соавт. использовали сканирующую электронную микроскопию для визуализации образовавшихся структур [5]. Однако этот способ обнаружения нейтрофильных ловушек требует наличия специального оборудования, набора реактивов для приготовления препарата и аккуратного выполнения исследования, так как образующиеся структуры очень хрупкие и быстро разрушаются при механическом воздействии, и потому не может быть использован для экспресс-обнаружения и количественной оценки.

Для определения нейтрофильных ловушек, которые являются по своей сути волокнами ДНК, нами был использован способ выявления нуклеиновых кислот по способу Фельгена [4]. Однако данная реакция требовала фиксации клеток на стекле по методу Лилли в 10% забуференном формалине, для приготовления реактивов были задействованы агрессивные среды (соляная кислота, фуксинсернистая кислота, сернистая вода), готовые реагенты нуждались в специальных условиях хранения. Постановка реакции проходила в 2 этапа и занимала ~2-2,5 часов. При наблюдении всех вышеперечисленных условий ядерное вещество окрашивалось в красно-фиолетовый цвет. Учет реакции вели с помощью иммерсионной микроскопии при увеличении $\times 1000$. Однако даже при соблюдении всех требований выполнения этой реакции, учет представлял определенные сложности: при световой микроскопии не всегда удавалось рассмотреть тонкие внеклеточно расположенные волокна ДНК активированных нейтрофилов и, кроме того, не определялись бактерии-активаторы.

Учитывая, что акридиновый оранжевый окрашивает ядра нейтрофилов в зеленый цвет, нами был использован этот краситель для определения внеклеточно расположенных волокон нейтрофильных ДНК. Такой способ окраски обладал преимуществами: для окраски использовался всего лишь один реактив (акридиновый оранжевый); учет вели с помощью люминесцентной микроскопии, позволяющей различать окрашиваемые структуры (ядра нейтрофилов окрашивали в ярко-зеленый цвет, цитоплазма клеток, сохранивших морфологию, не окрашивалась, нейтрофильные ловушки представлены тонкими ярко-зелеными нитями, занимающими пространство, в 2-3 раза превосходящее диаметр неизмененного нейтрофила, а бактерии-активаторы имели ярко-оранжевый цвет); такой способ окраски позволяет качественно и количественно охарактеризовать это явление.

Определение образования нейтрофильных ловушек осуществляли следующим образом:

1) Взвесь нейтрофилов получали, используя 15,0 мл гепаринизированной (10-15 ЕД/мл гепарина фирмы «Гедон-Рихтер»,

Hungery) периферической венозной крови, которую с целью осаждения эритроцитов отстаивали в стерильной пробирке при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Нейтрофилы выделяли из лейкоцитарной взвеси на двойном градиенте плотности стерильных растворов фиколла-верографина (Pharmacia, Sweden; Spofa, CSSR). Плотность верхнего слоя градиента составляла 1,075-1,077, а нижнего – 1,093-1,095. Объем каждого градиента равнялся 1,5 мл. Через 40 минут центрифугирования при 1500 оборотах в минуту на границе между градиентами появлялось кольцо гранулоцитов с чистотой 98-100%. Кольцо нейтрофилов аккуратно собирали, переносили в стерильные центрифужные пробирки, трижды отмывали стерильным физраствором хлорида натрия центрифугированием при 1500 оборотах в минуту в течение 10 минут и доводили до концентрации $5 \cdot 10^6$ клеток/мл [1,3].

2) Полученную взвесь клеток инкубировали при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ 30 минут в присутствии 0,1 мл взвеси суточной культуры контрольных штаммов (*S. aureus* (штамм 209), *E. coli* (штамм М-17) (препарат «Колибактерин», ФГПУ «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва), *Lactobacterium* spp. (препарат «Лактобактерин сухой», фирма «ИмБио», г. Н.Новгород), доведенной до концентрации 1 млрд. микробных тел в 1 мл (по стандарту мутности БАК – 10, ООО «Ормет», г. Екатеринбург) и разведенной в 10 раз, или смеси бактерий, содержащей 10^8 *Lactobacterium* spp., 10^6 *Bifidobacterium* spp., 10^3 *S. aureus*, 10^3 *E. coli* в 1 мл на 1 мл взвеси нейтрофилов. Для контроля использовали взвесь нейтрофилов, инкубируемых в тех же условиях без активаторов [1].

3) Для окрашивания нейтрофильных ловушек использовали 200 мкл рабочего раствора акридинового оранжевого [3].

4) Учет вели с помощью люминесцентного микроскопа, используя фильтры, обеспечивающие возбуждающий свет с длиной волны не более 490 нм и эмиссию с длиной волны 520 нм. Ядра нейтрофилов окрашивались в ярко-зеленый цвет, цитоплазма гранулоцитов не окрашивалась, нейтрофильные ловушки были представлены тонкими ярко-зелеными нитями, занимающими пространство, в 2-3 раза превосходящее диаметр неизмененного нейтрофила, а бактерии-активаторы имели ярко-оранжевый цвет.

После такого способа окраски появилась возможность проведения количественной оценки образования ловушек, так как хорошо различима морфология нейтрофилов. Именно по этому признаку визуализируемые структуры нами были разделены на 3 группы: 1 группа объединяла клетки с сегментированным ядром, 2 группа включала клетки с недифференцированным ядром, и к 3 группе относили свободные лежащие ярко-зеленые волокна, представляющие собой нити ДНК нейтрофила (нейтрофильные ловушки). Вели подсчет 100 структур разных групп и определяя процентное содержание каждой морфологической единицы.

При использовании предлагаемого способа окраски можно оценивать активность и интенсивность поглощения микроорганизмов неизменными нейтрофилами, показатели попадания бактерий-активаторов в нейтрофильные ловушки, так как имеется хороший контраст между нейтрофилами, их ловушками, окрашенными в зеленый цвет и бактериями, окрашенными в оранжевый. Для этого рассчитывают: активность фагоцитоза – число нейтрофилов с сегментированным ядром, содержащих бактериальные клетки в цитоплазме; интенсивность фагоцитоза – число бактерий в 100 подсчитанных клетках с сегментированным ядром в пересчете на 1 клетку; число нейтрофильных ловушек, содержащих бактериальные клетки на 100 подсчитанных структур; индекс нейтрофильной ловушки – число бактерий в 100 подсчитанных ловушках в пересчете на 1 клетку.

Предлагаемым способом было окрашено 50 фиксированных препаратов, из которых 10 содержали взвесь нейтрофилов без активаторов (контроль), и 4 группы по 10 мазков были приготовлены из взвеси нейтрофилов, активированных *E. coli*, *S. aureus*, *Lactobacterium* spp. или смесью бактерий соответственно. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке программами БИОСТАТ и Statistica for Windows 6.0. О достоверности различий показателей судили с помощью непараметрических критериев Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни. При проведении сравнений использовали поправку Бонферрони [2].

Результаты исследований см. в табл. 1 и 2. После выделения на градиентах фиколла-верографина нейтрофилы в 60% случаев имели сегментированное ядро, у 24% нейтрофилов – ядро не дифференцировалось и 16% структур были представлены ловушками. После взаимодействия с *E. coli*, *S. aureus*, *Lactobacte-*

gium spp. или смесью бактерий число ловушек и клеток с недифференцированным ядром значительно увеличивалось (табл. 1).

Фагоцитарная активность нейтрофилов с неизменным

УДК 611.018.25.017.1.086-055.2

ВЛИЯНИЕ НЕПАТОГЕННЫХ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НОРМОФЛОРЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НА СЕКРЕЦИЮ НЕЙТРОФИЛАМИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРОДУКТОВ И ЦИТОКИНОВ

Е.А. МЕЗЕНЦЕВА, Ю.С. АНДРЕЕВА, И.И. ДОЛГУШИН, А.Ю. САВОЧКИНА, К.В. НИКУШКИНА, О.С. АБРАМОВСКИХ, Е.В. ПЛЕХАНОВА, М.А. СВИРИДОВ, С.И. МАРACHEВ, А.И. РЫЖКОВА*

Таблица 1

Содержание разных морфологических форм нейтрофилов периферической крови здоровых женщин после взаимодействия с *E. coli* (штамм М-17), *S. aureus* (штамм 209), *Lactobacterium* spp. и смесью бактерий (n=10), %

Показатели	Нейтрофилы				
	НН	АНЕ	АНС	АНЛ	АН смесью бактерий
Содержание нейтрофилов с сегментированным ядром, %	59,89±6,19	32,40±5,38*	40,70±2,21*	28,40±4,81*	56,33±6,59
Содержание нейтрофилов с недифференцированным ядром, %	24,11±3,47	31,30±2,31*	32,9±4,72	37,10±3,83*	15,33±1,63
Содержание ловушек, %	16,0±4,22	36,30±3,89*	30,00±2,73*	34,50±4,50*	28,3±5,15*

Примечание: * – достоверность различий показателей по отношению к НН; НН – неактивированных нейтрофилов; АНЕ – нейтрофилы, активированные *E. coli* (штамм М-17); АНС – нейтрофилы, активированные *S. aureus* (штамм 209); АНЛ – нейтрофилы, активированные *Lactobacterium* spp.; АН смесью бактерий – нейтрофилы, активированные смесью бактерий

ядром была выше по отношению к *E. coli*, *S. aureus* и *Lactobacterium* spp., чем к микроорганизмам, находящихся в микстах (смесь бактерий), при этом поглотительная способность (интенсивность фагоцитоза) нейтрофилов максимально проявлялась по отношению к *S. aureus*. Индекс ловушки после взаимодействия нейтрофилов с *E. coli*, *S. aureus* и *Lactobacterium* spp. достоверно превышал тот же показатель после активации смесью бактерий (табл. 2) и в 2-3 раза превосходил значение интенсивности фагоцитоза.

Таблица 2

Показатели фагоцитоза и содержание *E. coli* (штамм М-17), *S. aureus* (штамм 209), *Lactobacterium* spp. в нейтрофильных ловушках (n=10)

Показатели	Активирующие агенты			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Lactobacterium</i> spp.	Смесь бактерий
Активность фагоцитоза, %	76,00±6,49 *	84,00±3,39*	34,5±4,5*	21,22±2,85
Интенсивность фагоцитоза на 1 клетку, усл.ед	2,59±0,56*	8,49±1,08*	1,22±0,40	0,36±0,05
Индекс нейтрофильной ловушки, усл.ед	5,91±0,50*	11,52±1,18*	2,56±0,56*	0,93±0,21

Примечание* – достоверность различий показателей по отношению к показателям нейтрофилов, активированных смесью бактерий

Нами предложен экспресс-метод обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек с использованием акридинового оранжевого, позволяющий быстро обнаружить образующуюся структуры после активации нейтрофила и дать количественную характеристику явлению. Используя люминесцентную микроскопию, было обнаружено, что в ответ на действие бактериальных агентов нейтрофил формирует свои ловчие сети, при этом клетки, сохранившие морфологию (клетки с сегментированными ядрами) обладают выраженной способностью к фагоцитозу, однако, количество микроорганизмов, поглощенных нейтрофилом значительно уступает числу бактерий, задерживаемых в ловушках.

Литература

1. Андреева Ю.С. Роль нейтрофилов в регуляции микробиоценоза влагалища женщин: Дис...канд.м. наук. – Челябинск, 2005.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999.
3. Долгушин И.И. Нейтрофилы и гомеостаз. – Екатеринбург: Изд-во УрОРАН, 2001.
4. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – МЕДИЗ. Ленинградское отделение, 1956.
5. Brinkmann V. et al. // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1532–1535.

Ключевые слова: бактерицидные факторы, нейтрофилы

Микробицидная функция нейтрофилов заключается в поглощении и внутриклеточной переработке захваченного материала и в секреции антимикробных факторов и иммунотропных медиаторов за пределы клетки [2].

Цель – изучение спектра бактерицидных факторов (лизоцим, лактоферрин, оксид азота, миелопероксидаза, дефенсины 1-3, БПИ) и провоспалительных цитокинов в супернатантах нейтрофилов периферической крови после их предварительного взаимодействия с частицами полистирольного латекса и взвесью контрольных штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи нейтрофилы выделяли из периферической крови 20 здоровых женщин на двойном градиенте плотности фикола-урографина (Pharmacia, Швеция; Шеринг, Германия). Плотность верхнего слоя градиента составляла 1,075-1,077, нижнего – 1,093-1,095 (Wong L., 1975), доводили до концентрации 5×10^6 клеток/мл и использовали для получения секреторных продуктов. Выделение секреторных продуктов полиморфноядерных лейкоцитов проводили с помощью метода, разработанного И.И. Долгушиным с соавторами (1992). Для получения супернатантов неактивированных нейтрофилов (СНН) взвесь клеток (концентрация 5×10^6 клеток/мл) помещали в термостат при температуре +37°C на 30 минут. Для выделения супернатантов активированных нейтрофилов (САН) клетки инкубировали в тех же условиях в присутствии микросфер латекса (диаметр частиц 1,7 мкм) из расчета 50 частиц на один нейтрофил или активировали нейтрофилы 0,1 мл взвеси суточной культуры контрольных моноштаммов *S. aureus* («Cowan 209»), *E. coli* (штамм М-17) (препарат «Колибактерин», ФГПУ "НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва), *Lactobacterium* spp. (препарат «Лактобактерин сухой», фирма «ИмБио», г. Нижний Новгород), *Bifidobacterium* spp. (препарат «Бифидумбактерин сухой», ЗАО «Экополис», г. Ковров), доведенной до концентрации 1 млрд. микробных тел в 1 мл (по стандарту мутности БАК – 10, ООО «Ормет», г. Екатеринбург) и разведенной в 10 раз, или смесью бактерий, состоящей из 10^8 КОЕ/мл *Lactobacterium* spp. + 10^6 КОЕ/мл *Bifidobacterium* spp. + 10^2 КОЕ/мл *S. aureus* + 10^2 КОЕ/мл *E. coli* на 1 мл взвеси нейтрофилов. После инкубации клетки и частицы латекса удаляли путем центрифугирования при скорости 3000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость фильтровали через мембранные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм («Millipore», USA), полученные супернатанты использовали в опытах.

Определение оксида азота в супернатантах интактных и активированных контрольными штаммами микроорганизмов нейтрофилов проводили по содержанию нитратов и нитритов. Содержание нитратов определяли в виде нитритов по реакции Грисса, после восстановления их губчатым кадмием [5]. Активность пероксидазы определяли на основании фотометрической регистрации понижения концентрации индигокармина, который окислялся перекисью водорода в присутствии пероксидазы [5]. Для определения содержания лизоцима использовали широко распространенный нефелометрический метод [6].

Концентрацию дефенсинов, БПИ, лактоферрина в супернатантах активированных и интактных нейтрофилов определяли методом ИФА с помощью набора реагентов «HNP1-3», «BPI – 1» (HyCult biotechnology, Нидерланды) и «ЛАКТОФЕРРИН-стрип» (ЗАО Вектор-Бест, п. Кольцово). Для определения содержания ИЛ-1α, ИЛ-1β, РАИЛ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в супернатантах нейтрофилов использованы тест-системы для иммуноферментного анализа, произведенные ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) [3,4,6]. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием пакетов статистических программ

* Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Челябинская ГМА, 454092, г. Челябинск, Воровского, 64. Тел. (351)232-74-56

БИОСТАТ и Statistica for Windows 6.0. О достоверности различий показателей судили с помощью непараметрических критериев Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни. При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони [1].

Результаты. Анализ содержания лизоцима в секреторных продуктах нейтрофилов здоровых женщин показал, что после активации частицами латекса происходит усиление секреции лизоцима. Уровень лизоцима в супернатантах нейтрофилов, активированных бактериями, был стабильным. *E. coli* (штамм М-17), *S. aureus* (штамм 209), *Lactobacterium* spp., *Bifidobacterium* spp. и комплекс перечисленных бактерий не меняет содержание оксида азота в продуктах секреции нейтрофилов. Отмечена тенденция к снижению этого показателя в супернатантах нейтрофилов, активированных частицами латекса. Активность миелопероксидазы в супернатантах нейтрофилов активированных частицами латекса, кишечной палочкой, золотистым стафилококком, лактобактериями, бифидобактериями или бактериальной смесью соответствовала показателям неактивированных нейтрофилов.

Количество лактоферрина в супернатантах нейтрофилов, активированных частицами латекса, в 15 раз превосходило аналогичный показатель интактных нейтрофилов. Также достоверно высокий уровень лактоферрина определялся в супернатантах нейтрофилов, активированных бифидобактериями или бактериальной ассоциацией. Содержание дефенсинов 1-3 в супернатантах нейтрофилов, активированных *E. coli*, *S. aureus*, *Lactobacterium* spp. и *Bifidobacterium* spp. несколько снижалось относительно исходного уровня, а уровень БПИ повышался и значительно превосходил базовые значения в супернатантах нейтрофилов, активированных бифидобактериями. После оценки состава микробических продуктов представляло интерес изучение содержания цитокинов, являющихся медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях, в супернатантах неактивированных и активированных латексом и взвесью различных микроорганизмов нейтрофилов периферической крови. В результате проведенных исследований обнаружили, что после 30 минутной инкубации без индукторов в супернатантах находились все искомые медиаторы. Хотя они определялись в низких концентрациях (пг/мл), лидирующую позицию занимал РАИЛ. Его концентрация в 3-4 раза превосходила уровень ИЛ-1α и ИЛ-8. Содержание ИЛ-1β практически в 2 раза уступало ИЛ-1α, а концентрация ФНО-α и ИЛ-6 составляла 2,21 и 1,92 пг/мл соответственно (табл.).

В ответ на стимуляцию частицами латекса и различными микробными агентами содержание ИЛ-1α в супернатантах нейтрофилов здоровых женщин значительным образом не изменилось, отмечалось незначительное повышение этого показателя при действии немикробного агента, *S. aureus*, *E. coli* или бактериального комплекса. При действии представителей нормобиоценозов (лакто- и бифидобактерий) на гранулоциты уровень ИЛ-1α оставался стабильным. Бактериальные агенты значительно не влияли на секрецию нейтрофилами ИЛ-1β. При действии частиц латекса и смеси бактерий содержание ИЛ-1β снижалось и значительно уступало аналогичному показателю секреторных продуктов нейтрофилов, активированных кишечной палочкой.

Содержание РАИЛ в супернатантах нейтрофилов, активированных частицами латекса или смесью бактерий значительно уступало исходному уровню, а показатель РАИЛ в секреторных продуктах нейтрофилов, активированных *E. coli* достоверно превосходил начальный показатель. Содержание ИЛ-6 в продуктах секреции нейтрофилов, активированных частицами латекса сопровождалось снижением показателя относительно контрольного уровня. Действие кишечной палочки и золотистого стафилококка приводило к усилению секреции этого цитокина, однако статистического подтверждения таких изменений нами не получено. Лакто-, бифидобактерии или бактериальный комплекс поддерживали секрецию ИЛ-6 на начальном уровне.

Уровень хемокина был выше в супернатантах нейтрофилов, активированных *S. aureus*, *E. coli* и значительно превышал исходный уровень в супернатантах, активированных бифидобактериями. Частицы латекса снижали секрецию ИЛ-8, а лактобактерии и бактериальная ассоциация не влияли на уровень хемоаттрактанта. При действии кишечной палочки, золотистого стафилококка, лакто-, бифидобактерий, а также бактериального комплекса нейтрофилы периферической крови здоровых женщин не изменяли секрецию ФНОα и сохраняли ее на исходном уровне, в то же время частицы латекса способствовали усиленной секреции

этого цитокина (табл. 1). Можно заключить, что в супернатантах интактных нейтрофилов находятся активные молекулы (оксид азота), ферменты гранул нейтрофила (лизоцим, пероксидаза), антимикробные пептиды (дефенсины, БПИ и лактоферрин), провоспалительные и противовоспалительные (РАИЛ) цитокины.

В ответ на действие частиц латекса, в продуктах секреции нейтрофилов значительно уменьшается содержание РАИЛ и повышается количество ФНОα, уровень лизоцима и лактоферрина, остальные показатели значительным образом не изменяются.

При действии кишечной палочки и золотистого стафилококка в супернатантах нейтрофилов регистрируется повышенный уровень всех искомых цитокинов, как провоспалительных, так и противовоспалительных, но статистически значимо превышает исходный показатель только РАИЛ. Содержание антимикробных факторов при этом остается на прежних значениях. Действие лакто- и бифидобактерий на нейтрофил иное, после активации в супернатантах уровень оксида азота, лизоцима, пероксидазы и дефенсинов не изменяется, а содержание БПИ и лактоферрина повышается и превосходит исходный уровень при действии бифидобактерий или смеси используемых бактерий. При этом лакто- и бифидобактерии не вызывают изменения уровня ИЛ-1α, ИЛ-1β, РАИЛ, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНОα в супернатантах активированных нейтрофилов по сравнению с интактными клетками.

В ответ на стимуляцию как микробными, так и немикробными факторами, нейтрофил секретирует в окружающую среду широкий спектр антимикробных факторов с разным механизмом действия и цитокинов. Часть этих компонентов, обладающих преимущественно прямым бактерицидным эффектом, расходуется на бактерию-активатор, в то же время факторы непрямого (лактоферрин) и внутриклеточного (БПИ) действия определяются в больших количествах в супернатантах нейтрофилов, активированных лакто- и бифидобактериями. Подводя итог, можно предположить, что, на поверхности слизистых оболочек лакто- и бифидобактерии стимулируют секрецию нейтрофилами антимикробных продуктов, активных в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий, а блокада цитокинового звена препятствует развитию воспалительной реакции на присутствие нормофлоры на поверхности слизистых оболочек.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999.
2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. – Екатеринбург : Изд-во УрОРАН, - 2001.
3. Иммунологические методы / Под ред. Г. М. Фримеля. – М.: Медицина, 1987.
4. Иммунологические методы исследования: Уч. пос. /Под ред. Е.А. Олейникова, Л.Я. Эберта. – Саранск, 1981.
5. Показатели липидного обмена в сыворотке крови практически здорового населения, проживающего в южно-уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям: Метод.реком. / Э.Н. Коробейникова и др. – Челябинск, 2001.
6. Телешева Л.Ф. Иммунологические факторы секретов репродуктивного тракта женщин: Дис... д.м.н. – Челябинск, 2000.

УДК: 536.7; 621.794; 58, 024

НАНОРАЗМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

К.В. АЛЕКСЕЕВ, Р.Н. АЛЯУТДИН, Е.В. БЛЫНСКАЯ, Б.Т. КВИНХ*

Статья посвящена рассмотрению основных групп наноразмерных систем – носителей лекарственных веществ. Приводится сравнительный анализ изучаемых структурных единиц доставки по показателям характеристических особенностей используемых материалов, стабильности и т.д., указываются возможные варианты использования систем в различных областях медицины.

Ключевые слова: нанотехнологии, носители лекарств

Повышение избирательности действия лекарственных веществ является задачей химиотерапии. Важен поиск новых подходов к созданию лекарственных препаратов направленного

* НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, (131547 Москва, ул. Балтийская, д.8) ММА им. И.М. Сеченова(119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8)

действия. Основным препятствием на пути достижения максимальной эффективности лекарственных веществ является неспецифичность их распределения в организме после приема. Это происходит из-за того, что лекарства распределяются по их физико-химическим свойствам, часто ограничивающим проникновение через физиологические барьеры. Также определенная природа структуры ряда этих веществ может способствовать ускорению степени деградации (пептиды, протеины и нуклеиновые кислоты). По мере развития нанотехнологий появилась идея о возможности контроля распределения и высвобождения на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Одним из перспективных способов повышения эффективности лекарственных веществ (ЛВ) стало рассматриваться создание коллоидных систем доставки на основе наноносителей [12].

Углубленное изучение и расширение данного направления началось с 1980-х годов, в период начала бурного развития химии полимеров, позволившего осуществить синтез биодеградируемых и биосовместимых материалов. Наноносители могут быть определены как коллоидные системы субмикронных размеров (<1 мкм), состоящие из полимеров. Во всем процессе модифицирования свойств, технологии и структуры наноносителей принято выделять три поколения:

1. При внутривенном введении наноносители, относящиеся к системам первого поколения, быстро удалялись из кровяного русла путем их захвата ретикулоэндотелиальной системой, вне зависимости от их состава и морфологических особенностей. Как показывают данные тканевого распределения, преимущественное накопление наноносителей шло в печени, селезенке, клетках костного мозга. Основная роль в их накоплении и метаболизировании принадлежала Купферовым клеткам ретикулоэндотелиальной системы печени, расположенным в синусоидах. Подобная избирательность позволила предположить эффективного применения лекарственных форм на основе наносистем для терапии новообразований печени. Далее было показано снижение степени метастазирования при терапии полибутилцианоакрилатными наночастицами, нагруженными доксорубицином, гистиосаркомы M5076 модели экспериментального рака. С другой стороны, при использовании наносомальной лекарственной формы снижается концентрация доксорубина в сердечной мышце, что приводит к уменьшению токсического действия на миокард.

Также была открыта возможность лечения с использованием наносомальных систем внутриклеточных инфекций, резистентных к абсолютному большинству антибиотиков, включенных в стандартную терапию. Полизогексилцианоакрилатные наносферы с ампициллином в 120 раз повышают эффективность терапии инфекции, вызванной *Salmonella typhimurium*, у популяции мышей. Успех лечения объясняется развитием ряда направлений воздействия на возбудителя заболевания: во-первых, ампициллин, ассоциированный с наносферами, накапливался в печени и селезенке, а во-вторых, за счет улучшения проникновения в фагоциты, увеличивалась степень антибактериального действия на персистирующие формы *Salmonella typhimurium* [2].

2. Несмотря на многообещающие результаты, полученные в ходе изучения «первого поколения» наноносителей, очевидно, что их применение ограничено за счет слишком быстрой элиминации из кровяного русла вследствие распознавания мононуклеарной фагоцитарной системой. Дальнейшие исследования в этой области были направлены на создание т.н. «невидимых» наноносителей, способных избежать захвата ретикулоэндотелиальной системой [4]. Большим прорывом стала разработка наносомальных систем, покрытых полиэтиленгликолем, что позволило увеличить период полувыведения до нескольких часов. В создании стерически стабилизированных наносистем существовало два основных направления: адсорбция сополимера полиоксипилен-полиоксипилен на поверхность уже готовых наноносителей; осуществлялся химический синтез сополимера, содержащего в равных соотношениях гидрофильный полиэтиленгликоль и гидрофобный биодеградируемый материал (цианоакрилат, полиэфир и т.д.) в первоначальной стадии изготовления наноносителей. Покрытие наноносителей полоксамином 908 позволило уменьшить степень захвата до 8% (по сравнению с 90% без покрытия), и повысить их фракцию в кровяном русле до 65%. Физико-химический анализ системы «наноноситель – блок сополимеров» позволил выявить снижение степени опсонизации.

Таким образом, можно выделить два основных направления возможного применения эффекта избегания захвата РЭС и дли-

тельной циркуляции в кровяном русле: использование ПЭГ-ассоциированных наносистем в качестве носителей для соединений, обладающих коротким периодом полуэлиминации, а также нестабильных, быстро метаболизируемых или теряющих активность (например, цитокины, фактор роста, нуклеиновые кислоты); терапия различных патофизиологических расстройств, ассоциированных со структурными изменениями сосудистого русла, что позволяет длительно циркулирующим наноносителям осуществлять селективный переход непосредственно в пораженный участок ткани. Это важно в случае терапии с учетом физиологических особенностей эндотелиального барьера, чья проницаемость значительно повышается при воспалительных реакциях вследствие развития инфекционного процесса, аутоиммунных заболеваний, развития злокачественных новообразований и т.д.

Так как для большинства лекарственных веществ характерна практически нулевая или очень малая степень проходимости через гематоэнцефалический барьер, то особый интерес представляют исследования, направленные на осуществление транспортировки ряда соединений в центральную нервную систему [12]. При необходимости воздействия на мишени, расположенные в данных участках, эффект малого проникновения нивелировался увеличением дозировки, что способствовало повышению частоты проявления и выраженности побочных эффектов терапии. Процесс переноса соединений удалось индуцировать при помощи покрытия наноносителей (с целью повышения их проникающей способности) полисорбатом 80. Этот технологический прием позволил транспортировать через ГЭБ такие вещества, как даларгин, лоперамид, тубокурарин, доксорубин.

Предполагается, что полисорбат 80 индуцирует адсорбцию значительных количеств аполинотропных Е на поверхности наночастиц, что обеспечивает связывание со специфическими рецепторами эндотелиальной поверхности гематоэнцефалического барьера и последующее проникновение наноносителей в центральную нервную систему.

3. Основное направление развития – направленное изменение структуры поверхности наноносителя для придания ряда свойств и параметров при помощи молекул-мишеней к биологическим рецепторам. Используемые молекулы могут быть самой разнообразной природы: антитела, пептиды, поли/олигосахариды, гормоны, витамины и др.

Для экспериментальной проверки эффективности наносистем с модифицированной поверхностью осуществлена их ассоциация с фолиевой кислотой. Рецепторы к фолиевой кислоте синтезируются на поверхности раковых клеток, в то время как их число на здоровых участках очень ограничено [7]. Рецептор обладает аффинитетом к лиганду (фолиевой кислоте), что позволяет осуществлять эффективный внутриклеточный транспорт химиотерапевтического препарата непосредственно к мишени. Интересно, что фолат, соединенный с ПЭГилированной цианоакрилатной наночастицей обладает большим сродством к рецепторам, чем фолиевая кислота в свободной форме, что объясняется мультивалентностью репрезентативного участка [15].

На выбор наиболее подходящего размера системы частиц-носителей влияет ряд факторов:

- проходимость артерио-венозных капилляров (частицы <1000 нм), хотя это не относится к шунтирующим частицам, которые, застревая в капиллярах, постепенно выделяют ЛВ и рассасываются;

- стабильность суспензии наноносителей в плазме крови, т.к. агрегация (слипание частиц друг с другом) вызывает токсические эффекты, вплоть до тромбозов сосудов [6];

- способность наноносителей проникать внутрь клеток, что наиболее эффективно для частиц размером от 300 до 50 нм;

- вязкость суспензии наноносителей в плазме крови.

В отличие от макрокапсул (например, желатиновых) и микрокапсул (размером 500–10 мкм), наноносители предназначены не для перорального введения (хотя и оно применяется), для инъекционного введения в/в (транспорт к органам-мишеням либо длительная циркуляция в кровяном русле), в/м (депо ЛВ или постепенное поступление наноносителей либо выделяемых ими ЛВ в кровоток) [11]. Также используется ингаляционное и интраокулярное введение наноносителей. Возможно также интра- и трансдермальная подача ЛВ с помощью наноносителей. Широко применяются наноносители в косметике.

1. Нанокapsулы представляют собой полые сферические контейнеры (с толщиной стенки ~10–30 нм), содержащие жид-

кую среду, в которой растворено ЛВ. Высвобождение ЛВ из нанокapsулы происходит за счет диффузии ЛВ через стенку или разрыва капсулы. Скорость высвобождения регулируется дизайном нанокapsул и способом их получения. Обладая большой удельной поверхностью, нанокapsулы пригодны для труднорастворимых ЛВ. При пероральном введении растет абсолютная биодоступность, падает индивидуальная вариабельность и эффект потребленной пищи. Максимум концентрации ЛВ в плазме достигается быстрее. В зависимости от морфологических особенностей используемого для синтеза наночастиц материала и технологии производства, можно выделить несколько наиболее распространенных групп носителей:

1.1. Липосомы

На рассмотрении липосом, являющихся одними из средств доставки ЛВ, следует остановиться подробнее.

Мембрана липосом состоит из природных фосфолипидов, что определяет их многие привлекательные качества. Они нетоксичны, биодegradируемы, при определенных условиях могут поглощаться клетками, их мембрана может сливаться с клеточной мембраной, что ведет к внутриклеточной доставке их содержимого [13]. Кроме того, вещество, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов, подверженных биодеструкции в биожидкостях.

Очень важное свойство липосом (как, впрочем, и других наночастиц) стало основой для конструирования эффективных антираковых препаратов. Речь идет о соотношении размеров наночастиц и диаметра пор капилляров. Так как размер наночастиц больше диаметра пор капилляров, их объем распределения ограничивается компартаментом введения. Например, при в/в введении они не выходят за пределы кровотока, т.е. должны плохо проникать в органы и ткани. Следовательно, резко понижается токсическое действие субстанции, ассоциированной с наночастицами. Это свойство может служить основой для направленной доставки химиотерапевтических препаратов в солидные опухоли и очаги воспаления, так как капилляры, снабжающие эти области кровью, как правило, сильно перфорированы. Следовательно, наночастицы будут накапливаться в опухоли. Это явление получило название пассивное нацеливание. Таким образом, существует две причины, вследствие которых липосомальные препараты антиканцерогенных субстанций очень эффективны: уменьшение токсичности и пассивное нацеливание.

На мировом фармацевтическом рынке появился ряд липосомальных противораковых препаратов (антрациклины дауномицин и доксорубин, винкристин, аннамицин и третиноин), многие из них – на последних стадиях клинических испытаний.

Важной областью применения липосом становится генная терапия. Липосомы как средство доставки генетического материала выступают и как защита от нуклеаз, и в качестве компактизирующего средства (положительно заряженные липосомы), и как инициатор эндозитоза. Важнейшим этапом процессинга вирусом является слияние ее мембраны с мембраной эндосомы, происходящее под действием гемагглютинина. При этом содержимое липосомы попадает в цитозоль, то есть избегает лизосомальных ферментов. Именно этот путь считается предпочтительным для липосом, нагруженных генетическим материалом. Липосомы рассматриваются как перспективные носители. Некоторые композиции оказываются сравнимыми по эффективности трансфекции с аденовирусными векторами. Но липосомы, как и другие наночастицы, довольно быстро захватываются РЭС. Это происходит вследствие взаимодействия липосом с белками плазмы – опсонинами (в основном, компонентами комплемента). Опсонины «метят» Лс, делают их мишенями для клеток РЭС. Понятно, что увеличение времени их циркуляции еще больше повысит эффективность липосомальных препаратов. С этой целью несколько лет тому назад было предложено их поверхность модифицировать полимерами с гибкой гидрофильной цепью, например полиэтиленгликолем (ПЭГ). Для этого используются специальные модифицированные липиды, например, фосфатидилэтаноламин (ФЭ), конъюгированный с ПЭГ.

Очень эффективны липосомы для препаратов, мишенью которых являются клетки РЭС, так как именно эти клетки интенсивно поглощают наночастицы. Такая ситуация складывается при внутриклеточной микробной инфекции и при вакцинации. Доставка амфотерицина В в зараженные клетки приводит к прекрасным результатам при системных грибковых инфекциях, висцеральном лейшманиозе. Во многих странах Европы уже можно

купить подобные препараты (AmBiosome, ABLC, Amphocil). Последний лицензирован и для российского рынка.

Таким образом, постепенно складывается модель идеальной липосомы, как средства направленной доставки ЛВ в клетку. Такая липосома содержит во внутреннем объеме ЛВ, например, ДНК в случае генной терапии, на ее поверхности иммобилизованы гибкие цепи полимера для уменьшения поглощения клетками РЭС, молекулярный адрес, в мембрану инкорпорированы белки слияния. Кроме того, мембрана состоит не только из обычных фосфолипидов, образующих бислой (чаще фосфатидилхолина), но и липидов, способствующих слиянию с мембраной клетки (например, диолеилфосфатидилэтаноламина) [3].

Липосомы могут быть весьма полезны для солубилизации веществ, плохо растворимых как в воде, так и в масле, например, таксола, бетулиновой кислоты. Нами получены липосомальные композиции, содержащие до 10 мольных процентов этого препарата, проявившего избирательное действие против меланомы.

Основной недостаток липосом как лекарственной формы – относительная небольшая стабильность при хранении. Этого недостатка лишены полимерные наночастицы, имеющие практически те же области возможного применения. Но в отличие от липосом, полимерные наночастицы состоят из менее безопасного материала, чем фосфолипиды. Этим в основном сдерживается их продвижение в качестве лекарственной формы.

1.2. Полимерные липосомы.

Полимерные липосомы представляют собой лиотропные жидкие кристаллы, состоящие из амфифильных бислоев.

Полимерные липосомы также образуются при диспергировании в водной среде мембран животных клеток и липидов. В зависимости от размера и числа бислоев липосомы делятся на три класса: мультимеллярные везикулы, малые мономеллярные везикулы, диаметром <100 нм, большие мономеллярные везикулы, диаметром >100 нм.

Как и в случае просто липосом, мембрана полимерных липосом состоит из фосфолипидов растительного и животного происхождения (подсолнечное масло, соя, яичный желток), а также из керамидов, холестерина, жирных кислот, синтетических ионных и неионных ПАВ. Для того чтобы получить полимерные аналоги биологических мембран и полимерные липосомы в гидрофильную или гидрофобную часть фосфолипидов (либо схожих по строению синтетических аналогов) вводят группы, способные полимеризоваться в ориентированных упорядоченных системах. В качестве полимеризующихся групп обычно используют остатки метакриловой кислоты, связанные с концевыми алифатическими цепями. Полимерные липосомы также получали поликонденсацией эфиров длинноцепочечных аминокислот, например $C_{24}H_{49}CN(G'N_2)COOCH_3$. Еще одним новым подходом к созданию полимерных липосом является введение водорастворимых полимеров в структуру липидных слоев липосомальных оболочек (мембран), что позволяет повысить их устойчивость и длительность циркулирования в кровеносном русле (Stealth*-липосомы), и создает дополнительные предпосылки модификации липосом, например, для придания им векторных свойств. Для модификации липосомальных оболочек используют амфифильные производные ПЭГ, ПВП, акриламида [14].

1.3. Полимерные мицеллы.

Мицеллы можно отнести к группе лиофильных коллоидных систем, представляющих собой ассоциаты молекул ПАВ. Мицеллами называются коллоидные частицы, которые включают в себя большое семейство дисперсных систем, состоящих из дисперсной фазы, находящейся в дисперсионной среде. По размеру частиц коллоидные дисперсии занимают место между молекулярными дисперсиями с размером ≤ 1 нм и коалесцентными дисперсиями, размер которых $\geq 0,5$ мкм. Более точно можно сказать, что средний размер используемых мицелл на основе амфифильных полимеров составляет от 5 до 100 нм в диаметре.

Морфология мицеллярных форм, которые можно получить из амфифильных полимеров, довольно разнообразна. Обычно предполагается, что сополимеры образуют мицеллы, близкие по форме к сферическим. Однако в большом количестве публикаций показано, что существует множество мицеллярных форм несферической формы. Это различные палочкообразные формы, кольца, ламеллярные структуры, ленточные формы, трубчатые структуры, гексагональные упаковки.

К преимуществам нанокапсул относят низкую токсичность вследствие возможности использования природных компонентов жировой фазы, а также выход продукции с высокой степенью разделения за счет использования ряда технологических приемов (гомогенизация давлением) [9]. Однако осуществление контролируемого высвобождения ЛВ в случае нанокапсул затруднено из-за небольших размеров и жидкой составляющей структуры носителя. Пролонгированное высвобождение требует включения очень липофильных ЛВ: их индекс распределения в системе октанол: вода должен быть $>1\ 000\ 000$: 1.

2. Наночастицы

Эта подгруппа является более перспективной в плане достижения контролируемых параметров высвобождения вследствие снижения подвижности ЛВ за счет твердой структуры матрицы [8]. Это монолитные, обычно сферические образования, содержащие ЛВ или по всей массе наночастицы, или только на ее поверхности. Выделение ЛВ из наночастицы идет постепенно с контролируемой скоростью: только с поверхности; со всей массы наночастицы после ее распада или набухания. В зависимости от морфологических особенностей используемого для синтеза наночастиц материала можно выделить несколько наиболее распространенных групп носителей: термически или химически модифицированный сывороточный альбумин; химически модифицированные полисахариды (например, диальдегидкрахмал); нанокристаллы, состоящие только из ЛВ, подвергнутого измелчению, что позволяет им растворяться со скоростью, превышающей скорость растворения частиц более крупных размеров;

Нанокристаллы по сравнению с другими наносистемами имеют следующие преимущества: высокая (~100%) степень содержания ЛВ; простая и предсказуемая подача ЛВ (скорость высвобождения растворимого ЛВ зависит от скорости растворения нанокристаллов); распределение ЛВ в организме происходит как обычно; простой и эффективный способ производства

Добавляемые иногда биостабилизаторы не только стабилизируют нанокристаллы (например, от агрегации), но и дают возможность контролировать их распределение в организме, время транспорта через желудочно-кишечный тракт, а также биоадгезию, т. е. прилипание к стенкам кишечника в определенном месте (мишени). Уменьшается терапевтическая доза ЛВ. Актуально применение нанокристаллов для анальгетиков, когда подавление боли и уменьшение вариабельности концентрации ЛВ в плазме играют решающую роль. Дисперсия нанокристаллов напроксена через ~20 мин дает в 3–5 раз большую концентрацию ЛВ в плазме по сравнению с обычной суспензией или таблетками ЛВ и меньшую зависимость от содержимого желудка.

Нанокристаллы ЛВ включают в макрокапсулы, матричные таблетки и т. д. Добавление биоспецифических мукоадгезивов (веществ, склеивающихся со слизистой оболочкой) позволяет локализовать действие нанокристаллов ЛВ в определенной области ЖКТ. Для плохо растворимых ЛВ суспензия нанокристаллов ведет себя как раствор и использована в аэрозолях, например для дипропионата беклометазона. Инъекционное введение нанокристаллов дает более длительное удержание ЛВ в месте введения, позволяет контроль биораспределения ЛВ в организме и избежать поглощения ЛВ фагоцитирующими клетками. Применение нанокристаллов в диагностике включает лимфо-, ангиографию, диагностику печени и др. органов посредством рентгеновского анализа, компьютерной томографии и магнитно-резонансного исследования. Используются и биодеструктурирующиеся нанокристаллы, т. е. распадающиеся постепенно в организме, полимеры и сополимеры (полиалкилцианоакрилаты, полилактидгликолиды).

Наносистемы, созданные на основе полимерных носителей, вызывают возрастающий интерес в фармакологии, т. к. они представляют один из видов терапевтических систем и могут транспортировать ЛВ внутрь клеток. При циркуляции таких носителей содержащееся в них ЛВ защищено от инактивации, а его действие пролонгируется [10,15]. Наносистемы доставки ЛВ имеют преимущества: быстрое получение в больших количествах, возможность включения плохо растворимых в воде веществ, регулирование накопления препарата в различных органах и тканях организма в зависимости от размера частиц

Таким образом, рассматривая изложенные выше позиции, можно сделать вывод о том, что область создания наносомальных лекарственных форм является одной из составляющих в общем комплексе подходов к осуществлению направленной доставки

ЛВ. Исследования в данном направлении обладают высоким потенциалом и представляют собой основу будущего производства ЛВ с наносоставляющей компонентой системы доставки, которые войдут в медицинскую практику в ближайшие годы.

Литература

1. Аляутдин Р.Н. Биофармацевтические принципы направленного транспорта лекарственных веществ: Дис... докт. мед. наук.–М., 1999.
2. Гольшевская В.И. //Проблемы туберкулеза и болезней легких.– 2006.– №8.– С.47–51.
3. Каплун А.П. и др. // Вопросы мед. химии.– 1999.– №1.– С.18–24.
4. Торчилин В.П., Трубецкой В.С. // Высокомолек. соединения.– 1994.– №36.– С.1880–1893.
5. Chukwu K. и др. // Proceed. Intern Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.–1999.–Vol.26.– P.1148–1149.
6. Colin-de-Verdiere A. et al. // Cancer Chemother Pharmacol.– Vol.1994, №33.– P.504–508.
7. Drummond D.C. et al. // J Pharmacol reviews.–Vol.1999, № 51.– P. 691–744.
8. Langer K. et al. // J Eur J Pharm Biopharm.– 2000.– Vol.49.– P.303–307.
9. Moghimi S.M. et al. // Pharmacol Reviews.–2001.– Vol.53, № 2.– P.283–318.
10. Pandey R. // J of Antimicrob Chemother.– 2003.–Vol.52.– P.981–986.
11. Salem I. // Methods Enzymol.–2005.–Vol.391.–P.261–291.
12. Tsapis N. // Proc Natl Acad Sci.–2002.–Vol.99.–P. 12001–12005.
13. Wissing S.A. et al. // Adv Drug Deliv Rev.–2004.–Vol.56.– P. 1257–1272.
14. Vauthier C. // Adv Drug Deliv Rev.– 2003.–Vol.55.– P.519.
15. Uchegbu I. Polymers in Drug Delivery. – CRC Taylor & Francis Group, 2006.

THE NANO-DIMENSIONAL SYSTEMS OF TRANSPORTATION OF MEDICINAL PREPARATIONS

K.V.ALEKSEEV, R.N.ALYAUTDIN, E.V.BLYNSKAYA, B.T.KVINKH

Summary

The basis groups of nano-dimensional system as transportagens of medicinal preparations are studied. The comparative analysis of Structure delivery unites by characteristic features used material and stability is carried out. The Possible features of its using in other systems of medicine are proposed

Key words: nano-dimensional system, transportagens

УДК 612.018

НЕЙРОАКТИВНЫЕ СТЕРОИДЫ МОЗГА И РАННИЕ ФОРМЫ ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

В.А. САШКОВ*, Н.Б. СЕЛЬВЕРОВА*, Т.И. ДЖАНДАРОВА**

Изучена динамика нейроактивных стероидов в мозге и осуществление элементарных поведенческих актов у крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития. Выявлена взаимосвязь поведения с содержанием кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в гипоталамусе, гиппокампе, миндале, поясной извилине, лобной коре у крыс обоего пола в возрасте 1, 7, 14 и 21 дня после рождения. Проведенный корреляционный анализ подтверждает представления об избирательном секс-диморфном вовлечении различных структур мозга и отдельных нейроактивных стероидов в развитии ранних форм поведения.

Ключевые слова: нейроактивные стероиды, формы поведения

Роль нейроактивных стероидов и нейростероидов в осуществлении различных поведенческих реакций вызывает большой научный интерес. Данные литературы свидетельствуют о влиянии стероидных гормонов на морфо-функциональное созревание мозга [10, 15] и его половую дифференцировку [2]. Нейроактивные стероиды вовлекаются в формирование поведения и осуществление условно-рефлекторной деятельности [7]. Однако их специфическая роль в развитии отдельных ранних форм поведения практически не изучалась. Для выяснения значения нейроак-

* Институт возрастной физиологии РАО, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 8, корп. 2, ИВФ РАО, sashkov@mail.ru
** Ставропольский государственный университет, г. Ставрополь

тивных стероидов в процессах морфо-функционального созревания мозга необходимо изучение динамики их уровня и в крови, и в различных структурах мозга на ранних стадиях постнатального онтогенеза, когда происходит созревание функциональных систем мозга, обеспечивающих приспособительное поведение [4].

Цель работы – выявление динамики уровня кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в лимбических структурах мозга (гипоталамус, гиппокамп, миндалина, поясная извилина и лобная кора) у самцов и самок крыс в ходе становления врожденных поведенческих и рефлекторных реакций в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития. Выбор структур мозга для биохимического анализа основан на том, что именно эти области мозга вовлечены в общий контроль регуляции поведения, эмоциональной реактивности, обучения и памяти [5].

Методика. Исследование выполнено на 120 белых лабораторных крысах Вистар, полученных из питомника «Столовая». В опытах были использованы по 4 группы самцов и самок крыс ($n = 12-15$) в возрасте 1 (неонатальный период), 7 (1 неделя), 14 (2 недели) и 21 (3 недели) дня после рождения. При этом учитывались критические периоды развития [6]. При работе с крысами полностью соблюдали международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Поведение крыс было изучено с использованием поведенческих тестов [3], позволяющих оценить раннее соматическое, сенсорное и моторное обеспечение созревающих функциональных систем мозга. Шло тестирование различных врожденных поведенческих и рефлекторных актов, реализуемых в соответствующие периоды раннего постнатального онтогенеза (табл.).

Тесты № 1, 3–5, 7–9 и 12 оценивались по латентному периоду проявления данной поведенческой или рефлекторной реакции (с); выполнение животным тестов № 2 и 11 оценивалось в 1 балл; его невыполнение в 0 баллов; тесты № 6, 10 оценивались по максимальному времени проявления данной поведенческой или рефлекторной реакции (с), а тест № 13 – по числу число полных оборотов, совершаемых животным вокруг своей оси.

Таблица

Батарея тестов для оценки поведения крыс в раннем постнатальном периоде развития

Название теста	Период тестирования
Сгибание пальцев передних конечностей.	1 день и 1 неделя
Рутинг.	1 день
Переворачивание на горизонтальной плоскости.	1 день и 1 неделя
Избегание наклонной плоскости.	1-3 недели
Избегание края плоскости.	1 неделя
Разгибание задних конечностей.	1 неделя
Сгибание пальцев задних конечностей.	1-2 недели
Координация передних и задних конечностей.	2-3 недели
Вибриссный плейсинг.	2 недели
Удержание на канате с помощью передних и задних конечностей.	2-3 недели
Подъем и спуск по вертикальному канату.	3 недели
Зрительный плейсинг.	3 недели
Движение вокруг своей оси при удержании за хвост.	1-3 недели

Животные каждой группы подвергались поведенческому тестированию, после чего производили гильотинирование, забор стекающей крови и выделение вышеуказанных структур головного мозга на холоде. Ткани мозга подвергались гомогенизации. Затем пробы крови и мозга центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант замораживали и сохраняли при $t = -30^{\circ}\text{C}$ для последующего определения уровней кортикостерона, тестостерона и эстрадиола методом ИФА с использованием наборов фирмы DRG (США).

Полученные данные были обработаны с использованием статистической программы SPSS (13.00). Оценка достоверности различий осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента ($p \leq 0,05$). Для выявления зависимости между исследуемыми поведенческими и рефлекторными параметрами с уровнем кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в крови и отдельных структурах мозга в различные периоды развития применялся корреляционный анализ по методу Пирсона.

Результаты. Нейроактивные стероиды в мозге. Результаты исследований свидетельствуют, что уровень кортикостерона у крыс у самцов крыс на протяжении первых двух недель постнатального онтогенеза закономерно снижается в гипоталамусе, гиппокампе и плазме крови (рис. 1). К 21 дню его содержание в этих структурах мозга статистически значимо повышается. Одновременно отмечено его снижение в плазме крови. В миндалине, поясной извилине и лобной коре уровень кортикостерона достигает максимума в первые дни жизни, падает к концу второй

недели после рождения и растет у 3-недельных животных. У крыс, наиболее высокий уровень кортикостерона во всех возрастных группах выявлен в гипоталамусе, миндалине и плазме крови. В течение первых 2 недель жизни уровень кортикостерона в миндалине и поясной извилине снижается и начинает повышаться только в возрасте 3 недель. В гиппокампе самок выявлено достоверное повышение уровня кортикостерона на первой неделе жизни. К концу второй недели постнатального онтогенеза его содержание в гиппокампе падает и практически не изменяется у животных до 21 дня. В гипоталамусе и лобной коре самок уровень кортикостерона достигает максимальных значений в течение первой недели жизни, снижается в возрасте 2 недель после рождения и закономерно повышается у 3-недельных животных.

Содержание тестостерона имеет наиболее высокие значения во всех отделах мозга, а также в плазме крови у самцов крыс сразу после рождения. На протяжении первых двух недель жизни уровень тестостерона в мозге закономерно снижается, а затем повышается к 3-недельному возрасту в гипоталамусе, миндалине, поясной извилине и лобной коре. У новорожденных самок уровень тестостерона в гипоталамусе, гиппокампе, поясной извилине, лобной коре и плазме крови значительно ниже, чем у самцов. В первые дни после рождения содержание тестостерона в этих структурах мозга снижается и не испытывает существенных колебаний до конца 3 недели постнатального онтогенеза.

Уровень эстрадиола у крыс обоего пола имеет наиболее высокие значения во всех изученных структурах мозга, а также в плазме крови сразу после рождения. При этом у самок содержание эстрадиола в плазме крови, гиппокампе и поясной извилине достоверно выше, чем у самцов. В течение первой недели жизни уровень эстрадиола в мозге снижается и остается низким в последующие периоды жизни. Однако его содержание в отдельных структурах мозга, так же как и в плазме крови снижается сразу после рождения, прогрессивно повышаясь у 2- и 3-недельных животных.

Ранние формы поведения. Изучение ранних форм поведения выявило, что новорожденные самки имеют достоверно более высокие значения рутинга (поведение, имитирующее поиск матери в ответ на поглаживание мордочки), уменьшение латентных периодов сгибания пальцев передних конечностей и переворачивания на горизонтальной поверхности по сравнению с самцами (рис.). В возрасте 7 дней после рождения величина латентного периода сгибания пальцев передних конечностей и переворачивания на горизонтальной поверхности значительно уменьшается у крыс обоего пола. При этом самки крыс в этом возрасте превосходят самцов по числу движений вокруг своей оси при удержании за хвост (это позволяет судить о двигательной активности), однако уступают им в выполнении теста на разгибание задних конечностей при потере контакта с поверхностью (рис.).

На второй неделе постнатальной жизни количество совершаемых движений при удержании за хвост у самок и самцов крыс достоверно уменьшается, но направленность полового диморфизма при выполнении этого поведенческого теста остается прежней (рис.). В тесте избегания наклонной плоскости время разворота животного достоверно уменьшается у крыс обоего пола по сравнению с недельными животными. Двухнедельные самки крыс имеют достоверно более низкие значения латентных периодов сгибания пальцев задних конечностей, уменьшение времени проявления вибриссного плейсинга (захват и удержание конечностями предмета, которого касается вибриссами крысенок, поднятый над поверхностью) по сравнению с самцами (рис.). Самцы крыс в возрасте 2 недель после рождения, напротив, превосходят самок при выполнении теста с удержанием на канате с помощью конечностей.

К 3-й неделе после рождения у крысят выявлено достоверное уменьшение латентных периодов избегания наклонной плоскости, координации конечностей, увеличение времени удержания на канате с помощью конечностей и числа движений вокруг своей оси по сравнению с 2-недельными особями (рис.). Самки превосходят самцов при выполнении теста с избеганием наклонной плоскости, во времени удержания на канате с помощью конечностей и числе движений вокруг своей оси при удержании за хвост (рис.). Но самцы превосходят самок при подъеме и спуске на канате и уступают им в проявлении времени зрительного плейсинга (захват и удержание передними лапами предмета, который находится в поле зрения крысенок) (рис.).

Корреляционные связи уровня нейроактивных стероидов в мозге с осуществлением ранних форм поведения. Изучение взаимосвязи ряда составляющих поведения с содержанием

стероидных гормонов в мозге и плазме крови выявило широкий спектр статистически значимых корреляций между рассматриваемыми поведенческими и биохимическими параметрами у самцов и самок крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития. У новорожденных самцов обнаружены статистически значимые корреляции рутинга с уровнем кортикостерона в гиппокампе ($r=0,72$) и периода переворачивания на горизонтальной плоскости с его значением в гипоталамусе ($r=-0,7$). К недельному возрасту у крыс выявлены связи поведенческих и рефлекторных актов с уровнем кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в миндалине и гиппокампе. У 2-недельных самцов портрет корреляционных взаимосвязей между поведенческими и биохимическими признаками перестраивается: появляется взаимосвязь уровня кортикостерона, тестостерона и эстрадиола гипоталамусе, поясной извилине и лобной коре с проявлением ранних форм поведения. К 21-му дню после рождения самцы имеют больше значимых корреляционных связей содержания нейроактивных стероидов в мозге и плазме крови с составляющими поведения и по сравнению с 2-недельными животными.

У самок крыс в процессе развития набор корреляционных связей между отдельными составляющими поведения и уровнем стероидных гормонов в мозге и в плазме крови отличается по сравнению с самцами. У новорожденных самок выявлены статистически значимые корреляции латентного периода сгибания пальцев передних конечностей с содержанием тестостерона в гипоталамусе ($r=-0,62$) и поясной извилине ($r=-0,62$), а времени переворачивания на горизонтальной плоскости – с уровнем кортикостерона в гипоталамусе ($r=-0,62$), гиппокампе ($r=-0,73$) и миндалине ($r=0,59$). В возрасте 1 недели после рождения самки имеют взаимосвязь кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в структурах мозга с возможностью осуществления поведенческих актов. К 2-недельному возрасту число этих связей уменьшается по сравнению с предыдущим периодом онтогенеза. Выявлены корреляции ряда ранних форм поведения с содержанием кортикостерона в гипоталамусе ($r=0,54$), гиппокампе ($r=0,72$), лобной коре ($r=0,64$) и тестостерона в гипоталамусе ($r=-0,54$). В 3-недельном возрасте у самок появляется больше корреляционных связей между уровнем кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в отделах мозга с составляющими ранних форм поведения.

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о возрастано-половой организации взаимосвязей содержания нейроактивных стероидов в различных структурах мозга с осуществлением ранних форм поведения у крыс. У новорожденных самцов обнаружены 2 значимые корреляции, а у самок этого возраста – 5. Больше всего с отдельными составляющими поведения связаны концентрации кортикостерона в гипоталамусе и гиппокампе. У недельных крыс, по сравнению с новорожденными, паттерны корреляционных связей существенным образом перестраиваются. На это указывает существование 13 значимых корреляций поведенческих и рефлекторных реакций с концентрацией нейроактивных стероидов в мозге у самцов и 17 зависимостей у самок, и в первую очередь, с уровнем кортикостерона в гиппокампе и миндалине, а также со значениями тестостерона и эстрадиола в миндалине. Двухнедельные самцы крыс имеют 12 значимых корреляций, а самки этого возраста – 5. Наиболее сильно у самцов в этом возрасте с поведением связаны уровни тестостерона в миндалине и эстрадиола в гипоталамусе и миндалине. У трехнедельных самцов крыс обнаружено 19 значимых корреляционных связей изученных поведенческих и нейрохимических признаков, а у самок – 9. Наибольшее участие в формировании поведенческих и рефлекторных реакций самцов этого возраста принимает кортикостерон поясной извилины, тестостерон гипоталамуса и эстрадиол миндалины, а у самок – эстрадиол гипоталамуса.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что самки крыс превосходят самцов в выполнении большинства развитых поведенческих тестов как в неонатальном, так и в раннем постнатальном периоде развития. Это указывает на более быстрые темпы созревания функциональных систем мозга в первые дни после рождения у самок крыс по сравнению с самцами. Нейрохимической основой полового диморфизма в реализации поведенческих реакций у крыс могут являться многочисленные влияния андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов на развивающийся мозг в эмбриональном и постнатальном периоде развития [1, 14].

Доказательством этого являются высокие величины стероидных гормонов в мозге и в плазме крови у новорожденных крыс обоего пола. По-видимому, они создают нейрохимическую среду,

необходимую для роста и развития нейронов, формирования медиаторных систем мозга и, как следствие, являются одними из определяющих звеньев в осуществлении поведения и полового диморфизма в его реализации. Выявленный высокий уровень нейроактивных стероидов в исследованных структурах мозга, сопоставимый с их концентрацией в плазме крови у новорожденных самцов и самок крыс может быть связан с повышением плотности рецепторов для кортикостероидов, эстрогенов и андрогенов в нейронах и глиальных клетках мозга [8, 9, 11-13].

Начиная с первых дней жизни и до конца третьей недели постнатального онтогенеза содержание половых стероидов во всех исследованных структурах мозга у крыс обоего пола закономерно снижается. Вероятно, это может являться также следствием дезактивации и ферментативного расщепления материнских гормонов, проникших в организм плода через плацентарный барьер. При этом самцы крыс имеют достоверно более высокий уровень тестостерона в гиппокампе, поясной извилине и лобной коре сразу после рождения по сравнению с самками, а содержание эстрадиола у самок выше, чем у самцов в поясной извилине. Уровень кортикостерона, так же как и содержание половых стероидов, закономерно снижается от момента рождения до конца третьей недели жизни у самцов крыс в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе и миндалине, а у самок – в миндалине и поясной извилине. Параллельно выявлено достоверное повышение содержания кортикостерона у 7 дневных самцов крыс в поясной извилине и лобной коре, а у самок этого возраста – в гипоталамусе, гиппокампе и лобной коре. Высокие значения кортикостерона в мозге у крыс обоего пола сразу после рождения можно рассматривать как следствие родового стресса, нивелируемое в возрасте 2-3 недель постнатальной жизни.

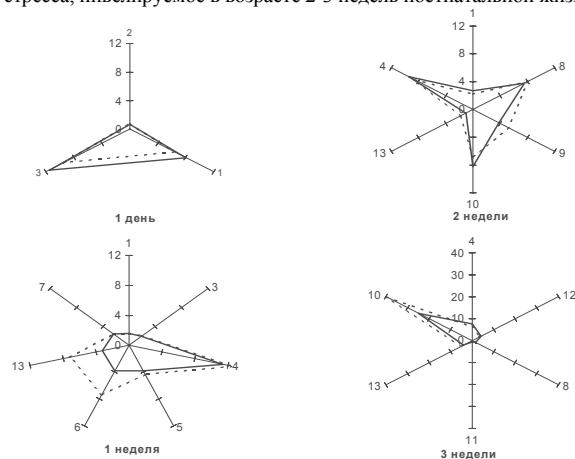


Рис. Половые особенности поведения крысят в раннем постнатальном онтогенезе (1-21 дни после рождения)

Примечание: Сплошной линией обозначены показатели самцов крыс, пунктиром – самок. Пояснение в табл.

Описанные выше изменения уровня стероидных гормонов в мозге и в плазме крови у самцов и самок крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития достоверно связаны с выполнением поведенческих тестов. При этом спектр корреляционных взаимоотношений рассматриваемых поведенческих параметров с биохимическими признаками организма имеет секс-диморфную организацию и существенно перестраивается с 1 по 3 недели постнатальной жизни, подтверждая гипотезу избирательного вовлечения различных структур мозга и отдельных нейроактивных стероидов в реализацию ранних форм поведения.

Выводы. Наиболее высокий уровень кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в лимбических отделах мозга выявлен у новорожденных самцов и самок крыс. В последующий период постнатального развития (до 21 дня) концентрация этих гормонов в крови и мозге значительно снижается. Установлено, что для самок характерны опережающие темпы формирования ряда изученных врожденных поведенческих и рефлекторных реакций в первые дни после рождения по сравнению с самцами. Получены новые данные, свидетельствующие о существовании некоторых корреляционных связей между содержанием изученных нейроактивных стероидов (кортикостерон, тестостерон, эстрадиол) в лимбических структурах мозга и плазме крови с результатами неврологического тестирования в ранние периоды постнатальной жизни. Паттерны наблюдавшихся корреляций имеют

секс-диморфную организацию и существенно перестраиваются в первые недели после рождения.

Литература

1. Ахмадеев А.В. // Мат-лы XX съезда физиол. общества им. И.П. Павлова М.2007. С. 131.
2. Вольф Н.В. Половые различия в функциональной организации процессов полушарной обработки речевой информации. Ростов на Дону: Изд-во ООО УВВ. 2000.
3. Зарайская И.Ю. и др. Поведенческие ривитийные тесты. // Мат-лы отдела системогенеза НИИ им. П.К. Анохина РАМН.2000.
4. Раевский В.В. Онтогенез медиаторных систем мозга: Автореф... д-ра биол. наук. М.1988. 35 с.
5. Хамилтон Л.У. Основы анатомии лимбической системы крысы. М.: Изд-во МГУ, 1984. 184 с.
6. Ямщикова Н.Н. Хроническая изоляция медиобазального гипоталамуса и становление реакции избегания у крыс: Автореф... канд. биол. наук. М.,1979.17 с.
7. Janowsky J.S. // Neuroscience. 2006. Vol. 138, № 3. P. 1015–1020.
8. MacLusky N.J. et al. // Brain Res. 1979. Vol. 178, №1. P. 143.
9. MacLusky N.J. et al. // Brain Res. 1979. Vol. 178, №. 1. P. 129–142.
10. Matsumoto A. // Psychoneuroendocrinology. 1991. Vol. 16, № 1-3. P. 25–40.
11. McEwen B.S. // Biology of reproduction. 1980. Vol. 22. P. 43–48.
12. McEwen B.S. // Environmental Health Perspectives. 1987. Vol. 74. P. 177–184.
13. McEwen B.S., Alves S.E. // Endocrine Reviews. 1999. Vol. 20, № 3. P. 279–307.
14. Parducz A. et al. // Neuroscience. 2006. Vol. 138, № 3. P. 977–985.
15. Rupprecht R. // Psychoneuroendocrinology. 2003.–Vol. 28, № 2.–P. 139–168.

THE NEUROACTIVE STEROIDS OF THE BRAIN AND EARLY FORM OF THE BEHAVIOR IN RATS

V.A. SASHKOV, N.B. SELVEROVA, T.I. DZHANDAROVA

Summary

Dynamics of the neuroactive steroids in the brain and elementary behavioral acts were studied in the male and female rats in the neonatal and early postnatal time of germination. There was a correlation identified between the behavior and the level of corticosterone, testosterone and estradiol in the hypothalamus, hippocampus, amygdala, cingulate gyrus and frontal cortex in the male and female rats at the age of 1, 7, 14 and 21 days after the birth. Correlation analysis carried out for the above purpose confirms perception of selective sex-dimorphous use of different brain structures and of separate the neuroactive steroids in the development of the early form behavior.

Key words: neuroactive steroids, corticosterone, estradiol

УДК 616.153.915: 612.57]-092.9

СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ОБМЕНА ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ И КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

С.А. ЗАЙЦЕВ, Ю.В. ПАХОМОВА, К.К. ДМИТРИЕВА,
К.А. АСТАФЬЕВА, В.С. САЗОНОВ*

Практическая медицина нуждается в теоретических обоснованиях патогенетических механизмов экстремальных состояний. При воздействии неблагоприятных факторов на организм в одних случаях происходит их кумуляция с развитием синдрома взаимного отягощения, в других – их компенсация и адаптация к ним. Это позволяет выдерживать экстремальные воздействия без отрицательных для здоровья последствий.

Ключевые слова: патогенетические механизмы экстремальных состояний

В связи этим [2] актуальность принимает изучение системных нарушений метаболизма при общей управляемой гипертермии (ОУГ). Особого внимания заслуживает оценка роли лимфатической системы в пато- и саногенетических реакциях организма при действии экстремально высоких температур, поскольку

транскапиллярный обмен макромолекул в организме, осуществляемый по схеме «кровь – интерстиций – лимфа – кровь», является приоритетным [12]. Оценка гемолимфатических соотношений позволяет адекватно оценить характер обменных нарушений, поскольку его информативные возможности выше, нежели общепринятая оценка только плазменных параметров. На современном этапе аспекты метаболических нарушений липидного обмена в патогенезе общей управляемой гипертермии еще не достаточно хорошо изучены, что не позволяет составить интегральное представление о роли лимфатической системы в их компенсации.

Цель работы – изучение показателей липидного обмена в плазме и лимфе крыс при общей управляемой гипертермии.

Материалы и методы. Исследования проведены на 140 крысах-самцах линии Wistar (возраст 2,5 мес.), полученных в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО НГМУ Росздрава. Экспериментальные животные были разделены на 7 групп: 1 группа – контроль (n = 20); 2 группа – 5 часов с момента перегрева (n = 20); 3 группа – 1-е сутки с момента перегрева (n = 20); 4 группа – 3-и сутки с момента перегрева (n = 20); 5 группа – 7-е сутки с момента перегрева (n = 20); 6 группа – 14-е сутки с момента перегрева (n = 20); 7 группа – 21-е сутки с момента перегрева (n = 20). Разогревание крыс производилось в полном соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [9]. Предлагаемый способ моделирования ОУГ у мелких лабораторных животных предполагает нагрев объекта исследования в резервуаре стандартной термобани ТБ-110 при погружении в горячую воду до уровня шеи, конструкция которой предусматривает автоматическое поддержание температуры воды и перемешивание ее слоев, что позволяет считать в эксперименте температуру теплоносителя величиной постоянной. Преимущество моделирования ОУГ в водной среде, по отношению к воздушной, заключается в том, что осуществляется равномерное, глубокое и быстрое нагревание организма животного. Температурный режим нагрева горячей воды-теплоносителя подбирался экспериментально и составил 45 °С. Данную температуру можно считать оптимальной при моделировании ОУГ, так как более высокие значения плохо переносятся животными и ведут к их гибели. Уровень ОУГ, при котором прекращали нагрев, определялся ректальной температурой 43,5 °С (стадия теплового удара). При более высокой температуре следовала гибель животных в момент ОУГ или в ранние сроки постгипертермического периода. Измерение ректальной температуры проводилось до начала опыта, в течение всего периода разогревания и в постгипертермическом периоде в течение 30 минут.

Термометрия осуществлялась с помощью дифференциальной термопары (медь-константан), подключенной к высокочувствительному микровольтметру-микроамперметру постоянного тока типа Ф 116/2, что позволяло с высокой точностью измерять даже небольшие перепады температур. Для снижения погрешности измерения, обусловленной высокой теплоемкостью и теплопроводностью дифференциальной термопары, использованы константановый и медный проводники одинакового сечения – 0,1 мм, концы которых спаяны между собой. Точность измерения достигалась использованием двух отрезков термопары (медь-константан), термоэлектродвижущая сила (ТЭДС) которых направлена встречно. Медные концы дифференциальной термопары подключали к измерительному прибору, при этом, если спаи термопар находились при одинаковой температуре, то ТЭДС равнялась 0° С. Проверка и градуировка дифференциальной термопары осуществлялись путем погружения одного из ее спаев в тающий лед (сосуд Дьюара), где температура составляла 0°С, а другой – в горячую воду определенной температуры, значение которой фиксировали точным ртутным термометром. При этом измеряли ТЭДС на выходе дифференциальной термопары. При измерении ректальной температуры нагреваемых животных один из спаев дифференциальной термопары вводили в прямую кишку на глубину 3–4 см, а второй опускали в тающий лед (сосуд Дьюара). Таким образом, температурная разница между 0°С и ректальной температурой выражалась в микровольтах на шкале микровольтметра-микроамперметра. Таблица, составленная в ходе градуировки, позволяла точно сопоставить показания прибора (микровольты) и значение температуры в прямой кишке (градусы). Непрерывное в ходе всего опыта и точное (до десятых долей градуса) измерение ректальной температуры позволяло извлекать животных из термобани в критический момент – на высоте раз-

* Новосибирская ГМА

вития теплового удара, что обеспечило их 100% выживаемость. Забор биологического материала осуществлялся под внутривенным наркозом тиопенталом Na. Лимфу получали из цистерны Хили с помощью аспирационного отсоса по методике [2]. Венозную кровь забирали из нижней полой вены. Биологический материал центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Спектрофотометрически в плазме крови и лимфе животных определяли концентрации общего холестерина (ОХ) (ммоль/л) с помощью наборов «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест» по инструкции производителя; триглицеридов (ТГ) (ммоль/л) с помощью наборов Biosub TG (Bioson, Германия) по инструкции производителя; малонового диальдегида (МДА) (нмоль/л) с помощью метода [4] и диеновых конъюгатов (ДК) (усл. ед. опт. пл.) [6]. Плазменно-лимфатический индекс (ПЛИ) выражали в усл. ед. как отношение значения показателя в плазме крови к значению показателя в лимфе [10]. Анализ данных вели на PC CPU Intel P-III 750 МГц Celeron в среде Windows с использованием прикладной программы SPSS 12.0 и Microsoft Excel версии 1998. Определяли средние арифметические величины и стандартные ошибки средних арифметических ($M \pm m$). Значимость различий средних арифметических ранжированных критериев при нормальном распределении оценивалась по критериям Стьюдента (t), Пирсона (χ^2).

Результаты. В течение постгипертермического периода выделяли две фазы: «катаболическую», соответствующую острому периоду после общей управляемой гипертермии и продолжающуюся с первых часов до 3-х суток, и «анаболическую», соответствующую восстановительному периоду после ОУГ и продолжающуюся с 7-х по 21-е сутки [13]. С помощью ПЛИ оценивали состояние сорбционно-транспортной функции лимфатического русла в различные сроки постгипертермического периода, что позволяло судить о выраженности проявления катаболизма и развитии эндотоксикоза [7].

Изменения уровней ОХ в плазме крови и лимфе крыс, а также значения ПЛИ ОХ после ОУГ представлены в табл. 1. Уровень ОХ в плазме крови и лимфе в контрольной группы животных принимался за 100%, что соответствовало $2,61 \pm 0,28$ и $1,99 \pm 0,21$ ммоль/л. Значение ПЛИ в контрольной группе принималось за 100% и составило $1,39 \pm 0,17$ усл. ед. Динамика изменения уровня ОХ в плазме крови свидетельствует о том, что на протяжении всего острого периода после ОУГ значения показателя были снижены: на 58,625% ($1,08 \pm 0,09$ ммоль/л) в первые часы с момента перегрева ($p < 0,001$), на 59,39% ($1,06 \pm 0,05$ ммоль/л) в 1-е сутки ($p < 0,01$) и на 63,6% ($0,95 \pm 0,09$ ммоль/л) на 3-и сутки эксперимента ($p < 0,001$). В восстановительном периоде после ОУГ (14 и 21-е сутки) уровень ОХ в плазме крови достоверно снижен относительно исходного уровня на 55,56% ($1,16 \pm 0,07$ ммоль/л) ($p < 0,01$) и на 60,15% ($1,04 \pm 0,04$ ммоль/л) ($p < 0,01$) соответственно. Динамика изменения уровня ОХ в лимфе после ОУГ была аналогичной изменениям уровней показателя в плазме крови в соответствующие сроки эксперимента. Так, в остром периоде после ОУГ (5 часов, 1-е и 3-и сутки) уровень ОХ в лимфе снижался относительно исходных показателей на 22,11% ($1,55 \pm 0,07$ ммоль/л), на 9,05% ($1,81 \pm 0,2$ ммоль/л) и на 22,61% ($1,54 \pm 0,12$ ммоль/л) соответственно.

Таблица 1

Динамика содержания ОХ в плазме крови и лимфе крыс после ОУГ

Группы исследования	Уровень ОХ в плазме крови, ммоль/л	Уровень ОХ в лимфе, ммоль/л	Значение ПЛИ ОХ, усл. ед.
Контроль	$2,61 \pm 0,28$	$1,99 \pm 0,21$	$1,39 \pm 0,17$
5 часов	$1,08 \pm 0,09^*$	$1,55 \pm 0,07$	$1,2 \pm 0,01$
1-е сутки	$1,06 \pm 0,05^*$	$1,81 \pm 0,2$	$1,36 \pm 0,22$
3-и сутки	$2,24 \pm 0,09^*$	$1,54 \pm 0,12$	$1,41 \pm 0,23$
7-е сутки	$0,83 \pm 0,06^*$	$1,88 \pm 0,24$	$1,36 \pm 0,15$
14-е сутки	$1,16 \pm 0,07^*$	$2,54 \pm 0,23^*$	$1,06 \pm 0,04$
21-е сутки	$1,04 \pm 0,04^*$	$2,56 \pm 0,32$	$1,32 \pm 0,24$

Примечание: * – звездочкой обозначены величины, достоверно отличающиеся от контрольных

После нормализации значения показателя на 7-е сутки эксперимента было отмечено стабильное увеличение его значения на протяжении восстановительного периода (14 и 21-е сутки): на 27,64% ($2,54 \pm 0,23$ ммоль/л) ($p < 0,05$) и на 28,64% ($2,56 \pm 0,32$ ммоль/л) соответственно. Значение ПЛИ ОХ на всем протяжении постгипертермического периода было относительно стабильным и тяготело к контрольным значениям. Оно снижалось лишь через 5 часов с момента перегрева на 13,67% ($1,2 \pm 0,01$ усл. ед.) и на 14-е сутки эксперимента – 23,74% ($1,06 \pm 0,04$ усл. ед.). В табл. 2 –

данные об изменении уровня ТГ в плазме крови и лимфе крыс и значения ПЛИ ТГ после ОУГ. Уровень ТГ в плазме крови и лимфе у контрольной группы животных принимался за 100%, что соответствовало $1,03 \pm 0,04$ и $0,88 \pm 0,05$ ммоль/л. Значение ПЛИ в контроле принималось за 100% и составило $1,22 \pm 0,12$ усл. ед.

Таблица 2

Динамика содержания ТГ в плазме крови и лимфе крыс после ОУГ

Группы исследования	Уровень ТГ в плазме крови, ммоль/л	Уровень ТГ в лимфе, ммоль/л	Значение ПЛИ ТГ, усл. ед.
Контроль	$1,03 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,05$	$1,22 \pm 0,12$
5 часов	$0,83 \pm 0,04^*$	$0,75 \pm 0,03^*$	$1,10 \pm 0,04$
1-е сутки	$0,89 \pm 0,03^*$	$0,79 \pm 0,06$	$1,17 \pm 0,10$
3-и сутки	$0,65 \pm 0,02^*$	$0,65 \pm 0,04^*$	$1,03 \pm 0,07$
7-е сутки	$0,68 \pm 0,03^*$	$0,74 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,05$
14-е сутки	$0,98 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,06$	$3,75 \pm 2,47$
21-е сутки	$2,03 \pm 0,03^*$	$0,84 \pm 0,04$	$2,85 \pm 0,45^*$

Примечание: * – звездочкой обозначены величины, достоверно отличающиеся от контрольных

Результаты исследования свидетельствуют, что уровень ТГ в плазме крови на протяжении практически всего постгипертермического периода (5 часов, 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки эксперимента) был снижен относительно контрольного значения показателя: на 19,42% ($0,83 \pm 0,04$ ммоль/л) ($p < 0,01$), на 13,59% ($0,89 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$), на 36,89% ($0,65 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,001$), на 33,98% ($0,68 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,001$) и на 4,85% ($0,98 \pm 0,03$ ммоль/л). На 21-е сутки было отмечено достоверное ($p < 0,001$) превышение контрольного значения ТГ на 97,09% ($2,03 \pm 0,03$ ммоль/л). В лимфе уровень ТГ также был ниже исходного на всем протяжении постгипертермического периода. Через 5 часов после ОУГ на 14,77% ($0,75 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$), на 1-е сутки – на 10,23% ($0,79 \pm 0,06$ ммоль/л), на 3-и сутки – на 26,14% ($0,65 \pm 0,04$ ммоль/л) ($p < 0,01$), на 7-е сутки – на 15,91% ($0,74 \pm 0,04$ ммоль/л), на 14-е сутки – на 5,68% ($0,83 \pm 0,06$ ммоль/л) и на 21-е сутки – на 4,55% ($0,84 \pm 0,04$ ммоль/л). Значение ПЛИ ТГ в остром периоде после ОУГ (5 часов, 1-е и 3-и сутки эксперимента) было снижено по сравнению со значением показателя в контрольной группе: на 9,84% ($1,10 \pm 0,04$ усл. ед.), на 4,1% ($1,17 \pm 0,10$ усл. ед.) и на 15,57% ($1,03 \pm 0,07$ усл. ед.) соответственно. Однако минимума показатель достигал через 7 суток с момента ОУГ, когда его значение было ниже базисного уровня на 23,77% ($0,93 \pm 0,05$ усл. ед.). В восстановительном периоде после ОУГ уровень ПЛИ ТГ превышал контрольный через 14 суток на 207,38% ($3,75 \pm 2,47$ усл. ед.) и 21 суток на 104,92% ($2,85 \pm 0,45$ усл. ед.) ($p < 0,01$).

Таблица 3

Динамика содержания МДА в плазме крови и лимфе крыс после ОУГ

Группы исследования	Уровень МДА в плазме крови, нмоль/л	Уровень МДА в лимфе, нмоль/л	Значение ПЛИ МДА, усл. ед.
Контроль	$26,19 \pm 6,13$	$29,86 \pm 0,61$	$0,80 \pm 0,23$
5 часов	$12,69 \pm 0,73$	$33,08 \pm 1,33$	$0,39 \pm 0,03$
1-е сутки	$19,80 \pm 1,04$	$33,31 \pm 2,24$	$0,61 \pm 0,03$
3-и сутки	$19,25 \pm 1,09$	$28,03 \pm 1,89$	$0,71 \pm 0,06$
7-е сутки	$20,37 \pm 0,73$	$23,88 \pm 1,46^*$	$0,88 \pm 0,07$
14-е сутки	$21,77 \pm 0,80$	$29,96 \pm 2,06$	$0,76 \pm 0,07$
21-е сутки	$18,51 \pm 0,83$	$32,54 \pm 1,84$	$0,58 \pm 0,04$

Примечание: * – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контрольных

Уровень МДА в плазме крови и лимфе у контрольной группы животных принимался за 100%, что соответствовало $26,19 \pm 6,13$ и $29,86 \pm 0,61$ нмоль/л (табл. 3). Значение ПЛИ в контрольной группе принималось за 100% и составило $0,80 \pm 0,23$ усл. ед. Результаты исследований свидетельствуют о том, что уровень МДА в плазме крови крыс был снижен на протяжении всего постгипертермического периода: в первые часы с момента ОУГ на 51,55% ($12,69 \pm 0,73$ нмоль/л), на 1-е сутки – на 32,17% ($19,80 \pm 1,04$ нмоль/л), на 3-и сутки – на 26,5% ($19,25 \pm 1,09$ нмоль/л), на 7-е сутки – на 22,22% ($20,37 \pm 0,73$ нмоль/л), на 14-е сутки – на 16,88% ($21,77 \pm 0,80$ нмоль/л) и на 21-е сутки – на 29,32% ($18,51 \pm 0,83$ нмоль/л). Уровень МДА в лимфе незначительно возрастал в остром периоде после ОУГ на 10,78% ($33,08 \pm 1,33$ нмоль/л) в первые часы и на 11,55% ($33,31 \pm 2,24$ нмоль/л) на 1-е сутки эксперимента. Минимальное значение МДА в лимфе зафиксировано на 7-е сутки после ОУГ, когда достоверное ($p < 0,05$) снижение по сравнению с исходным уровнем составило 20,03% ($23,88 \pm 1,46$ нмоль/л). ПЛИ МДА принимало минимальное значения в первые часы с момента перегрева и составило $0,39 \pm 0,03$

усл. ед., что на 51,25% ниже контрольных значений. В другие сроки уровень ПЛИ МДА тяготел к контрольному значению.

Результаты показывают, что уровень ДК в плазме крови в первые часы после ОУГ ($p < 0,01$) возрастал на 31,58% ($0,25 \pm 0,01$ ед. опт. пл.) (табл. 4).

Таблица 4

Динамика содержания ДК в плазме крови и лимфе крыс после ОУГ

Группы исследования	Уровень ДК в плазме крови, ед. опт. пл.	Уровень ДК в лимфе, ед. опт. пл.	Значение ПЛИ ДК, усл. ед.
Контроль	$0,19 \pm 0,004$	$0,16 \pm 0,02$	$1,34 \pm 0,20$
5 часов	$0,25 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,04^*$	$0,87 \pm 0,09^*$
1-е сутки	$0,17 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,09$
3-и сутки	$0,14 \pm 0,02^*$	$0,19 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,08^*$
7-е сутки	$0,15 \pm 0,01^*$	$0,19 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,09^*$
14-е сутки	$0,17 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01^*$	$0,91 \pm 0,06$
21-е сутки	$0,17 \pm 0,007$	$0,18 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,04$

Примечание: * – звездочкой обозначены величины, достоверно отличающиеся от контрольных

Затем уровень ДК в плазме крови был стабильно снижен на 10,53% на 1, 14 и 21-е сутки эксперимента. На 3 сутки после ОУГ значение ДК в плазме крови достоверно снижалось на 26,32% ($p < 0,01$), та же картина наблюдалась и на 7-е сутки эксперимента, когда достоверное снижение ДК составило 21,05% ($p < 0,05$). В лимфе уровень ДК превышал контрольные значения на всем протяжении постгипертермического периода. В первые часы отмечено достоверное ($p < 0,01$) максимальное превышение уровня ДК в лимфе относительно контрольных значений показателя – на 100,0% ($0,32 \pm 0,04$ ед. опт. пл.). На 1-е сутки уровень ДК превышал исходный в лимфе на 43,75% ($0,23 \pm 0,03$ ед. опт. пл.). На 14-е сутки шло стабильно достоверное снижение уровня ДК на 18,75% ($p < 0,05$). Значение ПЛИ ДК было снижено в постгипертермическом периоде. Диапазон изменений ПЛИ ДК составил от 28,36 до 38,06% в зависимости от срока с момента перегрева.

Анализ динамики ПЛИ изучаемых показателей липидного обмена после ОУГ показал исключительную вовлеченность в обменные нарушения лимфатической системы, что, вероятно, было связано с «компенсацией» перераспределения в системе «кровь – ткань – лимфа», при которой функциональная нагрузка распределялась между аналогичными элементами системы для снижения ее до нормы адаптации [5]. Значение ПЛИ ОХ снижалось через 5 часов с момента перегрева на 13,67% и на 14-е сутки эксперимента на 23,74%. В остальные сроки постгипертермического периода уровень ПЛИ ОХ оставался стабильным. Значения ПЛИ ТГ в остром периоде после ОУГ (5 часов, 1-е и 3-и сутки эксперимента) были снижены по сравнению со значением показателя в контрольной группе: на 9,84%, на 4,1% и на 15,57% соответственно. Минимального значения показатель достигал на 7-е сутки с момента перегрева, когда его значение было ниже базисного уровня на 23,77%. В восстановительном периоде после ОУГ уровень ПЛИ ТГ значительно превышал контрольный на 14-е сутки на 207,38% и на 21-е сутки на 104,92% ($p < 0,01$). В первые часы с момента перегрева ПЛИ МДА снижался на 51,25% относительно контрольных значений. В другие сроки опыта уровень ПЛИ МДА тяготел к контрольному значению. Значения ПЛИ ДК снижены на всем протяжении постгипертермического периода, ПЛИ ДК – в диапазоне от 28,36 до 38,06%.

В остром периоде после ОУГ зарегистрирован спад ПЛИ ОХ на 13,67% и ПЛИ ТГ на 9,84% в первые часы после ОУГ, что свидетельствует об интенсификации процессов липидной перекисидации в лимфатическом русле и подтверждается снижением ПЛИ конечного продукта липидной перекисидации (ДК) в этом сроке наблюдения на 51,25%. Низкий уровень ПЛИ продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) был связан, по-видимому, с тем, что лимфатическая система выполняла в этом сроке постгипертермического периода «разгрузочную» (демпферную) функцию и минимизировало проявления токсемии [1]. На 21-е сутки постгипертермического периода происходило перераспределение продуктов ПОЛ в системе «плазма – лимфа», что подтверждалось снижением ПЛИ МДА на 27,5% и ПЛИ ДК на 28,36%. Снижение ПЛИ продуктов ПОЛ в восстановительном периоде после ОУГ говорило, с одной стороны, об активации защитной функции лимфатической системы, которая принимала на себя «львиную» долю токсических ПОЛ, с другой – о том, что при развитии эндотоксикоза кровеносное русло «очищалось» быстрее, чем лимфатическое [3]. Дренажно-эвакуаторная функция лимфатического русла при активации процессов ПОЛ после

ОУГ обеспечивала длительную циркуляцию в лимфе МДА и ДК, что говорило о преобладании токсимии, а не токсемии и продолжительном эндотоксикозе после перегрева, который не разрешался в эти сроки восстановительного периода ОУГ [11].

Выводы. Реакция лимфатической системы после ОУГ концептуально соответствовала понятию «лимфатического ресетинга», т. е. системной перестройки структурно-функциональных параметров на качественно новом уровне жизнеобеспечения, при котором компоненты лимфатической системы принимают на себя дополнительные функции, ранее им несвойственные либо невосприимчивые [8]. Исследования показали реализацию в постгипертермическом периоде «феномена лимфоаттракции», т. е. избирательного или селективного накопления в лимфе метаболитов, в частности метаболитов липидного обмена. С точки зрения адаптации, «лимфатический ресетинг» отражал высокую цену (правда, совершенно необходимую) адаптации, поскольку для компенсации имеющихся метаболических изменений включалось большое число структурных единиц лимфатической системы, которые функционировали длительный период времени.

Конгруэнтность ряда параметров липидного обмена после ОУГ позволила говорить об универсальности и общебиологической закономерности выявленных нарушений, равно как «лимфатический ресетинг» и «лимфоаттракция» давали возможность выделить унифицированные паттерны реагирования лимфатической системы в критических ситуациях.

Литература

1. Белозеров А.А. Активность стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем в динамике экспериментального синдрома длительного сдвигания: Дис... к. м. наук. – Новосибирск, 2000.
2. Бородин Ю.И. и др. Актуальные вопросы патофизиологии лимфатической системы. – Новосибирск, 1995. – С. 9–10.
3. Буянов В.М., Алексеев А.А. Лимфология эндотоксикоза. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков Р.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
5. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация – универсальный биологический механизм приспособления. – М.: Медицина, 1987. – 176 с.
6. Волчегорский И.А. и др. // Вопр. мед. химии. – 1989. – №1. – С. 127–131.
7. Ефремов А.В. Морфо-функциональные особенности лимфатического русла при СДС и его фармакологическая коррекция: Дис... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1992.
8. Ефремов А.В. и др. Лимфатическая система, стресс, метаболизм. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1999. – 194 с.
9. Ефремов А. В. и др. Патент 2165105 Российская Федерация. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных. – Изобретения. Полезные модели. – 2001. – № 10.
10. Макаров Д.В. Гемолимфатическое отношение показателей липидного обмена при синдроме длительного сдвигания: Автореф. Дис... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1996.
11. Масленникова М.А. Роль нарушений обмена микроэлементов в формировании посттравматического повреждения миокарда: автореф. Дис... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2001.
12. Начаров Ю.В. Регуляция метаболизма у стресс-чувствительных крыс в условиях травматического стресса: Дис... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2000.
13. Травматическая болезнь / Под ред. И.И. Дерябина, О.С. Насонкина. – Л.: Медицина, 1987. – 304 с.

THE SYSTEMIC CHANGES OF PARAMETERS OF LIPID METABOLISM IN RATS' BLOOD AND PLASMA DURING EXPERIMENTAL STIMULATION OF GENERAL CONTROLLED HYPERTHERMIA

S.A. ZAYTSEV, Y.V. PAKHOMOVA, K.K. DMITRIEVA, K.A. ASTAF'YEVA, V.S. SAZONOV

Summary

The lipid metabolism changes in rats during the controlled whole body hyperthermia in water at 45°C till the rectal temperature 43,5°C were studied. During the posthyperthermic period (after 5 hours, 1, 3, 7, 14, 21 days) the concentrations of cholesterol, triglycerids, malondialdehyde, dien conjugates in plasma, lymph were studied and the plasma-lymph indices were evaluated. We found out that during the posthyperthermic period the lymphatic system was undertaking additional functions which were uncharacteristic previously. This corresponded to «lymphatic receting» in other words the systemic transfer of lymphatic system parameters on the new life support

level. Our study allowed showing up the «lymphattraction phenomenon» – the selective concentration of lipid metabolites in lymph.

Key words: controlled whole body hyperthermia, oxidative lipid metabolism, hemo-lymphatic correlation

УДК 612.018

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В МОЗГЕ И ПЛАЗМЕ КРОВИ У САМЦОВ И САМОК СТАРЫХ КРЫС В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ И УГАШЕНИЯ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА

В.А. САШКОВ, Н.Б. СЕЛЬВЕРОВА, Т.И. ДЖАНДАРОВА,
Е.А. ГЫРДЫМОВА*

Исследованы особенности уровня половых стероидов в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине, лобной коре у половозрелых и старых крыс при обучении и произвольном угашении условной реакции пассивного избегания. У самцов крыс в инволюционном периоде развития обнаружено нарушение процессов формирования реакции пассивного избегания, а у самок этого возраста затрудняется и его произвольное угашение по сравнению с половозрелыми животными. Подтверждается возможность биосинтеза половых стероидов в мозге при формировании и угашении условного рефлекса. Корреляционный анализ свидетельствует об избирательном вовлечении половых стероидов и отдельных структур мозга в реализации процессов обучения и памяти у половозрелых и старых крыс.

Ключевые слова: избирательное вовлечение в процессы обучения

Процесс старения сопровождается изменением гормонального баланса и реорганизацией функциональных систем мозга, обеспечивающих приспособительное поведение, процессы обучения и памяти. При этом изменение содержания и соотношения половых гормонов в инволюционном периоде развития определенным образом влияет на морфологию и функции нервной ткани, может являться причиной дисфункций регуляторных систем мозга и как следствие – изменений в поведении, обучении и хранении энграм памяти [1]. Рецепторы к андрогенам и эстрогенам обильно присутствуют в гиппокампе, гипоталамусе, миндалине и неокортексе [2] – структурах, вовлеченных в формирование вегетативных и информационных компонентов условного рефлекса. Не исключается возможность образования половых стероидов клеточными элементами самого мозга и их вовлечение в реализацию высших функций мозга. Подтверждение этого требует экспериментов на лабораторных животных.

Цель работы – выяснение половых особенностей уровня тестостерона и эстрадиола в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре в процессе формирования и произвольного угашения условного рефлекса у крыс в инволюционном периоде развития. Выбор данных структур мозга для биохимического и морфологического анализа основан на том, что именно эти области мозга вовлечены в контроль регуляции поведения, обучения и памяти [3].

Методика. При работе с крысами полностью соблюдались международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Исследования выполнены на 60 самцах и самках крыс линии Вистар (старые животные). Контролем служили 60 самцов и самок крыс в возрасте 6 месяцев после рождения (половозрелые животные).

Условную реакцию пассивного избегания вырабатывали на основе однократного электрокожного подкрепления в установке, состоящей из двух камер, сообщающихся между собой круглым отверстием [4]. Тестирование сохранения приобретенной реакции проводили через 24 часа. Затем в течение последующих 5 дней у всех обученных крыс исследовали процессы произвольного угашения условной реакции пассивного избегания. При этом ежедневно регистрировали те же параметры, что и при обучении, но ток при этом не подавали.

Интактные животные, а также крысы спустя 24 часа после выработки условного рефлекса и через 5 дней после его произвольного угашения подвергались гильотинированию. После этого происходил забор стекающей крови и выделение гипоталамуса, гиппокампа, миндалины, поясной извилины и лобной коры на холоде. Образцы мозга подвергались гомогенизации. Затем пробы крови и мозга центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант замораживали и сохраняли при $t = -30^{\circ}\text{C}$ для последующего опреде-

ления уровней тестостерона и эстрадиола методом ИФА с использованием наборов фирмы DRG (США).

Полученные данные были обработаны с использованием статистической программы SPSS (13.00). Оценка достоверности различий осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента ($p \leq 0,05$). Для выявления зависимости между исследуемыми поведенческими параметрами с уровнем тестостерона и эстрадиола в отдельных структурах мозга в процессе обучения и угашения условного рефлекса у старых крыс применялся корреляционный анализ по методу Пирсона.

Результаты исследований. Условно-рефлекторная деятельность. Анализ обучения условной реакции пассивного избегания самцов старых крыс показал, что в фазу исследования у них статистически значимо уменьшается латентный период входа в малую камеру, увеличивается время, проведенное в небольшом отсеке и число переходов из камеры в камеру по сравнению с половозрелыми животными (рис. 1). Эти изменения в поведении свидетельствуют о проявлении чувства страха у самцов крыс в инволюционном периоде развития. При тестировании запоминания условного рефлекса у самцов крыс в возрасте 6 и 18 месяцев выявлено статистически значимое уменьшение числа посещений малой камеры, увеличение латентного периода ее первого посещения животными и сокращение времени, проведенного в малом отсеке (рис. 1). Выявленные изменения в поведении свидетельствуют о полной сформированности условной реакции пассивного избегания. Произвольное угашение рефлекса у самцов старых крыс происходит значительно медленнее, чем у половозрелых животных. Это проявляется в отсутствии четкой тенденции изменения величин латентного периода первого входа в малую камеру и суммарного времени, проведенного в малом отсеке на протяжении всех пяти дней периода тестирования старых самцов (рис. 1). Однако количество посещений малого отсека при произвольном угашении условной реакции пассивного избегания у самцов старых крыс прогрессивно возрастает, свидетельствуя о частичной утрате приобретенного ранее навыка. При этом самцы крыс в возрасте как при обучении условному рефлексу, так и в течение первых дней его угашения имеют статистически значимо более высокие значения времени, проведенного в малой камере, рост числа переходов и снижение латентных периодов входа в малый отсек по сравнению с 6-месячными животными (рис. 1).

Самки старых крыс в фазу исследования отличаются достоверным увеличением числа переходов между камерами по сравнению с половозрелыми животными. При этом самки крыс в возрасте 18 месяцев имеют более высокие значения латентного периода первого захождения в малую камеру, сокращение времени, проведенного в малом отсеке и увеличение числа переходов между камерами по сравнению с самцами этой возрастной группы (рис. 1). Это может указывать на проявление чувства страха и тревожности у самок старых крыс. При тестировании условного рефлекса на следующий день у старых самок выявлено сокращение времени, проведенного в малой камере и уменьшение числа переходов между отсеками лабиринта при уменьшении латентного периода посещения малой камеры. Эти данные могут свидетельствовать о нарушении процессов обучения условной реакции пассивного избегания у самок крыс в возрасте 18 месяцев по сравнению с 6-месячными животными, которые отказываются исследовать малый отсек после предварительного обучения (рис. 1). Произвольного угашения условной реакции пассивного избегания у самок в старшей возрастной группе, в отличие половозрелых самок и самцов в возрасте 18 месяцев, не происходит на протяжении всего времени тестирования. На это указывают высокие величины латентного периода первого посещения малой камеры, сокращение времени, проведенного в малом отсеке и числа переходов между камерами. Произвольное угашение приобретенного ранее навыка у самок крыс в возрасте 6 месяцев идет постепенно на протяжении всех 5 дней тестируемого периода. На это указывает прогрессивное уменьшение латентного периода первого захождения в малую камеру, рост времени, проведенного в малом отсеке и числа переходов между камерами (рис. 1).

Половые стероиды в мозге и плазме крови. Концентрация тестостерона у самцов старых крыс, так же как и у животных в возрасте 6 месяцев, статистически значимо выше, чем у самок, как в плазме крови, так и во всех изученных структурах мозга у интактных животных, а также при обучении и произвольном угашении условной реакции пассивного избегания (за исключением равной концентрации тестостерона в поясной извилине у самок при обучении условному рефлексу) (табл. 1). В процессе

* Институт возрастной физиологии РАО, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 8, корп. 2, ИВФ РАО, sashkov@mail.ru

формирования условного рефлекса у самцов и самок крыс в обеих возрастных группах содержание тестостерона статистически значимо возрастает во всех исследованных структурах мозга. Концентрация тестостерона в плазме крови у старых крыс обоего пола, а также у половозрелых самцов при обучении условному рефлексу практически не изменяется, но возрастает у взрослых самок (табл. 1). При произвольном угасании условной реакции пассивного избегания у половозрелых и старых крыс обоего пола уровень тестостерона значимо снижается в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре. Однако его системный уровень, снижаясь у 6-месячных крыс обоего пола и старых самцов, возрастает у 18-месячных самок (табл. 1).

Латентный период первого захождения в малую камеру, с

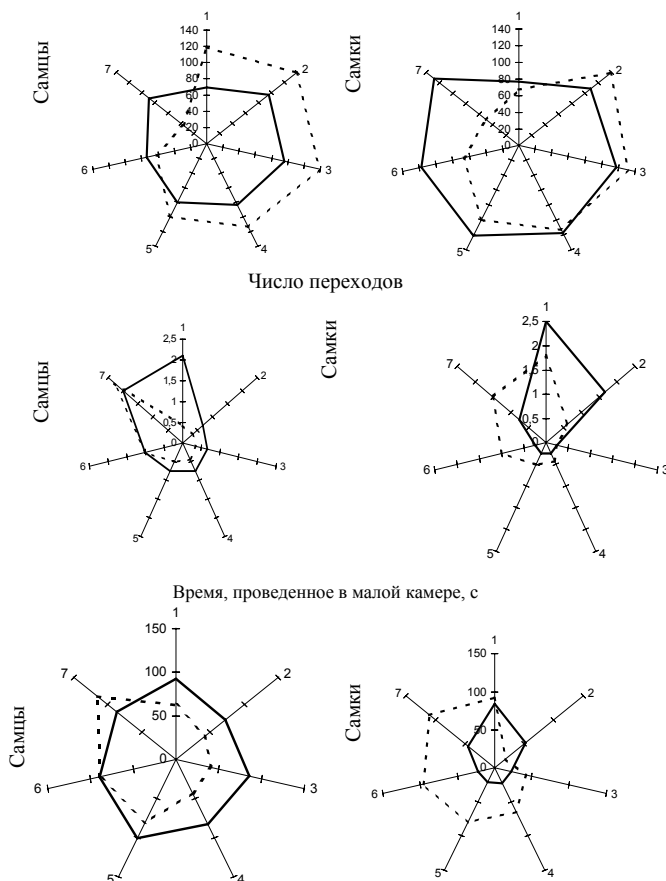


Рис. 1. Возрастно-половые особенности процессов формирования и произвольного угасания условной реакции пассивного избегания сплошной линией обозначены показатели старых крыс, пунктирной – половозрелых животных; 1 – фаза исследования; 2 – тестирование запоминания; 3 – произвольное угасание, день 1; 4 – произвольное угасание, день 2; 5 – произвольное угасание, день 3; 6 – произвольное угасание, день 4; 7 – произвольное угасание, день 5.

Содержание эстрадиола в плазме крови и во всех исследованных структурах мозга у интактных самцов и самок крыс в возрасте 18 месяцев значимо ниже, чем у 6-месячных животных (за исключением его значений в поясной извилине самок) (табл. 2). В процессе формирования условной реакции пассивного избегания содержание эстрадиола у самцов старых крыс имеет более низкие значения в поясной извилине и лобной коре, чем у половозрелых животных, но более высокие в гипоталамусе. При этом в обеих возрастных группах при обучении условному рефлексу концентрация эстрадиола значимо повышается в плазме крови и миндалине (а у половозрелых крыс еще и в гипоталамусе), но снижается в гиппокампе и лобной коре (у старых крыс снижение отмечено также в поясной извилине) (табл. 2).

У самок крыс в возрасте 18 месяцев в процессе формирования условной реакции пассивного избегания уровень эстрадиола является более низким, чем у 6-месячных животных в гипоталамусе и более высоким в плазме крови, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре. У половозрелых самок при обучении

условному рефлексу его концентрация снижается в гипоталамусе, гиппокампе, поясной извилине и лобной коре и остается неизменным в плазме крови. В миндалине взрослых самок, напротив, содержание эстрадиола возрастает по сравнению с контролем. Старые самки, по сравнению с взрослыми животными, в процессе формирования условно-рефлекторного навыка имеют повышение значений эстрадиола в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе, поясной извилине и лобной коре и его снижение в миндалине (табл. 2). При этом в процессе обучения условному рефлексу половозрелые самки имеют более высокое содержание эстрадиола в плазме крови, гипоталамусе, миндалине, поясной извилине и лобной коре по сравнению с самцами, а в инволюционном периоде развития уровень эстрадиола у самок выше, чем у самцов в плазме крови, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре (табл. 2). В процессе произвольного угасания условной реакции пассивного избегания плазменный уровень эстрадиола у самцов старых крыс является статистически значимо более низким по сравнению с половозрелыми животными, но его содержание во всех изученных структурах мозга – более высоким. При этом у самцов в возрасте 6 месяцев произвольное угасание рефлекса и снижением концентрации эстрадиола в плазме крови, гипоталамусе и гиппокампе, а у 18-месячных животных – уменьшением его уровня в плазме крови и увеличением значений эстрадиола в гипоталамусе, миндалине, поясной извилине и лобной коре.

Старые самки при произвольном угасании рефлекса отличаются значимо более низким уровнем эстрадиола в гипоталамусе, гиппокампе и поясной извилине по сравнению с половозрелыми животными и его более высокими значениями в плазме крови, миндалине и лобной коре. В процессе произвольного угасания приобретенного ранее навыка у 6-месячных самок выявлено значимое уменьшение содержания эстрадиола в плазме крови, гипоталамусе и миндалине. Однако его значения в поясной извилине и гиппокампе у взрослых самок статистически значимо повышаются по сравнению с предшествующим этапом обучения. Старые самки в процессе произвольного угасания рефлекса имеют уменьшение содержания эстрадиола в плазме крови, гипоталамусе и поясной извилине при его повышении в миндалине и лобной коре (табл. 2). При этом в процессе произвольного угасания навыка избегания взрослые самки имеют более высокий уровень эстрадиола в плазме крови и во всех изученных структурах мозга по сравнению с самцами этого возраста, а в инволюционном периоде развития уровень эстрадиола у самок выше, чем у самцов только в плазме крови, миндалине, поясной извилине и лобной коре (табл. 2).

Корреляционные связи уровня половых стероидов в мозге с поведенческими признаками, выявленными при обучении и угасании условного рефлекса. Изучение взаимосвязи признаков, характеризующих состояние условно-рефлекторной деятельности, с содержанием половых стероидов в структурах мозга у половозрелых и старых крыс обоего пола позволило выявить ряд статистически значимых корреляций между поведенческими и нейрохимическими параметрами.

У шестимесячных интактных самцов крыс обнаружена взаимосвязь числа переходов между камерами с содержанием тестостерона в миндалине ($r=-0,63$). Латентный период входа в темный отсек у этих животных коррелирует как с уровнем кортикостерона в поясной извилине ($r=0,6$) и лобной коре ($r=0,72$), так и с содержанием тестостерона в гипоталамусе ($r=0,64$) и поясной извилине ($r=-0,63$). В процессе формирования условной реакции пассивного избегания у половозрелых самцов крыс обнаружены корреляции положительной направленности между временем, проведенным в малой камере и уровнем кортикостерона в гипоталамусе ($r=0,57$), миндалине ($r=0,83$) и поясной извилине ($r=0,68$), а также значениями тестостерона в лобной коре ($r=0,63$). Число переходов между камерами лабиринта у этих животных зависит от содержания кортикостерона в гипоталамусе ($r=0,52$), а время первого захождения в малую камеру коррелирует с уровнем кортикостерона в миндалине ($r=0,71$), тестостерона в лобной коре ($r=0,52$) и эстрадиола в гипоталамусе ($r=0,67$). В процессе произвольного угасания условной реакции пассивного избегания у половозрелых самцов крыс обнаружена зависимость времени, проведенного в малой камере от уровня кортикостерона в миндалине ($r=-0,67$), тестостерона в гиппокампе ($r=0,67$) и эстрадиола в миндалине ($r=0,64$); латентный период захождения в малый отсек коррелирует с содержанием кортикостерона ($r=-0,64$) и эстрадиола ($r=0,52$) в миндалине, а число переходов между камерами взаимосвязано со значениями кортикостерона в

гипоталамусе ($r=0,67$) и поясной извилине ($r=0,69$), а также с уровнем эстрадиола в гиппокампе ($r=0,69$) и поясной извилине ($r=0,55$).

жания тестостерона ($r=0,68$) и эстрадиола в миндалине ($r=0,69$), а также эстрадиола в поясной извилине ($r=0,8$). Число переходов

Таблица 1

Возрастные и половые особенности уровня тестостерона в плазме крови и различных структурах мозга у крыс в процессе обучения и произвольного угасания условной реакции пассивного избегания

	Пол	Возраст	Плазма крови, нг/мл	Гипоталамус, мкг/г	Гиппокамп, мкг/г	Миндалина, мкг/г	Поясная извилина, мкг/г	Лобная кора, мкг/г
Контроль по обучению	Самцы	6 мес.	1,785±0,06	1,21±0,058	0,22±0,001	0,73±0,032	0,65±0,029	0,37±0,018
		1,5-2 г.	0,99±0,04	0,43±0,021	0,11±0,0004	0,31±0,015	0,11±0,0042	0,24±0,009
	р, по сравнению с 6-месячными самцами		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	Самки	6 мес.	0,173±0,007**	0,74±0,024**	0,14±0,005**	0,15±0,007**	0,11±0,0034**	0,1±0,0034**
		1,5-2 г.	0,133±0,005**	0,02±0,001**	0,02±0,0009**	0,01±0,0003**	0,007±0,0003**	0,004±0,0002**
	р, по сравнению с 6-месячными самками		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Обучение УРПИ	Самцы	6 мес.	1,63±0,07	4,4±0,19*	4,28±0,18*	3,29±0,16*	1,98±0,09*	3,55±0,16*
		1,5-2 г.	0,935±0,04	1,32±0,062*	1,31±0,06*	2,18±0,11*	1,12±0,05*	1,54±0,07*
	р, по сравнению с 6-месячными самцами		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	Самки	6 мес.	0,36±0,012***	1,11±0,05***	0,27±0,012***	1,94±0,09***	0,48±0,021***	1,02±0,04***
		1,5-2 г.	0,136±0,006***	0,46±0,022***	0,09±0,004***	1,44±0,06***	0,48±0,021***	0,74±0,031***
	р, по сравнению с 6-месячными самками		0,001	0,001	0,001	0,001	1,000	0,001
Произвольное угасание УРПИ	Самцы	6 мес.	0,769±0,03*	1,1±0,03*	0,37±0,14*	1,08±0,04*	0,55±0,028*	0,53±0,021*
		1,5-2 г.	0,74±0,03*	0,65±0,028*	0,34±0,015*	0,13±0,006*	0,55±0,02*	0,07±0,003*
	р, по сравнению с 6-месячными самцами		0,5	0,001	0,833	0,001	1,000	0,001
	Самки	6 мес.	0,289±0,011***	0,79±0,03***	0,27±0,011***	0,87±0,04***	0,15±0,006***	0,24±0,011***
		1,5-2 г.	0,22±0,009***	0,21±0,011***	0,07±0,003***	0,06±0,003***	0,18±0,008***	0,05±0,002***
	р, по сравнению с 6-месячными самками		0,001	0,001	0,001	0,001	0,006	0,001

Примечание: приведены значения $M \pm m$, * - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим периодом онтогенеза, ** - $p < 0,05$ по сравнению с самцами этого возраста, УРПИ – условная реакция пассивного избегания

У половозрелых интактных самок обнаружена взаимосвязь латентного периода захождения в малый отсек – с содержанием кортикостерона в поясной извилине ($r=-0,64$) и лобной коре ($r=0,73$) и значением тестостерона в гипоталамусе ($r=0,74$). В процессе формирования условной реакции пассивного избегания у половозрелых самок крыс выявлена корреляция времени, проведенного в малой камере с уровнем кортикостерона в гиппокампе ($r=0,61$), тестостерона в миндалине ($r=0,62$) и эстрадиола в лобной коре ($r=0,67$). Число переходов между отсеками лабиринта у этих крыс зависит от содержания кортикостерона в миндалине ($r=0,65$) и поясной извилине ($r=-0,67$), тестостерона в миндалине ($r=0,66$) и лобной коре ($r=0,71$) и эстрадиола в гиппокампе ($r=0,71$) и лобной коре ($r=0,55$). Время первого входа в малую камеру у половозрелых самок крыс при обучении условной реакции пассивного избегания коррелирует с уровнем кортикостерона в лобной коре ($r=0,65$). В процессе произвольного угасания условной реакции пассивного избегания у взрослых самок крыс обнаружена зависимость времени, проведенного в малой камере от содержания тестостерона в гипоталамусе ($r=0,61$) и лобной коре ($r=0,66$) и значений эстрадиола в гиппокампе ($r=0,78$). Число переходов между отсеками лабиринта у этих крыс коррелирует с содержанием тестостерона в миндалине ($r=0,8$) и уровнем эстрадиола в гиппокампе ($r=0,74$), миндалине ($r=-0,7$) и лобной коре ($r=-0,6$). Кроме того, у половозрелых самок крыс при произвольном угасании приобретенного ранее навыка обнаружена зависимость времени первого захождения в малую камеру с уровнем кортикостерона в поясной извилине ($r = -0,63$) и лобной коре ($r = 0,71$) и значениями эстрадиола в гипоталамусе ($r=0,61$).

У старых самцов и самок крыс паттерны корреляционных связей между рассматриваемыми поведенческими и биохимическими признаками существенно перестраиваются. 18-месячные интактные самцы крыс имеют связь времени, проведенного в малой камере с уровнем тестостерона в гипоталамусе ($r=-0,72$), поясной извилине ($r = 0,66$) и лобной коре ($r = 0,63$) и значениями эстрадиола в гипоталамусе ($r=-0,83$). Число переходов между отсеками лабиринта коррелирует с уровнем эстрадиола в гипоталамусе ($r=-0,63$), а латентный период входа в малый отсек – со значениями тестостерона в гиппокампе ($r=0,54$) и эстрадиола в гипоталамусе ($r=-0,81$). В процессе формирования условной реакции пассивного избегания у самцов старых крыс обнаружена корреляция времени, проведенного в малой камере с содержанием тестостерона в гипоталамусе ($r=0,53$). При последующем произвольном угасании условного рефлекса у этих крыс выявлена зависимость времени, проведенного в малой камере от содер-

($r=0,68$), а время первого входа в малую камеру коррелирует с уровнем тестостерона в гипоталамусе ($r=0,61$), гиппокампе ($r=-0,62$) и поясной извилине ($r=0,61$), с содержанием эстрадиола в гиппокампе ($r=0,72$), миндалине ($r=0,64$) и поясной извилине ($r=0,73$). В процессе произвольного угасания условной реакции пассивного избегания у самок крыс в возрасте 18 месяцев выявлена зависимость времени, проведенного в малой камере от содержания эстрадиола в лобной коре ($r=0,61$), а латентного периода входа в малый отсек – от уровня тестостерона ($r=0,83$) и эстрадиола ($r=0,66$) в поясной извилине, а также от значений эстрадиола в миндалине ($r=0,62$). Число переходов между камерами лабиринта у этих крыс коррелирует с уровнем тестостерона в гипоталамусе ($r=-0,82$), гиппокампе ($r=0,52$) и поясной извилине ($r=0,78$) и значениями эстрадиола в миндалине ($r=0,54$) и поясной извилине ($r=0,64$).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что обучение условной реакции пассивного избегания половозрелых крыс не имеет полового диморфизма, однако произвольное угасание приобретенного ранее навыка у самцов происходит довольно быстро, а у самок осуществляется постепенно на протяжении пяти дней тестируемого периода. Полученные нами данные свидетельствуют о влиянии гормонального фона, и половых гормонов в частности, на механизмы осуществления процессов обучения и памяти у крыс в половозрелом возрасте. Ранее уже была показана важнейшая роль андрогенов и эстрогенов в мозге как нейропротективных и нейромодулирующих факторов их вовлеченных в процессы обучения и памяти [5-7]. Возможно, именно концентрация и соотношение половых стероидов в крови и в мозге может являться нейрохимической основой половых различий в организации условно-рефлекторной деятельности и механизмов памяти у половозрелых крыс.

Исследование особенностей поведения и условно-рефлекторной деятельности в инволюционном периоде развития позволило выявить более высокую тревожность и проявление чувства страха у самцов и самок старых крыс по сравнению с половозрелыми животными. Кроме того, у самцов старых крыс выявлено нарушение процессов формирования условной реакции пассивного избегания, а у самок этого возраста затрудняется и его последующее произвольное угасание по сравнению с половозрелыми животными. Полученные данные указывают на нарушение нейрофизиологических механизмов условно-рефлекторной деятельности в инволюционном периоде развития. Это может быть связано как с изменением гормонального баланса в процессе старения, так и с изменением активности нейроме-

диаторных систем мозга, оптимальное состояние которых необходимо для эффективного осуществления условно-рефлекторной деятельности и механизмов памяти [8].

корреляция времени, проведенного в малой камере со значениями тестостерона в гипоталамусе, а у самок появляется зависимость поведенческих признаков, характеризующих уровень

Таблица 2

Возрастные и половые особенности уровня эстрадиола в плазме крови и различных структурах мозга у крыс в процессе обучения и произвольного угасания условной реакции пассивного избегания

	Пол	Возраст	Плазма крови, пг/мл	Гипоталамус, нг/г	Гиппокамп, нг/г	Миндалина, нг/г	Поясная извилина, нг/г	Лобная кора, нг/г
Контроль до обучения	Самцы	6 месяцев	5,13±0,25	9±0,5	22±1,3	3,5±0,1	2,5±0,1	9±0,5
		1,5-2 года	4,30±0,21	7±0,3	7±0,3	1,4±0,1	1,6±0,7	6±0,2
			0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	Самки	6 месяцев	7,37±0,36**	21±1**	28±1,4**	10±0,4**	51±2,2**	26±0,1**
		1,5-2 года	5,05±0,22**	2±0,1**	3,2±1,7**	15±0,6**	4,8±0,2**	3,3±0,2**
		р, по сравнению с 6-месячными самками	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Обучение УРП	Самцы	6 месяцев	6,49±0,32*	7,99±0,37*	3,74±0,15*	5,35±0,24*	2,35±0,11	3,84±0,18*
		1,5-2 года	6,298±0,31*	10,51±0,47*	3,96±0,17*	5,34±0,22*	1,31±0,06*	2,63±0,14*
			0,67	0,001	0,34	0,976	0,001	0,001
	Самки	6 месяцев	7,58±0,34**	10,78±0,52***	2,86±0,13***	16,12±0,82***	5,15±0,21***	4,45±0,21***
		1,5-2 года	14,15±0,63***	7,41±0,32***	4,14±0,16*	10,37±0,52***	19,39±2,07***	16,08±0,69***
		р, по сравнению с 6-месячными самками	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Произвольное угасание УРП	Самцы	6 месяцев	1,34±0,05*	6,42±0,31*	3,13±0,14*	5,58±0,26	2,28±0,12	3,61±0,15
		1,5-2 года	0,557±0,023*	14,55±0,68*	4,16±0,18	29,11±1,24*	5,78±0,21*	16,36±0,59*
		р, по сравнению с 6-месячными самками	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	Самки	6 месяцев	4,9±0,24***	7,84±0,32***	5,27±0,26***	7,83±0,31***	8,28±0,42***	4,51±0,23**
		1,5-2 года	5,91±0,21***	4,15±0,19***	4,46±0,21	39,82±1,74***	7,18±0,38***	33,27±1,64***
		р, по сравнению с 6-месячными самками	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание: приведены значения $M \pm m$, * – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим периодом онтогенеза, ** – $p < 0,05$ по сравнению с самцами этого возраста, УРП – условная реакция пассивного избегания

Выявленное повышение значений тестостерона во всех изученных структурах мозга при его неизменном плазменном уровне у половозрелых самцов крыс, а также у старых крыс обоего пола в процессе формирования условного рефлекса указывает на возможность образования этого стероида в мозге. Увеличение же концентрации эстрадиола в миндалине половозрелых самок крыс при обучении условной реакции пассивного избегания, а также во многих структурах мозга у старых крыс обоего пола при произвольном угасании условного рефлекса также может свидетельствовать о мозговом происхождении этих количеств гормона. Полученные нами данные вполне соответствуют результатам предыдущих исследований, согласно которым гиппокампальные пирамидальные нейроны и клеточные элементы миндалины, в частности, имеют все необходимые механизмы для синтеза тестостерона, эстрадиола и ряда других нейроактивных стероидов [9]. Возможно, что в инволюционном периоде развития на фоне низкого системного уровня половых стероидов, в мозге активируются собственные биосинтетические процессы, направленные на обеспечение процессов обучения и памяти необходимыми количествами половых стероидов.

Описанные изменения мозговых уровней тестостерона и эстрадиола коррелируют секс-диморфным образом с уровнем обученности половозрелых и старых крыс, как в процессе формирования, так и при произвольном угасании условного рефлекса. При этом паттерны корреляционных связей рассматриваемых поведенческих параметров с нейрохимическими признаками организма существенно перестраиваются на разных этапах реализации условно-рефлекторной деятельности. У половозрелых интактных самцов и самок крыс отдельные составляющие поведения коррелируют с уровнем тестостерона в гипоталамусе. При обучении условной реакции пассивного избегания самцов крыс в возрасте 6 месяцев наибольшее число корреляций поведения выявлено с уровнем тестостерона в лобной коре, а у самок этого возраста появляются корреляционные связи поведенческих признаков с концентрацией тестостерона в миндалине и эстрадиола в лобной коре. В процессе произвольного угасания условного рефлекса у половозрелых крыс появляется большое число значимых связей поведения с уровнем эстрадиола в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре.

У старых крыс обоего пола до обучения условному рефлексу с отдельными составляющими поведения связан уровень тестостерона в гипоталамусе, гиппокампе и лобной коре. В процессе формирования временной связи у самцов сохраняется

обученности от содержания половых стероидов в гипоталамусе и поясной извилине. При последующем угасании приобретенного ранее навыка у старых самок наибольшее число корреляций выявлено между поведенческими признаками и значениями половых стероидов в поясной извилине. У самок крыс в инволюционном периоде развития число статистически значимых корреляций биохимических и поведенческих параметров меньше, чем у самок при обучении условному рефлексу и в процессе его произвольного угасания.

Полученные нами данные не только свидетельствуют о возможности образования половых стероидов в мозге, но указывают на их избирательное и секс-диморфное вовлечение в процессы обучения и памяти у половозрелых и старых крыс. Эти факты соответствуют результатам предыдущих исследований, согласно которым возрастное снижение уровня андрогенов у самцов старых крыс ведет к существенной потере синапсов в гиппокампе и вызывает изменения нейротрансмиссии в лобной коре, сопровождаясь нарушениями условно-рефлекторной деятельности [5]. Снижение же системного уровня эстрогенов у женщин в климактерическом периоде сопровождается ухудшением памяти и способности концентрировать внимание [10], а заместительная терапия эстрадиолом снижает степень выраженности этих познавательных дисфункций [11-12]. Половые гормоны в мозге обеспечивают оптимальную нейрохимическую среду, модулируя процессы обучения и памяти.

Выводы. Обучение условному рефлексу половозрелых крыс не имеет значимых половых отличий, однако произвольное угасание условной реакции пассивного избегания у самцов крыс происходит довольно быстро, а у самок осуществляется постепенно на протяжении пяти дней тестируемого периода.

У самцов крыс в инволюционном периоде развития выявлено нарушение процессов формирования условной реакции пассивного избегания, а у самок этого возраста затрудняется и его произвольное угасание. Рост содержания тестостерона и эстрадиола в структурах мозга (гипоталамус, гиппокамп, миндалина, поясная извилина, лобная кора) у половозрелых самцов крыс, а также у старых крыс обоего пола при его неизменном плазменном уровне в процессе обучения условному рефлексу свидетельствует о возможности его образования в мозге.

Повышение концентрации эстрадиола в миндалине самок при обучении условной реакции пассивного избегания, а также во многих структурах мозга у старых крыс обоего пола при произвольном угасании условного рефлекса (на фоне снижения системного уровня эстрадиола) свидетельствует о возможности мозгового происхождения этих количеств гормона.

Получены новые данные, свидетельствующие о существовании корреляционных связей между содержанием половых стероидов в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре с поведенческими признаками, выявленными при обучении и угасании условного рефлекса у половозрелых и старых крыс. Паттерны наблюдавшихся корреляций имеют секс-диморфную организацию и существенно перестраиваются на разных этапах условно-рефлекторной деятельности.

Литература

1. Kolata O.B. Sex hormones and brain development. // Science. – 1979. – Vol. 205. – N. 4410. – P. 985–987.

2. Rupperecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. – Psychopharmacol. – Vol. 28. – Issue 2. – 2003. – P. 139–168.

3. Хамилтон Л.У. Основы анатомии лимбической системы крысы. М.: Изд-во МГУ, 1984. 184 с.

4. Буреш Я. и др. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высш. шк. – 1991. – 399 с.

5. Janowsky J.S. // Neuroscience. – 2006. – Vol. 138, №3. – P. 1015.

6. Beyer C. // Anat. Embryol. – 1999. – Vol. 199, №5. – P. 379.

7. Beyer C. et al. Membrane receptors for oestrogen in the brain. // J. Neurochem. – 2003. – Vol. 83. – № 3. – P. 545–550.

8. Раевский В.В. Онтогенез медиаторных систем мозга. // Автореф. д-ра биол. наук. – М. – 1988. – 35 с.

9. Mukai H. et al. // Neuroscience. – 2006. – Vol. 138, № 3. – P. 757–764.

10. Backstrom T. // Clin. Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 35. – P. 612–628.

11. Genazzani A.R. et al. // Human Reproduction Update. – 2007. – Vol. 13. – № 2. – P. 175–187.

12. Jorge J.C. et al. // Behavioral Neuroscience. – 2005. – Vol. 119. – №5. – P. 1222–1226.

FEATURES OF A LEVEL OF SEXUAL STEROIDS IN BRAIN AND BLOOD PLASMA IN MALES AND FEMALES OF OLD RATS DURING FORMATION AND DECREASE OF CONDITIONAL REFLEX

V.A. SASHKOV, N.B. SELVEROVA, T.I. DZHANDAROVA,
E.A. GYRDYMOVA

Summary

Features of a level of sexual steroids in blood plasma, hypothalamus, hippocampus, amygdale, cingular gyrus and frontal cortex at adults and old rats are investigated during forming and decrease of conditional reflex of passive avoidance. Male rats in the involutional period of development have got the disturbance of processes of formation of conditional reaction of a passive avoidance, and at female this age have got also a loss decrease of conditional reflex. The opportunity of a biosynthesis of sexual steroids in a brain is confirmed during formation and decreases a conditioned reflex. Correlation analysis carried out for the above purpose confirms perception of selective use of sexual steroids and of different brain structures in the realization of processes of learning and memory at adults and old rats.

Key words: sexual steroids, correlation analysis

УДК 612.844.1.001.6-089.87-074

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ КРОЛИКОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КОАКСИАЛЬНЫМ И БИМАНУАЛЬНЫМ МЕТОДАМИ

И.Г. СМЕТАНКИН*

Ключевые слова: катаракта, экстракапсулярная фактоэмульсификация, внутриглазная жидкость

Литература по влиянию ультразвуковой (УЗ) экстракапсулярной фактоэмульсификации (ЭФ) катаракты на химический состав внутриглазных жидкостей практически отсутствует [5,7]. Анализ содержания азота занимает центральное место в биохимии глаза: содержание азота даёт информацию о степени распада тканевых белков при травмах, процент содержания белка говорит о проницаемости сосудистой стенки при воспалениях [1,4].

Цель исследования – изучение содержания остаточного азота и белка внутриглазной жидкости после проведения ЭФ коаксиальным и бимануальным методами.

Материалы и методы. Для проведения операций мы использовали прибор «Alcon-Universal» со следующими параметрами: мощность ультразвука 40%, экспозиция 0.1–0.2 мин, 15 импульсов в 1 с; вакуум 200 мм рт. ст., поток 40 куб. см/мин. Биохимические исследования проводили на анализаторе AVL-990. Кроликов мы разделили на две группы, по пять кроликов (5 глаз) в каждой. В своих опытах над мы применяли коаксиальную ЭФ, то есть наиболее распространенный в офтальмологической практике метод оперативного лечения катаракты (через роговичный разрез 2.75мм), и бимануальный метод ЭФ (через роговичный разрез 1.5 мм) [3]. Операции производились в один и тот же день всем кроликам данной группы. После умерщвления животных методом воздушной эмболии глаза первого кролика каждой

группы исследовались через 24 часа после операции, второго – через 3 суток, третьего – через 8 суток, четвертого – через 15 суток, пятого – через 30 суток после операции. В каждом оперированном глазу исследовалось содержание белка и остаточного азота в камерной влаге. В каждом опыте нами ставилась реакция на присутствие крови в жидкости передней камеры. Контрольные исследования проведены на 5 нормальных кроликах (10 глаз). В каждом глазу исследовали содержание остаточного азота и белка в жидкости передней камеры.

Результаты. Минимальное содержание остаточного азота в жидкости передней камеры глаза кролика составило 15.3 ммоль/л, максимальное – 18.2 ммоль/л, т. е. разница всего на 2.9 ммоль/л. Несколько больше диапазон колебаний содержания белка: минимальное содержание – 14.3 ммоль/л, максимальное – 25.4 ммоль/л. В среднем содержание остаточного азота в камерной влаге равно 17.5 ммоль/л, белка – 19.6 ммоль/л (табл. 1).

Таблица 1

Содержание остаточного азота и белка в жидкости передней камеры нормальных глаз кролика (ммоль/л)

Кролик №	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз
1	17.6	16.8	25.4	21.0
2	18.2	18.1	16.7	19.2
3	16.3	18.8	19.2	16.1
4	17.1	17.4	18.6	14.3
5	18.0	17.5	16.7	21.7
Среднее количество	17.3	17.7	20.0	19.2

На основании данных биомикроскопии следует отметить, что как при бимануальной, так и при коаксиальной ЭФ все кролики перенесли операции хорошо как в смысле явлений гиперемии, отека, количества отделяемого и помутнения преломляющих сред, так и в смысле длительности послеоперационного периода, явления раздражения были невелики и проходили в срок 8 – 15 суток. Реакция на присутствие крови в жидкости передней камеры во всех случаях была отрицательной.

Таблица 2

Содержание остаточного азота и белка в жидкости передней камеры (ммоль/л), первая группа (коаксиальная ЭФ)

Кролик №	Остаточный азот	Белок	День после операции
8	22.6	32.2	1
9	22.0	26.7	3
10	17.5	22.3	8
11	14.7	24.8	15
12	17.4	21.0	30
Среднее количество	19.4	25.4	

Таблица 3

Содержание остаточного азота и белка в жидкости передней камеры (ммоль/л), вторая группа (бимануальная ЭФ)

Кролик №	Остаточный азот	Белок	День после операции
13	22.1	29.8	1
14	21.6	26.0	3
15	18.2	24.2	8
16	17.0	18.6	15
17	19.5	24.8	30
Среднее количество	19.5	24.2	

По нашим данным (табл. 2 и 3), среднее количество остаточного азота и белка в жидкости передней камеры оперированного глаза выше, чем в нормальных глазах. Эти средние цифры, как для остаточного азота (19.5–19.4 ммоль/л), так и для белка (25.4–24.2 ммоль/л) выше средней цифры для нормальных глаз. Например, у нормальных кроликов максимальное содержание остаточного азота ≤18.8 ммоль/л, а после операции в первый день у кролика №8 мы определили 22.6 ммоль/л, и на 3 день – 22.0 ммоль/л. Максимальное содержание белка у нормальных животных равно 25.4 ммоль/л, а у оперированного кролика №8 содержание белка достигает 32.2 ммоль/л. Из приведенных табл. 2 и 3 ясно и отчетливо видно увеличение остаточного азота и белка в оперированном глазу через сутки после операции. Разница в составе внутриглазной жидкости исследуемых нами глаз животных первой и второй группы очень незначительна. Количество остаточного азота сравнительно быстро начинает выравниваться и на 3 день его количество уже только 22.0 ммоль/л в первой группе и 21.6 ммоль/л во второй, к 15 суткам можно считать, что его количество в пределах нормы. Количество белка уменьшается

* Нижегородская ГМА, 603005, Н.Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел. (831)439-06-43

медленнее, через сутки после операции оно на 14,9 ммоль/л превышает среднее количество у нормальных кроликов, через 3 суток его также больше нормы, даже на 8-15 суток его содержится в среднем на 2,9 ммоль/л больше, чем в норме, но через 30 суток его количество в жидкости передней камеры можно считать в пределах нормы. Оценивая разницу содержания остаточного азота, необходимо отметить, что его изменения во второй группе мало чем отличаются от первой (табл. 3), они лишь слегка разнятся в количественном отношении, оставаясь в принципе совершенно одинаковыми. То же самое можно отметить и по отношению к содержанию белка.

Воспалительный процесс отражается на химизме тканевых жидкостей [7], в частности, на их азотистом и белковом составе [5]. Это явление обусловлено хорошо изученным характером обмена веществ воспаленной ткани, где распад ткани, повышаясь количественно на определенном этапе, не идет до конца и ведет к накоплению ряда промежуточных продуктов. Этот разрыв менее отчетливо выражен при меньшем повреждении тканей, при увеличении же интенсивности действия повреждающего агента этот разрыв выступает особенно отчетливо [2, 4]. По данным [6], преимущество бимануальной фактоэмulsionификации основано на удалении хрусталика через астигматически-нейтральный микро-разрез, другие авторы полагают, что подобные операции вызывают нагрев операционной раны и травму глаза под воздействием ультразвука [3]. Наши данные свидетельствуют, что степень увеличения остаточного азота и белка во внутриглазной жидкости практически совсем не зависела от примененных нами методов УЗ ЭФ, изменения, вызванные обеими этими операциями, были незначительны и регрессировали в течение 15-30 дней.

Выводы. Как коаксиальная, так и бимануальная УЗ ЭФ изменяет химический состав внутриглазной жидкости передней камеры в сторону увеличения содержания остаточного азота и белка. Методы бимануальной и коаксиальной УЗ ЭФ влияют на химизм влаги передней камеры почти одинаково, изменения, индуцированные этими операциями, скоропроходящи.

Литература

1. Берёзов Т.Г., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия/ Под. ред. С.С.Дёбова.– 2-е изд.– М.: Медицина, 1990.
2. Биохимия / Под. ред. Е.С. Северина.– 3-е изд.– М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005.
3. Малиюгин Б.Э. // Вестн. офтальмол.– 2006.– Т.122, № 1.– С. 37–41.
4. Фёдоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика.– М., 1992.
5. Ascher A// Arch. f. Ophth. Bd.– 1931.– N. 107.– P. 21–34.
6. Fine I.H. et. al// JRCs.– 2004.– №30.– P.1014–1019.
7. Krootila K. et al. // Euro Times.– 2005.– Vol.10.– Iss.1.– P.810.

УДК: 611.611+611.136.7: 611-013

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РОСТА ПОЧКИ И ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ НА ЭТАПАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Ф.Р. АСФАНДИЯРОВ, А.В. СТАБРЕДОВ

Ключевые слова: пренатальный онтогенез, рост почечной артерии

Функция почек напрямую зависит от объема кровотока в данном органе. Следовательно, рост почки зависит от интенсивности роста почечной артерии и её ветвей [3–6]. В литературе имеются лишь единичные работы, описывающие взаимоотношения структурных преобразований почки и почечной артерии на этапах пренатального онтогенеза человека [1, 2, 7].

Цель работы – сравнительный анализ интенсивности роста почки и почечной артерии в пренатальном онтогенезе человека.

В качестве материала были использованы почки и почечные артерии 120 плодов человека от 12 до 40 недель пренатального онтогенеза. Проведено УЗИ 110 плодов человека на базе клиничко-диагностического отделения областного перинатального центра МУЗ Александрo-Мариинской областной клинической больницы (г.Астрахань). Использовались методы анатомического препарирования, рентгеноанализа, анализа гистологических препаратов окрашенных гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Маллори. Измерялись длина, ширина и толщина почки с

помощью штангенциркуля. Проводился сравнительный анализ с данными УЗИ диагностики и доплерографическом исследовании. Весь цифровой материал обрабатывался с помощью стандартных компьютерных программ. Был проведен регрессионный анализ результатов проведенной морфометрии, целью которого является установление формы зависимости между переменными. По нашим данным, у плодов 20 недель пренатального онтогенеза длина левой почки составляет $20,5 \pm 0,7$ мм, правой – $20,0 \pm 0,5$ мм. Толщина левой почки – $6,2 \pm 0,7$ мм, правой – $6,0 \pm 0,8$ мм. Ширина левой почки составляет $11,8 \pm 0,5$ мм, правой – $12,1 \pm 0,5$ мм. На 24 неделе длина левой почки – $24,3 \pm 3,2$ мм, правой – $22,6 \pm 3,6$ мм. Толщина левой почки – $7,3 \pm 2,0$ мм, правой – $8,3 \pm 2,15$ мм. Ширина левой и правой почек составляет $14,0 \pm 2,05$ мм.

К 28 неделе пренатального онтогенеза длина левой почки составляет $30,0 \pm 3,22$ мм, правой – $28,0 \pm 3,2$ мм. Толщина левой почки составляет 10,1 мм, правой – 9,0 мм. Ширина левой почки – 15,6 мм, правой – 16,0 мм. В первой половине плодного онтогенеза человека (13-28 недель) толщина стенки почечной артерии равна $0,146 \pm 0,009$ мм. Поперечник наружного диаметра – $0,546 \pm 0,064$ мм и внутреннего – $0,197 \pm 0,013$ мм. За данный период объем почек увеличился примерно в 6 раз и к 28-29 неделе плодного онтогенеза составил $5,5 \pm 14$ см³. У плодов 32 недель пренатального онтогенеза длина левой и правой почек составляет $31,2 \pm 3,2$ мм. Толщина левой почки $14,0 \pm 0,1$ мм, правой – $15,0 \pm 0,1$ мм. Ширина левой и правой почек – $18,0 \pm 1,15$ мм.

В период 36 недель пренатального онтогенеза длина левой почки равняется $37,0 \pm 1,5$ мм, правой – $36,0 \pm 1,25$ мм. Толщина левой и правой почек равна $19,0 \pm 1,0$ мм. Ширина левой почки составляет $21,0 \pm 1,15$ мм, правой – $23,0 \pm 1,15$ мм. Перед рождением длина левой почки в среднем составляет $47,8 \pm 3,2$ мм, правой – $43,0 \pm 3,6$ мм. Толщина левой почки $19,3 \pm 2,0$ мм, правой – $19,5 \pm 2,1$ мм. Ширина левой почки составляет $25,7 \pm 2,0$ мм, правой – $30,0 \pm 2,0$ мм. Масса левой почки составляет $12,4 \pm 2,0$ г, правой – $13,5 \pm 2,0$ г. Объем левой почки составляет $10,0 \pm 1,25$ см³, правой – $11,0 \pm 1,0$ см³. Размеры почечных лоханок, по данным УЗИ, колеблются от 3 до 5 мм. Плотность почек уменьшается от 7,0 г/см на 13–16 неделях до 1,24 г/см на 37–40 неделях пренатального онтогенеза. Это связано с ускорением роста полых структур органа (увеличением длины и диаметра канальцев, собирательных трубочек, чашечек и лоханки). Следует отметить, что рост почки имеет неравномерный характер с периодами ускорения роста (20–22, 28–30, 37–40 недель) и его замедления (24–28, 35–36 недель пренатального онтогенеза).

Во второй половине плодного периода (29–40 недель) толщина стенки почечной артерии увеличивается вдвое и составляет $0,223 \pm 0,013$ мм. Так же увеличиваются внутренний (до $0,429 \pm 0,023$ мм) и наружный (до $0,934 \pm 0,036$ мм) диаметры почечной артерии, что говорит о функциональной приспособляемости артериальной системы почек.

Анализ материала показал, что в плодном онтогенезе линейная модель адекватно описывает взаимосвязь между откликом и предиктором. Коэффициенты уравнения регрессии статистически значимы ($p < 0,05$), коэффициенты корреляции r и детерминации r^2 (r^2 объясняет изменчивость значений переменных) близки к единице и показывают хорошее качество подгонки модели к данным. Увеличение объема левой почки в плодном периоде онтогенеза происходит по уравнению $y = -3,4429 + 2,1321 \cdot x$, коэффициент детерминации (r^2) – 0,8648, коэффициент корреляции (r) – 0,9299, коэффициент регрессии $r = 0,0024$. Увеличение объема правой почки в плодном периоде онтогенеза происходит по уравнению $y = -2,5143 + 1,8375 \cdot x$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,9087$, коэффициент корреляции $r = 0,9533$, коэффициент регрессии $r = 0,0009$. Увеличение массы левой почки в плодном периоде онтогенеза идет по уравнению $y = -3,7171 + 1,8243 \cdot x$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,7910$, коэффициент корреляции $r = 0,8894$, коэффициент регрессии $r = 0,0074$. Увеличение массы правой почки в плодном периоде онтогенеза происходит по уравнению $y = -3,8243 + 1,8748 \cdot x$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,8086$, коэффициент корреляции $r = 0,8992$, коэффициент регрессии $r = 0,0059$. Увеличение размеров почки в плодном периоде онтогенеза имеет неравномерный характер с периодами ускорения роста (12–13, 27–28, 39–40 недели) и его замедления (23–26, 32–33 недели). На 17–20, 21–24, 29–32 неделях пренатального онтогенеза отмечен высокий коэффициент вариации пара-

метра длины почки. Объём, масса, длина и ширина почек плодов женского пола превалирует над размерами почек плодов мужского пола. Выявлена относительная лабильность параметров правой почки на всех стадиях (коэффициент вариации по всем параметрам имеет большую величину, чем у левой почки).

Таким образом, в плодном периоде онтогенеза отмечается неравномерность роста параметров почки и почечной артерии. Наиболее интенсивные периоды роста почки наблюдаются на стадиях 12-13, 27-28, 39-40 неделях, почечной артерии на 12, 26-27, 36-40 неделях пренатального онтогенеза человека.

Литература

1. Валишин Э.А. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1974. – Т. 64, № 7. – С. 54–62.
2. Казарцев М.С. Возрастные особенности сегментарного строения почек человека: Дис.... канд. мед. наук. – Воронеж. – 1969.
3. Соколов В.В., Каплунова О.А. Артериальные сосуды почек в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Ростов-на-Дону. – Изд-во Ростовского медуниверситета. – 2001.
4. Соколов В.В. и др. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1991. – Т. 100, № 2. – С. 27–29.
5. Badr K.F., Brenner B.M. Vascular injury to the kidney. / *Harrison principles of internal medicine*. – 14 ed. – NY. – 1998. – P. 1558.
6. Becuwwkes R. // *An. Rev. Physiol.* – 1980. – Vol. 42, – P. 529.
7. Gedray W.M. // *Urologic Clinics of North America*. – 1994. – Vol. 212, № 2. – P. 201–214.

УДК 616.15/42: 616.127-003.96]-008.9-085-092.9

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ БИОМЕТАЛЛОВ
В ПЛАЗМЕ, ЛИМФЕ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ КРЫС
В ДИНАМИКЕ СТРЕССОРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И НА
ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО ЭНТЕРОДОНОРОСОРБЕНТА

В.Р. ГАТИН, Ю.В. ПАХОМОВА, А.В. ЕФРЕМОВ*

В статье проведено изучение особенностей нарушения межсистемного распределения биометаллов Na⁺ и K⁺ в плазме крови, лимфе и лимфатических узлах крыс в динамике после стрессорного повреждения миокарда и на фоне применения селективного энтеродоноросорбента «Литовит» с профилактической и лечебной целью.

Ключевые слова: стрессорное повреждение миокарда, биометаллы

Ишемические повреждения сердца занимают в структуре медицинской статистики одно из ведущих мест [5]. Изменения констант биометаллов многие авторы считают важными звеньями в развитии процессов восстановления и повреждения миокарда при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда [9]. Сведения об изменениях обмена биометаллов при стрессорном повреждении миокарда часто носят противоречивый характер, страдают односторонним подходом, абсолютизируя значимость того или иного макро- или микроэлемента [6]. Литературные данные об электролитных сдвигах при стрессорном повреждении миокарда, о роли внутрисистемных и межсистемных отношений между морфо-функциональными элементами системы «плазма – лимфа – лимфатические узлы – миокард», которые определяют функциональное состояние миокарда, весьма противоречивы [7].

Практически отсутствуют данные, касающиеся оценки роли лимфатического русла, в первую очередь, лимфатических узлов – мощного звена гомеостаза – в регуляции обмена электролитов при стрессорном повреждении миокарда [8]. Использование данных о нарушениях биометаллов в патогенезе стрессорного повреждения миокарда и адекватных способах их применения может значительно повысить эффективность проводимой профилактики и терапии данного состояния [11].

Предложены различные методы коррекции гомеостаза биометаллов при патологических состояниях [4]. Хотя по-прежнему остается не исследованным вопрос о системной коррекции электролитного баланса, учитывая наличие антагонистических/синергических отношений между различными электролитами [10]. Поиск средств, обладающих способностью адекватно влиять на минеральный гомеостаз, привел к широкому использованию в данных целях энтеродоноросорбентов со свойствами селективного ионного обмена – природных цеолитов, в частности препарата «Литовит» [4]. Однако на данный момент не существу-

ет исследований, характеризующих профиль влияния подобного характера, на сложные дисрегуляторные изменения в динамике стрессорного повреждения миокарда. Таким образом, отсутствие, либо разрозненность сведений о системном нарушении обмена биометаллов в патогенезе стрессорного повреждения миокарда (СПМ), возможности его профилактики и коррекции с помощью природных цеолитов послужили основой для формирования цели и задач настоящей работы.

Цель исследования – выявление особенности нарушения межсистемного распределения биометаллов в патогенезе стрессорного повреждения миокарда и на фоне профилактики и коррекции селективным энтеродоноросорбентом «Литовит».

Материалы и методы. Объект исследования – крысы-самцы линии Вистар массой 180-220 г в количестве 160 особей, полученные в виварии ЦНИЛ ГОУ ВПО НГМУ Росздрава. В работе использована модель СПМ при проведении иммобилизационного стресса, который вызывали методом ограничения движения при ярком освещении. Животных помещали в пластиковые отсеки с ограниченным объемом (~60 см³) с подвижной «хвостовой» частью для подгонки длины иммобилизационного отсека под индивидуальный размер животного. Время пребывания крыс в отсеках составляло 24 ч [1].

В ходе эксперимента животные были разделены на 4 группы: 1-я группа (n=40) – животные с моделью стрессорного повреждения миокарда, 2-я группа (n=40) – животные с моделью стрессорного повреждения миокарда, которым вводился стандартизованный природный клиноптилолит «Литовит» (НПФ «Новь», г. Новосибирск) в виде взвеси в водном растворе (1:1) из расчета 100 мг/кг массы тела. Селективный энтеродоноросорбент вводился внутримышечно через зонд ежедневно, один раз в сутки, начиная с первого дня (первое введение осуществлялось за 3 часа до помещения животного в пластиковый отсек) и далее в течение эксперимента. Животные с моделью стрессорного повреждения миокарда, 3-я группа (n=40), которым вводился стандартизованный природный клиноптилолит «Литовит» (НПФ «Новь», г. Новосибирск) в виде взвеси в водном растворе (1:1) из расчета 100 мг/кг массы тела. Селективный энтеродоноросорбент вводился внутримышечно через зонд ежедневно один раз в сутки в течение 21 суток до проведения иммобилизационного стресса. 4-я группа (n=40) – интактные животные, которым вводилась дистиллированная вода внутримышечно через зонд ежедневно один раз в сутки в течение 21 суток из расчета 100 мг/кг массы тела. При этом у крыс этой группы не возникало выраженных сдвигов в обмене электролитов и гормональных показателей, что позволило использовать их в качестве группы контроля.

Для получения лимфы использовался метод забора лимфы, разработанный совместно кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии ГОУ ВПО «Новосибирского ГМУ» и лабораторией патофизиологии Института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН. Под внутривенным тиопенталовым наркозом производился кожный разрез в месте пересечения реберной дуги с m. erector spinae параллельно последней и длиной 1 см. После рассечения мышцы забрюшинная клетчатка тупо расслаивалась до визуализации цистерны Хили грудного протока, которая пунктировалась. С помощью аспирационного насоса производился забор лимфы. Данный метод позволяет забрать до 1 мл лимфы у взрослой крысы [2]. Кровь экспериментальных животных после мгновенной декапитации под наркозом тиопенталом Na забирали в сухие центрифужные пробирки и немедленно центрифугировали при 900 g (3000 об/мин) в течение 10 минут. До момента определения плазма и лимфа хранились при -20°C в морозильной камере. Подколенные лимфатические узлы забирали сразу же после декапитации экспериментальных животных. Брали сырую навеску в 300 мг (с точностью ±10 мг), которая подвергалась высушиванию в термическом шкафу при t=+105 °C в течение 48-72 часов. Сухие навески тканей измельчались в фарфоровой ступке до порошкообразного состояния и хранились при комнатной температуре до момента определения электролитов. Степень гидратированности тканей определяли по разнице между массой навески до и после высушивания. Результат выражался в %.

Сроки исследования соответствовали определенным периодам развития СПМ: 1–3 сут. – ранний период, 7–21 сут. – восстановительный период. Кровь и лимфу у животных забирали на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки эксперимента. Для определения уровня Na⁺ и K⁺ в плазме, лимфе и лимфатических узлах эксперимен-

* Новосибирский ГМУ

Таблица 3

Динамика содержания Na^+ в лимфе крыс в остром и восстановительном периодах после СПМ (г/л)

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1-е сутки	2,6 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1
3-и сутки	2,6 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,3	3,2 ± 0,1
7-е сутки	2,8 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1
14-е сутки	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1
21-е сутки	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,3	3,2 ± 0,1

По данным табл. 4, у крыс 1-й группы отмечена тенденция повышения уровня K^+ в лимфе существенно снижался и становился на 22% ниже контрольного значения. Во 2-й группе животных на протяжении 7-ми дневного периода исследования сохранялся достоверно повышенный уровень K^+ в лимфе, который достигал максимума (повышение на 61%) на 3-е сутки эксперимента. При этом содержание K^+ в лимфе животных 2-й группы на 1-е сутки исследования было достоверно выше (на 44%) значения у крыс 1-й группы.

Таблица 4

Динамика содержания K^+ в лимфе крыс в остром и восстановительном периодах после СПМ (г/л)

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1-е сутки	0,25 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,23 ± 0,02
3-и сутки	0,25 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,23 ± 0,02
7-е сутки	0,18 ± 0,01	0,29 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,23 ± 0,02
14-е сутки	0,19 ± 0,01	0,27 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,23 ± 0,02
21-е сутки	0,23 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,23 ± 0,02

На 3 сутки это повышение составило 48%, а на 7 – 61%. В 3-й группе крыс содержание K^+ в лимфе было достоверно выше контрольного значения только на 1-е и 3-и сутки (на 35% и 30% соответственно). При этом на 1-е сутки концентрация K^+ в лимфе животных этой группы была на 24% выше, чем у крыс 1-й группы и на 14% ниже, чем у крыс 2-й группы ($P < 0,05$). На 3-и сутки уровень K^+ в лимфе был достоверно (на 19%) ниже, чем у животных 2-й группы. На 7 сутки эксперимента содержание K^+ в лимфе не отличалось от контроля, но было на 39% выше, чем у крыс 1-й группы и на 14% ниже, чем у крыс 2-й группы ($P < 0,05$). На 14-е сутки в 1-й группе уровень K^+ в лимфе оставался достоверно (на 17%) ниже контроля, а на 21-е сутки достигал его значения.

Во 2-й группе содержание Na^+ в лимфоузлах на 1-е сутки было на 29,4% снижено по сравнению с контролем. Незначительная динамика повышения Na^+ в лимфоузлах наблюдалась на 3-и и 7-е сутки, значения данного показателя оставались достоверно ниже контрольного значения (на 23,5% и на 14,7% соответственно). В этот период исследования содержание Na^+ в лимфоузлах у животных этой группы было достоверно выше, чем у крыс 1-й группы (на 41%, 18% и 32% соответственно). В восстановительный период в этой группе животных показатели содержания Na^+ в лимфоузлах практически соответствовали контрольным, но на 21-е сутки эксперимента этот показатель был достоверно выше (на 33%), чем у крыс 1-й группы. В 3-й группе содержание Na^+ в лимфоузлах на 1-е сутки снижено (на 76% и 25%) по сравнению с животными 1-й и 2-й групп. На 3-и и 7-е сутки эксперимента содержание Na^+ лимфоузлах животных этой группы не отличалось от контроля, но было на 41% ниже значения, определенного в эти сроки у крыс 1-й группы ($P < 0,05$). В восстановительный период, этот показатель практически не отличался от контроля и от значений, определенных в 1 и 2 экспериментальных группах.

Таблица 5

Содержание Na^+ в лимфоузлах крыс в динамике после СПМ (% к сухому весу)

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1-е сутки	0,17 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,30 ± 0,03	0,34 ± 0,02
3-и сутки	0,22 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,31 ± 0,04	0,34 ± 0,02
7-е сутки	0,22 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,03	0,34 ± 0,02
14-е сутки	0,27 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,29 ± 0,05	0,34 ± 0,02
21-е сутки	0,27 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,33 ± 0,03	0,34 ± 0,02

У крыс 1-й группы отмечено максимальное снижение уровня K^+ в лимфоузлах на 1-е и 3-е сутки (на 47,6% и на 38% соответственно) (табл. 6). Во 2-й и 3-й группах животных на протяжении острого периода ишемического повреждения миокарда содержание K^+ в лимфоузлах соответствовало контролю. Во 2-й группе в эти сроки эксперимента уровень K^+ в лимфоузлах был на 82% и 62% выше, а в 3-й группе – на 73% и 38% по сравнению со

талых животных применяли атомно-абсорбционный метод, в ходе которого раствор пробы распыляли в виде аэрозоля в пламени ацетиленовой горелки (длина пламени 110 мм), через которое проходил свет резонансной линии определяемого элемента от лампы полого катода. В пламени шла диссоциация солей на свободные атомы электролитов (Ca и Mg) и микроэлементов (Na^+ и K^+), которые поглощают излучение резонансной линии. Результаты определялись на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Квант-З-эта» (Россия). Концентрации Na^+ и K^+ в плазме и лимфе выражались в г/л, в тканях лимфатических узлов – в % к сухому веществу. Статобработка материала велась по пакету прикладных программ Excel 7.0 определением средней (Н), ошибки средней ($M \pm m$), критерия Стьюдента и корреляционного анализа. При этом достоверность результатов $p < 0,05$.

Результаты. Концентрация Na^+ в плазме крыс 1-й группы практически не менялась до 3-х суток эксперимента и была достоверно в среднем на 17,5% выше значений в 4-й группе (табл. 1). У животных 2-й группы содержание Na^+ в плазме в этот период также было достоверно на 6–9% выше контроля (4-я группа), но не отличалось от уровня, определенного у крыс 1-й группы. Во 2-й группе концентрация Na^+ в плазме крови в остром периоде стрессорного повреждения миокарда практически не отличалась от таковой у крыс 4-й группы, но была достоверно ниже (в 1-е сутки – на 10% и 3-и – 15%), чем у животных 1-й группы. На 7-е сутки у животных 1-й группы содержание Na^+ в плазме оставалось на 14%, а в 2-й группе – на 9% выше контрольного значения ($P < 0,05$). В 3-й группе уровень Na^+ в плазме крови не отличался от контроля, но был достоверно (на 13%) ниже, чем таковой, определенный в 1-й группе. На 14-е и 21-е сутки во всех группах уровень Na^+ в плазме крови практически не отличался от контрольного значения.

Таблица 1

Динамика концентрации Na^+ в плазме крыс в остром и восстановительном периодах после СПМ (г/л)

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1-е сутки	3,9 ± 0,10	3,6 ± 0,18	3,5 ± 0,21	3,4 ± 0,03
3-и сутки	4,1 ± 0,26	3,7 ± 0,22	3,5 ± 0,12	3,4 ± 0,03
7-е сутки	3,9 ± 0,10	3,7 ± 0,20	3,4 ± 0,27	3,4 ± 0,03
14-е сутки	3,6 ± 0,17	3,5 ± 0,11	3,4 ± 0,13	3,4 ± 0,03
21-е сутки	3,4 ± 0,20	3,4 ± 0,14	3,4 ± 0,19	3,4 ± 0,03

В остром периоде у крыс 1-й группы наблюдалось достоверное снижение концентрации K^+ в плазме крови (на 45%), у животных 2-й группы также происходило снижение содержания K^+ в плазме (в 1-е сутки на 20%, 3-и – на 25%) (табл. 2). При этом на 1-е сутки эксперимента у крыс этой концентрации K^+ в плазме крови была на 45% выше, чем у животных 1-й группы. В 3-й группе в этот период исследования содержание K^+ в плазме крови достоверно не отличалось от контрольного значения (4-я группа), но было на 55% выше, чем в 1-й группе ($P < 0,05$). Начиная с 7-х суток, у животных всех экспериментальных групп содержание K^+ в плазме крови повышалось и практически не отличалось от такового у животных 40-й группы.

Таблица 2

Динамика концентрации K^+ в плазме крыс в остром и восстановительном периодах после СПМ (г/л)

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1-е сутки	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,20 ± 0,01
3-и сутки	0,11 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,20 ± 0,01
7-е сутки	0,15 ± 0,03	0,18 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,01
14-е сутки	0,17 ± 0,04	0,21 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01
21-е сутки	0,20 ± 0,03	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,20 ± 0,01

На 1-е сутки концентрация Na^+ в лимфе у животных 2-й и 3-й групп была достоверно на 15% и на 19% выше соответственно, чем у крыс 1-й группы (табл. 3). На 3-и сутки это повышение составило 23% и 27%, а на 7-е сутки – 18% и 14% ($P < 0,05$). В восстановительный период во 2-й и 3-й группах уровень Na^+ в лимфе практически не отличается от контроля. Не было выявлено и межгрупповых различий в значениях данного катиона. Как видно из табл. 3, содержание Na^+ в лимфе крыс 1-й группы в острый период снижено (на 18,7%). На 7-е сутки уровень Na^+ в лимфе животных 1-й группы повышался, но оставался достоверно (на 12%) ниже контрольного значения. В восстановительный период в этой группе содержание Na^+ в лимфе почти достигало значение контроля. Во 2-й и 3-й группах содержание Na^+ в лимфе крыс практически не отличалось от базального уровня (4-я группа) на протяжении всего периода исследования.

значениями у животных 1-й группы. На 7-е и 14 сутки в 1-й группе уровень K^+ в лимфоузлах сохранялся сниженным (на 19% и на 33,3% соответственно). Во 2-й и 3-й животных в эти сроки исследования показатели K^+ в лимфоузлах достоверно не отличались от контрольных значений. На 14-е сутки эксперимента у крыс этих групп значения K^+ были на 34% и 43% выше, чем у животных 1-й группы ($P < 0,05$). На 21-е сутки у животных всех групп уровень K^+ в лимфоузлах практически не отличался от контрольного значения.

Таблица 6

Содержание K^+ в лимфоузлах крыс в динамике после СПМ (% к сухому весу)

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1-е сутки	1,1 ± 0,12	2,0 ± 0,11	1,9 ± 0,12	2,1 ± 0,16
3-и сутки	1,3 ± 0,15	2,1 ± 0,19	1,8 ± 0,13	2,1 ± 0,16
7-е сутки	1,7 ± 0,19	1,8 ± 0,17	2,1 ± 0,18	2,1 ± 0,16
14-е сутки	1,4 ± 0,10	1,9 ± 0,13	2,0 ± 0,16	2,1 ± 0,16
21-е сутки	1,9 ± 0,22	1,9 ± 0,21	2,2 ± 0,17	2,1 ± 0,16

Вывод. На основе полученных данных проанализируем изменения концентрации биометаллов в динамике СПМ и на фоне применения селективного энтеродоноросорбента «Литовит». Остановимся более подробно на анализе выявленных нарушений электролитного обмена в 1-е и 3-и сутки СПМ. Большинство ученых считают, что для острого периода СМП характерны гиперкалиемия и гипонатриемия [3]. В эксперименте было установлено, что, хотя в 1-й группе и отмечалась гипернатриемия, гемолимфатические соотношения Na^+ оставались неизменными на протяжении всего периода исследования, а вот содержание Na^+ в лимфе на 1-е и 3-и сутки СПМ значительно снижено. Вероятно, это можно расценить как механизм поддержания плазменного уровня Na^+ , работающего в рамках общей стабилизации констант водно-солевого обмена. В эти же сроки в 3-й группе уровень Na^+ в плазме сопоставим с таковым в 1-й группе, но при этом гипернатриемия менее выражена. Концентрация Na^+ в плазме крови животных 2-й группы практически не отличается от контрольного значения (4-я группа), но была достоверно ниже, чем у крыс 1-й группы. В лимфе у животных 2-й и 3-й группы значения Na^+ практически соответствовали контрольным, но при этом они существенно превышали таковые у крыс 1-й группы. Вероятно, накопление Na^+ в лимфе животных во 2-й и 3-й группах способствовало депонированию жидкости в лимфотическом русле, что препятствовало развитию гиперволемии и, тем самым, снижало нагрузку на поврежденный миокард. Важным фактом, в этой связи, на наш взгляд является динамика Na^+ в лимфоузлах. В 1-й и 2-й группах животных происходило значительное снижение Na^+ в лимфоузлах в острый период, причем в 2-й группе менее выражено. При этом содержание Na^+ в лимфоузлах в 3-й группе на 1-е и 3-и сутки эксперимента практически не отличалось от контрольного значения (4-я группа), но было выше, чем у животных 1-й группы, а на 3-и сутки и у крыс 2-й группы. Вероятно профилактическое введение «Литовита» создало в лимфатических узлах своеобразное депо Na^+ , которое может быть использовано по мере необходимости и, прежде всего, для поддержания осмотического давления внутрисосудистой жидкости.

Полученные экспериментальные данные позволили уточнить механизмы действия модифицированного природного энтеродоноросорбента «Литовит» в различные сроки после СПМ, реализующегося за счет выявленных корреляционных изменений содержания биометаллов в плазме, лимфе и лимфоузлах.

Литература

1. Байрамов А.А. и др. // Фармакол. – 2006. – Т. 6. – С. 18–28.
2. Бородин Ю.И. и др. Частная анатомия лимфатической системы // Новосибирск. – 1995. – С. 89.
3. Мусселиус С.Г. и др. // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 4. – С. 13–17.
4. Новоселов Я.Б. Нарушения обмена биометаллов при острой алкогольной интоксикации и коррекция нарушений «Литовитом»: Дис... к. мед. наук. – Новосибирск, 2001.
5. Яковсон М.Г. Особенности эндокринно-метаболического профиля в динамике инфаркта миокарда на фоне артериальной гипертензии (клинико-эксперим. исследование) : Дис... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2001.
6. Lucas L.R. et al. // Brain Res. – 2007. – Vol. 1155. – P.108–115.
7. Morozova E.V. // Morfologiya. – 2007. – Vol. 131. – №2. – P.67–70.
8. Newsholme E., Dimitriadis G. // Horm MetabRes. – 2007. – Vol. 39, № 10. – P.730–733.

9. Oceandy D. et al. // Mini Rev. Med. Chem. – 2006. – Vol. 6, № 5. – P.583–588.

10. Wang M. et al. // J. Physiol. – 2004. – Vol. 555, Pt 2. – P.383–396.

11. Zimecki M. et al. // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). – 2007. – Vol. 61. – P.283–287.

BIOMETAL CONCENTRATION IN PLASM, LYMPH AND LYMPH NODES IN RATS IN DYNAMICS OF STRESS MYOCARDIAL INJURY AND DURING ENTERODONORSORBERNT USE

V.R. GATIN, Y.V. PAKHOMOVA, A.V. EFREMOV

Summary

The features of intersystemic biometals Na^+ and K^+ distribution in plasm, lymph, lymph nodes in rats after stress injuries and during the enterodonorosorbent «Litovit» are studied. The experience showed the concentration Na^+ during the prophylactic and medical use of «Litovit». It promoted the deposition of liquid in lymph vessels, prevented the hypervolemia, and decreased the stress on injured myocardium. Prophylactic use of «Litovit» allowed producing some depot of Na^+ in lymph nodes. This depot helped to support the osmotic tension.

Key word: stressed myocardial injury, biometals, lymph node

УДК611.018.52

ВЛИЯНИЕ ЭТОКСИДОЛА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

А.П. ВЛАСОВ, Э.И. НАЧКИНА, Н.Ю. ЛЕЩАНКИНА, В.П. ВЛАСОВА, Е.М. РЫЧИХИНА

Ключевые слова: перитонит, эндогенная интоксикация

До настоящего времени перитонит остается актуальной проблемой в абдоминальной хирургии [2, 3, 5]. При перитоните происходит изменение гомеостатических показателей в достаточно широких пределах. В основе развития острого перитонита лежат синдромы эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, капиллярно-трофической недостаточности, которые необходимо учитывать при выборе метода и тактики лечения [2, 3, 6]. При этом одна из ведущих ролей принадлежит эндогенной интоксикации [5]. Система крови – первое защитное звено, активно реагирующее на компоненты эндотоксикоза и участвующее в пластическом, метаболическом, регуляторном обеспечении гомеостаза [2]. Под влиянием эндогенных и экзогенных факторов повышается прокоагулянтная и угнетается антикоагулянтная активность крови, формируются нарушения тромбоцитарного звена гемостаза [1, 6]. Эндотоксикоз сопровождается стойкими нарушениями обмена липидов, активацией ПОЛ и снижением антирадикальной защиты [4, 8], что определяет целесообразность использования антиоксидантов для их коррекции.

Цель работы – изучение влияния нового производного 3-оксипиридина этоксида (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридин-гидроксидиан-диоксид – $C_{12}H_{17}N_2O_6$) на ряд показателей функциональной активности и липидного обмена тромбоцитов при остром экспериментальном перитоните.

Материалы и методы. В основу работы положены эксперименты на беспородных половозрелых собаках, эндогенная интоксикация которых воспроизводилась путем моделирования калового перитонита [3]. Под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) животным в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела животного. Через сутки под наркозом выполняли срединную лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее. На 1, 3, 5 сутки производили релапаротомию, забор крови. В контроле (n=16) животным в послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия (в/в 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). В опытной группе (n=16) в лечении применяли этоксидол (10 мг/кг).

Исследовали агрегационную активность тромбоцитов оптическим методом с помощью двулучевого агрегометра THROMLITE 1006 производства СП «БиоХимМак» (Москва). Липиды из тромбоцитов экстрагировали хлороформметаноловой

* Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, каф. факультетской хирургии, 430000 г. Саранск, ул. Большевикская, 68

смесью, фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинках. Молекулярный анализ липидов вели на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Sotware). Определяли уровень продуктов ПОЛ: диеновые (ДК) и триеновые (ТК) конъюгаты, малоновый диальдегид (МДА), активность фосфолипидов А₂ (ФЛА₂). Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования. Модель эндогенной интоксикации оказалась адекватной для решения поставленных задач. В плазме крови животных существенно повышался уровень гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов. Течение острого перитонита, осложненного эндогенной интоксикацией, сопровождалось активацией процессов перекисного окисления липидов в биологических мембранах тромбоцитов. Исследования показали, что на протяжении всего периода эксперимента на фоне традиционной терапии острого перитонита отмечалось достоверное по отношению к исходному повышение содержания ДК на 81,8–122,7% и ТК – на 100,0–193,3% (p<0,05) соответственно этапам наблюдения (1, 3, 5 сутки), концентрации МДА – на 57,5–130,2% (p<0,05), содержания Fe-МДА – на 52,8–84,8% (p<0,05), активности ФЛА₂ – на 113,5–218,0% (p<0,05). На фоне перечисленных изменений происходило достоверное по отношению к норме снижение активности каталазы на 32,3–55,3% (p<0,05).

Для оценки возникающих при эндотоксикозе нарушений функционального состояния тромбоцитов изучали характер их агрегационной способности при АДФ-индукции. При остром перитоните тромбоциты проявляли высокий уровень агрегационной активности с ускорением степени и уменьшением времени агрегации. Степень агрегации тромбоцитов превышала норму на 49,4–78,2% (p<0,05) на всех этапах наблюдения. Значительно увеличивалась и скорость агрегации тромбоцитов на 147,6–338,1% (p<0,05), что сопровождалось укорочением времени агрегации тромбоцитов на 19,7–42,6% (p<0,05).

Таблица 1

Влияние этоксидола на фракционный состав липидов мембран тромбоцитов при экспериментальном перитоните, (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (от момента моделирования)		
			1 сутки	3 сутки	5 сутки
Эфиры холестерина	6,85±0,37	I	11,28±0,63*	9,98±0,53*	9,42±0,48*
		II	9,52±0,56*	8,13±0,41*	7,94±0,33*
Холестерол	26,27±1,25	I	36,58±2,17*	35,63±2,51*	34,33±1,88*
		II	35,62±2,31*	33,79±2,04*	30,24±1,52*
Свободные жирные кислоты	3,89±0,19	I	7,82±0,39*	7,49±0,40*	7,12±0,36*
		II	6,31±0,35*	6,01±0,31*	5,54±0,28*
Суммарные фосфолипиды	55,73±2,52	I	36,25±1,96*	39,58±1,85*	40,96±2,02*
		II	44,63±2,27*	48,52±2,21*	50,96±2,57*
Триацил-глицеролы	5,83±0,31	I	6,38±0,35	6,19±0,30	5,94±0,31
		II	6,01±0,30	5,79±0,26	5,55±0,23

Примечание. Здесь и табл. 2: I – контрольная, II – опытная группы. Различия статистически значимы: * – по отношению к исходным данным; жирный шрифт – по отношению к контролю при p<0,05.

Информативным критерием определения глубины патологического процесса является модификация липидного спектра биологических мембран клеток крови. Нами были изучены возникающие при эндотоксикозе изменения состава липидов биомембран тромбоцитов. Уже через сутки после моделирования перитонита в тромбоцитах отмечалось повышение по сравнению с нормой удельного веса эфиров холестерина на 64,7% (p<0,05). На 3 и 5 сутки наблюдения показатель несколько снизился, но оставался выше исходного на 45,7 и 37,5% (p<0,05). Схожая динамика была зафиксирована для холестерина, уровень которого превышал исходные значения на 30,7–39,2% (p<0,05). Доля свободных жирных кислот по сравнению с нормой была повышена на всех этапах наблюдения на 83,0–101,0% (p<0,05). Фракция суммарных фосфолипидов была ниже первоначальных данных на 26,5–35,0% (p<0,05). Удельный вес триацилглицеролов изменялся не достоверно на всех этапах послеоперационного наблюдения.

Результаты исследований показали, что при остром перитоните происходили изменения в фосфолипидном составе биомембран тромбоцитов. Это проявлялось увеличением фосфатидилэтаноламина на 32,6–50,5% (p<0,05), лизофосфатидилхолина – на 295,5–458,0% (p<0,05), снижением фосфатидилсерина на 29,0–

43,8% (p<0,05), фосфатидилхолина – на 18,2–23,1% (p<0,05), фосфатидилинозита – на 30,8–52,8% (p<0,05). Удельный вес сфингомиелина при перитоните на всех сроках наблюдения изменялся несущественно (табл. 1, 2).

При перитоните возникают нарушения функционально-метаболического состояния тромбоцитов, одним из центральных звеньев которого выступает значительная модификация их липидного состава, что говорит о развитии мембранодестабилизирующих явлений в исследованных форменных элементах крови. При включении в традиционную терапию антиоксиданта этоксидола происходила следующая динамика выраженности процессов ПОЛ в мембранах кровяных пластинок: достоверное снижение по сравнению с контролем уровня ДК к 3-м и 5-м суткам наблюдения на 29,5 и 27,5% (p<0,05) соответственно, ТК – на всех этапах наблюдения на 31,6–36,7% (p<0,05). Относительно контрольной группы наблюдалось также достоверное уменьшение содержания МДА на 14,6–23,0% и Fe-МДА на 16,1–20,6% (p<0,05) и повышение активности каталазы на 45,0–55,9% (p<0,05). На всех сроках наблюдения активность ФЛА₂ была достоверно ниже данных контрольной группы на 20,8–30,6% (p<0,05).

Таблица 2

Влияние этоксидола на фосфолипидный состав мембран тромбоцитов при экспериментальном перитоните, (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (от момента моделирования)		
			1 сутки	3 сутки	5 сутки
Фосфатидил-этаноламин	23,47±1,22	I	33,84±1,48*	35,33±1,49*	31,12±1,42*
		II	28,24±1,31*	29,46±1,44*	25,36±1,52*
Фосфатидилсерин	9,82±0,46	I	5,52±0,25*	5,98±0,30*	6,97±0,35*
		II	6,18±0,32*	6,86±0,41*	8,06±0,42*
Фосфатидилхолин	35,92±1,49	I	28,26±1,41*	27,62±1,37*	29,37±1,40*
		II	34,31±1,51	36,13±2,24	38,12±2,53
Лизофосфатидилхолин	1,12±0,08	I	6,25±0,32*	5,74±0,28*	4,43±0,25*
		II	4,93±0,28*	3,62±0,20*	2,51±0,19*
Сфингомиелин	20,89±1,37	I	20,24±1,81	19,36±1,64	20,81±1,72
		II	20,17±1,69	19,31±1,47	21,32±1,31
Фосфатидилинозит	7,53±0,36	I	4,31±0,27*	4,96±0,30*	5,21±0,33*
		II	5,21±0,38*	5,86±0,39*	6,23±0,39*

Анализируя изменение агрегационной активности тромбоцитов на фоне ежедневного введения опытным животным этоксидола, отмечено снижение степени агрегации тромбоцитов на 20,1–23,1% (p<0,05), скорости агрегации тромбоцитов – на 18,3–36,5% (p<0,05), времени агрегации тромбоцитов – до нормы к 5-м суткам наблюдения. Этоксидол эффективно корректировал нарушения липидного спектра мембран тромбоцитов. На всех этапах динамического наблюдения содержание триацилглицеридов и холестерина не имели статистически значимых отличий от контроля. При этом снижались уровни эфиров холестерина, свободных жирных кислот и рос удельный вес суммарных фосфолипидов. В фосфолипидном составе мембран тромбоцитов шел достоверный рост уровня фосфатидилхолина, спад фосфатидилэтаноламина и лизофосфатидилхолина на всех этапах исследования.

Выводы. При остром перитоните формирование выраженного эндотоксикоза сопровождается расстройством функционального состояния тромбоцитов, что способствует развитию гиперкоагулемии, в частности за счет активации первичного клеточного звена системы гемостаза и повышения циркулирующей массы тромбогенных субстанций в крови.

Использование нового производного 3-оксипиридина этоксидола, обладающего антиоксидантной активностью, в коррекции функционального состояния тромбоцитов показало его высокую эффективность, что проявилось в снижении агрегационной активности тромбоцитов, способствуя улучшению микроциркуляции и трофики тканей.

Существенный положительный эффект этоксидола отмечался уже с первых суток его применения. Препарат оказал корректирующее влияние также на течение процессов ПОЛ в тромбоцитах и способствовал нормализации липидного спектра их мембранных структур в качественном и количественном отношении. Важным выявленным эффектом антиоксиданта явилась способность уменьшать уровень лизофосфолипидов и свободных жирных кислот, которые обладают детергентоподобной активностью и возможностью лабильно влиять на состояние клеточных мембран [2, 3].

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед. – 2001.
2. Власов А.П. и др. Липидомодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М.: Наука. – 2008.
3. Власов А.П. и др. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. – М.: Наука. – 2009.
4. Келина Н.Ю. и др. // Вест. интенс. тер. – 2004. № 3. – С. 45.
5. Мельцер И.М. и др. // Анестез. и реаним. – 2004. №2. – С. 49–52.
6. Осиков М.В. и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2007. – Т. 144, №8. – С. 143–145.
7. Осочук С.С., Коневалова Н.Ю. // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2004. – Т. 138, №11. – С. 508–510.
8. Петросян Э.А. и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2005. – Т. 139, №1. – С. 19–21.

УДК 616-005.1-08

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕКОТОРЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

Н.Ю. ЛЕЩАНКИНА, А.П. ВЛАСОВ, Э.И. НАЧКИНА, А.Г. ЗАХАРКИН, К.Ю. ЕРМИН, П.А. ВЛАСОВ, Е. Н. МЫКОЦ

Ключевые слова: гемостаз, острый панкреатит

Синдром эндогенной интоксикации относится к наиболее распространенным в клинической практике и наблюдается при различных, этиологически и патогенетически нетождественных состояниях [2, 3]. Одним из ведущих звеньев патогенеза эндогенной интоксикации считается нарушение регуляции системы гемостаза с активацией коагуляционных механизмов и специфическим и неспецифическим угнетением системы естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза [2]. Нередко это не только ухудшает прогноз заболеваний, но и ведет к смертельному исходу. В работе [3] выявили сочетание тромботических и геморрагических осложнений у 32,5% умерших от острого панкреатита, а с учетом результатов гистологического исследования, тромбеморрагические проявления были выявлены в 86,5% случаев. Перспективным представляется применение веществ, влияющих на реологические свойства крови для уменьшения выраженности синдрома эндогенной интоксикации [4–5]. В эксперименте исследовано влияние ряда антиоксидантов (реамберина и мексидола) на показатели гуморального компонента гемостаза при остром панкреатите.

Материалы и методы. Панкреатит моделировали по способу [5]: взрослым беспородным собакам выполняли срединную лапаротомию, пунктировали желчный пузырь, забирали желчь с последующим лигированием места пункции [1]. Затем желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,6 мл в 5 точек. Все экспериментальные исследования проводились под внутривенным наркозом с использованием тиопентал-натрия из расчета 0,04 г/кг массы животного. В контрольные сроки (1-е, 3-и, 5-е сутки) осуществляли забор крови. В послеоперационном периоде животных проводили инфузионную терапию в/в введение 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). В опытных группах животным в комплексную терапию включали внутривенные инъекции 1,5% раствора реамберина из расчета 10 мл/кг массы, 5% раствора мексидола (10 мг/кг). Для оценки состояния гемостаза применялись биохимические методики, позволяющие оценить как общую коагуляционную способность крови, так и отдельные звенья свертывающей системы крови. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. Модель панкреатита оказалась адекватной поставленным задачам. У животных возникала эндогенная интоксикация, которая выявлялась повышенным уровнем в плазме крови токсических продуктов гидрофобной и гидрофильной природы. При эндотоксикозе возникали существенные изменения в системе гемостаза в виде повышения коагуляционного потенциала крови. Так, время свертывания, каоли-

новое, тромбиновое и протромбиновое время укорачивалось на 7,26–16,39, 9,22–22,19 и 13,16–29,29% ($p<0,05$) соответственно в течение всего времени наблюдений. Время рекальцификации плазмы к 5 суткам было ниже исходно на 19,32% ($p<0,05$). Содержание антитромбина III и толерантность плазмы к гепарину были ниже исходного показателя на 12,94–16,77 и 10,88–15,40% ($p<0,05$) соответственно. Изменение фибринолитической активности плазмы отмечалось на всех этапах динамического наблюдения: время эуглобулинового фибринолиза превышало норму на 10,50–13,12%, а спонтанный фибринолиз снижался на 17,03–36,91% ($p<0,05$). Уровни фибриногена и продуктов его деградации превосходили норму на 36,20–45,10 и 35,56–67,92% ($p<0,05$) соответственно. Вязкость крови превышала норму на 21,09–58,07% ($p<0,05$) (рис.).

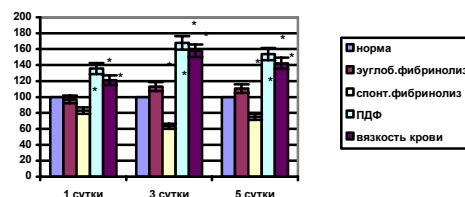


Рис. Показатели гемостаза при остром панкреатите на фоне традиционной терапии. * – достоверность по отношению к исходным данным

При синдроме эндогенной интоксикации возникают значительные изменения в системе гемостаза в виде повышения коагуляционного потенциала крови. Данные нарушения в свертывающей системе являются одним из факторов, усугубляющих нарушения гемодинамики и микроциркуляции, результатом которых, по данным некоторых исследований, могут явиться тканевая гипоксия и нарушение энергетического метаболизма [1, 4], влекущие за собой каскад патологических реакций, утяжеляющих течение основного заболевания и ведущих к развитию полиорганной недостаточности, в том числе печеночной [3, 14].

При исследовании состояния системы гемостаза на фоне применения реамберина в терапии острого панкреатита были получены следующие результаты (табл.). Выявлено, что на первые сутки применения реамберина протромбиновое время было сопоставимо с нормой, и превышало контроль на 10,32% ($p<0,05$). ПДФ и вязкость крови снижались, на данном этапе наблюдения показатели были ниже контроля на 15,68 и 17,20% ($p<0,05$) соответственно, причем вязкость крови была сопоставима с нормой. Спонтанный фибринолиз возрастал относительно контроля, превосходя его на 30,79% ($p<0,05$), и был сопоставим с нормой. Остальные показатели на этом этапе наблюдения достоверно не отличались ни от контроля, ни от нормы.

Таблица

Показатели гуморальной системы гемостаза при остром панкреатите на фоне применения реамберина (M±m)

Показатель	Группа	Норма	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Время свертывания, с	I	301,11±4,22	305,13±15,03	279,24±7,11*	251,75±8,53*
	II		324,43±16,02	315,46±8,08*	268,15±9,53*
Время рекальцификации, с	I	119,56±6,43	117,87±5,46	112,64±5,89	96,46±4,03*
	II		114,58±5,07	113,23±5,46	93,28±4,12*
Толерантность плазмы к гепарину, с	I	293,89±4,38	286,98±13,61	261,9±5,57*	248,63±10,64*
	II		292,23±13,98	291,49±7,09	286,98±9,26
Каолиновое время, с	I	54,11±1,08	49,12±1,17*	45,19±3,14*	43,96±1,17*
	II		50,13±1,12*	46,17±2,97*	44,12±2,10*
Протромбиновое время, с	I	26,22±0,73	22,77±0,78*	19,90±0,55*	18,54±0,71*
	II		25,12±0,57	23,17±0,49	22,67±0,93*
Тромбиновое время, с	I	16,00±0,85	16,12±0,46	12,45±0,59*	15,13±0,62
	II		16,27±0,89	13,18±0,61*	16,02±0,79
Фибриноген, г/л	I	3,37±0,06	3,53±0,29	4,59±0,10*	4,89±0,06*
	II		3,48±0,21	4,54±0,22*	4,91±0,24*
Антитромбин III, %	I	67,44±0,85	66,38±0,56	56,13±1,45*	58,71±2,54*
	II		67,48±3,04	61,27±1,03*	68,76±2,13
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	I	168,44±2,50	163,12±5,75	190,54±7,34*	186,12±5,10*
	II		169,16±8,12	163,16±6,12	182,09±4,38*
Спонтанный фибринолиз, %	I	20,67±0,88	17,15±0,76*	13,04±0,51*	15,46±0,81*
	II		22,43±0,81	16,12±0,55*	16,07±0,94*
ПДФ, г/л	I	7,20±0,10	9,76±0,32*	12,09±0,63*	11,06±0,17*
	II		8,23±0,24*	9,01±0,48*	9,16±0,41*
Вязкость крови, усл. ед.	I	3,84±0,12	4,65±0,20*	6,07±0,23*	5,46±0,21*
	II		3,85±0,14	5,04±0,19*	5,43±0,25*

Примечание: I – контрольная группа; II – опытная группа; * – достоверность по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт – достоверность изменений по отношению к контрольным данным при $p<0,05$

* Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, каф. факультетской хирургии, 430000 г. Саранск, ул. Большевикская, 68

Далее динамика показателей гемостаза сохранялась. На 3 сутки включения реамберина в терапию исследуемой патологии время свертывания и показатель протромбинового времени были выше данных показателей в контроле на 12,97 и 11,41% ($p < 0,05$) соответственно, причем первый из них достоверно от нормы не отличался. Время рекальцификации плазмы было сопоставимо с исходом. Содержание антипротромбина III и толерантность плазмы к гепарину повышались относительно контроля на 9,16 и 11,29% ($p < 0,05$) соответственно, последний показатель статистически значимо от исходных данных не отличался.

Тромбиновое время снижалось на всех этапах эксперимента, достигая минимума к его окончанию, когда оно статистически не отличалось от нормальных цифр. Время свертывания и время рекальцификации прогрессивно снижались так же, как и в контрольной группе, но и к пятым суткам эксперимента были ниже нормы на 10,95 и 21,98% ($p < 0,05$) соответственно. На фоне применения реамберина выявлено изменение антикоагулянтной активности плазмы: показатель антипротромбина III к окончанию эксперимента был сопоставим с исходными данными, превышая контроль на 17,12% ($p < 0,05$). Уровень продуктов деградации фибриногена возрастал на 27,22% относительно нормы, оставаясь ниже контроля на 17,18% ($p < 0,05$). Остальные гемостатические показатели на данном этапе динамического наблюдения на фоне терапии реамберинотом относительно контроля не изменялись.

При исследовании коагуляционно-литического потенциала крови на фоне применения оксидола было установлено, что на первые сутки протромбиновое время было сопоставимо с нормой и превышало контроль на 7,07% ($p < 0,05$). ПДФ и вязкость крови снижались, на данном этапе наблюдения данные показатели были ниже контроля на 17,29 и 18,28% ($p < 0,05$) соответственно, причем вязкость крови достоверно от нормальной не отличалась. Спонтанный фибринолиз возрастал относительно контроля, превосходя его на 22,97% ($p < 0,05$), и был сопоставим с нормой. Остальные показатели на данном этапе наблюдения достоверно не отличались ни от контроля, ни от нормы.

При применении антиоксидантов при эндогенной интоксикации панкреатогенного генеза происходит коррекция нарушений гуморального компонента системы гемостаза. Эффект антиоксидантов проявляется с первых суток их применения, что делает перспективным их использование для предотвращения осложнений синдрома эндогенной интоксикации.

Литература

1. Буянов В.М. и др. // Клини. хир. – 1989. – № 11. – С. 24–26.
2. Власов А.П. и др. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии – М.: Наука. – 2009.
3. Кубышкин В.А. и др. // Хирургия. – 1989. – № 7. – С. 138.
4. Рябов Г.Л. и др. // Вест. интен. тер. – 2002. – № 4. – С. 4–7.
5. Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1990. – № 4. – С. 3–8.

УДК 579.222.2:543.553

БИОСЕНСОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОБНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКАНОВ НОРМАЛЬНОГО СТРОЕНИЯ С ДЛИНОЙ ЦЕПИ C6-C16

Н.Л. ЛАГУНОВА*

На основе биосенсорной регистрации изменения дыхательной активности штамма-нефтедеструктора *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391(pOV17) в присутствии алканов нормального строения отмечен ряд особенностей окисления алифатических субстратов, связанных с длиной углеродного скелета субстрата, его растворимостью, токсичностью самого алкана, а также интермедиатов его микробной трансформации. Выявлена корреляция между результатами биосенсорных исследований и ростовыми и культуральными характеристиками штамма при выращивании в парах алканов.

Ключевые слова: активность штамма-нефтедеструктора *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391

В последнее время перспективным способом очистки почв и вод от нефтепродуктов считается биоремедиация, осуществляемая путем стимуляции аборигенных микроорганизмов, селекции и последующей реинтродукции бактерий-нефтедеструкторов, фиторемедиации и биоаугментации [1]. Для подбора технологии восстановления загрязненных почв и вод необходимо предвари-

тельно исследовать особенности микробной трансформации нефтекомпонентов. Представляется важным изучение механизмов окисления бактериями-нефтедеструкторами наиболее токсичной легкой фракции нефти, большую часть которой составляют метановые углеводороды нормального строения.

Окисление алканов микроорганизмами непосредственно связано с потреблением кислорода [2], что дает возможность использовать биосенсоры амперометрического типа на основе кислородного электрода для характеристики биохимического поведения микробных клеток [3].

Цель работы – применить биосенсорные технологии для изучения закономерностей микробного окисления алканов нормального строения с длиной цепи C6-C16.

Материалы и методы. Исследуемый штамм-нефтедеструктор *P. chlororaphis* PCL1391(pOV17) предоставлен лабораторией биологии плазмид ИБФМ РАН. Сочетание бактериального хозяина *P. chlororaphis* PCL1391 и катаболической плазмиды pOV17 было признано наилучшим при определении окислительных свойств и жизнеспособности 3 штаммов *Pseudomonas*, модифицированных плазмидами деградации нафталина, а также аналитических характеристик биосенсоров на их основе [4]. Культивирование бактерий вели на чашках Петри с агаризованной минимальной средой Эванса [5] в парах нафталина в течение 3-х дней при комнатной температуре.

Формирование рецепторного элемента осуществляли включением бактериальных клеток в агаровый гель согласно предложенной ранее методике [6]. Биосенсорные измерения производили по методике, описанной в [6]. Измеряемыми параметрами (сигналами сенсора) являлись максимальная скорость (нА/с) и амплитуда (нА) изменения выходного сигнала (отклика) биосенсора при добавлении субстратов.

В работе использовали алканы нормального строения со степенью чистоты х.ч.: гексан, октан, нонан, декан, ундекан, додекан, гексадекан (Химмед, Россия) (содержание данных веществ в кювете составляло 0,34 мМ) и дизельное топливо (ДТ). Исследуемые соединения вводили автоматическими пипетками с варьруемым объемом (5–40 мкл, 50–200 мкл) (Ленпипет, Россия).

Статистическую обработку результатов проводили по программам MS Excel 2003, Sigma Plot 9.0. Повторяемость экспериментов трехкратная, если нет дополнительного описания.

Результаты. Фактор природы доступного бактериальным клеткам субстрата является лимитирующим экзогенным экологическим фактором, непосредственно влияющим на интенсивность метаболических процессов микроорганизмов.

Влияние субстратов, вводимых в измерительную кювету биосенсорной установки, оценивали по величине ответа и виду отклика биосенсора, а также по изменению уровня базового тока, количественно отражающего эндогенное дыхание бактериальных клеток, в результате последовательных заколов порций субстратов в течение нескольких часов и дней.

Величины скоростей развития отклика на алканы (рис.1) невысоки по сравнению с величинами сигналов биосенсора на ароматические субстраты и глюкозу [4] (0,015 нА/с в среднем на алканы против 0,13 нА/с в среднем на глюкозу и ароматические кислоты). Предпочтительное использование энергоемких субстратов характерно для бактерий рода *Pseudomonas*.

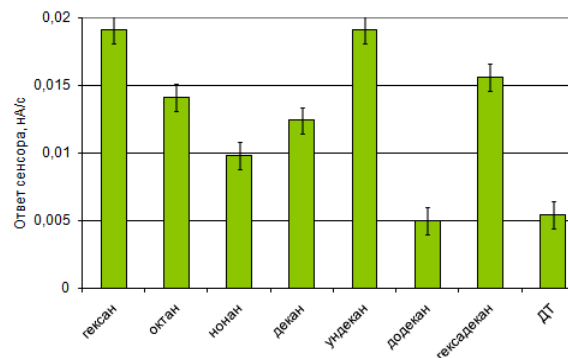


Рис. 1. Величины скоростей изменения силы тока при введении алканов с длиной цепи C6-C16

Также необходимо отметить, что при поступлении в измерительную кювету биосенсора только алканов в течение суток и

*ТулГУ, каф. химии, 300600, г.Тула, пр.Ленина,92, т.8-(4872)35-18-40

более, уровень базового тока постепенно снижался, что свидетельствует об уменьшении количества бактериальных клеток в рецепторном элементе. За неделю эндогенное дыхание псевдомонад уменьшается на 50-60% (соответствует относительному росту содержания O_2 в кювете на 0,63 г/л), что говорит о превалировании процессов гибели микроорганизмов над размножением в 2 раза. Все это позволяет заключить, что алканы являются недостаточными субстратами для плазмидосодержащих клеток.

Быстрее всех в катаболизм вовлекаются гексан и ундекан, гексадекан окисляется медленнее, что может быть объяснено ограничениями диффузии крупной молекулы в агар рецепторного элемента. Это подтверждается внешним видом отклика – зависимостью изменения силы тока от времени (рис. 2 А, Б).

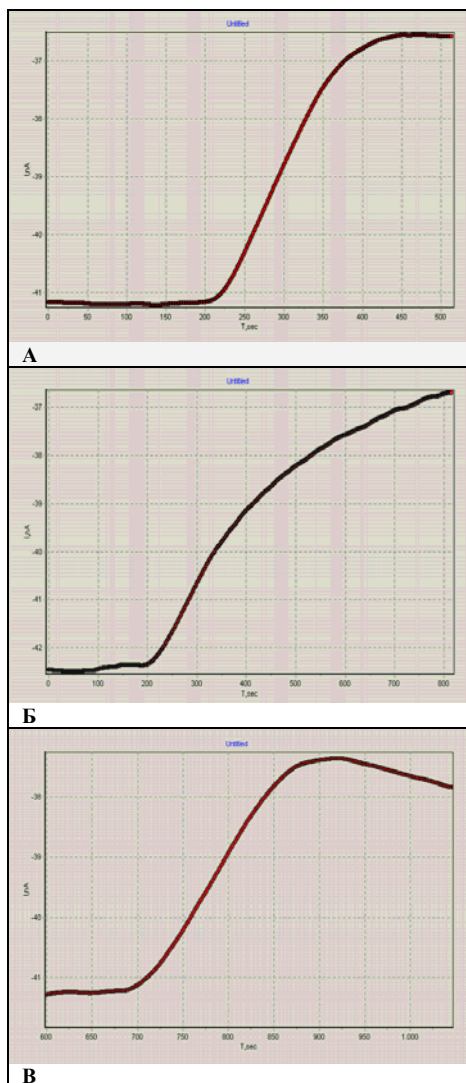


Рис. 2. Вид типичного отклика сенсора (А), вид отклика на гексадекан (Б) и гексан (В)

При вовлечении гексадекана в клеточный метаболизм не происходит выхода кривой зависимости силы тока от времени на плато в течение 10 минут. Такие же ограничения свойственны ходу реакций окисления нонана, декана и ундекана, но в меньшей степени. Самая низкая скорость развития отклика биосенсора характерна для додекана и ДТ (рис.1), более того, в случае с додеканом отклика может не быть вовсе. Эти данные можно объяснить присутствием в ДТ присадок и антиокислителей и бактериостатическими свойствами интермедиатов окисления додекана – додеканола и додеканала [7].

Высокая скорость окисления алканов, содержащих в цепочке менее 9 атомов углерода, объясняется лучшей растворимостью в воде и легким проникновением наиболее токсичных короткоцепочечных соединений в клетки бактерий через дезорганизован-

ные мембраны [2]. Вид кривой зависимости величины силы тока от времени для гексана (рис.2В) может свидетельствовать о процессах ингибирования мембранлокализованных ферментных систем окисления алканов токсичным для клеток гексаном.

Градуировочная зависимость ответов сенсора от содержания гексана в измерительной кювете также имеет вид пика (рис.3А), причем зависимость с выбранным параметром амплитуды силы тока (данный параметр отражает общий объем кислородзависимых превращений субстрата) характеризуется более выраженным экстремумом (рис.3Б).

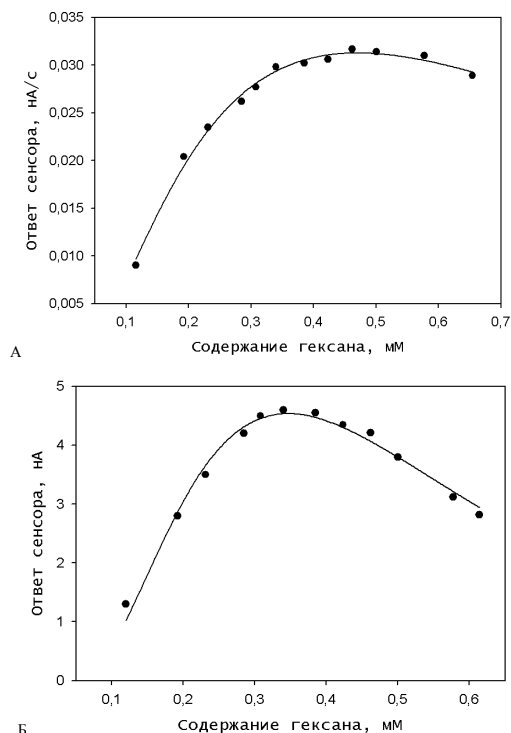
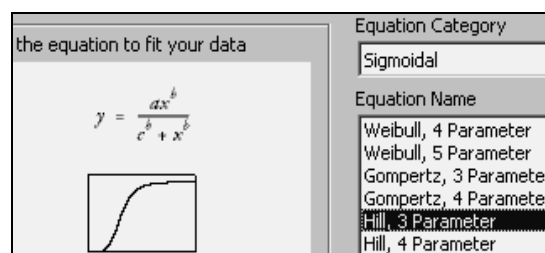


Рис. 3. Градуировочная зависимость ответов сенсора от содержания гексана в измерительной кювете, измеряемый параметр: А – скорость изменения тока, Б – амплитуда изменения силы тока

Классические зависимости величины ответа сенсора от концентрации субстрата имеют сигмоидальный вид, их аппроксимация проводится с помощью уравнения Хилла с тремя параметрами (программа Sigma Plot 9.0):

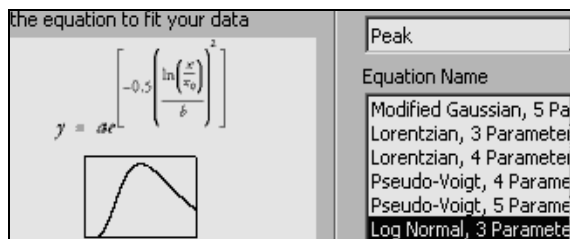


где:

а – максимальный ответ биосенсора прямо пропорционален максимальной скорости ферментативной реакции V_{max} ,
с – константа Михаэлиса, K_M – концентрация полунасыщения, т.е. концентрация субстрата, при которой $v=V_{max}/2$,
х – концентрация субстрата $[S]$,
b – коэффициент кооперативности h (коэффициент Хилла), при $h = 1$ это уравнение превращается в классическое уравнение Михаэлиса – Ментена:

$$v = \frac{v_{max} [S]}{K_M + [S]}$$

Зависимость ответов сенсора от уровня гексана в измерительной кювете имеет вид пика и описывается логарифмическим уравнением с коэффициентом смешанной корреляции $R^2=0,9996$:



Проведенный анализ литературных данных показал, что именно экстремальная зависимость скорости реакции от концентрации субстрата описывает в ферментативной кинетике процесс ингибирования фермента субстратом [8].

Учитывая тот факт, что вид градуировочной зависимости изменения амплитуды силы тока от содержания гексана в кювете более ярко отражает процесс ингибирования микробных ферментов окисления алканов данным субстратом (рис.3Б), был проведен анализ величин амплитуд изменения силы тока биосенсора при окислении алканов с различной длиной углеродного скелета. Результаты позволили сделать вывод, что объем кислородзависимых превращений примерно одинаков для всех субстратов, кроме додекана и ДТ (рис. 4).

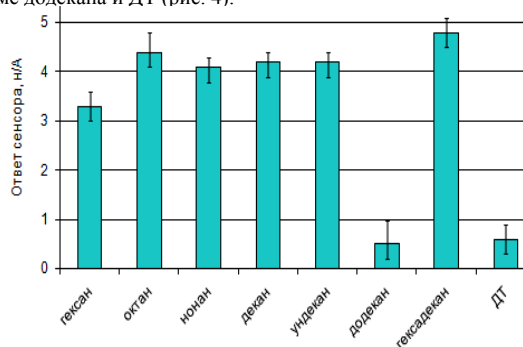


Рис. 4. Величины амплитуд изменения силы тока при введении алканов с длиной цепи C6-C16 (объем вводимого ДТ-100 мкл)

Этот факт может свидетельствовать о том, что биосенсорным способом регистрируются лишь начальные этапы метаболических превращений субстрата – окисление алкана с участием кислорода до соответствующих спирта, альдегида и карбоновой кислоты [2]. Полученные данные по закономерностям окисления алканов нормального строения с длиной цепи C6-C16 с помощью биосенсорного подхода были подтверждены ростовыми и культуральными характеристиками бактерий на данных субстратах (табл.1).

Таблица 1

Ростовые и культуральные характеристики *P.chlororaphis*PCL1391(pOV17) при выращивании в парах алканов

Субстрат	Размер колоний, мм	Интенсивность роста	Продолжительность роста, нед.
Гексан	≤ 0,1	++	1
Октан	≤ 0,1	++	1
Нонан	0,1 – 0,5	++	2
Декан	0,1 – 0,5	++	2
Ундекан	0,1 – 0,5	++	2
Додекан	< 0,1	+	1
Гексадекан	0,5 – 1,0	+++	3

Самая низкая интенсивность роста у микроорганизмов на додекане, колонии практически неразличимы. Наименьший размер колоний и длительность бактериального роста характерны и для токсичных низкомолекулярных алканов – гексана и октана.

Несмотря на своевременную замену кольцевых шлангов с алканами по мере испарения, продолжительность роста колоний штамма *P.chlororaphis*PCL1391(pOV17) на данных субстратах (кроме гексадекана) невысокая (1-2 недели). Это подтверждает сделанный ранее вывод по результатам биосенсорных измерений о том, что алканы являются недостаточными субстратами для бактерий, содержащих нафталиновую плазмиду. Самый интенсивный рост, крупные колонии и наибольшая продолжительность роста данного штамма отмечена на гексадекане, что объясняется большей энергоемкостью длинной молекулы при β-окислении.

Таким образом, использование биосенсорных технологий позволяет определить особенности окисления алканов бактериальными клетками, связанные с длиной углеродного скелета субстрата, его растворимостью, токсичностью самого алкана, а также интермедиатов его микробной трансформации.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 08-04-99019-р_офи.

Литература

1. Margesin R., Schinner F. // Appl. Microbiol. Biotechnol.– 1997.– Vol.47, № 4.– P.462–468.
2. Van Hamme J.D, et al. // Microbiol.Mol.Biol.Rev.– 2003.– Vol.67, № 4.– P.503–549.
3. Beyersdorf-Radeck B. et al.// Microbiol Res.– 1998.– Vol. 153, №3.– P.239–245.
4. Лазунова Н.Л. и др. // Известия ТулГУ. Серия ЕН, Вып.1.– 2007.– С.243–252.
5. Evans C., et al. // Methods in Microbiology.– 1970.– Vol.2, №4.– P.277–327.
6. Лазунова Н.Л. и др. // Известия ТулГУ. Серия Химия, Вып.6.– 2006.– С.179–188.
7. Петров А.А. Химия алканов.– М., 1986.– 394 с.
8. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика.– М.: ФАИР-ИРЕСС, 1999.– 720 с.

THE BIOSENSOR DETERMINATION OF THE CHARACTERISTICS OF MICROBIAL OXIDATION OF N-ALKANE WITH C6-C16 CHAIN LENGTH

N.L. LAGUNOVA

Summary

The method based on measurement of respiration activity of immobilized microorganisms by Clark electrode was used for assessment. The characteristics of n-alkane oxidation by *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391(pOV17), which able to degrade the hydrocarbons from crude oil, were obtained. The biosensor assessment shown, that respiration activity of microorganisms depend on n-alkane properties: length of carbonic backbone, solubility, alkane toxicity, as well as toxicity of intermediates of alkane microbial transformation.

Key words: biosensor, respiration activity, microorganisms

УДК 616/711-002

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КИНЕЗОТЕРАПИИ НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЛЮДЕЙ С ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА

Г.С. КОЗУПИЦА, В.М. ЕСЬКОВ, И.А. ВАСЕЛЫЦОВА, О.Н. БИЛЕНЬКАЯ*

Проблема остеохондроза позвоночника привлекает большое внимание отечественных и зарубежных специалистов, что обусловлено как распространенностью данного заболевания, так и полиморфизмом синдромов. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества больных с этой патологией.

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, кинезотерапия

Ситуация осложняется рецидивами, которые возникают зачастую спустя некоторое время после лечения в стационаре [3, 10]. Сказанное связано с тем, что проведенное лечение коснулось лишь симптомов заболевания, не вторгаясь в патогенетический механизм проблемы [2, 4, 5]. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется разработке новых способов лечения и реабилитации больных с применением безмедикаментозных средств: современные физиотерапевтические методы, массаж, мануальная терапия, лечебная физическая культура, кинезотерапия [3, 8, 9].

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных с остеохондрозом позвоночника путем разработки и внедрения в практику комплексного лечения метода кинезотерапии. В настоящем исследовании ставилась задача по выяснению влияния занятий кинезотерапией у больных с остеохондрозом позвоночника на состояние фосфорно-кальциевого обмена и минеральной плотности костной ткани.

Материал и методы. Был проведен анализ лечения 97 больных с остеохондрозом позвоночника, прошедших курс лечения в неврологическом отделении Городской клинической

* ХМАО, г. Сургут, ул. Энергетиков 14, СурГУ

больницы. Исследования проводились во время выписки и спустя пять месяцев после выписки из стационара.

Таблица 1

Ультразвуковые характеристики состояния костной ткани в экспериментальной и контрольной группах (n – количество обследованных; T – разница между МПКТ у конкретного пациента и средней величиной его у здоровых людей в возрасте 40 лет (возраст пика костной массы); Z – разница между плотностью костной ткани у конкретного пациента и теоретической МПКТ у здоровых людей того же возраста)

Группы	n	T	Z
Во время выписки из стационара			
Контрольная	62	-1,34±0,26*	-1,03±0,24
Экспериментальная	30	-1,12±0,09	-0,98±0,34
Спустя пять месяцев после выписки из стационара			
Контрольная	48	-1,68±0,14*	-1,15±0,48*
Экспериментальная	24	0,53±0,19	0,34±0,42

Примечание: * – статистическая значимость различий с экспериментальной группой при $P \leq 0,05$

Таблица 2

Ультразвуковые характеристики состояния костной ткани в экспериментальной и контрольной группах (n – количество обследованных)

Группы	n	T	Z
Во время выписки из стационара			
Контрольная	62	-1,34±0,26*	-1,03±0,24
Экспериментальная	30	-1,12±0,09	-0,98±0,34
Спустя пять месяцев после выписки из стационара			
Контрольная	48	-1,68±0,14*	-1,15±0,48*
Экспериментальная	24	0,53±0,19	0,34±0,42

Примечание: * – статистическая значимость различий с экспериментальной группой при $P \leq 0,05$

Пациенты были разделены на 2 группы. Контроль составили 67 человек, курс восстановительного лечения которых включал: медикаментозную терапию, физиотерапию, акупунктуру, лечебную физическую культуру, массаж, мануальную терапию. Экспериментальную группу составили 30 пациентов, у которых, осуществлялся курс лечения в условиях стационара по общепринятой методике. Однако после выписки из стационара больные проходили 5-месячный курс реабилитации с применением кинезотерапии в «Центре медицины и валеологии «ЛИТТЛ».

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости на аппарате «Achilles+» (Zunar, USA) [11]. Определялись индексы T и Z. Здесь: T – разница между МПКТ у конкретного пациента и средней величиной его у здоровых людей в возрасте 40 лет (возраст пика костной массы); Z – разница между плотностью костной ткани у конкретного пациента и теоретической МПКТ у здоровых людей того же возраста. Диагностика МПКТ осуществлялась по рекомендациям ВОЗ на основании оценки T [1]. Статус фосфорно-кальциевого обмена оценивали по содержанию кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови, а также по уровню их экскреции с мочой натощак по отношению к экскреции креатинина. О состоянии оксификации косвенно судили по активности щелочной фосфатазы (наиболее часто используемый маркер остеогенеза), а костной резорбции – по уровню кальцийурии. Для этого определяли величину уровня кальция по отношению к экскреции креатинина. Определение этих показателей вели фотометрическим методом наборами фирмы «Human» с помощью биохимического анализатора «Screen master plus».

Денситометрию, анализ параметров фосфорно-кальциевого обмена, интерпретацию результатов вели по рекомендациям, изложенным в соответствующих работах [5]. Результаты исследования анализировались с применением современных методов статистики с использованием дескриптивного, корреляционного и регрессионного анализ. Статистические гипотезы проверялись при помощи t-критерия. Различия считались статистически значимыми при $P \leq 0,05$. Обработка данных велась в среде специализированного пакета программ «Statistica» фирмы «StatSoft». Наряду с этим проводили анализ данных с позиций компартментно-кластерного подхода в рамках теории хаоса и синергетики по параметрам аттракторов вектора состояния организма человека [6, 7], базирующемся на сравнении различных кластеров, представляющих биологические динамические системы.

Результаты. В табл. 2 представлены результаты исследования ультразвуковых показателей состояния костной ткани у представителей обеих групп во время выписки из лечебного учреждения и спустя пять месяцев после выписки.

Величины показателей минеральной плотности костной ткани при выписке из стационара между группами пациентов были статистически незначимыми. Спустя пять месяцев в контрольной группе T и Z практически не изменились, а в экспериментальной – статистически значимо увеличились. При этом различия между группами пациентов также стали значимыми.

Исследование биохимических показателей костной ткани показало, что в контрольной и экспериментальной группах во время выписки из стационара величины показателей кальций-фосфорного обмена были практически одинаковыми (табл. 1).

Спустя пять месяцев содержание Са в сыворотке крови в контрольной группе стало статистически значимо меньше, чем у в экспериментальной группе. При этом в контроле был увеличен уровень Са в моче и экскреция Са с мочой по отношению к экскреции креатинина ($p \leq 0,05$). Активность щелочной фосфатазы в контроле была выше, чем в экспериментальной группе. Для объяснения этих результатов был проведен корреляционный анализ. Величина минеральной плотности кости (T) у пациентов тесно взаимосвязана с содержанием Са в крови и моче (соответственно $r=0,91$, $p=0,000$ и $r=-0,79$, $p=0,000$). Найденная зависимость T от концентрации Са в крови была положительной, а от концентрации Са в моче – отрицательной. Росту уровня Са в крови соответствует нормализация минеральной плотности костной ткани, а росту содержания Са в моче – снижение уровня минерализации костной ткани. Эта взаимосвязь представлена на рис. 1 и с высокой степенью значимости ($R^2=0,87$ и $R^2=0,89$ соответственно) описывается регрессионными уравнениями:

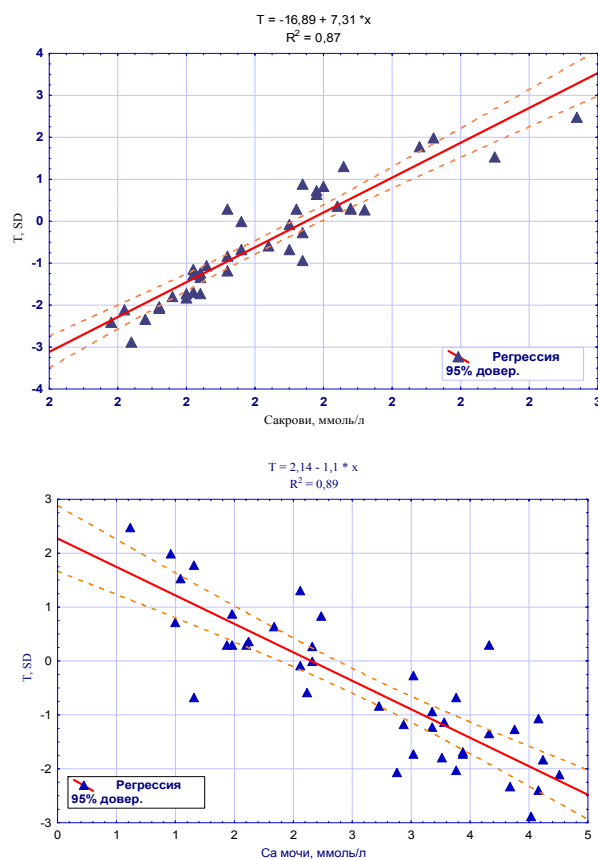


Рис. 1. Зависимость минеральной плотности кости от уровня Са в крови и моче

Таким образом, результаты корреляционного анализа позволяют квалифицировать описанные выше изменения у пациентов контрольной группы спустя 5 месяцев после выписки из стационара (уменьшение минеральной плотности костной ткани на фоне спада концентрации Са и роста концентрации неоргани-

ческого фосфора в сыворотке крови при одновременном увеличении экскреции Са с мочой по сравнению с больными, прошедшими курс физической реабилитации) как нарушения кальций-фосфорного обмена и повышенной резорбции костной ткани. Для нахождения более тонких закономерностей влияния кинезотерапии на минеральную плотность костной ткани и фосфорно-кальциевый обмен у больных остеохондрозом был поведён анализ в рамках теории хаоса и синергетики. В табл. 3, представлены результаты обработки данных аттрактора параметров вектора состояния фосфорно-кальциевого обмена и минеральной плотности костной ткани (ВСФКМП) в двух кластерах (контроль и экспериментальная группы) в 8-мерном пространстве признаков.

Таблица 3

Аттракторы параметров вектора состояния минеральной плотности и кальциевого обмена больных с остеохондрозом позвоночника в 8-мерном пространстве изучаемых признаков

	Экспериментальная группа N=17		Контрольная группа N=17	
	Интервал	Асимметрия	Интервал	Асимметрия
X0	4,58	0,01	4,41	0,06
X1	0,66	0,12	0,56	0,15
X2	0,70	0,20	0,70	0,05
X3	0,02	0,05	0,03	0,04
X4	35,0	0,14	36,0	0,08
X5	3,64	0,02	3,08	0,05
X6	5,60	0,17	132,4	0,42
X7	13,1	0,01	13,9	0,03
rX = 4,83 vX = 454,85		rX = 55,7 vX = 9565,4		

Это фазовое пространство представлено переменными: X₀ – Т (отн. ед.), X₁ – концентрация Са в крови (ммоль/л), X₂ – концентрация Р в крови (ммоль/л), X₃ – концентрация Са в моче (отн. ед.), X₄ – содержание щелочной фосфатаз (отн. ед.), X₅ – Са мочи, X₆ – концентрация Р в моче, X₇ – концентрация креатинина в моче. Аттракторы движения ВСФКМП в группах имели разные объёмы (vX) и коэффициенты асимметрии (rX) (vX в контрольной группе более чем в 20 раз превышали таковой в экспериментальной, rX – в 14 раз). При этом они имели разные области в фазовом пространстве (рис.2).

В основе механизма негативных тенденций у пациентов, не применяющих кинезотерапию в качестве средства физической реабилитации после стационарного лечения, лежит нарастание процессов хаоса в системах кальций-фосфорного обмена и минерализации костной ткани. Используя разработанные НИИ биофизики и биокбернетики при СурГУ программные продукты, мы определили расстояние между центрами аттракторов движения ВСФКМП у людей с остеохондрозом позвоночника (Z) (рис.2). Методом исключения ряда признаков выполнен системный синтез, который учитывает влияние X_i признака (параметры ВСФКМП) на величину Z (расстояние между центрами аттракторов). Наиболее значимым диагностическим признаком в фазовом пространстве ВСФКМП является Z7 (концентрация Р в моче), который характеризует процессы «вымывания» Са из организма.

Выводы. Отсутствие программ кинезотерапии в курсе физической реабилитации больных с остеохондрозом позвоночника после стационарного лечения сопряжено с нарушениями кальций-фосфорного обмена, «вымыванием» кальция из организма и ростом уровня резорбции костной ткани. Включение кинезотерапии в курс реабилитации лиц с остеохондрозом позвоночника после стационарного лечения способствует оптимизации процесса минерализации костной ткани и кальций-фосфорного обмена.

Таблица 4

Результаты анализа исключения отдельных признаков параметров аттракторов вектора состояния организма юношей, занимающихся индивидуальными видами спорта до и после физической нагрузки

Объём 1 аттрактора	Объём 2 аттрактора	Различие между объёмами аттракторов	Относительная погрешность, %	Расстояние между центрами аттракторов
Vx0=9565,3	Vy0=454,8	dif0=9110,5	R0=95,2	Z0=7,47
Vx1=2169,0	Vy1=99,3	dif1=2069,7	R1=95,4	Z1=7,40
Vx2=17081,0	Vy2=689,1	dif2=16391,8	R2=95,9	Z2=7,47
Vx3=13606,5	Vy3=649,7	dif3=12956,7	R3=95,2	Z3=7,47
Vx4=354272,9	Vy4=19775,9	dif4=334497	R4=94,4	Z4=7,47
Vx5=65,7	Vy5=12,9	dif5=252,7	R5=95,1	Z5=7,34
Vx6=3105,6	Vy6=124,9	dif6=2980,6	R6=95,9	Z6=7,47
Vx7=72,2	Vy7=81,2	dif7=8,97	R7=11,0	Z7=1,82
Vx8=688,1	Vy8=34,7	dif8=653,4	R8=94,9	Z8=7,47

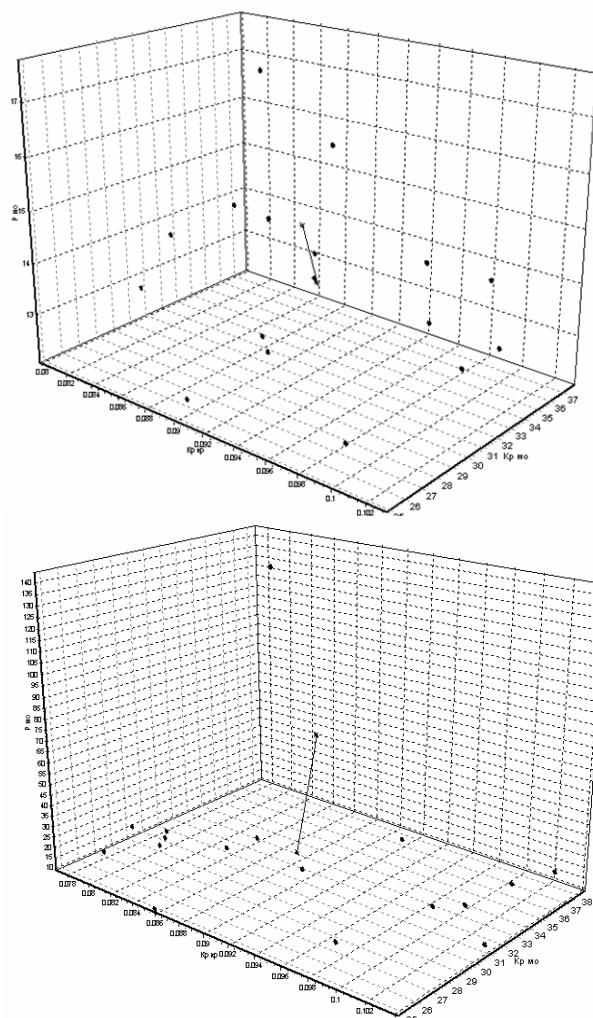


Рис.2. Экспериментальная группа – размерность фазового пространства =8
Контрольная группа – размерность фазового пространства =8

В основе негативных тенденций кальций-фосфорного обмена и увеличенной резорбции костной ткани у больных с остеохондрозом позвоночника, не выполнявших программ кинезотерапии в курсе постстационарной реабилитации, лежат процессы нарастания хаоса в фазовом пространстве параметров аттракторов ВСФКМП. Значимым диагностическим признаком при оценке кальций-фосфорного обмена является уровень Р в моче.

Литература

1. Барен Д.и др. // Остеопороз и остеопат.–1998.–№3.– С. 10.
2. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия.– Рига, 1991.– 341 с.
3. Девятова М. В. Лечебная гимнастика при поясничном остеохондрозе.– СПб.: Лениздат; Изд-во «Союз», 2001.– 189 с.
4. Епифанов В.А., Епифанов А.В., 2004. Остеохондроз позвоночника.– М.: МЕДпресс-информ, 2004.– 2-е издание.– 272 с.
5. Ермакова Н. // Остеопороз и остеопат.–2000.–№2.–С. 41
6. Еськов В.М. и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.– 2006.– Т.5, №3.– С. 617–622.
7. Еськов В.М. и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.– 2006.– Т.4, №2.– С. 239–243.
8. Иваничев Г.А. Миофасциальная боль.–Казань, 2007.–392 с
9. Иваничев Г.А., Старосельцева Н.Г. Миофасциальный генерализованный болевой (фибриллярный) синдром.– Казань, 2002.– 164 с.
10. Кузнецов В.Ф. Вертеброневрология: Клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника.– Минск.: Книжный дом.– 2004.– 640 с.
11. Stegman M.R. et al // Osteoporosis Int.– 1995.– 5.– P. 349–353.

Раздел II

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

УДК 616.24-073.43

ТЕХНОЛОГИЯ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

В.Ф. УШАКОВ, Т.В. ЗУЕВСКАЯ, В.В. УШАКОВ, В.А. СЛАВНОВ*

Ключевые слова: иммуномодуляторы, антиоксиданты, адаптогены

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это проблема номер один в пульмонологии. При этом проблемы, связанные с ХОБЛ характерны для всего мира, в связи с постоянно возрастающей распространенностью, смертностью, увеличением инвалидизации, экономического ущерба от этого заболевания [1]. В результате воздействия сигаретного дыма или другого этиологического фактора у больных ХОБЛ отмечается снижение количества и функций Т-хелперов и Т-супрессоров, активизации альвеолярных макрофагов, снижение в сыворотке крови IgA, секреторного IgA, повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые блокируют Fc-рецепторы В-лимфоцитов, что приводит к селективному снижению антителопродукции, снижаются также показатели неспецифической резистентности организма [2]. В холодное время года у больных ХОБЛ проживающих на Севере нередко возникают обострения инфекционного происхождения, в частности вследствие гриппа, ОРЗ. У больных ХОБЛ усугубляется и без того выраженный вторичный иммунодефицит. Нередко ОРЗ протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, со снижением функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, наличием интерферонового дефицита развитием сенсibilизации лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам [2, 3]. Это во многом определяет возможность развития бактериальных осложнений, обострения ХОБЛ.

Антибиотики не назначают профилактически. Одним из критериев работы с больными ХОБЛ является ограничение в использовании антибиотиков. Перспективы в этом направлении определяются с помощью вакцинации, применения иммуномодуляторов. Были изучены иммунологические показатели до и после мероприятий легочной реабилитации у больных ХОБЛ.

Цель работы – изучение терапевтической эффективности усовершенствованной технологии иммунореабилитации больных ХОБЛ на Севере, состояния иммунного статуса больных ХОБЛ.

Материалы и методы. Обследуемые с ХОБЛ разделены на 2 группы. 54 больным 1-й группы (52 человека с III стадией и 2 человека с IV стадией ХОБЛ) было обеспечено: контрольное ежемесячное изучение показателей спирометрии и коррекция (по гибкой методике дозирования лекарственных препаратов) ступенчатой терапии (10-16 раз в году) с использованием симбикорта (4,5 мкг формотерола /160 мкг будесонида) 2-3 вдоха 2-3 раза в день + спирава (18 мкг) 1-2 вдоха в день + теопек (0,3 г) 1-2 раза в день + ежегодных курсов лечения арманором.

Кроме того, программа ведения 1 группы больных включала: антиоксиданты (аскорбиновую кислоту 1,0 г в сутки, токоферол 0,2 г 1 раз в день), ЛФК, дыхательную гимнастику, дозированные прогулки на открытом воздухе (при температуре -5-20 °С) в октябре, феврале №20, курсы массажа по методике Суходоловой Л.И.; микросауны №7-10 осенью, зимой; а весной, осенью в ноябре, зимой в январе курсы приема липопада № 10, БОС (методику биологической обратной связи), обучение в пульмонологической школе: использование ингаляторов, небулайзеров, гибкой методики дозирования лекарств, мониторинг тяжести ХОБЛ с помощью записей симптомов, регистрацию данных пикфлоуметрии, устранение воздействия факторов риска, дыха-

тельную гимнастику, методику пешеходных дозированных прогулок. При этом у больных 1-й группы на 2-ом, 3-м году диспансеризации контрольное обследование и коррекция лечения проводились 4-6 раз в год (в ноябре, декабре, январе, марте).

Во 2-ю подгруппу вошли 82 больных ХОБЛ (80 лиц с III стадией, 2 – с IV стадией), которые были на диспансерном учете по общепринятой методике (в центральной районной поликлинике). Контрольное обследование, коррекция ступенчатой терапии им проводилась 2–4 раза в году; 58% лиц данной группы ИГКС (беклазон, бекламетазон), бронхолитики (беродуал) получали нерегулярно. Определяли в динамике клинико-функциональные показатели, субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3+%, CD4+%, CD8+%, CD22+%), сывороточные иммуноглобулины (А,М,Г) общий IgE, ЦИК (по общепринятой методике), фагоцитарную активность нейтрофилов (по киллингу тест-культуры Staphylococcus aureus), бактерицидность нейтрофилов (в НСТ-тесте по способности образовывать активные формы кислорода).

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что в исходном состоянии как у больных 1-й группы так и у пациентов 2-й группы отмечалось достоверное снижение показателей клеточного иммунитета: CD3+(%), CD4+(%), CD8+(%), CD22+(%), CD16+%(табл.1) (соответственно до 25,2±1,9 и 27,3±1,8; 22,6±1,6 и 20,6±1,4; 7,5±1,8 и 6,8±1,5; 11,3±1,5 и 10,2±1,2; 6,3±1,2 и 5,8±1,7), фагоцитоза нейтрофилов ИЗФ%, НСТ% (соответственно: до 6,3±1,2 и 5,8±1,7; 0,8±0,12 и 0,7±0,14), сывороточного JgA (соответственно: 1,22±0,21 мг/мл и 1,19±0,18 мг/мл), повышение JgG, JgM (соответственно: до 18,3±1,4мг/мл и 16,3±1,6мг/мл, 2,4±0,21мг/мл и 2,2±0,19 мг/мл). На фоне диспансеризации и реабилитации у больных ХОБЛ 1-й группы достоверно повысились до уровня здоровых лиц показатели CD3+ (до 52,4±2,8%, p<0,001), CD4+ (до 33,4±1,7%, p<0,001), CD8+ (до 18,2±1,4%, p<0,001), CD16+ (до 14,8 ±1,3%, p<0,001), ИЗФ (до 1,2±0,13, p<0,05), НСТ (до 4,9±0,5%, p<0,05), JgA (мг/мл) (до 1,79±0,23, p<0,05), имел тенденцию к повышению показатель CD22+ (до 12,1±1,8%), и достоверно не изменились JgG (после лечения 16,5±1,8 мг/мл, p>0,05), JgM (после лечения 1,8 ±0,23 мг/мл, p>0,05). При этом у больных 2-й группы получающих общепринятое лечение иммунологические показатели после 3-х лет существенно не изменились (p>0,05).

Таблица

Иммунологические показатели до и после 3-летнего лечения, реабилитации больных ХОБЛ.

Показатели	1-я подгруппа гр.А n=54	2-я подгруппа гр.А n=82	Здоровые
CD3+ (%)	25,2±1,9 52,4±2,8***	27,3±1,8 30,2±1,6	54,3 ± 2,4
CD4+ (%)	22,6±1,6 33,4±1,7***	20,6±1,4 21,2 ± 1,9	36,1 ± 2,2
CD8+ (%)	7,5±1,8 18,2±1,4***	6,8±1,5 7,2 ± 1,9	17,6 ± 1,9
CD22+ (%)	11,3±1,5 12,1±1,8	10,2±1,2 11,1±1,6	14,2 ± 1,5
CD16+ (%)	6,3±1,2 14,8±1,3***	5,8±1,7 7,2±1,3	16,3 ± 1,4
ИЗФ	0,8±0,12 1,2±0,13*	0,7±0,14 0,9±0,09	1,4 ± 0,16
НСТтест Баз. (%)	3,6±0,6 4,9±0,5*	2,8±0,8 2,2±0,7	5,8 ± 0,7
IgA (мг/мл)	1,22±0,21 1,79±0,23*	1,19±0,18 1,21±0,22	1,9 ± 0,23
IgG (мг/мл)	18,3±1,4 16,5±1,8	16,3±1,6 17,2±1,2	12,6 ± 2,5
IgM (мг/мл)	2,4±0,21 1,8±0,23	2,2±0,19 1,8±0,20	1,28 ± 0,23

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001. В числителе – до, в знаменателе – после диспансерного наблюдения

Таким образом, у пациентов, страдающих ХОБЛ на Севере отмечаются значительные иммунологические нарушения в част-

* Сургутский ГУ, Ханты-Мансийский госмединститут

ности признаки вторичного иммунодефицита, которые выражались в снижении показателей клеточного гуморального иммунитета, фагоцитоза нейтрофилов. Состояние иммуносупрессии вероятно связано как непосредственно с ХОБЛ с частыми обострениями, так и с влиянием суровых (с признаками экстремальности) климатических условий урбанизированного Севера.

Выполнение стандартных мероприятий ступенчатой терапии, диспансеризации у больных контрольной группы не ведет к улучшению иммунного статуса. Усовершенствование метода диспансеризации, использование частого контроля состояния больного, коррекции доз высокоэффективных препаратов симбиотика, спиривы, арманора в сочетании с обучением больных, применением методов легочной реабилитации позволяет достигнуть положительных результатов в коррекции, восстановлении до нормы иммунного статуса больных ХОБЛ.

Нашими исследованиями установлено нормализующее влияние глубокого рефлекторно-мышечного массажа всего тела повышающего резистентность организма, уменьшающего воспалительные явления, спазм дыхательной мускулатуры, восстанавливающего подвижность грудной клетки и диафрагмы, активирующего крово- и лимфообращение в бронхолегочной системе.

Основываясь на теории моторно-висцеральных эффектов китайской медицины использование глубокого нервно-трофического, релаксационного массажа по методике Л.М. Суходоловой преследует цель улучшить микроциркуляцию в стенке бронхов, в легких больных ХОБЛ, нормализовать иммунологические показатели. При этом важно рациональное питание (с включением антиоксидантов, витаминов, адаптогенов), здоровый образ жизни. Массажу предшествует процедура микросауны. Сауна снижает повышенный тонус дыхательной мускулатуры, увеличивает эластичность тканевых структур грудной клетки, подвижность позвоночника, ребер, улучшает показатели спирографии [2]. Действующими факторами сауны при терапии ХОБЛ является тепло, гипертермия всего организма, контрастные температурные влияния, что закаливает организм, усиливает противовирусную защиту, снижает метеолабильность. Это являлось обоснованием для включения этих методов реабилитации в программу ведения больных ХОБЛ на Севере.

На Севере для иммунореабилитации больных ХОБЛ следует включать в общее базисное лечение антиоксиданты, адаптогены, липиды (как иммуномодуляторы), курсы микросауны, массажа общего, метод БОС (на фоне тренинга дыхательной мускулатуры), небулайзерную терапию, обучение больных, коррекцию противорецидивного лечения на 1 году наблюдения 10–16 раз.

Литература

1. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М.: ГЭОТАР – Медицина. – 2007. – Т. 1. – С. 597–650.
2. Суховская О.А. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. – СПб, 2002. – С. 121–125.
3. Кокосов А.Н. Пневмология в пожилом и старческом возрасте. – СПб.: МедМассМедиа, 2005. – С. 354–429.

УДК 667.857

ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕТАЛЛИЧЕСКОГО СЕРЕБРА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ЛОБАНОВ А.А. ЧЕРНОВА С.Н. АНДРОНОВ С.В., Р.А. КОЧКИН

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких

У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) антигенная стимуляция ведет к миграции нейтрофилов в легочную ткань и является необходимым фактором защиты от инфекционных агентов. В условиях хронического персистирования инфекции эластаза и эндоперикиси нейтрофилов являются фактором деструкции легочной ткани и прогрессирования ХОБЛ. Следовательно, уменьшение количества активированных нейтрофилов в сочетании с повышением эффективности фагоцитоза позволило бы замедлить прогрессирование ХОБЛ.

Материал и методы. Проведено проспективное плацебо-контролируемое исследование воздействия ингаляций электролизного раствора серебра на активность нейтрофилов у больных ХОБЛ. В исследовании приняло участие 52 больных ХОБЛ

средней степени тяжести (40 мужчин и 12 женщин) в стадии обострения легкой степени тяжести. Возраст участников исследования составил 46 ± 12 лет. Все пациенты были разделены на 2 равные группы (численностью 26 чел.), сопоставимые по возрасту, получаемой терапии и тяжести заболевания. В группе контроля пациенты получали стандартную ингаляционную терапию (ипратропиум бромид через небулайзер 80 мг/сут.) и небулизации физраствора натрия хлорида (плацебо). В группе коррекции дополнительно к стандартной терапии (ипратропиум) пациенты получали небулизации изотонического электролизного раствора серебра в дозе 2 мг серебра/сут. Ингаляции проводились 1 раз в сутки с помощью небулайзера «PARI» (Германия) 10 дней. На 1 и 10 день исследования у всех пациентов проведено иммунологическое исследование клеточного состава периферической крови.

В эксперименте *in vitro* до начала лечения была изучена фагоцитарная активность макрофагов при контакте с металлическим серебром. К 1 мл сыворотки крови больных, участвующих в исследовании, был добавлен 0,1 мл электролизного раствора серебра в концентрации 0,1 мг/л приготовленного на физрастворе натрия хлорида. Активность фагоцитоза стимулированного частицами латекса оценивалась по величине спонтанной люминесценции на биохимилуминометре «БХЛ-07» (Россия).

Результаты. При иммунологическом исследовании клеточного состава периферической крови в группе воздействия выявлено снижение количества нейтрофилов на 6% от исходного ($p=0,05$), а в группе контроля снижение этого показателя составило 1% ($p=0,8$), что статистически достоверно меньше, чем в группе воздействия ($p=0,04$). В группе воздействия было выявлено статистически достоверное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на 7% по сравнению с исходными результатами ($p=0,05$), а в контроле – на 2% ($p=0,05$), что статистически меньше, чем в группе воздействия ($p=0,03$). Увеличение количества фагосом сочеталось с уменьшением числа клеток, вступающих в фагоцитоз, на 5,0% от исходного уровня в группе воздействия ($p=0,3$) и на 1,2% в группе контроля ($p=0,8$). Межгрупповые отличия не имели статистической достоверности ($p=0,1$).

В исследованиях с использованием крови тех же больных, но при добавлении электролизного раствора серебра *in vitro* в плазму крови, ионы серебра, напротив, стимулировали фагоцитарную активность (по итогам люминального теста). При добавлении к культуре фагоцитов электролизного раствора серебра в концентрациях 0,1 мг/л фагоцитарная активность была на 62% выше по сравнению с исследованиями без добавления электролизного раствора серебра ($p=0,001$) у тех же людей.

Сочетание снижения числа нейтрофилов с ростом фагоцитарной активности под действием ионов серебра обусловлено антисептическим эффектом серебра, подавлением инфекции, персистирующей в дыхательных путях, и закономерным спадом антигенной нагрузки. Способность серебра повышать энергетический потенциал фагоцита (за счет катализа цитохромов), способствует завершению фагоцитоза – миграция нейтрофилов уменьшается за счет роста эффективности фагоцитоза.

Металлическое серебро у больных ХОБЛ снижает стимуляцию нейтрофилов наряду с ростом эффективности фагоцитоза.

Литература

1. Вольский Н.Н. и др. / В кн. Коллоидное серебро. Физико-химические свойства. Применение в медицине. – Новосибирск, 1992. – С. 31–52.

УДК 616.13-007.63-089

РАДИКАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО С ОТХОЖДЕНИЕМ ЛЕВОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ОТ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНДУИТА (ТФ С НЕМИТРУНСА АРТЕРИОСУС)

Э.М. ДЕИГХЕИДИ*

Ключевые слова: отхождение легочной артерии от восходящей аорты

Аномальное отхождение одной из легочных артерий (ЛА) от восходящей аорты – довольно редкая врожденная аномалия сердца. Данная патология характеризуется раздельным крово-

* НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135

снабжением легких: одной – из правого желудочка (ПЖ), другой – из аорты. Впервые порок был описан О. Fraentzel в 1868 г. [1]. В мировой литературе описано 98 пациентов с данной патологией [2,3]. Наиболее часто встречается изолированное отхождение правой ЛА от восходящей [3,5]. Изолированное отхождение левой ЛА встречается реже и обычно сочетается с правой дугой аорты [4,5]. Аномальное отхождение одной из ЛА от восходящей аорты в 15% случаев сочетается с дефектом аортолечной перегородки, в 9% – с перерывом дуги аорты, в 5% – с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 3% – с агенезией клапана ЛА, в 40% – с тетрадой Фалло [6].

При отхождении левой ЛА от восходящей аорты в сочетании с тетрадой Фалло возникает специфическая гемодинамическая ситуация: в одном легком – гипертрофия, легочная гипертензия, в другом – сниженный кровоток. Для данной анатомо-гемодинамической ситуации Е. Taussig в 1960 г. [2] предложен термин «hemitranscur arteriosus». Впервые радикальная коррекция такого порока произведена J. W. Kirklin в 1965 г. [3]. В отечественной литературе данный порок описал А. В. Иваницкий в 1984 г. [1]. С 1965 по 2008 г. в отделении врожденных пороков центра НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН оперированы 7 пациентов с тетрадой Фалло и отхождением левой ЛА от восходящей аорты, что составляет 0,25% от всего количества больных, оперированных по поводу тетрады Фалло. Учитывая редкость подобных наблюдений, считаем целесообразным его опубликовать.

Больной Д. 1 год и 2 мес. поступил в наше отделение с жалобами на одышку, утомляемость при небольшой физической нагрузке, цианоз. При поступлении – состояние средней тяжести, умеренный цианоз. Уровень НЬ 175 г/л, насыщение крови кислородом в капиллярах 75%. Аускультативно – 2-й тон на ЛА ослаблен, систолический шум над областью сердца. ЭКГ – ритм синусовый, электрическая ось сердца отклонена вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия ПЖ и правого предсердия. ЭхоКГ – аорта расширена, смещена вправо, комбинированный стеноз легочной артерии, легочный ствол сужен (4 мм), подаортальный ДМЖП (14 мм), гипертрофия ПЖ (рис. 1).

При рентгенологическом исследовании – легочный рисунок обеднен, асимметричен, корень правого легкого узкий, корень левого расширен, область легочного ствола (ЛС) западает. Сосудистый пучок расширен вправо, праволежащая дуга аорты. Произведена катетеризация сердца и ангиокардиография. Заключение: тетрада Фалло, комбинированный стеноз ЛА, отхождение левой ЛА от восходящей аорты. Давление в ПЖ 105/0 – 5 мм рт. ст., ЛС и правой ЛА – 23/9 мм рт. ст., среднее 15 мм рт. ст., аорта 90/60 мм рт. ст., среднее 75 мм рт. ст. В результате общеклинического обследования и ангиокардиографии выставлен диагноз: тетрада Фалло, синяя форма. Отхождение левой ЛА от восходящей аорты. 21.12.2003 произведена радикальная коррекция порока.

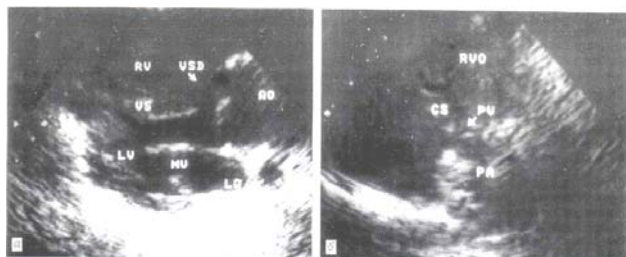


Рис. 1. Эхограмма больной Г., 1г, 2 мес. Парастеральная проекция: а – длинной оси левого желудочка. Стрелкой указан ДМЖП. «Верхом сидящая» над межжелудочковой перегородкой аорта; б – короткой оси с выведением клапанного кольца и ствола легочной артерии. Стрелкой указан клапан легочной артерии; в – супрастеральная проекция длинной оси аорты. Стрелкой указано отхождение левой легочной артерии от средней части восходящей аорты. Ао – аорта, ЛА – легочная артерия, LV – левый желудочек, MV – митральный клапан, VSD – дефект межжелудочковой перегородки, RV – правый желудочек, RVO – выводной отдел ПЖ, PV – клапан легочной артерии, CS – конусная перегородка.

По вскрытии перикарда отмечено, что аорта расположена справа и сзади, ЛС спереди и слева. Диаметр аорты равен 18 мм, ЛС – 12-9 мм. Выводной отдел ПЖ, непосредственно под клапаном ЛС, пересекают 2 крупные конусные ветви правой коронарной артерии (диаметром 2-3 мм). С началом искусственного кровообращения пережата левая ЛА. На границе приточного и выводного отделов вскрыт ПЖ. Иссечен инфундибулярный

стеноз, пластика подаортального ДМЖП синтетической заплатой на 10 п-образных швах на прокладках. Пережата аорта, введен кардиоплегический раствор (Costadiol), левая ЛА отсечена от аорты, дефект в стенке аорты ушит непрерывным обвивным швом. Вскрыт ЛС и произведена имплантация левой ЛА в боковую стенку ЛС. Правая и левая ЛА пропускали буж 12. Между ПЖ и ЛС имплантирован аллоаортальный конduit диаметром 14 мм (рис. 2). Самостоятельное восстановление синусового ритма. Закончено искусственное кровообращение (температура 21°C в ректуме), продолжавшееся 134 мин, аорта пережималась на 51 мин. Давление после коррекции: аорта 95 мм рт. ст., ПЖ 40 мм рт. ст., правая ЛА – 30 мм рт. ст.

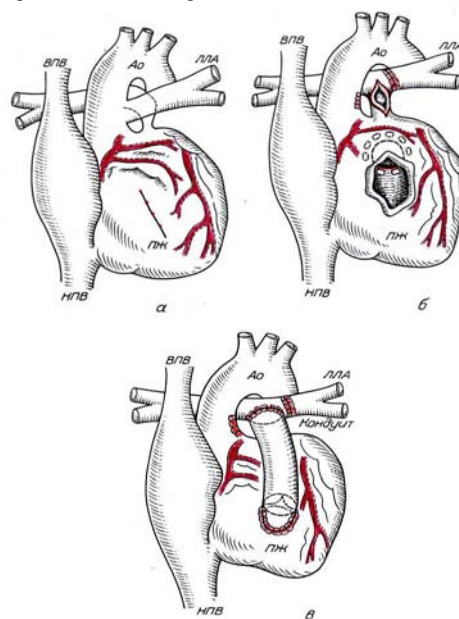


Рис. 2. Схема операции больной Д., 1г, 2 мес.

а – схема порока (объяснение в тексте); б – на границе приточного и выводного отделов вскрыт ПЖ, выполнена пластика ДМЖП. Левая легочная артерия отсечена от восходящей аорты, отверстие ушито. Левая легочная артерия имплантирована в легочный ствол. Выводной отдел ПЖ пересекают крупные конусные ветви правой коронарной артерии; в – имплантация аллоаортального кондута между ПЖ и легочным стволом. Ао – аорта, ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена, ЛЛА – левая легочная артерия, ПЖ – правый желудочек

Обычное течение послеоперационного периода. Больная в 1-е сутки после операции экстубирована и на 10-е сутки выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства. Через 2 и 4 года после операции пациентка жалоб не предъявляет, хорошо переносит физические нагрузки, посещает школу, сердечные гликозиды, мочегонные не принимает, признаков недостаточности кровообращения нет. Диагноз тетрады Фалло с отхождением левой ЛА от восходящей аорты может быть поставлен при проведении эхокардиографии, при этом в парастеральной проекции лоцируется сосуд, отходящий от задней поверхности восходящей аорты и направляющийся к легкому. Отличительный признак – отсутствие бифуркации ЛС. В субкостальной позиции выявляется аномальная ЛА, отходящая от боковой стенки аорты [4,6].

Правая вентрикулография в переднезадней проекции дает картину тетрады Фалло с резко расширенной левой ЛА. В боковой проекции выявляется картина тетрады Фалло, виден гипоплазированный ЛС, отмечается необычная для тетрады Фалло двухконтурность аорты. Второй контур образован левой ЛА, аномально отходящей от восходящей аорты, а правая ЛА является продолжением ЛС – патогномоничный признак порока. Аномальная ЛА отходит от восходящей аорты от уровня крепления створок аортального клапана до отхождения брахиоцефального ствола от задней либо заднебоковой поверхности аорты [2,4,5].

На основании анатомических данных некоторые авторы [1,3] выделяют проксимальную и дистальную формы порока в зависимости от уровня отхождения аномальной ЛА. Эмбриологическое происхождение порока авторы [4,5,6] объясняют нарушением развития 5-й и 6-й эмбриональных аортальных дуг или аномальным делением туловища. Аномальная ЛА имеет обычное для истинной ЛА строение и без особенностей кровоснабжения.

Катетеризация аномальной ЛА показывает наличие системного или около системного давления с наличием соответствующей морфологической картины изменения сосудов соответствующего легкого. При тетраде Фалло изменения в легком носят односторонний характер, так как правое легкое защищено инфундибулярным и клапанным стенозом ЛА.

У большинства лиц с изолированным отхождением одной ЛА от восходящей аорты изменения в легких носят двусторонний характер. По данным биопсии – морфологическая картина в легких мало отличается. Причиной легочной гипертензии в истинной ЛА без сопутствующей тетрады Фалло является выработка органических веществ – вазоконстрикторов.

Большинство этих пациентов погибают в младенческом возрасте, поэтому радикальная коррекция порока должна быть по возможности в более раннем возрасте, до развития в левом легком необратимых изменений. Термин «hemitruncus arteriosus», впервые предложенный E. Taussig, следует признать неудачным. Более точным с анатомической точки зрения является термин «тетрада Фалло с отхождением левой ЛА от восходящей аорты».

Отличительная особенность нашего наблюдения довольно не большой возраст пациента – до 2-х лет. В литературе мы не встретили описания радикальной коррекции тетрады Фалло с отхождением левой ЛА от восходящей аорты у больного старшего детского возраста. Вторая особенность – наличие в выводном отделе ПЖ двух крупных конусных ветвей правой коронарной артерии, потребовавшее имплантации кондуита.

Несмотря на редко встречающееся сочетание тетрады Фалло с аномальным отхождением левой ЛА от восходящей аорты, хирург должен быть готов к возможности встречи с подобной патологией и к выбору оптимального способа ее устранения.

Литература

1. Иваницкий в А. В. Рентгенологическое исследование при врожденных пороках сердца. М.: Медгиз, 2001 г.
2. Berry T.E. et al. // J Surg. 2007. Vol. 74, № 6. P. 895–898.
3. Calder A.L. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2000. Vol. 19. P. 67–74.
4. Cucci C.E. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2004. Vol. 19. P. 17–24.
5. Duncan W.J. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2001. Vol. 20. P. 127–132.
6. Eusanio G. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2005. Vol. 24. P. 87–95.

УДК 616. 314-089-053

ЛЕЧЕНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ГРУППЫ РИСКА

Н.М. АГАРКОВ, С.Н. ГОНТАРЕВ, Л.Е. ГОРЯИНОВА, Е.В. ЗЯКУН, А.А. КОЛЕСНИЧЕНКО, П.Г. МАМОНТОВ, Л.Б. ПАЩЕНКО, Б.В. ТРИФОНОВ¹

Ключевые слова: инновационная терапия, стоматология

Стоматологическая патология имеет высокую распространенность среди детей. В Российской Федерации патология временных зубов установлена у 91% детского населения, а постоянных – у 48% [1,3,4]. Применяемые для лечения стоматологических заболеваний у детей методы и средства нуждаются в совершенствовании. Терапевтические мероприятия у детей не дифференцированы в зависимости от степени риска, обусловленной наличием факторов риска [2].

Цель исследования – разработка и анализ эффективности инновационной терапии стоматологической патологии у детей.

Материал и методы. Исследования проведены в группе высокого риска и неблагоприятного прогноза (основная группа – 311 детей) и в контрольной (215 детей). Для лечения в основной группе использовалась инновационная терапия, включающая имудон, тифенклорид, стеклоиономерные цементы и иглорефлексотерапию. В контроле – только традиционная терапия.

Результаты. В основной и контрольной группах высокого риска, как и в группе неблагоприятного прогноза, эффективность разработанных схем лечения проведена по комплексу показателей. В основной группе детей высокого риска достигнуто более

существенное снижение индекса гигиены Федорова – Володкиной через 1 месяц после использования схемы лечения А до 1,21±0,001 балла (в контроле – 2,58±0,002 балла). Исходные же значения этого индекса составляли соответственно 3,15±0,002 и 3,07±0,003 балла. Спустя год индекс гигиены в сравниваемых группах был равен 1,17±0,001 и 2,12±0,001 (P<0,001).

Та же закономерность характерна и для динамики индекса Грина – Вермиллиона. Через 1 месяц после лечения по схеме А индекс Грина – Вермиллиона составил 0,91±0,001 против 1,47±0,002 в контроле (P<0,001) при исходных величинах 2,00±0,01 и 2,05±0,02. Гигиена полости рта улучшилась через 1 год в основной группе (0,35±0,001), чем в контрольной (1,03±0,003) (P<0,001). Оба индекса оценки гигиены полости рта свидетельствуют о преимуществах терапевтической схемы А.

При электроодонтодиагностическом исследовании выявлено, что сила тока у детей основной группы высокого риска до лечения составляла 18,47±1,2 мА, а в контроле – 17,54±2,1 мА. После терапии через 1 месяц значения силы тока изменились до 5,84±0,08 мА и 12,89±0,09 мА (P<0,001). К концу периода наблюдения результаты электроодонтодиагностики практически не изменились в основной группе и несколько улучшились в контроле (9,43±0,07 мА). Содержание секреторного иммуноглобулина (sIgA) до лечения в обеих сравниваемых группах было пониженным- 0,352±0,001 г/л и 0,338±0,001 г/л. Однако при использовании схемы лечения А уровень sIgA через 1 месяц повысился более, чем в 2 раза (0,743±0,01 г/л), тогда как в контроле составил 0,415±0,02 г/л (P<0,001). По завершении наблюдения в основной группе отмечена положительная динамика sIgA.

Показатели общего иммунитета под влиянием терапии по схеме А значительно улучшились (табл.1).

Таблица 1

Динамика показателей иммунитета

Показатель	Основная группа			Контроль		
	до лечения	через 1 месяц	через 1 год	до лечения	через 1 месяц	через 1 год
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,37±0,12	5,22±0,11	5,13±0,08	6,29±0,13	6,30±0,05	6,25±0,08
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,84±0,05	5,43±0,04	5,40±0,03	4,95±0,06	5,01±0,07	4,86±0,04
Ig A, г/л	2,07±0,01	2,29±0,01	2,62±0,02	2,12±0,01	2,08±0,04	2,10±0,05
Ig G, г/л	7,50±0,02	8,21±0,02	8,63±0,01	7,62±0,03	7,60±0,02	7,58±0,02
Ig M, г/л	1,09±0,02	1,28±0,01	1,53±0,01	1,12±0,01	1,20±0,02	1,22±0,02
Активные фагоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,7±0,001	5,1±0,02	4,8±0,002	3,8±0,003	3,90±0,02	3,7±0,001

Количество лейкоцитов в основной группе высокого риска в периоды наблюдения после лечения достоверно снизилось. Напротив, уровень лимфоцитов репрезентативно возрос и в большей степени через 1 месяц после проведенной терапии. При традиционном лечении данные показатели практически не изменились. Позитивная направленность характерна и для содержания всех иммуноглобулинов. Наиболее существенное повышение установлено для количества Ig M. Различия во всех случаях с контролем достоверны. Уровень активных фагоцитов больше увеличился у детей, получавших лечение по схеме А.

Среди детей основной группы содержание фтора в эмали кариозных зубов составило 0,065±0,002% до лечения и (0,058±0,003% в контроле). Через 1 месяц и 1 год содержание фтора в основной группе повысилось до 0,21±0,001% и 0,19±0,002% (P<0,001). В контроле достоверных изменений не зафиксировано. Соотношение кальция, фосфора до лечения в основной и контрольной группах составляет 18,72%, 11,22% и 19,04%, 10,71%, а через 1 месяц после дифференцированной схемы лечения увеличилось до 26,34%, 18,37% (P<0,05) и в контроле до 20,11%, 11,34%. Через 1 год показатели существенно не изменились в обеих группах. Эффективность схемы А подтверждается и исследованием чувствительности кариозных зубов к действию раздражителей, критериями Международной федерации стоматологов и качества жизни. Чувствительность молочных кариозных зубов к температурному раздражителю через 1 месяц исчезла в основной группе у 82,35±2,15% против 14,75±2,43% в контроле (P<0,001). После 1 года структура оказалась следующей 84,61±2,03% и 18,23±2,65% (P<0,001). Оставшаяся часть детей указала на снижение чувствительности.

¹ Курский государственный технический университет

По отношению к тактильному раздражителю пациенты распределились со значительным превалированием в основной группе лиц, указавших на отсутствие чувствительности (61,15±2,75%) через 1 месяц (в контроле- 35,47±3,29%) ($P<0,001$). Удельный вес детей с отсутствием чувствительности к тактильному раздражителю через 1 год увеличился до 73,27±2,50% против 41,21±3,38% ($P<0,001$). В остальных случаях наблюдалось снижение чувствительности. При действии воздушным потоком через 1 месяц выявлено 67,94±2,63% в основной группе и 22,75±2,37% в контроле со снижением чувствительности, а через 1 год достоверно большая часть детей основной группы отметили отсутствие чувствительности к данному раздражителю (78,93±2,80% и 31,27±3,18%).

Прирост кариеса через 1 год после лечения по схеме А составил 0,48±0,11, тогда как в контроле – 1,79±0,12 ($P<0,001$).

Сохранность герметиков через 1 месяц зарегистрирована у всех пациентов. Однако спустя один год сохранность стеклонономерных цементов установлена у 94,20±1,32% детей основной группы и у 64,85±3,28% в контроле ($P<0,001$). Вторичный кариес временных зубов у детей, получавших лечение по схеме А, через 1 месяц и 1 год выявлен в 5,21±1,26% и 7,34±1,47% против 18,37±2,66% и 32,14±3,21% в контроле ($P<0,001$).

Полное соответствие реставрации анатомии восстановленного зуба через 1 месяц в основной группе обнаружено у 95,49±1,17% и 91,78±1,89% в контроле ($P>0,05$). После одного года наблюдения результаты не изменились. Краевая адаптация признана отличной через 1 месяц у всех детей основной и 81,09±2,69% контрольной групп. По окончании наблюдения отличное качество установлено у 90,58±1,65% и 23,94±2,93%, удовлетворительное – у 9,42±1,65% и 76,06±2,93%. Отличная цветоадаптация через 1 месяц после лечения выявлена у 100,0% в основной группе и 85,71±2,40% детей контроля. Через 1 год в основной группе результаты остались практически прежними (у 96,44±1,05% отличная цветоадаптация), но в контроле ухудшились и отличная цветоадаптация отмечена у 65,82±3,26%, а удовлетворительная – у 34,18±3,26% ($P<0,001$). По наличию краевой пигментации значимых различий не установлено. Количественные параметры визиографии после месяца лечения отличаются в сравниваемых группах. Глубина проникновения герметика в основной группе равна 0,18±0,001 мм и 0,13±0,001 мм в контроле. Через 1 год она соответственно составила 0,30±0,002 мм и 0,14±0,001 мм ($P<0,001$). Другой показатель визиографии – площадь лечебного воздействия – изменялся достоверно так: Через 1 месяц она равна 0,15±0,003 см² и 0,17±0,002 см², через 1 год – 0,33±0,001 см² и 0,23±0,002 см².

Показатели качества жизни характеризуются через 1 день после лечения по интенсивности зубной боли 3,91±0,02 балла в основной группе и 4,65±0,01 балла в контрольной ($P<0,001$). Общая активность детей достоверно выше в основной группе (7,45±0,02 балла против 4,13±0,03 балла в контроле). Аналогично проведена оценка эффективности схемы лечения Б у детей с неблагоприятным прогнозом. Гигиена полости рта в основной и контрольной группах неблагоприятного прогноза по индексу Федорова- Володкиной в исходный период не отличалась (1,95±0,003 и 1,99±0,002). После проведенного лечения через 1 месяц при использовании схемы Б индекс гигиены улучшился (1,13±0,002), а в контроле составил 1,72±0,003 ($P<0,001$). К концу наблюдения его значения равнялись 1,05±0,001 и 1,63±0,002.

Индекс Грина – Вермиллиона был несколько выше в контроле (1,25±0,003), чем в основной группе (1,17±0,002). Показатель гигиены полости рта значительно улучшился после лечебных мероприятий по схеме Б (0,57±0,002 против 0,75±0,003) ($P<0,001$). Через 1 год величина индекса понизилась в обеих группах до 0,37±0,001 и 0,31±0,002. Анализ электровозбудимости пораженных зубов показал, что сила тока в основной группе до лечения равна 12,31±0,8 мА, а в контроле – 13,12±0,7 мА. При оценке через 1 месяц показатели составили соответственно 8,14±0,02 мА и 7,85±0,1 мА. Через 1 год электровозбудимость была практически одинаковой. Исходный уровень секреторного иммуноглобулина варьировался от 0,384±0,003 г/л в основной группе неблагоприятного прогноза до 0,391±0,02 г/л в контроле. Состояние местного иммунитета через 1 месяц улучшилось незначительно (0,395±0,001 г/л и 0,394±0,03 г/л). Спустя 1 год результаты не изменились. Состояние общего иммунитета детей после проведенного лечения характеризуется изменением некоторых показателей (табл.2). В обеих группах отмечено достовер-

ное снижение количества лейкоцитов в крови. Уровень лимфоцитов достоверно повысился к концу периода в основной группе. Среди данного контингента произошло также повышение Ig М через 1 год после лечения ($P<0,01$). В контроле через 1 год наблюдалось уменьшение уровня иммуноглобулинов А и числа активных фагоцитов ($P<0,001$).

Таблица 2

Показатели иммунитета в основной группе и контроле неблагоприятного прогноза

Показатель	Основная группа			Контроль		
	до лечения	через 1 месяц	через 1 год	до лечения	через 1 месяц	через 1 год
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,14±0,08	5,75±0,09	5,24±0,07	6,18±0,11	5,94±0,07	5,31±0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,01±0,03	4,97±0,01	5,21±0,02	4,96±0,04	4,84±0,05	5,05±0,07
Ig А, г/л	2,12±0,02	2,08±0,03	2,15±0,04	2,21±0,02	2,18±0,04	2,09±0,03
Ig G, г/л	7,43±0,03	7,40±0,02	7,49±0,03	7,22±0,02	7,31±0,03	7,24±0,02
Ig М, г/л	1,02±0,02	0,98±0,04	1,13±0,03	1,08±0,01	1,11±0,02	1,05±0,02
Активные фагоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,43±0,03	3,54±0,001	3,49±0,02	3,51±0,002	3,44±0,03	3,39±0,02

У детей, получавших лечение по схеме Б, через 1 месяц увеличилось содержание фтора с 0,078±0,003% до 0,37±0,002% ($P<0,001$). В контроле в указанные периоды содержание фтора составляло 0,061±0,002% и 0,073±0,02%. Количество фтора спустя 1 год в основной группе оставалось на прежнем уровне (0,34±0,001%), а в контроле несколько уменьшилось до 0,59±0,003. Достоверных изменений кальция и фосфора в обеих группах установить не удалось во все периоды наблюдения. Уровень кальция изменялся от 17,45% до 18,11%, а фосфора от 9,86% до 11,02%. Отсутствие чувствительности к температурному раздражителю после лечения через 1 месяц наблюдалось у 22,59±2,37% в основной группе и у 52,38±3,41% детей в контроле ($P<0,001$). Снижение чувствительности соответственно выявлено в 77,41±2,37% и 47,62±3,41% случаев. Через 1 год чувствительность пораженных зубов на действие данного раздражителя отсутствовала у 68,18±2,64% и у 94,23±1,59% лиц ($P<0,001$).

Подобные результаты получены и для тактильного раздражителя. В основной группе отсутствие чувствительности установлено у 23,63±2,41% детей через 1 месяц и у 51,92±3,11% в контроле ($P<0,001$). Через 1 год соотношение градаций осталось таким же, как и для холодного раздражителя. Что касается воздушного раздражителя, то влияние его отсутствовало у 43,27±2,81% детей основной и 24,32±2,92% контрольной групп ($P<0,001$). В конце наблюдения чувствительность зубов к воздушному раздражителю отсутствовала у 72,73±2,53% и у 92,11±1,84% ($P<0,001$). Значимые различия характерны в группах для прироста кариеса, составившего в основной группе через 1 год после лечения 0,71±0,08 и 1,48±0,04 в контроле.

В отношении сохранности стеклонономерных цементов через 1 месяц различий не установлено, пломбы сохранились у всех пациентов. Но через 1 год в контрольной группе ниже удельный вес детей с сохранностью герметиков (58,23±3,36% против 81,35±2,21% в основной группе, $P<0,001$). Случаи вторичного кариеса зарегистрированы через 1 месяц после лечения в 9,85±1,68% и 12,21±2,23% ($P>0,05$), но через 1 год в контроле их удельный вес достоверно возрос до 26,47±3,00% против 14,21±1,98% ($P<0,001$). По критериям Международной федерации стоматологов, результаты лечения не отличались в обеих группах. При использовании терапевтической схемы Б в контроле выявлено полное соответствие реставрации анатомии восстановленного зуба в сроки у 100% пациентов. Краевая адаптация также у всех детей через 1 месяц и 1 год являлась отличной в сравниваемых группах. По критерию цветоадаптации различий нет, и в ранний и отдаленный периоды она оценена специалистами как «отличная». Глубина проникновения герметика через 1 месяц после лечения в основной группе составляет 0,22±0,002 мм против 0,17±0,003 мм в контроле ($P<0,001$). Спустя год различие по этому показателю также сохранялось (0,34±0,001 мм и 0,30±0,002 мм). Площадь лечебного воздействия через 1 месяц соответственно равна 0,16±0,02 см² и 0,14±0,03 см² ($P>0,05$). В отдаленном периоде показатель в сравниваемых группах не отличается – 0,27±0,01 см² и 0,28±0,02 см². Качество жизни детей с патологией временных зубов по параметру зубной боли после 1

дня лечения не одинаково (2,07±0,04 балла и 2,92±0,05 балла) (P<0,001). Различие свойственно и общей активности детей. В основной группе неблагоприятного прогноза этот показатель равен 5,11±0,04 балла против 3,73±0,02 в контроле (P<0,001).

Разработанные схемы терапии болезней временных зубов, учитывающие степень индивидуального риска развития патологии, являются более эффективными по большинству критериев, чем традиционные. При этом наиболее эффективна схема А, включающая имудон, тифенклорид, иглорефлексотерапию и стеклоиономерные цементы. Предложена и апробирована технология оценки результатов исследования по системе объективных и субъективных критериев. Комплексный подход к оценке терапии позволил синтезировать модель управления анализом результатов лечения на основе сетей Петри (рис.).

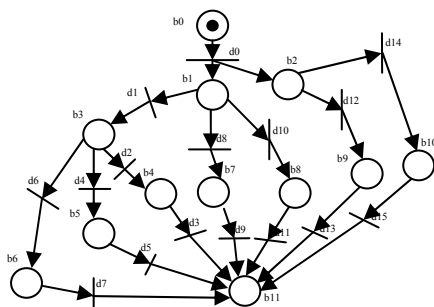


Рис. Сети Петри. Функциональное назначение позиций в рассматриваемой модели следующее: b_0 – начало процесса анализа эффективности терапии болезней временных зубов, b_1 – специальные лабораторные и инструментальные исследования, b_2 – клинические исследования, b_3 – иммунологический анализ, b_4 – оценка локального иммунитета, b_5 – анализ общего иммунитета, b_6 – определение микроэлементов (Ca, P), b_7 – исследование электровозбудимости, b_8 – анализ чувствительности зубов к раздражителям, b_9 – определение критериев Международной федерации стоматологов, b_{10} – оценка качества жизни в связи с зубной болью, b_{11} – анализ признаков и оценка эффективности лечения.

Классификационные признаки и методы исследования для определения и анализа результативности схем терапии временных зубов, являются узлами данной сети. Моделирование оценки эффективности разработанных схем лечения болезней временных зубов позволяет вести текущий анализ на основе предложенных методов и критериев, формировать и изменять систему результативных параметров проводимой терапии.

Заключение. Предложенный и апробированный подход лечения стоматологической патологии с учетом степени и факторов риска является эффективным. Его использование возможно и при других стоматологических заболеваниях у детей.

Литература

1. Алтатова Л.М. и др. // Новое в стоматологии. – 2001. – №5. (95). – С.69–70.
2. Гонтарев С.Н. Диверсификация управления заболеваемостью временных зубов на основе геоинформационного, ситуационного анализа, прогнозирования и лечебных инноваций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тула, 2008. – 42 с.
3. Сомова К.Т. // Педиатрия. – 2002. – №1. – С.103–104.
4. Чурунова И.Н. и др. // Тр. VII Всерос. съезда стоматол. Мат-лы VII Всерос. научно-практ. Конф. – М., 2001. – С.361–362.

УДК 616.31-082 (470.45)

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ОРГАНИЗОВАННЫМ ГРУППАМ НАСЕЛЕНИЯ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Т.С. ЧИЖИКОВА, Д.С. ДМИТРИЕНКО, Е.А. ОГОНЯН,
Н.М. КОРНЕЕВА, М.Р. ЗИНУРОВА

Ключевые слова: стоматологическая помощь, город

Высокая распространенность кариеса зубов, заболеваний тканей пародонта, некариозных поражений зубов отмечена в работах отечественных специалистов. Распространенность кариеса молочных зубов у 6-летних детей составляет 73%, постоянных

– 22%, интенсивность поражения зубов – 5,06 (молочных зубов – 4,76, постоянных – 0,30). С возрастом у детей увеличивается поражаемость кариесом постоянных зубов: распространенность – до 78% у 12-летних и 88% у 15-летних, интенсивность – до 2,91 и 4,37 соответственно. Распространенность заболеваний пародонта у 12-летних детей составляет 48,2%, у 15-летних – 56,8%. Более чем у трети детей и подростков выявляются некариозные поражения зубов (43,5% у 12-летних, 41,7% у 15-летних). Распространенность аномалий и деформаций челюстно-лицевой области у детей школьного возраста составляет 71,6%. Главным направлением работы детских стоматологов является оказание помощи детям в виде плановой профилактической санации полости рта, которая направлена на раннее выявление стоматологических заболеваний, их эффективное лечение [1, 2]. Лечение начальных форм кариеса у детей позволяет сохранить зубы взрослым и предупреждает инфекцию в полости рта, часто влияющей на все органы и системы организма. Лечение начальных форм кариеса требует минимальных затрат времени и расхода медикаментов.

Плановая работа по улучшению деятельности по предупреждению заболеваемости детей и дальнейшему совершенствованию массовой профилактики стоматологических заболеваний в организованных детских коллективах регламентирована Приказом Министерства Здравоохранения № 639/271 от 11.08.1988; № 289 от 14.04. 2006 г. и другими нормативными документами [5]. Профилактическая санация полости рта – важное звено в системе государственных мероприятий по охране здоровья детей и снижению общей заболеваемости. От того, как организована санация полости рта у детей будет в будущем зависеть состояние полости рта у взрослых [3–4]. В других организованных группах населения лечебно-профилактическая стоматологическая помощь, как правило, оказывается, по обращаемости. Особую группу населения составляют студенты вузов, где обучаются люди, относящиеся к детскому населению (до 18-летнего возраста) и к взрослым. Стоматологическая помощь оказывается в специализированных стоматологических поликлиниках по обращаемости, где невозможно осуществить диспансеризацию данной группы населения.

Цель работы – определение медико-демографических показателей стоматологического здоровья детей г. Волгограда.

Результаты показали, что по распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний в г. Волгограде отмечается схожая картина с общероссийскими показателями. Количество детей составляет 158804 чел. Из них организованных детей 111020 чел. Детей школьного возраста 77759 чел. Дошкольников – 33261 человек. Прочие относятся к неорганизованному населению, из них 28740 детей дошкольного возраста.

Для лечения детей в г. Волгограде работает 108 детских стоматологов, из них 13 врачей-ортодонт. Причем детских врачей-стоматологов, которые работают в школах – 65 человек и в поликлиниках – 30 человек. Из 159 школ в 110 имеются стационарные стоматологические кабинеты. В г. Волгограде имеется 231 детское дошкольное учреждение, и ни в одном из них нет стоматологических кабинетов, которые к тому же не предусмотрены нормативными документами. Распространенность кариеса зубов у дошкольников составляет ~82% и мало чем отличается по районам, при этом интенсивность поражения ~3,0. Распространенность кариеса зубов у дошкольников, по данным годовых отчетов, по городу равняется 65%, при интенсивности – 2,8. Распространенность аномалий и деформаций челюстно-лицевой области у школьников составляет по городу ~70%. Среди школьников первых классов 92,2% детей имеют кариес молочных зубов, 50,3% – кариес постоянных. У одного ребенка обнаруживают ~5 кариозных зубов. Распространенность кариеса постоянных зубов у 12-летних детей достигает 78,7%, у 15-летних – 89,3%; у 17-летних – 92%. Распространенность аномалий и деформаций челюстно-лицевой области составляет 71,6%. У детей при плановой профилактической санации в школьных стоматологических кабинетах, КПУ=5 (К – кариес, П – пломба, У – удаленные зубы), причем удаленных постоянных зубов 50 на 1000 обследованных; а потребность в санации составляет 61,0%.

Соотношение числа постоянных зубов, леченных по поводу кариеса, составляет от 16:1 до 49:1, то есть в среднем из 40 зубов. После лечения в школе в одном зубе отмечалось осложнение кариозного процесса. Распространенность аномалий составляет 59%, причем детей 4 диспансерной группы (с резко выраженными аномалиями) ≤6%. Медицинское значение развития школьной

* Волгоградский ГМУ, Кафедра стоматологии детского возраста

стоматологии заключается в обеспечении своевременной лечебно-профилактической помощи. Предупреждение и лечение стоматологических заболеваний у школьников способствует улучшению стоматологического здоровья взрослых, снижению потребности в квалифицированной стоматологической помощи.

Экономическая эффективность работы школьных стоматологических кабинетов (ЭЭ):

$$ЭЭ = \frac{\text{Стоимость процедуры} \times \text{число детей}}{\text{Средний КПУ предупрежденного кариеса} \times \text{число детей} \times \text{время}}$$

Экономическая выгода (ЭВ) рассчитывается нахождением разницы между затраченными средствами на программу профилактики и ожидаемой стоимостью лечения (СЛ): ЭВ = ЭЭ – СЛ

Профилактика стоматологических заболеваний и лечение неосложненного кариеса, которые проводятся в школьных стоматологических кабинетах, дешевле, чем лечение осложнений, удаление и протезирование дефектов зубов и зубных рядов, ортодонтическое лечение и имплантология. Стоимость лечения одного зуба по поводу кариеса в 5-7 раз меньше, чем стоимость лечения осложнения (пульпита или периодонтита). Для выполнения программы профилактики дополнительного персонала не требуется. Стоматологическое лечение проводится с минимальными потерями учебного и свободного времени ребенка. Родители не тратят ни денег, ни своего рабочего времени на организацию стоматологического лечения ребенка. Попытки заменить школьную стоматологическую службу осмотрами и направлениями детей на лечение в стоматологические поликлиники не дает результата, так как, по данным специалистов, лишь 30–40% школьников выполняют рекомендации и посещают стоматологические поликлиники, да и то, как правило, по острой боли.

Литература

1. Галиуллин А.Н. Распространенные стоматологические заболевания детского населения и основные пути совершенствования управления их профилактикой: Автореф. дис... д-ра мед. наук – М., 1991 – 46 с
2. Морозова Н.В., Васманова Е.В. // Детская стоматология. – 1998. – Ч. I, №1. – С. 11–15. // 1999. – Ч. II, №2. – С. 4–8.
3. Хамадеева А.М. Оценка готовности населения и системы здравоохранения к реализации программ профилактики в области стоматологии: Автореф. дис... д-ра м.н. – Самара, 2000. – 38 с.
4. Улитовский С.Б. // Новое в стоматол. – 2002. – №2. – С. 32.
5. Приказы Министерства Здравоохранения № 639/271 от 11.08.1988; и № 289 от 14.04. 2006 г.

УДК: 612.819.5

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВЫХ СТОМАТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПРИ ПОВТОРНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ЗУБОВ

В.Н. КАЛАШНИКОВ, С.Ю. МАКСЮКОВ, М.К. ЛУКЬЯНЧИКОВ*

Ключевые слова: болевой стоматоневрологический синдром

Причиной одонтогенной невралгии тройничного нерва с упорным течением, являются некачественно изготовленные зубные протезы, травмирующие слизистую оболочку рта или нарушающие высоту прикуса [1]. При таких обстоятельствах течение одонтогенных поражений тройничного нерва отличается выраженностью болевого и вегетативного компонента, что требует повторного ортопедического вмешательства. Особенностью одонтогенных невралгий является то, что они могут длительно продолжаться и после ликвидации дефекта протезирования, что затрудняет оценку эффективности повторного протезирования [2]. Поэтому важно при исправлении дефектов первичного протезирования в сжатые сроки купировать болевой приступ.

Цель исследования – разработка эффективных способов лечения одонтогенной невралгии тройничного нерва при устранении дефектов первичного протезирования.

Материал и методы. В основу работы положены результаты лечения стоматоневрологических синдромов как следствие дефектов первичного протезирования у 49 человек. Мужчин было 16 человек (32,6%), женщин – 33 (67,3%). Возраст больных составил 44,7±5,8 лет. У обследованных имели место 38 несъемных одиночных и групповых искусственных коронок и 11 мостовидных конструкций. Все изученные зубные протезы имели

декоративную керамическую облицовку и каркасы из диоксида циркония или золото-платинового сплава, кобальто-хромового сплава. Одонтогенные невралгии проявлялись болями в зонах иннервации II и III ветвей тройничного нерва в зависимости от локализации протеза. Одонтогенная невралгия тройничного нерва у пациентов имела локализацию: левостороннюю – 32 (65,3%), правостороннюю – 16 (32,6%), двухстороннюю – 1 (2%).

Все пациенты в зависимости от организации лечения были разделены на две группы – основную и контрольную. В основную группу объединили 25 человек, которым осуществляли фармакопунктуру ультракаином, дипроспаном и α-липовой кислотой в зоны иннервации II и III ветвей тройничного нерва. 24 пациента составили контрольную группу, которым лечение проводили по стандартной схеме – комбинация анальгетиков и антигистаминных средств, антидепрессанты. Фармакопунктуру лекарственных веществ в области проекции II либо III ветвей тройничного нерва в зависимости от локализации боли осуществляли индукцию биопотенциалов с помощью аппарата по величине электропроводности каждой точки. Выбирали точки, показатели электропроводности которых отличались по своим значениям, а также по асимметрии этих величин справа и слева.

Для проведения фармакопунктуры использовали карпульный шприц (Aspiration Syringe Type C-1,8 с производства США, фирмы Super-Dent®) и одноразовые инъекционные иглы. Перед процедурой из карпулы с раствором ультракаина D-S производили отбор 1 мл в шприц однократного применения. В эту же карпулу перемещали 1 мл дипроспана. Этой смесью производили процедуру фармакопунктуры. У больных за счет применения стерильных игл однократного применения 30 Г максимально снижались болевые ощущения в момент проведения процедуры. Использовались карпулы объемом 1,7 мл. Применение смеси дипроспана и ультракаина способствовало быстрому (за счет ультракаина) наступлению обезболивающего эффекта и пролонгированию его действия за счет дипроспана. Дипроспан – глюкокортикостероидный препарат для внутримышечных, внутри- и околосуставных, внутрисиновиальных и внутрисуставных инъекций. 1 мл раствора для инъекций содержит бетаметазона 2 мг (в форме динатрия фосфата) и бетаметазона 5 мг, обладает противовоспалительным, противоотечным, обезболивающим и противоаллергическим действием [3]. Фармакопунктуру делали в 2-3 болевые точки по 0,5 мл в каждую (в сумме 1,5 мл). Далее в те же точки ежедневно 6-кратно вводили с ультракаином α-липовую кислоту, механизм действия которой заключается в подавлении оксидативного стресса. Механизм действия α-липовой (тиоктовой) кислоты основан на способности «улавливать» свободные радикалы, восстанавливать синтез АТФ, уменьшая дефицит энергии в тканях. Тиоктовая кислота улучшает усвоение глюкозы и восстановление энергетического баланса в нерве, благотворно влияя на обмен миелина, способствуя регенерации миелиновой оболочки нерва [4]. Курс фармакопунктуры включал 7 сеансов.

При оценке интенсивности и особенностей болевого синдрома применяли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) и шкалу боли по Р.Мелзау (1981). По ВАШ пациенту предлагали оценить интенсивность боли, отметив точку на 10-сантиметровой шкале, левый край которой соответствует определению «Боли нет», а правый – «Боль нестерпима». Результатом теста считали расстояние от левого края шкалы до поставленной пациентом точки, выраженное в сантиметрах или миллиметрах (либо в баллах – от 0 до 10). Опросник Р.Мелзака содержал 78 наиболее употребляемых слов, описывающих боль, которые были распределены по двадцати классам, по нарастанию смыслового значения. Первый класс (1–13) помогал дать характеристику на сенсорном оценочном уровне, второй класс (14–18) – на эмоциональном аффективном уровне, третий класс (19–20-й) – определить ее силу. Для измерения порога боли в области лица и головы использована тензоалгометрия, когда значение порога боли выражали в единицах силы давления (кг), отнесенной к единице площади (см²). В работе исследованные величины были представлены в виде выборочно-среднего значения и стандартной ошибки средней величины. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости <0,05. Все статистические процедуры проводили по программе «Statistica 6.0» (StatSoft).

Результаты. У больных суммарный балл по шкале Р.Мелзака составлял в основной группе – 22,2±1,4, а в контрольной группе – 23,1±1,8 баллов. Болевые ощущения (сильные и

* Ростовский ГМУ Ростов-на-Дону, 344718, пер. Нахичеванский, 29

очень сильные) у пациентов длились минуты, частото (10-15 раз в сутки. Из сенсорных характеристик боли больные выбирали такие определения, как «пронзающая», «похожая на удар током», «резкая», «стреляющая». Больные основной группы после первой процедуры отмечали хороший обезболивающий эффект, исчезновение или уменьшение спонтанных болей в покое сразу после процедуры и их уменьшение или исчезновение на следующий день. В контроле значительное уменьшение болевого синдрома происходило на 5-7-е сутки лечения.

Таблица 1

Характеристики болевого синдрома у больных с одонтогенной невралгией тройничного нерва

Показатели	Исходно	3 сутки	7 сутки
Основная группа			
Самооценка боли по ВАШ, баллы	5,6±0,5	1,2±0,2**	0,2±0,01**
Количество слов по оценочной шкале	10,5±0,9	2,1±0,4**	0,4±0,2**
Количество слов по аффективной шкале	8,3±1,1	1,1±0,3**	0,5±0,1**
Количество слов по шкале силы боли	3,4±0,3	0,6±0,02**	0,1±0,04**
Общее число слов по шкале Р.Мелзак	22,2±1,4	3,8±0,9**	1,0±0,1**
Контрольная группа			
Самооценка боли по ВАШ, баллы	5,9±0,3	2,9±0,3*	1,8±0,05*
Количество слов по оценочной шкале	11,4±0,6	5,5±0,6*	2,3±0,4*
Количество слов по аффективной шкале	8,1±0,8	3,3±0,2*	1,9±0,3*
Количество слов по шкале силы боли	3,6±0,2	1,4±0,04*	1,1±0,07*
Общее число слов по шкале Р.Мелзак	23,1±1,8	10,2±0,7*	5,3±1,0*

Примечание: здесь и далее: * – достоверные отличия показателей по сравнению с исходными величинами при $p < 0,05$; ** – достоверные отличия между показателями в основной и контрольной группе при $p < 0,05$.

На фоне лечения на 3 сутки у больных основной группы самооценка боли по ВАШ снизилась на 78,6% ($p < 0,05$), а к окончанию курса лечения – на 96,4% ($p < 0,05$) (табл.1). У больных контрольной группы самооценка боли снижалась меньше: на 3 сутки лечения – на 50,8% ($p < 0,05$), на 7 сутки – на 69,5% ($p < 0,05$). Суммарно индекс боли по шкале Р.Мелзак в течение первой недели лечения уменьшился с $22,2 \pm 1,4$ до $1,0 \pm 0,1$ баллов в основной группе и с $23,1 \pm 1,8$ баллов до $5,3 \pm 1,0$ – в контроле. В основной группе ранговый индекс оценочной шкалы снизился в течение 7 сеансов на 96,2%, аффективной шкалы – на 93,9%, а по шкале интенсивности боли – на 97%. В контроле ранговый индекс через 7 дней лечения снизился, соответственно, по оценочной, аффективной и силовой шкале на 79,8%, 76,5% и 69,4%. У пациентов основной группы через 3 дня лечения частота пароксизмов за сутки уменьшилась с $14,2 \pm 2,1$ до $2,6 \pm 1,2$, а в контроле – с $13,9 \pm 2,4$ до $6,9 \pm 1,5$. Длительность одного пароксизма у больных основной группы через 3 дня лечения уменьшилась с $3,4 \pm 0,9$ мин. до $1,1 \pm 0,2$ мин., а в контроле с $3,9 \pm 0,6$ до $2,2 \pm 0,3$ мин.

У больных основной группы редукция болевого синдрома более выражена и происходила более сжато с большей интенсивностью по сравнению с контролем, а наибольшие изменения затронули шкалы оценки боли, что говорит о спаде напряжения в психоэмоциональном состоянии пациентов и о высокой субъективной оценке эффективности лечения (табл.2).

Таблица 2

Характеристики болевой чувствительности в челюстно-лицевой области у больных с одонтогенной невралгией тройничного нерва

Порог болевой чувствительности	Исходно	3 сутки	7 сутки
Основная группа			
В области края нижней губы, на стороне поражения, кг/см ²	0,8±0,06	1,6±0,08**	1,9±0,07**
В проекции крахмальных швов височной кости, кг/см ²	1,2±0,04	1,8±0,05**	2,5±0,08**
Контрольная группа			
В области края нижней губы, на стороне поражения, кг/см ²	0,9±0,05	1,2±0,05*	1,4±0,04*
В проекции крахмальных швов височной кости, кг/см ²	1,3±0,07	1,5±0,04*	1,6±0,06*

При лечении порог болевой чувствительности в области края нижней губы и в проекции крахмальных швов височной кости прирастал в двух группах, что говорило об уменьшении возбудимости болевых рецепторов, снижении числа и интенсивности влияния ноцицептивных факторов. Но в основной группе прирост порога болевой чувствительности выражен сильнее. На 3 сутки лечения у лиц основной группы порог болевой чувствительности в области края нижней губы вырос в 2 раза ($p < 0,05$), на 7 сутки – в 2,4 раза, а в контроле – на 33,3% и 55,5%, соответственно. Динамика порога в проекции крахмальных швов височной кости в обеих группах имела те же тенденции изменения.

Результаты фармакопунктуры, то есть введения лекарственных средств в область акупунктурных точек либо в проекционные зоны патологии, превышающую простую сумму рефлекторного и медикаментозного эффектов [5]. Частая встречаемость терапевтической псевдорезистентности при лечении одонтогенной невралгии тройничного нерва обуславливает интерес к фармакопунктуре как способу, позволяющему снизить устойчивость прозопагии к лекарственному купированию. В основной группе болевой синдром был купирован у 100% больных в течение первых 2 дней от начала сеансов фармакопунктуры. В контроле редукция болевого синдрома была достигнута на 5-7 сутки лечения. После купирования болевого синдрома больными обеих групп производили устранение дефектов первичного протезирования. После повторного протезирования в основной группе рецидив одонтогенной невралгии был выявлен только у 1 больной, а в контроле – у 7. Анализ данных табл.3 показал, что величина относительного риска рецидива стоматоневрологического осложнения была < 1 и можно говорить о снижении вероятности развития неврогенных прозопагий при использовании фармакопунктуры ультракаином, дипроспаном и α -липоевой кислотой.

Относительный риск развития рецидива одонтогенной невралгии – 0,14, снижение этого риска – %86,3, отношение шансов развития рецидива – 0,1. Риск рецидива одонтогенной невралгии при повторном протезировании был выше на 86,3% в контроле при стандартном лечении в отличие от фармакопунктуры.

Выводы. Фармакопунктура ультракаином, дипроспаном и α -кислотой в проекционных зонах тройничного нерва у больных при одонтогенной невралгии из-за дефектов первичного протезирования является эффективным методом лечения, позволяющим быстро купировать болевой синдром и снизить риск рецидива неврогенной прозопагии при повторном протезировании зубов.

Литература

1. Грачев Ю., Шмырев В. // Леч. врач. – 2008. – №8. – С.34–39.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2001.
3. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. – М., 2000.
4. Аметов А.С. // Трудный пациент. – 2006. – №4. – С.2–4.
5. Агацаров Л.Г. Фармакопунктура. – М., 2002.

УДК: 616. 98: 578-097-053.31-056.5

СОТНОШЕНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ДНК-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

А.К. МАКСУТОВА, Е.Н. САМСОНОВА, Т.В. БЕЛОУСОВА*

Рассмотрены особенности иммунологической диагностики и частота подтверждения клинического диагноза у новорожденных детей с врожденными инфекциями в сыворотке у детей с генерализованной внутриутробной ДНК-вирусной инфекцией.

Ключевые слова: герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекция

Внутриутробные инфекции и неонатальный сепсис являются наиболее актуальными и дискуссионными проблемами современной неонатологии. Множество вопросов в их диагностике и лечении возникают при использовании молекулярно-биологических и генных технологий, способствующих возросшей выявляемости внутриутробных инфекций (ВУИ), что позволило пересмотреть взгляд на внутриутробную патологию плода и считать ее преимущественно инфекционной [1,2]. Внутриутробным инфекциям принадлежит центральное место среди проблем перинатальной медицины. Частота их колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей [3,4]. В структуре ВУИ вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции являются наиболее опасными и трудно прогнозируемыми. Частота внутриутробного инфицирования составляет ~10% всех беременностей и сильно влияет на показатели репродуктивных потерь. Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусной инфекцией колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8% [5].

Частая причина смерти новорожденных – герпетические вирусные инфекции. Неонатальная инфекция, вызванная вирусом

* Новосибирский ГМУ, 630091 г. Новосибирск, Красный пр., 52

HSV, – тяжелая болезнь с высокой заболеваемостью и смертностью [6]. Прогноз неонатальной HSV-инфекции улучшился с появлением противовирусных препаратов типа видабина и ацикловира [7]. Но смертность от диссеминированной герпетической инфекции и тяжесть поражения ЦНС после инфекции остаются высокими [8]. Вирусная нагрузка в сыворотке и спинномозговой жидкости (СМЖ) (по обнаружению HSV ДНК методом ПЦР) не коррелирует с вирусной нагрузкой в пораженных тканях.

Представления о системном воспалительном ответе и цитокиновая концепция патогенеза сепсиса в клиническую практику введены R.C. Bone и W. Ertel [9]. R. Bone выделил три стадии развития системного воспалительного ответа. В I стадии в реакцию, прежде всего, вовлекаются клеточные факторы неспецифической резистентности – грануло- и моноцитарные фагоциты, которые с помощью цитокинов и гуморальных факторов репарации локализируют процесс на местном уровне. Во II стадии малые количества цитокинов высвобождаются из продуцирующих их клеток в системный кровоток и активируют регионарный адаптивный иммунитет и системные механизмы естественной резистентности организма. При этом уровень цитокинов с провоспалительной активностью тонко контролируется выработкой противовоспалительных цитокинов. При чрезмерном воздействии на организм повреждающего фактора, а также при неадекватной продукции цитокинов, обусловленной дефицитом и функциональной несостоятельностью клеток гранулоцитарно-моноцитарного ряда, при несостоятельности и истощении факторов и механизмов естественной резистентности нормальное формирование адаптивного иммунитета нарушается, воспалительный процесс последовательно генерализуется и закономерно переходит в III стадию. Происходит лавинообразное нарастание уровня провоспалительных цитокинов и их преобладание над противовоспалительными цитокинами, что клинически проявляется в форме сепсиса с множественными органными и системными дисфункциями или септическим шоком. Затем происходит истощение адаптационных механизмов, включая возможности иммунной системы, и развивается глубокий и продолжительный компенсаторный противовоспалительный ответ, сопровождающийся ранним и тяжелым иммунодефицитом [10].

Различные инфекционные возбудители являются своеобразным «первичным аффектом» болезни как комплексного патологического процесса, охватывающего организм. Патогенез инфекционного процесса достаточно сложен. Он включает ряд последовательных, «каскадно» протекающих этапов (реакций), вовлекающих в патологический процесс практически все органы и системы человека со специфической реакцией со стороны иммунной системы. В условиях инфицирования организма с последующим развитием эндо- и экзотоксикоза тканевые макрофаги и другие компоненты моноцитарно-макрофагальной системы (ММС), активированные микробными антигенами, начинают продуцировать ряд цитокинов. Этот триггерный механизм в большинстве случаев носит универсальный характер. Цитокины и другие биологически активные субстанции, формирующиеся в процессе антигенной стимуляции иммунной системы, являются медиаторами межклеточных реакций, участвующими в иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления и т. д.; они также обеспечивают взаимодействие иммунной системы с другими системами организма [11,12].

В зависимости от направленности действия все медиаторы можно отнести к двум основным группам – провоспалительные (инициирующие реакцию воспаления) и противовоспалительные (блокирующие воспалительные процессы). К провоспалительным агентам относят: фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, эластазу нейтрофилов, ИНФ-γ, протениназу, хемоаттрактантные белки моноцитов 1 и 2, фактор ингибции лейкемии или D-фактор, тромбосан, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), адгезивные растворимые молекулы, вазоактивные нейропептиды, фосфолипазу А2, тирозинкиназу, ИАП-1, свободные кислородные радикалы, простагландин, простагландини, CD 14 и многие другие. К противовоспалительным агентам относят: ИЛ-1 растворимый рецептор, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, тип II рецептора ИЛ-1, липополисахаридсвязывающие белки, ИЛ-2 растворимый рецептор, трансформирующий фактор роста-β, адреналин, ФНО-α растворимый рецептор, антагонист рецептора лейкотриена В4, растворимый CD 14, белки «теплого шока» и многие другие [11,12]. Без антигенной стимуляции

цитокиновая сеть функционирует на минимальном уровне, при этом клетки иммунной системы практически не выделяют цитокины и не реагируют на них. Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и др. воспалительных медиаторов, обеспечивая адекватную реакцию организма на воспаление. В начале воспалительной реакции (ответ на первичное поступление микробов и их токсинов) в крови начинают появляться про- и противовоспалительные цитокины. Без антигенной стимуляции цитокины этих групп уравнивают активность друг друга. Это определяет благоприятное течение воспалительного процесса и способствует ограничению очага воспаления [13].

Но ряд инфекционных процессов не «подчиняется» описанной закономерности. При них создаются условия для непрерывного (многократного) поступления в ткани организма (брюшную полость, системный кровоток, биологические среды) антигенных структур (микроорганизмов, их экзо- и эндотоксинов). Это приводит к превалированию провоспалительной антигенной стимуляции над активацией противовоспалительного звена иммунитета, что обязательно запускает патологический механизм системной воспалительной реакции. Накопление в системном кровотоке и биологических средах организма избыточной концентрации провоспалительных медиаторов ведет к существенным альтеративным изменениям органов и систем человека.

Провоспалительные цитокины являются необходимыми медиаторами эффективного противoinфекционного ответа, однако наряду с защитным эффектом могут оказывать повреждающее действие на организм, обуславливая развитие септического шока и полиорганной недостаточности. Противовоспалительные цитокины проявляют себя в качестве механизма негативного контроля за воспалительной реакцией, но при этом могут вызывать глубокое угнетение иммунитета и вести к иммуносупрессии, обуславливая высокую летальность, особенно среди недоношенных [14]. В основе многих неблагоприятных исходов при ДНК-вирусной инфекции вирусов простого герпеса 1,2 типа и 5 типа цитомегаловируса (ВПГ 1, 2 и ЦМВ) лежат иммунные механизмы. Показаны иммуносупрессивные свойства этих вирусов, способных индуцировать угнетение иммунных функций в результате снижения функциональной активности Т-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов, продукции антител, интерлейкинов, интерферонов, активности цитотоксических Т-эффекторов [15,16], а особенно новорожденных и недоношенных.

Цель исследования – изучение особенностей и иммунологической диагностики и частоты подтверждения клинического диагноза у детей с врожденными генерализованными инфекциями по методам ИФА и ПЦР и сравнение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с внутриутробной инфекцией вирусной этиологии в зависимости от массы тела.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 137 историй болезни новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) и отделение патологии новорожденных перинатального центра с диагнозом «Врожденная генерализованная инфекция TORCH, предположительно ДНК-вирусной этиологии». Проспективно под наблюдением находилось 120 детей с внутриутробной генерализованной инфекцией вирусной этиологии, из них 60 детей с нормальной массой тела (>2500 г) и 60 детей с низкой массой тела (<2500 г), в т.ч. с низкой массой тела (НМТ) – 44 больных, с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 12 больных, и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 4 больных с генерализованной внутриутробной ДНК-вирусной (в частности ВПГ и ЦМВ) инфекцией, распределенных в зависимости от массы тела. Обследование детей проводилось на базе отделения патологии новорожденных, инфекционного отделения недоношенных и отделения реанимации и интенсивной терапии детской муниципальной горбольницы №4 им. Гераскова г. Новосибирска в период с 2006-2008 гг. Наблюдение за инфицированными детьми велось в динамике, начиная с первых дней поступления в стационар, и включало выявление клинических признаков врожденной генерализованной вирусной инфекции, определения гематологических и биохимических показателей крови, гемостаза, исследование ликвора, проведение УЗИ паренхиматозных органов и мозга.

Отбор детей в группы шел на основании клинических проявлений внутриутробной генерализованной инфекции вирусной этиологии в периоде новорожденности, имеющих проявления синдрома системного воспалительного ответа, а также по сроку

Таблица 1

Показатели содержания ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-2 в сыворотке крови у детей с внутриутробной генерализованной ДНК-вирусной инфекцией

Показатель, пг/мл	Доношенные (n=60) M ± m	Недоношенные (n=60) M ± m	Уровень значимости p
ИФН-γ	181,63 ± 7,79	139,89 ± 4,63	p=0,000**
ИЛ-1β	109 ± 9,34	83,55 ± 4,54	p=0,014*
ФНО-α	29,89 ± 2,16	23,23 ± 1,54	p=0,013*
ИЛ-6	32,24 ± 2,78	25,88 ± 2,51	p=0,093
ИЛ-4	31,22 ± 2,95	31,23 ± 2,17	p=0,999
ИЛ-2	20,73 ± 1,29	20,47 ± 0,58	p=0,853

Примечание: * – статистически значимые различия (p<0,005)
** – статистически значимые различия (p<0,001)

В табл. 1 приведены результаты исследования содержания ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-2 в сыворотке крови больных детей с врожденной генерализованной вирусной инфекцией. У доношенных детей отмечались более высокие показатели содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α (p<0,005) по сравнению с аналогичными показателями у недоношенных детей, что говорит о более выраженном воспалительном ответе у доношенных детей с врожденной генерализованной вирусной инфекцией. При этом цитокины из факторов защиты организма от инфекций могут превратиться в фактор агрессии, способствуя развитию деструктивных процессов и формированию полиорганной недостаточности. Более низкие показатели ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α в сыворотке крови у недоношенных детей можно объяснить как меньшим количеством иммунокомпетентных клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, так и их низкой функциональной активностью у данной группы пациентов.

Уровни содержания цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-2 достоверно не различаются у доношенных и недоношенных детей (p>0,005). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 также достоверно не отличался между двумя группами новорожденных детей (p>0,005). При сравнении соотношения между ИФН-γ и ИЛ-1β как у доношенных так и недоношенных, достоверно преобладал уровень ИФН-γ (p<0,005), что является одним из подтверждений вирусной этиологии заболевания. Но при этом содержание ИФН-γ в сыворотке крови у недоношенных детей было ниже, чем у доношенных. Одним из индукторов синтеза ИФН-γ является ИЛ-2, но содержание этого цитокина достоверно не различалось у доношенных и недоношенных детей (p>0,005). Можно предположить, что у недоношенных детей вирусы в большей степени подавляют интерферон-синтезирующий механизм клеток за счет угнетения синтеза активирующих белков и протеинкиназы. Повреждение иммунной системы в период раннего онтогенетического развития может вести к возникновению врожденных иммунных дефектов и являться фоном для дальнейшей репродукции вируса и фоном для развития рецидивирующих заболеваний различной локализации [2, 3, 8]

Таблица 2

Сравнение содержания цитокинов в сыворотке крови у доношенных детей с нормальной массой тела и недоношенных (с НМТ, ОНМТ, ЭНМТ) детей внутриутробной генерализованной ДНК-вирусной инфекцией

пг/мл	Норм. Масса (n=60) M ± m	НМТ (n=44) M ± m	p	ОНМТ (n=12) M ± m	p	ЭНМТ (n=4) M ± m	p
ИФН-γ	181,63±7,8	127,3±4,85	0,000**	166,6±3,36	0,745	199±4,76	0,332
ИЛ-1β	109±9,34	82±5,45	0,000**	87,68±10,36	0,445	88,16±3,02	0,382
ФНО-α	29,89±2,2	21,34±1,3	0,002*	29,39±5,31	0,745	25,59±8,49	0,598
ИЛ-6	32,24±2,78	25,94±3,05	0,131	26,05±5,04	0,492	24,84±10,52	0,523
ИЛ-4	31,22±2,95	31,37±2,6	0,298	34,29±4,3	0,089	20,56±5,23	0,353
ИЛ-2	20,73±1,29	20,39±0,68	0,083	21,24±1,45	0,308	19,02±0,49	0,792

Примечание: * – статистически значимые различия (p<0,005)
** – статистически значимые различия (p<0,001)

При сравнении уровня цитокинов (табл. 2) у детей, родившихся доношенными и имеющих нормальную массу тела, и недоношенными детьми мы обнаружили достоверно значимо больший уровень ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α и более низкий уровень противовоспалительных цитокинов у детей, имеющих нормальную массу тела в сравнении с детьми, имеющими более низкую массу тела. Баланс медиаторов воспаления смещен в сторону

гестационного возраста и массе тела. Лабораторная проверка велась на ранних этапах наблюдения за детьми в отделении реанимации и интенсивной терапии, отделений патологии новорожденных, инфекционном отделении недоношенных. Для диагностики использовали серологические и молекулярно-биологические методы с определением Ig M и Ig G к ВПГ 1,2 и 5 ЦМВ методом ИФА с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», СПб, Россия) и обнаружением ДНК-вирусов методом ПЦР у детей (тест системы ЗАО «Вектор-Бест»).

Определение содержания цитокинов ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-2 в сыворотке крови (забор сыворотки крови осуществлялся по остаточному принципу, оставшейся сыворотки после биохимического исследования) определялось ИФА с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Статистическую обработку результатов вели по программам «BIOSTAT» и «SPSS 15EVAL». Анализ результатов – с использованием средней арифметической, ошибки средней, критерия Стьюдента, а также применением критерия Манна – Уитни. Различия принимались за достоверные при p<0,05.

Результаты. Из числа ретроспективно обследованных больных родились доношенными 35 детей (25,5%), 102 ребенка (74,5%) – недоношенными, в том числе с НМТ – 57 (42%), ОНМТ – 35 (25,5%), ЭНМТ – 10 (7,3%). Из их числа 15 (11%) детей умерли, при этом из группы недоношенных – 14 (93%), преимущественно с ЭНМТ 10 (67%). При иммуногенетическом исследовании выявить присутствие генетического материала возбудителей удалось у 60 (44%) больных с манифестными признаками текущей инфекции. Ассоциированная вирусная инфекция (ЦМВ + ВПГ) подтверждена у 20 (15%) детей, из них у 6 (17%) доношенных и у 14 (14%) недоношенных. Герпетическая этиология врожденной инфекции подтверждена у 16 (12%) больных, из них у 5 (15,4%) доношенных и у 11 (11%) недоношенных, ЦМВ-этиология подтверждена у 24 (17,5%) новорожденных, в т.ч. у 10 (29%) доношенных и у 10 (14%) недоношенных.

Наряду с этим полимикробная, ассоциированная вирусная + бактериальная инфекция установлена у 59(43%) больных, из них у 9(26%) доношенных и у 50 (49%) недоношенных новорожденных, а полимикробная ассоциация в форме вирусной + бактериальной + грибковой этиологии определена у 18(13%) детей, в том числе у 4 (11%) доношенных и у 14 (14%) недоношенных. Этиологию врожденной инфекции удалось подтвердить у 22 (63%) доношенных и у 38 (37%) недоношенных детей. Верификация этиологии врожденной инфекции методами ИФА и ПЦР проводилась первоначально в условиях пребывания детей в ОРИТН, т.е. в раннем неонатальном периоде и повторно при переводе их в ОПН. С учетом клинико-параклинических данных и повторного иммунологического и иммуногенетического исследования, в случае неудачи при первичном исследовании верифицировать диагноз с расшифровкой этиологии удалось в период пребывания детей в ОРИТН у 29(21%) больных – у 9 (26%) доношенных и у 20 недоношенных (20%, в последующем в условиях ОПН у 31(23%) новорожденных – у 11(31,4%) доношенных и у 20(20%) недоношенных. У 77(56%) детей с отрицательными результатами ПЦР этиология врожденной инфекции подтверждена наличием сероконверсии по ИФА.

Таким образом, частота верификации этиологии врожденного инфекционного процесса с манифестными клиническими его проявлениями на этапе пребывания ребенка в условиях ОРИТН, т.е. в раннем неонатальном периоде, по данным ПЦР-исследования составила 21% (29 больных), в позднем неонатальном периоде 23% (31 больной). Подтверждение этиологии инфекционного процесса установлено у 60 (44%) больных. Более чем у половины больных не удалось обнаружить «геном» вируса, этиология инфекционного процесса у них подтверждена лишь при появлении сероконверсии (динамике титров Ig G с интервалом в исследовании ИФА сыворотки крови через 2 недели). Частота обнаружения генетического материала вирусных возбудителей зависела от степени зрелости организма, у доношенных она составила 22 (63%), у недоношенных – 38 (37,2%). Установлена определенная зависимость частоты обнаружения маркеров возбудителя от исследуемого материала; частота обнаружения генома ДНК вирусов в крови получена в 20 (15%) случаях, в слюне – в 4(3%) случаях, в моче – у 50(36,4%), в ликворе – у 6(4,4%) больных.

преобладания протеаз плазменного и нейтрофильного происхождения, токсических метаболитов на фоне недостатка противовоспалительных медиаторов. Это говорит об ограниченности резервов иммунной адаптации и характеризуется как «дефицитный вариант». Это доказывает то, что состояние незрелости организма определяет развитие иммунного ответа. Даже у доношенных детей с нормальной массой тела проявлялось состояние недостаточности иммунной системы, т.к. внутриутробно начатая инфекция, возможно, приостановила развитие и созревание тех или иных систем, в частности иммунной. ИЛ-6 выступает и в роли антагониста провоспалительной активности, что проявляется тем, что ИЛ-6 ингибирует синтез ИЛ-1 и ФНО на уровне транскрипции белка и супрессирует ряд их стимулирующих эффектов, индуцирует синтез растворимого антагониста ИЛ-1 и растворимого рецептора к ФНО, снижает стимуляцию макрофагов провоспалительными цитокинами, супрессирует активность респираторного взрыва, индуцирует продукцию природных антагонистов и ингибиторов ИЛ-1 и ФНО-α.

Сравнение содержания интерферона-γ (ИФН-γ), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), в сыворотке крови у доношенных детей и недоношенных детей внутриутробной генерализованной ДНК вирусной инфекции, пг/мл

(n=60)	ИФН-γ	ИЛ-6	p	ИЛ-1β	ИЛ-6	p	ФНО-α	ИЛ-6	p
Доношенные	181,63 ±7,79	32,24 ±2,78	p=0,00**	109 ±9,34	32,24 ±2,78	p=0,000**	29,89 ±2,16	32,24 ±2,78	p=0,507
Недоношенные	139,89 ±4,63	25,88 ±2,51	p=0,00**	83,55 ±4,54	25,88 ±2,51	p=0,000**	23,23 ±1,54	25,88 ±2,51	p=0,370

Примечание: * – статистически значимые различия (p<0,005)
** – статистически значимые различия (p<0,001)

Из табл. 3 видно, что уровни ИФН-γ и ИЛ-1β у доношенных и у недоношенных детей достоверно преобладают над уровнем ИЛ-6. А уровень ФНО-α у доношенных и у недоношенных значимо не различался при сравнении с уровнем ИЛ-6.

Литература

1. Учайкин В. Ф. // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 6–10
2. Нисевич Л. Л. // Мат.-лы. II конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2003. – С. 131–132.
3. Шабалов Н. П. // Педиатрия. – 2000. – № 1. – С. 87–91.
4. Володин Н. Н. // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С. 4–8.
5. Сучков С. В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 73–81.
6. Долгих Т. И. // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 43–46.
7. Crumpracker C. // Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams. & Wilkins. – 2001. – Р. 393–33.
9. Kimura H. // J. Med. Virol. – 2002. – № 67. – Р. 349–53.
9. Bone R. C. // Ann. Intern. Med. – 1996. – №125. – Р. 1–690.
10. Лебедев В. Ф. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2002. – С. 72.
11. Алямовская Г. А., Кешишян Е. С., // Вопр. вирусол. – 2005. – №1. – С. 14–19.
12. Володин Н. Н., Дегтярева М. В. // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 4–8.
13. Авдеева М. Г., Шубич М. Г. // Клин. лабор. диагн. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
14. Черных Е. и др. // Мед. иммунол. – 2001. – Т. 3, №3. – С. 415.
15. Kimura H. et al. // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. – 2003. – Vol. 88. № 6. – Р. – 483–486.
16. Барычева Л. Ю. // Рос. вест. перинат. и педиатрии. – 2004. – № 3. – С. 48–54.

CORRELATION OF THE PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD SERUM IN NEW-BORN INFANTS WITH INTRA-UTERINE GENERALIZED DNA VIRUS INFECTION DEPENDING ON BODY WEIGHT

A.K. MAXUTOVA, E.N. SAMSONOVA, T.V. BELOUSOVA

Summary

The article presents the features of immunologic diagnostics and frequency verification of clinical diagnosis in new-born infants with intra-uterine generalized DNA virus infection by (immune-enzyme analysis) IEA and (polymerase chain reaction) PCR methods of studies and results of the comparative analysis of cytokines: interferon-γ (IFN-γ), tumor necrosis factor-α (FNO-α), interleukin 1 β (IL-

1β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 4 (IL-4), interleukin 2 (IL-2) repertoire in serum of 60 term and 60 preterm infants: (including with low body weight (LBW) – 44 patients, with very low body weight (VLBW) – 12 patients, and with extremely low body weight (ELBW)- 4 patients) with generalized fetal DNA viral infections (in particular herpes virus and cytomegalovirus) infection distribute to depending on body weight. Examination included patients of neonatal period with clinical displays generalized herpes virus and cytomegalovirus infection, with displays of a syndrome system inflammatory response (SIRS) and clinical presentations of multiple organs failure.

Key words: intra-uterine, fetal herpesvirus infection

УДК 616.33\34-053.2

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТОЛЩИНЫ СТЕНКИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Таблица 3

В.Г.САПОЖНИКОВ, О.В.СЕМЕНОВА, В.Г.МОЗАЛЕВ*

Возможность получения изображения стенки желчного пузыря и измерения её толщины является одним из преимуществ эхографии перед другими диагностическими методами исследования. Толщина стенки желчного пузыря является важным диагностическим критерием для подтверждения или отрицания клинической симптоматики холецистита у ребенка.

Ключевые слова: толщина стенки желчного пузыря

Само по себе утолщение стенки желчного пузыря неспецифично [1–2]. Причинами диффузного утолщения стенки желчного пузыря могут быть портальная гипертензия, асцит, острый и хронический гепатит, цирроз, хроническая сердечная недостаточность, сепсис, артефакты – косое сечение, плохое наполнение желчного пузыря (после еды). При отсутствии таких причин и подозрении по результатам опроса и объективного клинического обследования на холецистит, увеличение толщины стенки желчного пузыря можно считать диагностическим признаком воспаления. При холецистите диффузное увеличение толщины стенки желчного пузыря обычно сочетается с её неоднородностью, слоистостью. Ультразвуковые критерии в динамике нередко более точно характеризуют патологический процесс и его течение, чем клиническая и лабораторная диагностика [6]. Причиной утолщения стенки желчного пузыря при холецистите является гипертрофия мышечного и эпителиального слоя и разрастание соединительной ткани в подэпителиальном и мышечном слое. При остром холецистите или обострении хронического холецистита, утолщение стенки желчного пузыря обусловлено также отеком и воспалительной инфильтрацией. Утолщение стенки желчного пузыря выявляется не у всех больных холециститом [1]. Толщина и эхогенность стенки варьируются в зависимости от стадии болезни [4, 6].

У взрослых при холецистите описывают толщину стенки желчного пузыря до 20 мм, критерием утолщения является толщина >3 мм [2]. Толщина стенки желчного пузыря не зависит от возраста [2]. Однако у детей такая толстая стенка желчного пузыря не выявляется, так как мышечная оболочка у маленьких детей развита слабо. За период детского возраста нарастание массы мышечной оболочки желчного пузыря от рождения ребенка до 14 лет увеличивается в 30 раз, а размеры – в 3 раза. По результатам обследования детей толщина пораженной стенки может достигать 6–8 мм, а утолщением у детей раннего возраста считают стенку толщиной >1 мм [4]. Точность измерений при такой толщине ограничена разрешающей способностью УЗ-сигнала. На частоте 5 МГц, разрешающая способность УЗ-сигнала составляет 1 мм [3], а для обследования желчевыводящей системы у детей используют датчики с частотой 5–7 МГц. При обследовании детей старшего возраста используют те же критерии, что и у взрослых. Учитывая важность для диагностики толщины стенки желчного пузыря, надо определить диагностические границы этого УЗ-критерия.

* Тульский госуниверситет, Россия; Витебский ГМУ, Беларусь

Цель работы – определение диагностических границ толщины стенки желчного пузыря при заболеваниях желчевыводящей системы у детей для диагностики воспаления.

Материал и методы. Нами обследовано 650 детей в возрасте от рождения до 14 лет, мальчиков – 203, девочек – 447 с патологическими изменениями желчевыводящих путей. Контроль составили 108 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 14 лет (мальчиков – 58, девочек – 50) (табл.1).

Таблица 1

Нарушения желчевыводящей системы у обследованных детей

Нарушения желчевыводящей системы	МКБ-X	Число детей
Дисфункция желчного пузыря	K 82.8	100
Дисфункция пузырного протока	K 82.8	83
Дисфункция сфинктера Одди	K 83.4	45
Острый холецистит	K 81.0	72
Рецидивирующий холецистит (хронический)	K 81.1	308
Желчнокаменная болезнь	K 80	42

Верификацию диагноза проводили на основании сопоставления клинической симптоматики и результатов инструментальных и лабораторных методов обследования. В соответствии с диагностическим алгоритмом обследования, детям проведено абдоминальное УЗИ, фиброгастродуоденоскопия для исключения патологии верхних отделов ЖКТ, по показаниям – дуоденальное исследование (для дифференцирования дисфункции билиарной системы), общий анализ крови, биохимия крови для выявления воспаления и функциональных возможностей печени, копрограмма и обследование на гельминты. Органические изменения других органов пищеварения на момент обследования исключены. УЗИ желчного пузыря проводили утром, натощак для хорошего наполнения желчного пузыря, по стандартной методике [4,8]. Результаты обработаны по программам STATISTICA [7].

Результаты. В контроле и при дисфункции желчевыводящей системы 76-92% детей имели толщину стенки желчного пузыря от 1,0 мм до 2,0 мм (рис.1). Для дисфункции билиарной системы у детей не характерна толстая стенка желчного пузыря. При холецистите у детей толщина стенки желчного пузыря ≥ 2 мм, исключение – дети 1-го года жизни с острым холециститом (6%). Большинство детей, больных желчнокаменной болезнью, имели стенку желчного пузыря 2,0-3,0 мм. Стенка 4-6 мм у детей выявляется редко (1-3%) – при холецистите и желчнокаменной болезни. На рис.2-4 показана стенка желчного пузыря при остром и рецидивирующем холецистите у детей различного возраста.

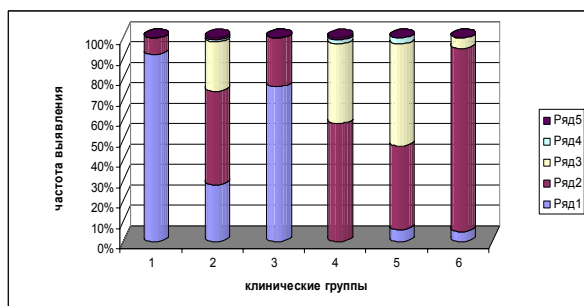


Рис.1. Частота выявления различной толщины стенки желчного пузыря у детей: 1 – контроль, ряд 1 – стенка 1,0-2,0 мм; 2 – больные, общая группа; ряд 2 – стенка 2,1-3,0 мм; 3 – дисфункция ряд 3 – стенка 3,1-4,0 мм; 4 – холецистит рецидивирующий ряд 4 – стенка 4,1-5,0 мм; 5 – холецистит острый ряд 5 – стенка 5,1-6,0 мм; 6 – желчнокаменная болезнь



Рис.2. УЗИ. Острый холецистит у ребенка 12 лет. Стенка желчного пузыря утолщенная (4,5мм) слоистая, с неровным внутренним контуром, в полости желчного пузыря неоднородное содержимое с гиперэхогенными включениями



Рис.3. УЗИ. Рецидивирующий холецистит у ребенка 11 лет. Стенка желчного пузыря утолщенная (2,3мм), неоднородная, пристеночная акустическая неоднородность в полости желчного пузыря.



Рис.4. Острый холецистит у ребенка в возрасте 1,5 месяца. Желчный пузырь увеличен, стенка тонкая, в просвете неоднородная желчь со сгустками.

Вариабельность значений толщины стенки желчного пузыря в различных клинических группах представлена в табл.2.

Таблица 2

Вариабельность толщины стенки желчного пузыря

Клиническая группа	N	Me мм	Quartile мм	Min мм	Max мм
Контроль	36	2,0	2,0-2,0	1,0	2,3
Больные, общая группа	264	2,2	2,0-3,0	1,0	5,0
Дисфункция	95	2,0	2,0-2,0	1,0	2,5
Рецидивирующий холецистит	113	2,5	2,2-3,0	2,2	5,0
Острый холецистит	34	3,0	2,5-3,0	1,0	4,5
Желчнокаменная болезнь	20	2,2	2,2-2,2	1,2	3,0

N – число детей в группе, Me – медиана, Quartile – нижний и верхний квартили для медианы, Min – минимальное значение толщины стенки, Max – максимальное значение толщины стенки

Сравнение групп по толщине стенки желчного пузыря проводили по U-критерию Манна – Уитни (проверка равенства средних рангов), Вальда – Вольфовица и двухвыборочного критерия Колмогорова – Смирнова (проверка гипотезы о том, что исследуемые группы из одной и той же генеральной совокупности) из раздела «Непараметрические статистики» (табл. 3).

Таблица 3

Статистическая значимость различий толщины стенки желчного пузыря

Сравниваемые группы	p-level для критериев		
	U критерий Манна – Уитни	Критерий Вальда – Вольфовица	Критерий Колмогорова – Смирнова
1. Контроль / дисфункция	0,716249	0,000000	n.s.
2. Контроль/ холецистит (рецидивирующий)	0,000037	0,000022	<0,001
3. Контроль/ холецистит (острый)	0,000247	0,000043	<0,001
4. Контроль/желчнокаменная болезнь	0,857510	0,092762	n.s.
5. Дисфункция/ холецистит (рецидивирующий)	0,000000	0,000000	<0,001
6. Дисфункция /холецистит (острый)	0,000023	0,000000	< 0,001
7.Дисфункция/желчнокаменная болезнь	0,944116	0,000000	n.s.
8. Холецистит острый /холецистит рецидивирующий	0,476209	0,129194	n.s.
9. Холецистит острый / желчнокаменная болезнь	0,004044	0,956437	<0,01
10.Холецистит рецидивирующий/ желчнокаменная болезнь	0,002921	0,000001	<0,05

p-level – уровень статистической значимости о вероятности подтверждения нулевой гипотезы об отсутствии различий (U – критерий Манна – Уитни – по средним рангам, Вальда – Вольфовица и Колмогорова – Смирнова – что исследуемые группы получены из одной и той же генеральной совокупности)

Различия доказаны статистически по всем критериям при сравнении клинических групп: контроль и холецистит (острый или рецидивирующий); дисфункция и холецистит (острый или рецидивирующий); холецистит (острый или рецидивирующий) и желчнокаменная болезнь. Следовательно, детей, больных холециститом, отличает от всех других клинических групп толщина стенки желчного пузыря. Для определения диагностических границ толщины стенки желчного пузыря мы использовали 95%-доверительный интервал для популяционной медианы, вычисленный по исходной выборке с учетом рангов [7 (табл.4).

Таблица 4

95%-доверительный интервал для популяционной медианы толщины стенки желчного пузыря

Клинические группы	95%-доверительный интервал
Контроль	2,0-2,0 мм
Дисфункция	2,0-2,0 мм
Холецистит острый	2,5-3,0 мм
Холецистит рецидивирующий	2,5-3,0 мм
Желчнокаменная болезнь	2,2-2,2 мм

С вероятностью 95% можно утверждать, что у ребенка с толщиной стенки желчного пузыря $>2,5$ мм есть холецистит (острый или рецидивирующий). Для определения статистической мощности исследования мы использовали формулы, предложенные [7]. Для этого мы объединили детей контрольной группы и детей с дисфункцией билиарной системы (как не имеющих воспаления в стенке желчного пузыря) в одну группу А, а детей, больных холециститом (острым и рецидивирующим) в другую группу В. Минимальное среднее различие между группами определяли по минимальной разнице между границами 95%-доверительного интервала для популяционной медианы, что составило 0,5 мм. Учитывая, что число объектов исследования в группах не равно, среднее квадратичное отклонение (m) для разности средних рассчитывали последовательно по [7].

Среднеквадратичное отклонение в группах А и В определяли с помощью пакета прикладных программ статистика из раздела «Основные статистики и таблицы», подмодуль «Описательные статистики». В группе А среднеквадратичное отклонение составило 2,174 в группе В- 4,731. Подставив необходимые значения в формулы, получили окончательный результат: $m=0,44$. По номограмме Альтмана для вычисления объемов выборок [7], на основании имеющихся параметров, можно определить мощность исследования. Для стандартизированной разницы 0,44, уровня значимости 0,01 и объема выборки $N=279$, мощность проведенного исследования равна 0,96. С уверенностью 96% можно утверждать, что имеющиеся различия толщины стенки желчного пузыря позволяют выявить холецистит при толщине стенки желчного пузыря у ребенка более 2,5 мм.

При толщине стенки желчного пузыря >2 мм у ребенка в возрасте >3 лет можно заподозрить заболевание желчевыводящей системы, при толщине стенки $>2,5$ мм – холецистит. Утолщение стенки желчного пузыря, обусловленное отеком, необходимо выявлять в ранние сроки заболевания, в первые 3 дня болезни. Это обусловлено клиническими проявлениями заболевания. Желчная колика у детей при остром холецистите сохраняется до трех дней, а потом ослабевает, длительность острого холецистита колеблется от 2 недель до 1,5-2 месяцев [5]. Гипертрофия стенки желчного пузыря может быть выявлена и в более поздние сроки. У детей 1-го года жизни толщина стенки желчного пузыря не является основным критерием в УЗ-диагностике холецистита вследствие тонкой стенки желчного пузыря и ограничения разрешающей способности УЗ-сигнала. У детей 1-го года жизни для диагностики острого холецистита необходимы другие критерии.

Литература

1. Алексеев Р.О. Д // Тер. архив. – 1990. – Т. 62, №2. – С.85–87
2. Биссет Р.А., Хан А.Н. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании: Пер. с англ./ Под ред. С.И.Пиманова. – М.: Медицинская литература, 2001. – 272с.
3. Дворяковский И.В. и др. Ультразвуковая диагностика в педиатрии. – Л.: Медицина, 1987. – 160с.
4. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии // Под ред. М.И.Пыкова, К.В.Ватолина. – М.: Видар, 1998. – 376 с.
5. Козловский А.А. Основы детской гастроэнтерологии: Уч. пос. – Мн.: Технопринт, 2002. – 180 с.

6. Минушкин О.Н. // Вестн. рентгенол. и радиол. – 1987. – №1. – С.58–63

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

8. Лемешко З.А. и др. // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – №2. – С.88–90.

УДК 612.1; 613.72

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У МАЛЬЧИКОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 9 ДО 12 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЗАНЯТИЙ СПОРТОМ

Е.Н.ДЬЯКОНОВА*

Результаты исследования системы микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии в динамике могут служить маркером для подбора и дозирования физических нагрузок у детей, занимающихся спортом.

Ключевые слова: микроциркуляция, дозирование нагрузок

Частое нарушение состояния здоровья детей и подростков связывают с изменением социально-экономических, экологических условий, с несовершенством в организации учебного процесса, гиподинамией, низкой физической подготовленностью [1, 4], что диктует необходимость в разработке превентивных мероприятий по его улучшению. В настоящее время при изучении функциональных особенностей организма с помощью различных диагностических методов все большее развитие приобретают исследования гемодинамики в микроциркуляторном русле. Сегодня можно сказать, что микроциркуляторное звено в сосудистой системе является ключевым, т.к. все другие звенья этой системы, по существу, призваны обеспечить основную функцию, которую выполняют микрососуды – транспапиллярный обмен [3]. Исследование физического развития, системы гемодинамики, особенностей функционирования органов и систем при неоднородной физической активности позволяет выявить функциональный резерв организма и оптимизировать физические нагрузки. В этой связи изучение системы микроциркуляции крови представляется актуальным т.к. дает характеристику состояния тканевого кровотока и его изменчивость в условиях физических нагрузок.

В качестве одного из основных методов изучения микроциркуляции применяется лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая реализовать интегративную неинвазивную оценку состояния микроциркуляторной гемодинамики в органах и тканях, коррелирующую со сдвигами в центральной гемодинамике [2, 5]. Этот метод используется в медико-биологических и в медицинских исследованиях организма человека, но до сих пор не разработаны надежные нормативные критерии параметров микроциркуляции с учетом возраста и половой принадлежности при повышенных физических нагрузках.

Цель – изучение в динамике особенностей микроциркуляции крови у мальчиков в возрасте 9–12 лет в зависимости от интенсивности спортивных занятий восточными единоборствами.

Материал и методы. Обследуемый контингент составили 76 практически здоровых мальчиков в возрасте от 9 до 12 лет, занимающихся в спортивных секциях входящих в федерацию восточных единоборств г. Иваново (Айки-до, Каратэ, Тхэквондо, спортивное У-шу). В зависимости от длительности занятий в спортивной секции дети были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 15 детей, которые впервые начали посещать занятия, во вторую – 21 человек, посещавший спортивную секцию от 1 до 2 лет, в третью – 22 человека, занимавшихся от 2 до 3 лет и четвертую – 18 детей, длительность занятий которых составила 3 года и больше. Кратность занятий в первых трех группах составила до 3 раз в неделю в четвертой от 4 до 6 раз, продолжительностью от одного до полутора часов. Дети, которые занимались в спортивной секции свыше 2 лет, дополнительно участвовали в спортивных соревнованиях не реже одного раза в 2 месяца. Исследование проводилось в динамике с промежутком в 6 месяцев.

Для исследования функционального состояния и особенностей микроциркуляции в детском организме осуществляли лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) с применением лазерно-

* ГОУ ВПО Ивановская ГМА, г. Иваново пр. Ф. Энгельса д.8 (т.8-4932-53-98-52, моб.8915822309), Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова,

го анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НПО «Лазма», Россия), на передней поверхности в области нижней трети правого предплечья. С помощью компьютерной программы обработки ЛДФ-граммы определяли характеристики микроциркуляции: ПМ (параметр микроциркуляции), регистрируемый в относительных перфузионных единицах (перф.ед.), отражает степень перфузии, преимущественно эритроцитарной фракцией, ед. объема ткани за ед. времени и позволяет проследить ее динамику при функциональных пробах. СКО (среднее квадратичное отклонение регистрируемых доплеровских сигналов от среднего значения) характеризует колеблемость величины потока эритроцитов во времени (или уровень флукса). Важным этапом ЛДФ-метрии является частотно-амплитудный анализ (АЧС) гемодинамических ритмов колебаний тканевого кровотока. Программное обеспечение АЧС-анализа основывается на спектральном разложении ЛДФ-граммы с использованием математического аппарата Фурье. При этом амплитуда каждой гармонической составляющей определяется в диапазоне частот от 0,01 до 1,2 Гц.

Среди колебаний кровотока, отраженных в ЛДФ-грамме и ее частотно-амплитудном спектре, наиболее физиологически значимыми являются очень низкочастотные колебания VLF (0,01-0,03 Гц), которые характеризуют влияние гуморально-метаболических факторов на состояние микроциркуляции. Они, возможно, связаны с периодическими сокращениями эндотелиоцитов, которые обусловлены сокращениями их цитоскелета.

Низкочастотные LF-колебания (0,05-0,15 Гц) обусловлены спонтанной периодической активностью гладких миоцитов в стенке артериол, вызывающей периодические изменения их диаметра. Их называют вазомоциями. На активные модуляции тканевого кровотока посредством вазомоторного механизма накладываются высокоамплитудные аperiodические флуксуции относительно большой амплитуды, отражающие влияния симпатического звена регуляции. Снижение амплитуды низкочастотных флуксуций может свидетельствовать об угнетении нейрогенного и вазомоторного механизмов.

Высокочастотные HF-колебания (0,2-0,3 Гц) обусловлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями. Пульсовые колебания CF (1,0-1,2 Гц) отличаются малой амплитудой колебания флуксуций и обусловлены перепадами внутрисосудистого давления, которые синхронизированы с кардиоритмом. При частотно-амплитудном анализе ЛДФ-граммы рассматривался вклад (Р) ритмических составляющих, который оценивался по их мощности в процентном отношении к общей мощности спектра флуксуций:

$$P = (A_{LF}^2 / (A_{VLF}^2 + A_{LF}^2 + A_{HF}^2 + A_{CF}^2)) \times 100\%.$$

Соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных миогенными и нейрогенными механизмами и дополнительных парасимпатических влияний на него рассчитывали как индекс флуксуций: ИФМ = $A_{LF} / (A_{HF} + A_{CF})$.

Таблица 1

Показатели микроциркуляции и ее реактивности у мальчиков 9–12 лет, в зависимости от интенсивности занятий спортом

Параметры	1 группа n=15	2 группа n=21	3 группа n=22	4 группа n=18
Параметры микроциркуляции				
ПМ, перф. ед.	2,4±0,29	4,05±0,27	3,97±0,2	2,68±0,18
σ	0,6	0,4****	0,94****	0,91
СКО пер. ед.	0,5±0,09	2,84±0,33	2,65±0,2	1,82±0,15
σ	0,1	0,9****	0,81****	0,3****
ИФМ	1,9±0,25	2,58±0,13	2,64±0,22	1,86±0,08
σ	0,4	0,2****	0,43****	0,48
Частотно-амплитудный спектр				
VLF	52,3±1,05	72,33±1,78	75,1±3,3	53,2±4,8
σ	4,9	5,89****	6,9****	8,2
LF	39,3±2,1	25,12±1,6	12,5±1,9	17,3±1,32
σ	4,1	5,3****	3,2****	2,33****
HF	7,1±0,71	2,33±0,31	4,1±0,7	21,01±0,5
σ	1,4	0,7****	1,2****	1,22****
CF	1,3±0,18	0,27±0,08	0,33±0,1	6,3±1,1
σ	0,3	0,18****	0,2****	1,6****
RKK%	303,2±28,4	525,78±64,3	533,7±53,28	373,1±41,2
σ	44,1	84,4****	101,1****	72,6****
Время полувосстановления кровотока (T1/2)с.				
σ	8,2±1,1	8,9±1,45	12,1±1,87	7,1±0,88
σ	2,05	3,78	3,92****	1,66

* – достоверность различий между показателями микроциркуляции с детьми 1 группы, где: •– p<0,05; ••– p<0,02; •••– p<0,01; ••••– p<0,001.

*– достоверность различий между показателями микроциркуляции с детьми 4 группы, где: •– p<0,05; ••– p<0,02; •••– p<0,01; ••••– p<0,001.

С целью выявления уровня реактивности микрососудов проводили функциональные пробы (дыхательную и окклюзионную), провоцирующие изменения микроциркуляции и ее регуляторных механизмов. Дыхательная проба (ДП) велась посредством задержки дыхания на высоте вдоха в течение 15 секунд, данная проба вызывает активацию симпатического звена автономной нервной системы, что приводит к спазму приносящих микрососудов и временному снижению кровотока. Для оценки реактивности микрососудов определяли время полувосстановления кровотока (T1/2). Для оценки механизмов метаболической регуляции кровотока использовали окклюзионную пробу (ОП). Для этого осуществляли 3-минутное пережатие манжеткой тонометра участка на плече (выше места обследования). После прекращения компрессии сосудов верхней конечности в микрососудах развивается реактивная (метаболическая) постокклюзионная гиперемия, выраженная в процентах к исходному уровню, характеризует резерв капиллярного кровотока (РКК).

Результаты. В основу выявления характеристик состояния микроциркуляции были положены статистические показатели, получаемые при ЛДФ-метрии: параметр микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение (СКО), индекс флуксуций (ИФМ). Полученные данные представлены в табл.1 и 2.

У мальчиков 9–12 лет, занимающихся в спортивных секциях, показатели базального кровотока отличались сравнительно высокой интенсивностью, однако у детей первой и четвертой группы интенсивность кровотока была достоверно ниже, чем в третьей и четвертой. Механизмы модуляции тканевого кровотока – миогенный, нейрогенный, дыхательный, изменение давления, также выше у детей 2 и 3 групп, у детей первой группы в механизме модуляции тканевого кровотока преобладали тонические симпатические влияния, о чем говорили показатели СКО. У детей 2 и 3 группы наблюдалась высокая сбалансированность активных вазомоторных и пассивных компенсаторных модуляций тканевого кровотока, что отражает такой показатель, как индекс флуксуций (ИФМ). У детей 1-й и 4-й групп при усилении высокочастотных и пульсовых колебаний ИФМ определялся достоверно ниже, чем в предыдущих группах наблюдения.

Анализ вклада амплитудно-частотного спектра показал, что во всех группах наблюдения преобладали низкочастотные колебания, однако этот показатель достоверно выше был у детей 2 и 3 групп наблюдения. У детей 4 группы на этом фоне наблюдалось достоверное снижение низкочастотных колебаний LF, что свидетельствует об угнетении нейрогенного вазомоторного механизма при одновременном нарастании высокочастотных HF-колебаний, отражающих повышение влияния парасимпатического звена регуляции на состояние тканевого кровотока. Время полувосстановления кровотока после окклюзионной пробы у детей в 4 группе оказалось ниже, чем у мальчиков остальных групп, однако достоверные отличия получены только между 3-й группой наблюдения (p<0,001). Резерв капиллярного кровотока у мальчиков в 4 группе был выше, чем в 1 группе (p<0,01), но ниже, чем во второй (p<0,001) и третьей (p<0,001) группах наблюдения. Такое соотношение показателей амплитудно-частотного спектра отражает снижение эффективности работы системы микроциркуляции, когда в исходном состоянии затруднение венозного оттока крови приводит к закрытию прекапиллярных сфинктеров, сопровождающееся снижением капиллярного кровотока. У детей 1 группы вклад в регуляцию микроциркуляторной гемодинамики высокочастотных HF-колебаний был также достоверно выше, чем во 2 и 3 группах наблюдения, при высоком уровне низкочастотных CF-колебаний, что отражает снижение эффективности микроциркуляции и наличие признаков затруднения венозного оттока. Дети, занимающиеся спортом от 1 года до 3 лет, имели высокий уровень микроциркуляторной гемодинамики. У детей, которые не занимались спортом или занимались в секциях восточных единоборств свыше трех лет, изначально наблюдались изменения в регуляции микроциркуляторной гемодинамики.

Так в первой группе, где мальчики изначально не занимались спортом, при хорошем (но ниже чем во 2 и 3 группах наблюдения) уровне базальной микроциркуляции имелась склонность к спазму в артериальном русле и легкие признаки затруднения венозного оттока при сниженной реактивности микрососудов. Мальчики первой группы имели сниженные показатели функциональных резервов системы микроциркуляции, что у здоровых детей может являться признаком детренированности на фоне гиподинамии. У мальчиков 4 группы, имевших интенсив-

ные физические нагрузки, сопряженные с повышенным травматизмом (частые спортивные поединки) уровень базальной микроциркуляции находился на достаточном уровне при высоких значениях функционального резерва капиллярного кровотока, однако наблюдалась сниженная реактивность микрососудов на фоне признаков затруднения венозного оттока.

Таблица 2

Динамика через 6 месяцев показателей микроциркуляции и ее реактивности у мальчиков 9–12 лет, в зависимости от продолжительности и интенсивности занятий спортом

Параметры	1 группа n=15	2 группа n=21	3 группа n=22	4 группа n=18
Параметры микроциркуляции				
ПМ, перф.ед.	3,89±0,33	4,4±0,28	3,1±0,3	2,7±0,7
σ	0,6	0,84****xxx	0,6	1,3***
СКО перф. ед.	1,98±0,08	2,7±0,9	2,4±0,77	1,8±0,64
σ	0,36	0,9***	0,2*****	1,2
ИФМ	2,3±0,36	2,6±0,32	2,7±0,08	1,7±0,44
σ	0,16*	0,9xxx	0,2xxx	0,89
Частотно-амплитудный спектр				
VLF	64,2±4,4	73,1±3,8	68,1±4,6	52,2±3,5
σ	8,2****	6,9****xxx	8,1****	7,74
LF	24,2±2,5	18,1±2,1	14,1±1,8	18,2±2,67
σ	5,1	4,8****xxx	3,7*****	4,1***
HF	3,7±1,8	2,4±0,22	8,7±0,98	22,3±2,2
σ	2,9****	0,51****xxx	1,8*****	4,1
CF	0,65±0,11	0,35±0,09	4,2±0,1	6,8±1,1
σ	0,25****	0,18****xxx	0,25*****	2,01
RKK%	404,5±34,5	530,22±65,2	487,1±68,8	308±39,5
σ	58,4****	102,8****xxx	88,9*****	75,8
Время полувосстановления кровотока (Т1/2),с.				
σ	8,8±1,28	9,1±2,02	9,1±1,09	7,1±1,16
σ	2,1****	3,89*	2,45*	2,24

* – достоверность различий между показателями микроциркуляции с детьми 1 группы, где: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.
* – достоверность различий между показателями микроциркуляции с детьми 4 группы, где: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.
x – коэффициент достоверности различий между показателями микроциркуляции с детьми 3 группы, где: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Повторная ЛДФ-метрия в динамике через 6 месяцев показала, что у детей 1 группы достоверно повысились: интенсивность кровотока ПМ, показатели СКО и ИФМ (табл. 2), (рис 1).

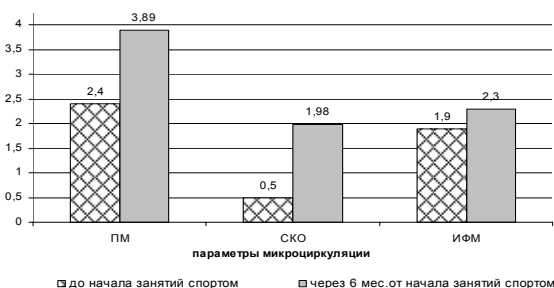


Рис. 1. Динамика параметров микроциркуляции у детей 1 группы через 6 мес. от начала занятий спортом

Изменения амплитудно-частотного спектра выявили повышение вложения низкочастотных колебаний VLF и LF и достоверное снижение высокочастотных HF и пульсовых CF колебаний, при этом наблюдалось повышение резерва капиллярного кровотока при проведении дыхательной пробы с 303,2% до 404,5% ($p < 0,001$) и увеличении времени полувосстановления кровотока с 8,2 с. до 11,8 с ($p < 0,001$) при проведении окклюзионной пробы, что позволяет говорить о повышении функциональных резервов системы микроциркуляции (рис 2).

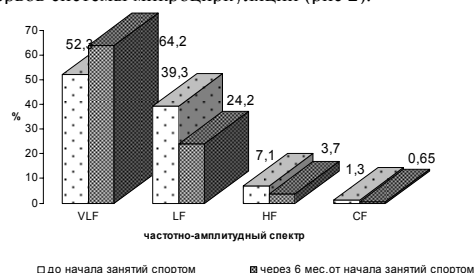


Рис. 2. Динамика частотно-амплитудного спектра после начала занятий спортом у мальчиков 1 группы

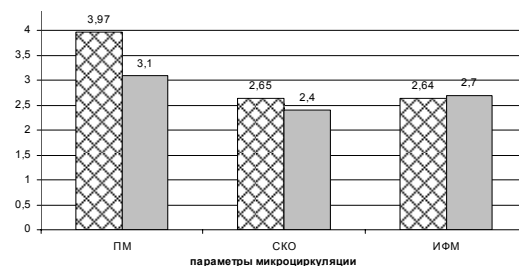


Рис. 3. Динамика параметров микроциркуляции у детей 31 группы через 6 мес. при увеличении спортивных нагрузок

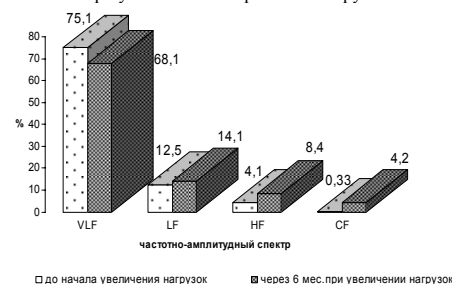


Рис. 4. Динамика частотно-амплитудного спектра при увеличении нагрузки у мальчиков 3 группы

Параметры микроциркуляции и вклад в амплитудно-частотный спектр у детей 2 и 4 групп достоверно не изменились. У детей 3 группы, где у 40% [9] интенсивность физических нагрузок возросла, показатели микроциркуляции сохранили свои значения на высоком регуляторном уровне (рис 3), но вклад в амплитудно-частотный спектр выявил рост высокочастотных HF ($p < 0,001$) и пульсовых CF ($p < 0,001$) колебаний (рис.4), что говорит о напряжении регуляции, затруднении венозного оттока со склонностью к спазму в артериальном звене. Анализ функциональных проб выявил спад реактивности микрососудов с укорочением времени полувосстановления при окклюзионной пробе ($p < 0,01$) при снижении резерва капиллярного кровотока.

Заключение. У всех детей базальная микроциркуляция находилась на достаточном функциональном уровне. Наиболее эффективный уровень микроциркуляции с доминированием активных механизмов модуляции тканевого кровотока и высоким уровнем функционального резерва капиллярного кровотока достигает у мальчиков 9–12 лет, занимающихся спортом в секциях восточных единоборств. Мальчики, изначально не занимавшиеся спортом, имели снижение функциональных резервов микрососудистого русла, что было связано с ослаблением вазомоторного ритма и усилением пассивных механизмов в модуляции тканевого кровотока, что у здоровых детей может являться признаком детренированности на фоне гиподинамии.

Через 6 месяцев от начала занятий спортом у детей шло повышение эффективности работы микроциркуляторного русла с доминированием активных механизмов модуляции тканевого кровотока и рост уровня резерва капиллярного кровотока, приближающего их к гемодинамике детей, занимающихся спортом от 1 года до 3 лет. У мальчиков, которые занимались спортом >3 лет с высокой интенсивностью и большей кратностью занятий, было напряжение регуляторных механизмов в системе микроциркуляции, отражающее спад эффективности ее работы и служащее фактором риска развития у них сосудистой патологии. Исследование системы микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии могут служить маркером для дозирования физических нагрузок у детей, занимающихся спортом.

Литература

1. Баранов А.А. // Рос. педиатр. ж. – 1998. – №3. – С5–8
2. Козлов В.И. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей. М. 2001. – 22 с.
3. Козлов В.И. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т.5. – №1 – С. 84–101
4. Жданова Л.А. // Рос.педиатр. ж. – 1998. – №3 – С.57–59.
5. Antonios T. F. // J. Vascular. – 2000. – Vol. 37. – P. 76.

УДК 616.89-008.441.44

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ
СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ.

С.В. ВАУЛИН, М.В. АЛЕКСЕЕВА *

Ключевые слова: суицид, депрессивные расстройства

Самоубийство – это важная проблема общественного здоровья во всем мире, что связано с тяжестью его последствий. Число самоубийств в России превышает показатели европейских стран [4] и в 2005 году составило 36-38 случаев на 100 тысяч населения. При этом уровень суицидов среди лиц с тяжелыми психическими расстройствами, превышает таковой в общей популяции в 2,5-5 раз [3]. Важным фактором в отношении суицидов являются депрессивные расстройства [5]. Прогнозируемый рост депрессий в общей популяции (ВОЗ, 2001) может вести к росту распространенности суицидального поведения, что требует лечебно-профилактических мероприятий. До настоящего времени мало работ, посвященных изучению динамики суицидального поведения с учетом структуры депрессивного синдрома. Первичные проявления депрессии можно представить в пределах двух психопатологических рядов – позитивной и негативной аффективности, которые, перекрываясь с остальными симптомокомплексами депрессивного синдрома, определяют динамику этих расстройств, ответ на психофармакологическое воздействие [8–10]. Назрела необходимость интеграции перспективных исследований в данной области, так как это позволит осуществлять более корректное воздействие на суицидальную активность и повысит эффективность психофармакотерапии.

Суицидальное поведение – один из способов патологической защиты, включающий любые внутренние и внешние формы психических актов, направляемые представлениями о лишении себя жизни. Базовой концепцией принятой в большинстве стран Европы для практических психиатров является определение, разработанное рабочей группой по профилактике самоубийств и суицидальных попыток регионального европейского офиса ВОЗ: «Суицид – это действие с фатальным результатом, которое было намеренно начато и выполнено умершим в осознании и ожидании фатального результата, посредством которого умерший реализовал желаемые им/ей изменения». Более сложным является определение суицидальных попыток, так как далеко не все суицидальные действия являются неудавшимися самоубийствами. Как показывают исследования, целью большинства суицидальных попыток не является желание умереть. По своей сути демонстрация суицидального намерения является сигналом индивида о необходимости таких изменений обстановки, чтобы его жизнь сделалась субъективно терпимой. По определению ВОЗ, суицидальная попытка (парасуицид) – это «действие с нефатальным результатом, когда индивид намеренно для изменения ситуации начинает необычное поведение, посредством которого без вмешательства других вызывает самоповреждение или преднамеренно принимает лекарство в дозе, превышающей предписанную».

К внешним проявлениям суицидального поведения относят самоубийства (суициды) и суицидальные попытки (СП). Внутренние формы включают в себя суицидальные мысли, представления, переживания, а также суицидальные тенденции в виде замыслов и намерений, которые в динамике сменяют друг друга. Период, от возникновения суицидальных мыслей до попытки их реализации, называют пресуицидальным или пресуицидом. В случае незавершенности СП наступает постсуицидальный период (постсуицид) интегрирующий в себе переживание конфликтной ситуации, собственно суицидальный акт и его последствия, а также новую сложившуюся после СП ситуацию личностного отношения к ней. Для правильного выбора тактики ведения пациента в постсуицидальном периоде следует обращать внимание на следующие критерии: 1) актуальность суицидального конфликта; 2) степень фиксированности суицидальных тенденций; 3) особенности отношения к совершенной попытке.

В соответствии с их различным сочетанием выделяют четыре типа постсуицида [2]: критический тип характеризуется утратой актуальности конфликта, отсутствием суицидальных тенденций и негативным отношением к СП, манипулятивный тип определяется значительной дезактуализацией конфликта, отсут-

ствием суицидальных тенденций и рентным отношением к СП. При аналитическом типе постсуицида на фоне сохраняющегося конфликта происходит дезактуализация способа его разрешения, суицидально-фиксированный тип соотносится со стойкими суицидальными тенденциями в поведении. Учитывая, что неотложная помощь суицидентам требует оперативности, специалистам нужно иметь алгоритмы оказания необходимой психиатрической, психотерапевтической, психологической, социальной помощи в зависимости от формы суицидального поведения.

Цель исследования – разработка психосоциальных и лечебно-профилактических мероприятий для создания более действенных методов превенции самоубийств и покушений на самоубийство, обусловленных психическими расстройствами. ГУЗ «Смоленская областная клиническая психиатрическая больница» обследованы лица, госпитализированные в связи с СП.

Выявление психических расстройств у суицидентов, проводилось на основании комплексного психолого-психиатрического обследования. Оценка психического статуса суицидентов проводилась как на момент исследования, то есть в постсуицидальном периоде, так и при реконструкции клинической картины пресуицидального периода (времени от момента возникновения суицидальных мыслей до попыток их реализации). Для выделения критериев суицидальной опасности у пациентов с депрессивными расстройствами, а также решения задач дифференцированного подхода к тактике и стратегии суицидологической помощи, в том числе вопросов необходимости госпитализации в психиатрический стационар, объема фармакологической, психотерапевтической и социальной помощи были выделены когорты суицидентов, различающиеся по степени серьезности СП. Выделение когорт суицидентов является условным, т.к. ряд признаков, по которым мы проводим кластеризацию, не всегда можно объективизировать в силу недоступности пациента или ограниченных возможностей получения достоверной информации.

Критериями включения в когорту «Суицидальные попытки» (КСП) являлись: отсутствие истинного намерения умереть; демонстрация намерения лишения себя жизни с целью изменения текущей ситуации в свою пользу; амбивалентность в плане смертельного исхода в результате СП. Когорту «Серьезные СП» (КССП) составили суициденты с высокой вероятностью летального исхода СП, сознательно поставившие перед собой цель лишить себя жизни, утратившие смысл жизни и обнаруживающие наличие процесса суицидогенеза (этапное формирование суицидального поведения: от внутренних форм суицидальности – антивитальных переживаний, пассивных и активных суицидальных мыслей, суицидальных тенденций до реализации замысла самоубийства). Отдельно выделена когорта «Суицидально-фиксированный постсуицид» (КСФП), характеризующаяся стойкостью суицидальных тенденций в постсуицидальном периоде, отсутствием чувства контроля над своим поведением, уверенность суицидента в смертельном исходе предпринятой СП, отсутствием летального исхода в силу независимых от суицидента обстоятельств (обрыв пегли, спасение случайным лицом, некомпетентность в выборе средства или способа самоубийства).

Для дифференцирования полиморфных психопатологических проявлений депрессивных расстройств был использован подход, заложенный в бинарной (двухуровневой) типологической модели депрессии академика РАМН А.Б. Смулевича с соавторами (1997). Изучение клинической картины пресуицидального периода у обследуемых суицидентов, было направлено на выявление соотношения симптомокомплексов круга позитивной и негативной аффективности. Был выделен 21 признак, который соотносился по критерию принадлежности к различным видам аффективности в выделенных когортах. Симптомы позитивной аффективности включали «душевную боль» и тоску, тревогу, интеллектуальное и двигательное торможение, суицидальные мысли, ипохондрические идеи, патологический циркадианный ритм, идеи малоценности, греховности, ущерба, а также негативную оценку настоящего, прошлого и будущего. К негативной аффективности отнесены чувство отчуждения прежних желаний, безучастность к окружающим или себе, незаинтересованность в результатах своей деятельности, ощущение ненужности, утрата смысла жизни, аутодеструктивное поведение (алкоголизм, употребление ПАВ), дисфория, ангедония, отгороженность от окружающих, окружающего мира, приглушенность чувств, психический дискомфорт с чувством умственного «оскудения» и угасание фантазии и воображения.

* Смоленская ГМА, (214019, г. Смоленск, ул. Крупской 28, каф. неврологии и психиатрии ФПК и ППС, тел. 8(4812)427237, факс 8(4812)-427235

Уровень выраженности депрессии и суицидальности оценивались с помощью стандартизированных психометрических методик – шкалы Монтгомери – Асберг (MADRS) для оценки уровня депрессии и шкалы суицидального мышления (SSI).

При обработке материала использовались методы описательной статистики, рассчитывались показатели корреляции и соотношения. В отношении статистических распределений номинальных признаков при помощи биномиального критерия проверялась гипотеза о равномерности распределения. Для проверки статистической гипотезы об отсутствии значимых различий между статистическими распределениями номинальных признаков использовался критерий χ^2 (на уровне значимости $\alpha=0,05$). Применялись методы сравнения долей и построения таблиц сопряженности. Для автоматизации расчетов применялся пакет StatGraphics Centurion XV.1 и использовались электронные таблицы программы Microsoft Office EXCEL.

Результаты. Социально-средовые факторы суицидального риска. Обследуемую группу составили 112 пациентов (средний возраст $33,1 \pm 1,2$ года), из них 54 женщины (средний возраст $32,9 \pm 1,2$ года) и 58 мужчин (средний возраст $33,1 \pm 1,2$ года). Число лиц трудоспособного возраста составило 96 чел. (85,7%), из них 50 мужчин (51,7%) и 46 женщин (48,3%). На долю лиц молодого возраста пришлось 16 человек (14,3%). Юноши и девушки распределены поровну. Городские жители от общей выборки составили 62 человека (55,4%), сельские – 50 человек (44,6%). Одним из ведущих средовых факторов является трудовая занятость. Большую часть составили неработающие лица (66,1%). Четверть часть от всех наблюдаемых имела группу инвалидности по психическому заболеванию. Гендерных различий по фактору занятости и наличию инвалидности не выявлено.

Среди суицидентов, госпитализированных в психиатрический стационар, преобладали лица со средним специальным образованием. Гендерных различий не обнаружено. Количество браков в группах КСП и КССП было практически равным (26,3% и 26,8% соответственно) и несколько меньшим в группе КСФП (21,4%). Неудовлетворенность своими материально-бытовыми условиями признавалась большинством суицидентов (68,7%). Однако, по мере нарастания суицидального риска, пациенты придавали этому фактору меньшее значение, что было отмечено в группах КССП и КСФП.

Психопатологические факторы суицидального риска. Среди суицидентов имелись психические расстройства. Лидирующие позиции по частоте встречаемости принадлежали невротическим расстройствам (30,4%), психическим нарушениям в рамках органического поражения головного мозга (27,7%), расстройствам шизофренического спектра (20,5%). Реже встречались аффективные психозы (8,0%), расстройства личности и поведения в зрелом возрасте (9,8%), болезни зависимости (3,3%). У большинства женщин диагностировались невротические расстройства (18,8%), несколько реже – расстройства шизофренического спектра (16,1%), органическое поражение головного мозга (12,5%) и аффективные психозы (6,3%). Наименьшее число лиц имело синдром зависимости от алкоголя и личностными расстройствами (по 0,9%). Среди мужчин преобладали лица с органическим поражением головного мозга (15,2%), невротическими (11,6%) и личностными (8,9%) расстройствами. Им уступали суициденты с шизофренией (4,5%), зависимостью от алкоголя (2,7%), биполярным аффективным расстройством (1,8%).

Анализ распределения психических расстройств в изучаемых когортах показал, что в группе КСП наибольшее число пациентов соответствовало рубрике невротических расстройств (40,4%). В два раза им уступали по частоте встречаемости суициденты с органическим поражением головного мозга (21,1%) и лица с расстройствами личности (17,5%). Минимальное число больных было представлено эндогенными заболеваниями: шизофренией (12,3%) и аффективными психозами (5,2%). В группе КССП чаще диагностировалось органическое поражение головного мозга (38,9%), реже (по 22,0%) – шизофрения и невротические расстройства. Суицидально-фиксированный постсуицид превалировал у больных шизофренией и органическим поражением головного мозга. Следовательно, когорты суицидентов обнаруживают не только различную нозологическую представленность, но и корреляции между степенью суицидального риска и процессуальным характером психических расстройств. Несмотря на нозологическое разнообразие психических расстройств с суицидальным поведением, общим для них является наличие

аффективной патологии. Вопросы корреляции тяжести депрессии и суицидального поведения до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Интерес для суицидологов представляют данные о степени выраженности депрессии и суицидального мышления по признаку нозологической принадлежности суицидентов, что предполагает наличие возможных корреляций. Наибольшие показатели выраженности депрессивных расстройств и суицидальности приходится на шизофрению, аффективные психозы, а также психические расстройства, связанные с органическим поражением головного мозга, что совпадает с распределением когорт, выделенных нами по степени суицидального риска. Первичные СП преобладали ($P<0,05$) в группах КСП (0,63) и КССП (0,61), по сравнению с группой КСФП (0,21), повторные СП преобладали в группе КСФП (0,78), что подтверждает необходимость не допускать фиксации постсуицида как предиктора повторных СП, в т.ч. самоубийства. Среди мужчин достоверных различий по числу СП в анамнезе между когортами нет. У женщин степень серьезности и фиксации суицидальных намерений коррелировала с частотой повторных СП. Статистических различий по числу СП в когортах в зависимости от нозологической принадлежности нет.

Длительность психического заболевания вызывает наибольшую психологическую дезадаптацию, в т.ч. ведущую к суицидальному поведению. В это время личность наиболее остро воспринимает болезненные изменения (эмоций, воли, когнитивных функций), которые дают ощущение несостоятельности, ущербности, невозможности справиться со своими проблемами. Это подтверждается серьезностью суицидальных намерений и тенденцией к повторным СП в первые 5 лет заболевания при первичных СП (табл.1). По мере развития психического заболевания эти различия нивелируются. Исключение составляют женщины-суициденты с депрессивными расстройствами шизофренического спектра, совершавшие повторные СП.

Таблица

Распределение количества СП в когортах суицидентов в зависимости от длительности психического заболевания

Длительность психзабол-я	КСП		КССП		КСФП		Критерий χ^2
	Абс.	Доля	Абс.	Доля	Абс.	Доля	
От 0 до 5 лет							
- первичные СП	27	0,47	21	0,51	2	0,14	0,047*
- повторные СП	17	0,29	8	0,19	6	0,43	0,196
От 6 до 10 лет							
- первичные СП	4	0,07	3	0,07	0	0	0,593
- повторные СП	4	0,07	7	0,17	1	0,07	0,255
Более 10 лет							
- первичные СП	5	0,09	1	0,02	1	0,07	0,362
- повторные СП	0	0	1	0,02	4	0,29	0,0001*

Суициденты избирали разные способы совершения СП, выбор которых на первый взгляд не имеет нозологической специфичности. Однако, как показывает практика, наиболее травматичные способы ухода из жизни избирались лицами с тяжелыми психическими расстройствами: шизофренией, аффективными психозами, органическим поражением головного мозга, эпилепсией. При органическом поражении головного мозга преобладали СП путем самоповреждений (13,4%) и самоотравлений (9,8%), при болезнях зависимости – самоповешения (1,8%), самоповреждения и самоотравления (по 0,9%), при аффективных заболеваниях – самоотравления (3,6%), при невротических расстройствах – самоотравления (15,2%), самоповреждения и самоповешения (по 7,1%), при расстройствах личности – самоповреждения (8,0%). Максимум способов зафиксирован при шизофрении, где превалировали самоповреждения (7,1%). Часты падения с высоты и самоповешения (по 3,6%), попытки самоубийства (1,8%).

Использование оценки аффективности терапии и прогноза суицидального риска. Как показывает практика, не всегда ведущий психопатологический синдром при депрессивных состояниях соотносится с высокой степенью риска самоубийства, а лекарственные средства, несмотря на общность биохимических механизмов воздействия на головной мозг, обладают неодинаковой антисуицидальной активностью [5]. Сложности курации суицидоопасного контингента и невозможность объяснить проявления депрессии нарушениями в какой-либо одной нейромедиаторной системе диктуют необходимость дальнейшего поиска клинических предикторов эффективности психофармакотерапии, осно-

ванного на знании патогенетических механизмов развития депрессивных расстройств и процесса суицидогенеза. Для этого, помимо изучения особенностей психического статуса суицидентов, использована концепция бинарной модели депрессии, учитывающая круг позитивной и негативной аффективности.

Статистически достоверные различия в когортах были выявлены для двух критериев позитивной и девяти критериев негативной аффективности ($P < 0,05$). Доля всех перечисленных признаков аффективности нарастала в когортах пропорционально серьезности суицидальных намерений, кроме дисфории и аутодеструктивных форм поведения, доля которых уменьшается. Кроме того, в каждой из когорт доля признаков аффективности оказалась различной. В группе КСП преобладали признаки аутодеструктивного поведения (0,79), интеллектуального торможения (0,74) и дисфории (0,56). Минимальное число пациентов отмечало ангедонию (0,11), двигательное торможение (0,16) и приглушенность чувств (0,19). В группе КССП доля интеллектуального торможения была еще выше (0,87). Практически одинаково часто встречались безучастность по отношению к себе и окружающим (0,65), а также незаинтересованность в результатах своей деятельности (0,63). Группа КСФП характеризовалась наличием у всех суицидентов симптомов интеллектуального торможения, что, по-видимому, препятствует решению суицидального конфликта и затрудняет выход из кризисной ситуации, способствуя тем самым закреплению суицидальных тенденций. Кроме того, по сравнению с другими когортами, обнаруживается заметное увеличение доли такого признака как отгороженность от окружающего (0,71), что также может оказывать содействие в фиксации суицидальных форм поведения за счет ограничения или неприятия помощи извне. В данной группе было наибольшее число пациентов с ангедонией (0,57). Не обнаружено достоверных статистических различий между когортами среди признаков аффективности: ожидание или предвосхищение СП, наличие суицидальной записки, распоряжения и приготовления в ожидании смерти, продолжительность суицидальных мыслей.

Формирование суицидального поведения (особенности психических и поведенческих расстройств), социальные и медицинские последствия СП зависят от многих факторов: социальных, особенностей личности, выбора способа реализации суицидальных намерений. Все это необходимо учитывать при разработке дифференцированных лечебно-диагностических, реабилитационных и профилактических мероприятий по отношению к лицам с различными формами суицидального поведения. Поэтому целесообразным и обоснованным, с нашей точки зрения, явилось комплексное изучение суицидального поведения, требовавшего госпитализации в психиатрический стационар. Во всех выделяемых нами когортах преобладали лица со средним специальным образованием. Гендерных различий по уровню образования среди суицидентов не обнаружено, что может свидетельствовать о том, что более высокий образовательный уровень носит антисуицидальный характер, как для мужчин, так и для женщин, позволяя им использовать больший диапазон возможностей для разрешения суицидального конфликта и сложившейся неблагоприятной ситуации в целом. Гендерных различий по фактору занятости и наличию инвалидности также не выявлено, что подтверждает неспецифичность защитных механизмов для социальной адаптации мужчин и женщин. Наличие инвалидности оказалась значимым как предиктор суицидального риска в когортах. Она обуславливала частоту развития депрессивных расстройств, которые сопровождались суицидальным поведением, но и повышала степень серьезности суицидальных намерений, в т.ч. ухудшала прогноз течения постсуицидального периода.

Для комплексной оценки суицидального риска необходим учет социально-средовых факторов, которые не только оказывают влияние на формирование и проявления личностных особенностей, но и отражают адаптивные способности индивида в его социальном окружении. Одним из значимых факторов прогноза суицидальных действий, помимо выше упомянутых, явилось наличие в анамнезе СП. Выявлено, что повторные СП в одних случаях играли роль патологического паттерна, сформировавшегося у личности для разрешения текущей ситуации в свою пользу. В других, при сохранении актуальности суицидального конфликта, способствовали фиксации суицидальных тенденций, повышая вероятность хорошо продуманного способа самоубийства. Значимых статистических различий частоты СП в когортах в зависимости от нозологической принадлежности не выявлено.

Несмотря на нозологическое разнообразие психических расстройств, сопровождающихся суицидальным поведением, общим для них является наличие аффективной патологии. Наибольшие показатели выраженности депрессивных расстройств и суицидальности приходится на шизофрению, аффективные психозы, а также психические расстройства, связанные с органическим поражением головного мозга, что совпадает с распределением когорт, выделенных нами по степени суицидального риска. Тяжесть клинических проявлений депрессии оказалась различной в выделяемых когортах и соотносилась со степенью суицидального риска, серьезностью намерений уйти из жизни, в т.ч. обуславливая фиксацию суицидальных тенденций у суицидентов.

Когорты суицидентов имеют не только различную нозологическую представленность, но и взаимосвязь между степенью суицидального риска, процессуальным характером психического расстройства и выраженностью депрессивных состояний.

К группе высокого риска самоубийства можно отнести лиц с органическим поражением головного мозга, болезнями зависимости, шизофренией и аффективными психозами. К группе наименьшего риска самоубийства – пациентов с невротическими и личностными расстройствами, что не исключает у них высокой частоты демонстративно-шантажных СП. Психическое заболевание именно на начальных этапах своего формирования (в первые пять лет) вызывает наибольшую психологическую дезадаптацию, в том числе приводящую к суицидальному поведению, что подтверждается серьезностью и частотой повторных СП.

Анализ клинических особенностей депрессивных расстройств, сопровождающихся суицидальным поведением, показал, что выраженность позитивной аффективности определяет в целом агрессивные тенденции личности, которые он направляет на самого себя. Признаки негативной аффективности носят антивита́льный характер, придают идеаторную суицидальную направленность депрессивным переживаниям и, в конечном итоге, определяют серьезность суицидальных намерений. Возможно, помимо выраженности признаков аффективности, имеет значение и их соотношение. Определяющую роль в дифференцировке когорт суицидентов по степени суицидального риска играют клинические признаки негативной аффективности. Возможно, с этим связан высокий суицидальный риск при шизофрении и органическом поражении головного мозга, при которых преобладают признаки негативной аффективности. Неадекватное назначение седативной психофармакотерапии (нейролептиков, транквилизаторов) утяжеляет проявления негативной аффективности, а неадекватное применение антидепрессантов изменяет выраженность позитивной аффективности, что, в конечном итоге может привести к реализации суицидальных тенденций.

Заключение. В результате проведенного исследования показана целесообразность выделения среди лиц, госпитализированных в психиатрический стационар когорт суицидентов, различающихся между собой по степени суицидального риска, что позволяет оптимизировать суицидологическую помощь.

Учет клинических предикторов суицидального риска позволяет проводить адекватную психическому статусу пациента эффективную психофармакотерапию на различных этапах депрессивного расстройства. Данный подход определяет ключевые моменты организации помощи суицидентам: условия оказания помощи (госпитализация в психиатрический стационар, отделение пограничных состояний, консультативная помощь в диспансере и т.д.); приоритеты и объемы различных видов помощи (психофармакотерапии, психотерапии и психологической коррекции, социальной работы); решение стратегических задач по профилактике самоубийства для лиц, совершивших СП (длительность фармакотерапии, консультативного или динамического наблюдения в условиях психоневрологического диспансера, психотерапевтического центра и т.д.). Представляется необходимым и целесообразным консультирование суицидентов врачом психиатром во время нахождения в соматических и хирургических стационарах. Особое внимание должно быть уделено психофармакотерапии расстройств депрессивного спектра в амбулаторной практике с учетом динамики структуры аффективности в психическом статусе. Использование в суицидологической практике клинко-патогенетического подхода позволяет рассматривать динамику суицидогенеза на каждом из этапов развития суицидального процесса, включая пресуицидальный и постсуицидальный период.

Литература

1. Агафонов С.К. // Мат-лы XIV съезда психиатров России 2005.– С.434
2. Амбрумова А.Г., Тихоненко В.А. Диагностика суицидального поведения: Метод. реком.– М., 1980.– 48 с.
3. Ваулин С.В. Клинико-эпидемиологическое изучение суицидального поведения (на материале среднего города Западного региона Российской Федерации): Дис. ... канд. мед. наук.– М., 1997.– С.154.
4. Войцех В.Ф. // Социальная и клиническая психиатрия.– М.– №3.– 2006.– С.22–27.
5. Краснов В.Н. Особенности суицидальных проявлений при циркулярных депрессиях: Сравнительно-возрастные исследования в суицидологии.– М., 1989.– С. 34–37.
6. Пантелева Г.П., Корнев А.Н. Особенности терапевтического воздействия препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на суицидальное поведение больных эндогенной депрессией. // Психиатрия и психофармакотерапия.– Т. 4, №6.– 2002.
7. Положий Б.С. Клин. суицидол.– М.– 2006.– С.3
8. Смуглевич А.Б. и др. Психопатология депрессий (к построению типологической модели). Депрессии и коморбидные расстройства.– М., 1997.– С.28–53
9. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Рук-во для врачей – М.: Мед. информ. аг-во, 2001.– С.256.
10. Смуглевич А.Б. // Психиатрия и психофармакотерапия.– 2003.– Т. 5, №1.– С.2–4

DIFFERENTIAL APPROACH TO DIAGNOSIS AND THERAPY OF SUICIDAL BEHAVIOR.

S.V. VAULIN, M.V. ALEKSEEVA

Summary

One of the most important aspects in suicidology involves diagnostics and differentiation of suicidal behavior varieties associated with the individual curative and prophylactic measures in every patient. It is due to predicted world-wide depression growth which demands crucial improvement of diagnostic technologies and therapies for suicidal behavior. If using clinical pathogenetic approach in suicidologic practice the authors can master the diagnostic tools and therapies to control suicidal behavior along with the selection of certain individual predictors of therapeutic effects of certain medication groups.

Key words: suicidal behavior, clinical pathogenetic approach

УДК 616-006;616.831-005

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОВРЕМЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ ТРОМБОВ В СИСТЕМЕ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

С.И. ЕМЕЛЬЯНОВ*, В.А. ВЕРЕДЧЕНКО**, А.Е. МИТИЧКИН²

Ключевые слова: рак почки, венозный тромб

При раке почки у 6,5–10 % больных формируются опухолевые венозные тромбы, которые могут распространяться по почечной и нижней полой венам, достигая в отдельных случаях правого предсердия. Наличие тромба в магистральных венах является противопоказанием к выполнению лапароскопической нефрэктомии [1, 3]. Эхографическая картина тромбоза нижней полой вены характеризуется появлением в просвете образования повышенной или смешанной эхогенности с неровными и нечеткими контурами, с неоднородной структурой, в которой могут выявляться мелкие анэхогенные трубчатые образования – участки реканализации [2, 4, 6]. При доплерографии определяют признаки нарушения кровотока.

В наших наблюдениях признаки наличия опухолевых тромбов в системе нижней полой вены по данным УЗИ были выявлены в 6 случаях (рис. 1). В связи с тем, что наличие опухолевых тромбов в системе нижней полой вены является противопоказанием к выполнению хирургического вмешательства на почке из лапароскопического доступа [5, 7, 8], на предоперационном этапе все пациенты этой группы были обследованы с использова-

нием рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии с трехмерной реконструкцией. Полученные данные позволили не только принять решение о наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, но и использовались в дальнейшем при выработке общего плана лечения. После введения контрастного вещества (Ultravist, 120 мл, со скоростью 3 мл/с) через 30 с выполняли сканирование в раннюю артериальную фазу от уровня верхнего полюса почки до нижнего, а через 120 с – от уровня диафрагмы до нижнего полюса почки или нижней границы опухоли (рис. 2).



Рис. 1. Ультрасонография: тромб в нижней полой вене (проксимальный край тромба указан стрелкой)



Рис. 2. РКТ (венозная фаза контрастирования): тромб в нижней полой вене (указан стрелкой)

Интервал реконструкции составлял 5 мм для нативных изображений и от 2 до 5 мм для сканов, полученных после введения контрастного вещества (рис. 3).



Рис. 3. Трехмерная реконструкция по данным РКТ (венозная фаза контрастирования, интервал реконструкции – 2 мм): тромб в нижней полой вене (указан стрелкой).

При сравнении данных до-, интра- и послеоперационного исследования показано, что при выявлении опухолевых тромбов в системе нижней полой вены чувствительность и специфичность компьютерной томографии составляет 91,9% и 81,0%, соответственно, а МРТ – 86,2% и 82,8%, соответственно. Указанные различия не были статистически значимыми. Точность методов при определении положения проксимального края тромба составила 77,4% для компьютерной томографии и 86,1 % – для МРТ.

При значительном перекрытии просвета нижней полой вены опухолевым тромбом и/или сдавлении извне (например, увеличенными лимфатическими узлами забрюшинного пространства) информативность РКТ может снизиться за счет затруднения поступления контрастного вещества и уменьшения различий в интенсивности изображения тромба и венозной крови (рис. 4).

* Московский государственный медико-стоматологический университет им. Н.А. Семашко
Дорожная клиническая больница на ст. Люблино им. Н.А. Семашко (Москва)

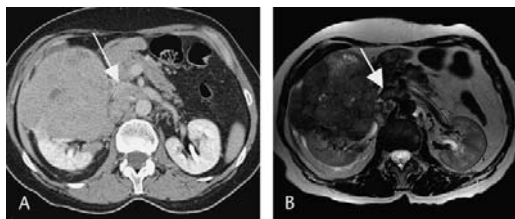


Рис. 4. Тромб в нижней полой вене (указан стрелкой). При РКТ просвет нижней полой вены (А), сдавленной увеличенными забрюшинными лимфоузлами, не определяется. МРТ (В) позволяет определить положение нижней полой вены

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования трехмерной реконструкции по данным РКТ и/или МРТ на предоперационном этапе.

Литература

1. Аляев Ю.Г. и др. Опухоль почки. М.– ГЭОТАР-МЕД.– 2002.– 56 с.
2. Аляев Ю.Г. и др. // Мед. визуализация.– 2003.– №2.– С. 33–38.
3. Аляев Ю.Г. и др. // Мед. визуализация.– 2005.– № 6.– С. 75–79.
4. Васильев А.Ю. и др. // Мед. визуализация.– 2004.– №4.– С. 64–69.
5. Манагадзе Л.Г. и др. Оперативная урология. Классика и новации: рук-во для врачей.– М.: Медицина.– 2003.– 740 с.
6. Теодорович О.В. и др. // Мед. визуализация.– 2005.– № 1.– С. 55–61.
7. Терновой С.К. и др. // Мед. визуализация.– 2001.– № 2.– С. 72–77.
8. Ascenti G. et al. // AJR Am J Roentgenol.– 2004.– 182(6) – P.1525–1530.

УДК 616-009.17; 616.8-009.17

САНАТОРНАЯ КОРРЕКЦИЯ ХАРАКТЕРИСТИК ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (В ВИДЕ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИИ) ИЛИ НЕВРАСТЕНИИ

С.М. ИВЛЕВ*.

Ключевые слова: санаторная коррекция, дисфункция

В публикациях последних 5-7 лет отсутствует различие методических подходов к использованию природных и преформированных физических курортных факторов при восстановительном лечении пациентов с нейроциркуляторной астенией и неврастениями [1, 2]. Это инициировало проведение реабилитации этих больных на базе ряда ЛПУ и санаториев Черноморского побережья Краснодарского края в сочетании с авторскими модификациями мануальной, талассо- и бальнеотерапии, когда наш анализ психоэмоционального статуса выявил пострелиабилитационную суммарную коррекцию у 87,8% ($p < 0,05$) пациентов.

В структуре первичной обращаемости больных нейроциркуляторными астениями и неврастениями в ЛПУ составляют соответственно 21,8% и 24,2%, достигая (за последние 5 лет) 18,7-19,5 случаев на 100 000 населения [3].

Цель исследования – обоснование мультиатрибутивного задействования инновационных приемов талассо-, бальнеотерапии на фоне аппаратных процедур обратной биологической связи (БОС-тренинг) больных соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы или неврастениями (в рамках преемственной деятельности профильных учреждений здравоохранения и санаториев Южного федерального округа).

Материалы и методы. Единичными исследования методом непреднамеренного отбора в период 2003-2008 годов были определены следующие рандомизированные группы пациентов, проходившие по авторским методикам восстановительное лечение: а) в санаториях Лазаревского района курорта Сочи «Тихий Дон», «Морская звезда» и геленджикского санатория «Вулан» ($n=279$ больных с нейроциркуляторной астенией; $n=278$ больных

с неврастениями); б) пациенты ($n=280$), проходившие поликлинический этап ординарного медикаментозного лечения при МУЗ г. Сочи «Горбольница №1» (пос. Лазаревское). При этом бальнеотерапия применялась в виде общих ванн из природных минеральных источников (скважина 84-М Волконского месторождения) при $t=37-38^{\circ}\text{C}$, длительностью 6-8-10-12-15-20 минут с нарастающим итогом, через день, 10-12 ванн на курс. Питьевая гидрокарбонатно-хлоридная натриевая щелочная борно-фтористая природная минеральная лечебная вода «Лазаревская» назначалась в установочный период (3-5 дней) по 150-170 мл 3 раза в день за 1-1,5 часа до еды. Через 3-5 дней (при хорошей индивидуальной переносимости этой минеральной воды при $t=20-22^{\circ}\text{C}$) количество ее увеличивалось по следующей схеме: утром – до 150 мл; перед обедом – до 200 мл; перед ужином – вновь до 150 мл. К концу курса лечения (18-19 день) объем принимаемой воды уменьшался до 400 мл.

Персональная психотерапия по методу Б.Д. Карвасарского [4] проводилась с больными в форме групповых и индивидуальных бесед с помощью разъяснения, убеждения, внушения. Курс лечения 10-12 занятий длительностью от 30 мин до 1 часа. Упражнения ЛФК проводились по методикам Н.Г. Старосельцевой (2000). Применялись модификации БОС-тренинга на аппаратно-программном комплексе «Биосвязь» (сертификат соответствия РОСС RU.ME20/B025 31 от 24.06.02): выработка диафрагмально-релаксационного типа дыхания с максимальной величиной дыхательной аритмии сердца (ДАС-БОС); релаксация скелетной мускулатуры, сопровождающаяся психоэмоциональной релаксацией, с использованием БОС по электромиограмме (ЭМГ-БОС); методика ЭМГ-БОС по Джекобсону, формула которой сводится к расслаблению различных групп мышц, после их максимального сокращения; перестройка ритмической структуры электроэнцефалограммы (ЭЭГ-БОС).

Мануальная терапия в сочетании с массажем воротниковой зоны проводилась по методикам В.В. Барташевича (2001). Поскольку наблюдаемые пациенты являлись постоянными жителями курорта Сочи, т.е. были адаптированы к климатическим особенностям названной рекреационной зоны, автору пришлось корректировать (в сторону увеличения) стандартно применяемые экспозицию, очередность, кратность, последовательность, сезонность и другие параметры использования талассопроцедур для этих больных. В санаториях, расположенных в пересеченной и горной местностях, назначалась такая форма упражнений, как терренкур – лечение дозированным восхождением под разным углом подъема (от 3° до 15° и более). Ближний туризм в теплое время года рекомендовался практически всем наблюдаемым лицам. Из многих форм спортивных упражнений наблюдаемым больным, особенно среднего и пожилого возраста, назначались упражнения с умеренной, хотя и длительной физической нагрузкой на организм (ходьба, езда на велосипеде, гребля, плавание) и менее подвижные игры (городки, крокет, кегельбан и др.). Гребля дозировалась по числу гребков в минуту (от 10 до 20) и по времени. Вначале назначалась гребля длительностью 10-15 минут. Общая длительность гребли составляла от 20-30 мин до 1 ч. Лечебная гимнастика в бассейне с $t=26-36^{\circ}\text{C}$ воды и длительностью 20-40 мин с успехом применялась при лечении в здравницах клинических проявлений названных расстройств (F 45.3; F 48.0 по МКБ-X). В контроле на поликлиническом этапе лечились только с помощью стандартных схем медикаментозной терапии.

Результаты. Под влиянием восстановительного лечения в здравницах-базах исследования на курорте Сочи наблюдались позитивные изменения психофизиологических показателей у лиц с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы или неврастениями (F 45.3 и F 48.0 по МКБ-X), что отражает рис. 1, составленный на базе использования теста MMPI.

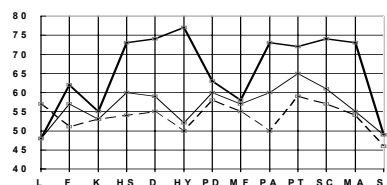


Рис. 1. Усредненные показатели профиля личности (тест MMPI) у больных 3-х групп наблюдения в ЛПУ и здравницах: — больные (F 45.3 и F 48.0 по МКБ-X) до лечения; - эти же больные ($n=557$, $p<0,05$) после лечения; — контрольная группа ($n=280$, $p<0,05$)

* Научно-исследовательский Центр курортологии и реабилитации (г. Сочи) ФМБА

Изучение индивидуально-личностных особенностей у больных до начала лечения показало, что у них имеется тенденция к смешанному типу реагирования (рис. 1). У этих больных имело место сочетание гипо- и гиперстенического типа реагирования. При этом высокая потребность к самореализации сочеталась с высоким самоконтролем и тенденцией к сдерживанию поведенческих реакций. Для изучаемых больных характерно повышенное психоэмоциональное напряжение: постоянное сдерживание эмоций ведет к общему перенапряжению и развитию психосоматической дизадаптации. Пик по 3-й шкале теста ММРП (НУ) говорит о повышенной нервозности, эмоциональной лабильности, слезливости и избыточной драматизации событий. Для этих больных до лечения была характерна повышенная тревожность, склонность к переживанию и «застреванию» на собственных проблемах. В основной группе больных (по сравнению с группой контроля) достоверно были выше значения по шкалам D (депрессия) и HS (ипохондрическая фиксация), что свидетельствовало о выраженном депрессивном состоянии основной группы наблюдаемых больных.

Увеличение показателей профиля личности также наблюдалось по PD (психопатические отклонения), PA (паранойальные реакции), склонности к психастеническим реакциям (пик по шкале PT), выраженная индивидуалистичность мышления (пик по шкале SC) и эмоциональная импульсивность (пик по шкале MA). По сравнению с контролем в основной группе больных отмечалось увеличение значений по шкалам «ипохондрическая фиксация» (HS), «склонность к истероидным реакциям» (НУ), «склонность к депрессивным реакциям» (D), а также психастеничность (PT), индивидуалистичность (SC) и гипомания (MA).

При оценке (до и после лечения) индивидуально-личностных особенностей изучаемых больных по методике СМЛП (тест ММРП), установлено, что для них характерны высокие показатели 2-й шкалы (депрессия), сочетающиеся со значительным повышением 1-й (сверхконтроль) и 3-й (эмоциональная лабильность). Это свидетельствует о выраженном эмоциональном дискомфорте, сниженном настроении с неуверенностью в себе, чувстве несчастья, заниженной самооценке (до лечения). Одновременное повышение показателей по 7-й (тревожность) и 8-й (индивидуалистичность) шкалам говорит о постоянном напряжении, трудностях адаптации хронического характера, что связано с невротическим развитием личности у этих больных. Наибольшее значение имеет 9-я шкала (гипомания), что говорит о нарушении эмоционального контроля и импульсивности.

По данным теста ММРП, в группе больных (F 45.3) с нейроциркуляторной астенией по сравнению с контролем определяются увеличенные значения по невротической триаде шкал (HS, D, p<0,05; НУ, p<0,001) и пики по шкалам PA (p<0,001) и MA (p<0,05), что указывает на депрессивные проявления у этих лиц даже после лечения. Сравнение показателей в группе больных F 45.3 (n=279) и больных F 48.0 (n=278) показало, что для больных 2-й группы характерны более высокие значения по шкалам D (склонность к депрессивным реакциям) (p<0,05) и PA (склонность к паранойальным реакциям) (p<0,05). При оценке индивидуально-личностных особенностей больных F 45.3 отмечаются достоверно большие значения по невротической триаде шкал (HS, D, НУ, p<0,001), чем в группе контроля, что свидетельствует (до лечения) о депрессивном состоянии, снижении настроения с неуверенностью в себе, заниженной самооценке. У этих больных характерно повышение профиля ММРП по шкалам PT (тревожность), SC (индивидуалистичность) (p<0,001). Эти изменения указывают на наличие постоянного напряжения и трудностей в адаптации у больных F 45.3 (в основном с кардиальным неврозом), а повышение показателя по шкале MA (гипомания) (p<0,001) говорит об эмоциональной импульсивности у этих больных. В группе больных с нейроциркуляторной астенией, по сравнению с контролем, выявлено резкое повышение уровня значений по шкалам невротической триады (D, НУ, HS, p<0,001), и по шкале MF (p<0,001). Значения по шкалам: склонность к психастеническим реакциям (p<0,001), индивидуалистичность и гипомания (p<0,001) – достоверно были выше в этой группе больных, чем в группе контроля. Позитивная динамика ряда клинико-функциональных характеристик, определяемая у наблюдаемого контингента больных (F 45.3 и F 48.0 по МКБ-X) с помощью теста «САН» (рис. 2).

При поступлении на базы исследования показатели реактивной тревожности этих больных были равны 48,91±0, 32

усл.ед. При выписке величина этих показателей снизилась до 44,72±0,35 усл.ед. При этом после соматического выздоровления у больных не нормализовался психофизиологический статус. Только через месяц после лечения показатели реактивной тревожности снижались до среднего уровня и составляли 42,43±0,38 усл.ед. Через год после курса терапии величина показателей реактивной тревожности снизилась до 40,68±0,33 усл.ед.

Сравнение показателей теста Люшера в основной группе больных до лечения и в группе контроля выявило статистически значимые отличия по показателям тонуса вегетативной нервной системы (p<0,001), стрессового состояния (p<0,05), тревожности (p<0,05), отклонения от аутогенной и общей нормы (p<0,05; p<0,001 соответственно). При сравнении показателей теста Люшера в основной группе больных (F 45.3 и F 48.0 по МКБ-X, n=557, p<0,05) выявлен рост отклонения от общей нормы как при до лечения, так и после лечения тестированиях. В этой группе больных выявлены высокие значения концентричности (p<0,05), что ещё раз подтверждает высокую степень сосредоточенности этих больных на своих внутренних проблемах.

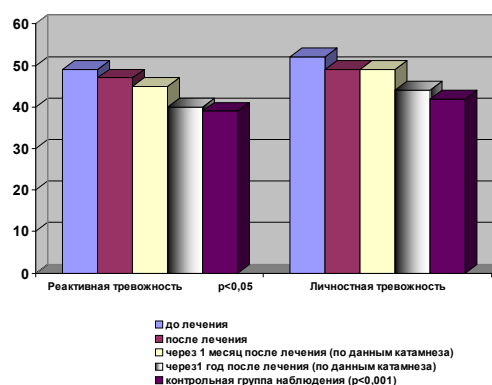


Рис. 2. Динамика реактивной и личностной тревожности у больных до и после лечения

Выводы. Реабилитация больных с диагнозом соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (в виде нейроциркуляторной астении) или неврастении особенно эффективна, когда основными ингредиентами системных мероприятий восстановительного лечения этого контингента пациентов в здравницах лазаревского и геленджикского курортов черноморского побережья Кубани являются: а) модифицированные методики назначения тёплых, индифферентных, прохладных воздушных ванн (сухих, влажных, сырых), включая слабо-, средне- или сильнодинамичные, а также гелиопроцедур в зависимости от напряжения солнечной радиации; б) бальнеотерапия в виде общих минеральных ванн (t°=37-38°C, 10-15-20 минут по нарастающей, N 10-12 ч/день на курс лечения) природных источников Волконского месторождения (скважина №11М Солоники и скважина №84М); в) оптимизация психоэмоционального статуса с помощью (БОС-тренинга на аппаратно-программном комплексе «Биосвязь», Санкт-Петербург); и др.

Предложенная автором методология сочетания форм немедикаментозного воздействия при санаторно-курортной реабилитации упомянутых больных с подтверждается тем, что за период 2003-2008 годов из здравниц лазаревского и геленджикского курортов 12,3% больных с названной патологией были выписаны со значительным улучшением и 84,5% пациентов с улучшением объективных показателей здоровья и субъективного самочувствия, а в контрольной группе на поликлиническом этапе лечения (с применением только стандартных схем медикаментозной терапии) подобные показатели оказались в 1,9 раза ниже.

Литература

1. Мамиев С.Н. и др.// Проблемы и перспективы санаторно-курортного лечения в здравницах России: Мат-лы IV междунар. научн.-практ. конф. – Дагомыс, 2003. – С.35.
2. Пасюкевич В.В. и др.// Биол. обратная связь. – 1999. – №2. – С. 40–47.
3. Стародубов В.И., Соболева Н.П. // Экономика здравоохранения. – 2008. – № 1(60). – С. 5–11.
4. Карвасарский Б.Д. // Вопросы психиатрии и медицинской психологии. – 2002. – №4. – С.112–114.

УДК 616-072.1; 616-089.819.3

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ПОСТИНТУБАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ

Н.Т. КАЛАЕВ, О.Т. БЕКУЗАРОВА*

Ключевые слова: патология, гортань, трахея

Патологические изменения гортани и трахеи возникают у 30% больных, перенесших интубацию. Постинтубационные изменения обусловлены непосредственным повреждением гортани и трахеи после интубации; трофическими нарушениями за счет длительного воздействия интубационной трубки [1–5].

Цель исследования – выявление жалоб и патологических изменений верхних дыхательных путей после наркоза с интубацией трахеи. С целью выявления жалоб произведен скрининговый опрос взрослых пациентов женского и мужского пола в стационарах хирургического профиля. Всего анализу подверглось 855 жалоб после интубации трахеи пациентов, из них женщин – 356, мужчин – 499 за период 2007-2009 год. Полное отсутствие жалоб отмечено у 85 (10%) пациентов, жалобы на умеренную боль при глотании – у 460 (53%) пациентов, першение в горле – у 502 (35%), осиплость голоса – у 286 (33%), кашель – 174 (20%) пациента, отсутствие жалоб – у 85 (10%). В процентном соотношении выяснилось, что у опрошенных имелось более одной жалобы в 41% случаев с момента контакта с пациентом после операции, т.е. при полном пробуждении, сознании и адекватности.

Сроки выявления жалоб: 1-2 суток – 502 (65%) пациента; до 3 суток – 471(61%) пациент; до 5 суток – 111(14,5%) пациентов; до 7 суток – 34 (4,4%) пациента. Сохранение жалоб при выписке из стационара наблюдались у 29 (3,7%) человек.

Консультация врача-оториноларинголога назначалась только при наличии выраженных длительно сохраняющихся жалоб. При анализе истории болезни из 770 пациентов, имевших жалобы, консультация назначена 124 (16%). Основанием к проведению эндоскопического исследования являлось наличие жалоб и изменений верхних дыхательных путей, выявленных после операции. Условия проведения исследования: назначение лечащим врачом консультации оториноларинголога; согласие пациента. Сроки выполнения эндоскопического исследования – I группа: 2-7 суток послеоперационного периода, II группа: 10-50 суток после перенесенной операции, число обследованных – 50. I группа составила 40 пациентов, II группа – 10 пациентов, из них мужчин – 20, женщин – 30. Эндоскопическое исследование верхних дыхательных путей часто не требует специальной подготовки пациента. Противопоказаний к эндоскопическому исследованию верхних дыхательных путей практически не существует.

Выбор метода обезболивания и премедикации зависит от задач исследования, возрастных особенностей пациента, его психологического и функционального состояния. Большинству взрослых людей эндоскопический осмотр верхних дыхательных путей выполняется без премедикации. Больным с рвотным рефлексом, обильной слюнявой, что наблюдается при патологии гортаноглотки, выполняется одноразовая медикаментозная подготовка. Обычно подкожно вводят 0,1% раствор атропина сульфата 0,7-1 мл. Анестезия слизистой оболочки ротоглотки осуществляется путем распыления анестетика (10% лидокаин-спрей).

Во время исследования пациент сидит на стуле лицом к врачу. Адекватным является осмотр пациента в положении лежа на спине. Анестезия гортани производится с интервалом через катетер, введенный в инструментальный канал эндоскопа. Осмотр производился бронхоскопом. Сначала выполнялась эпифарингоскопия с двух противоположных сторон.

При осмотре рото- и гортаноглотки осматриваются передние небные дужки, челюстно-язычные желобки, боковые поверхности языка, миндаликовые ямки, мягкое небо и язычок, небные миндалины, задние небные дужки и задняя стенка ротоглотки.

Исследование гортани начинается с панорамного изучения органа на расстоянии 3-4 см от входа в гортань и ее функционирования во время фонации. Затем осматривается вестибулярный отдел гортани, гортанные желудочки. Для этого увеличивается угол изгиба вниз и эндоскоп ротируется по оси. При исследовании подскладочного отдела с помощью ротации и увеличения угла осматриваются нижняя поверхность

голосовых складок, подкомиссурная область и все стенки. При продвижении аппарата глубже выполняется трахеоскопия.

Таблица 1

Структура выявленной патологии в I группе пациентов

Выявленная патология	Муж.	Жен.	Возраст, лет					
			15-25	25-35	35-45	45-55	55-65	65-75
Травма языка	2	1	+	-	-	-	-	++
Острый ларингит	7	3	+	++	-	+	+++	+++
Дефект слизистой оболочки	6	5	-	-	+	++	+++	+++
Отек глотки	1	1	-	-	-	-	+	+
Гематома глотки малых размеров	2	3	-	-	-	+	+	+
Вариант нормы	2	2	+	-	+	-	+	+

Таблица 2

Структура выявленной патологии во II группе пациентов

Выявленная патология	Муж.	Жен.	Возраст, лет				
			15-25	25-35	35-45	55-65	65-75
Гиперпластическая интубационная гранулема	1	0	-	-	-	+	-
Полипозный хордит	0	1	-	-	-	+	-
Стеноз гортани хронический	1	0	-	-	+	-	-
Ларингоспазм	1	1	-	-	-	+	+
Парезы и параличи	0	1	-	-	-	-	+
Хронический ларингит	2	2	-	+	+	+	-

Выводы. При скрининговом опросе пациентов, перенесших оперативное вмешательство с интубацией трахеи, отмечается высокий процент (90%) жалоб, связанных с наличием интубационной трубки; жалобы носят преходящий характер, но осложняют качество послеоперационного периода; выявлена тенденция к выписке больных с имеющимися постинтубационными жалобами. При эндоскопическом исследовании: в I-й группе осматриваемых пациентов острая патология, возникшая вследствие проведения наркоза с интубацией трахеи, практически одинакова у мужчин и женщин; осложнения по возрастным группам преобладают в возрасте 55-65 лет и 65-75 лет; в 10% случаев жалоб патология отсутствует, т.е. жалобы носят субъективный характер; во второй группе осматриваемых пациентов возраст имел значение при наличии ларингоспазма (55-75 лет); в структуре выявленной патологии преобладает хронический ларингит.

Литература

1. Александров В.Н. и др. Назотрахеальная интубация с помощью фибробронхоскопа при челюстно-лицевых операциях
2. Поддубный Б.К. и др. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей
3. Белоусова Н.В., Винокуров Б.К. Эндоскопия в диагностике опухолей дыхательной системы
4. Галанцева Г.Ф. Эндоскопия верхних дыхательных путей и ее диагностическое значение
5. Унгидзе Г.В. и др. Эндоскопическая хирургия послеоперационных стенозов дыхательных путей
6. Дарбегян Т.М. и др.. Премедикация, наркоз и дыхание.

УДК 616-009.614;616.8-009.614

СТРУКТУРА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОСОБИЙ
В ЛОР-ХИРУРГИИ

Н.Т. КАЛАЕВ*

Ключевые слова: анестезия, оториноларингология, операция

В России около 90% случаев хирургических вмешательств на ЛОР-органах выполняется под местной анестезией, в отличие от зарубежных оториноларингологических клиник, где широкий круг операций на ЛОР-органах проводится в условиях общей анестезии [1]. Поэтому одной из центральных проблем анестезиологии является поиск путей достижения адекватности тотальной анестезии в оториноларингологии при хирургических вмешательствах все возрастающей сложности. Несмотря на широкое применение современного общего обезболивания в различных областях хирургии, оно еще недостаточно используется в оториноларингологии, что можно объяснить спецификой

* ГОУ ВПО Северо-Осетинская Государственная медицинская академия

* Северо-Осетинская ГМА

большинства ЛОР-операций. Немаловажное значение имеет отсутствие опыта оториноларингологов в выполнении операций в условиях общей анестезии, а также недостаточная подготовленность анестезиологов по проведению общего обезболивания в ЛОР-хирургии. Поэтому в оториноларингологической практике широкое распространение получило местное обезболивание. Операции в оториноларингологии выполняются на анатомических структурах, которые являются мощными рефлексогенными зонами, и проведение операций под местной анестезией не обеспечивает должный уровень обезболивания и нейровегетативной защиты организма. Полость носа, среднее и внутреннее ухо, гортаноглотка анатомически граничат с крупными сосудами, полостью черепа и орбитой, верхним средостением, что требует фиксированного положения пациента в течение достаточно продолжительного времени, что невозможно обеспечить за счет местной анестезии [2–5].

Проведен анализ 1000 историй болезней пациентов, оперированных на ЛОР-органах в специализированных отделениях РСО-Алания.

Таблица

Характеристики нозологических форм и оперативных вмешательств (n=1000)

Диагноз	Операция	Кол-во	%
Хронический тонзиллит	Тонзиллэктомия	217	21,7
Искривление перегородки носа	Подслизистая резекция перегородки носа	598	59,8
Хронический гайморит	Гайморотомия	103	10,3
Киста верхнечелюстной пазухи	Радикальная операция на верхнечелюстной пазухе, полиптомия носа	43	4,3
Поллипозный риносинусит	Удаление кисты	19	1,9
Киста околоушной железы	Удаление кисты	10	1,0
Дефекты носа	Ринопластика	10	1,0
Прочие	Вскрытие абсцессов	10	1,0
Всего		1000	100,0

Обезболивание при выполненных операциях

Тонзиллэктомия: местное обезболивание 100% случаев.

Подслизистая резекция перегородки носа:

- местное обезболивание составило 82%
- в/в наркоз интубацией трахеи – 17%
- в/в наркоз с установкой ларингеальной маски – 1%.

Гайморотомия:

местная анестезия – 70%

общая анестезия – 30%

из них: 26% - интубацией трахеи с установкой ларингеальной маски – 4%.

Радикальная операция на верхнечелюстной пазухе, полиптомия носа:

- местная анестезия – 20%
- общая анестезия – 80%
- из них: 74% - интубацией трахеи с установкой ларингеальной маски – 6%.

Ринопластика выполнялась в 50% случаев под местной анестезией, 50% - под общей анестезией

- 30% - с интубацией трахеи
- 20% - с установкой ларингеальной маски.

Удаление кисты околоушной железы выполнялась в 59% случаев под местной анестезией, 41% - под общей анестезией

- из них: с интубацией трахеи - 31%
- с установкой ларингеальной маски – 10%;

Прочие операции, в группу которых вошли абсцессы носа и паратонзиллярные абсцессы, выполнялись только под местной анестезией.

Необходимо отметить, что любая попытка дополнить местную анестезию внутривенной инъекцией гипнотиков без интубации трахеи или введения ларингеальной маски значительно увеличивает риск возникновения аспирационного синдрома, ларингоспазма и асфиксии, поэтому интубация трахеи или установка ларингеальной маски являются безопасными методами свободного поддержания проходимости дыхательных путей при оториноларингологических операциях.

Выводы. В 79,5% операций на ЛОР-органах проводятся под местной анестезией. Способами поддержания проходимости

дыхательных путей при проведении общей анестезии во время ЛОР-операций в подавляющем числе случаев является интубация трахеи и в единичных случаях – установка ларингеальной маски.

Литература

1. Бархударова Н.Ч., Салтанов А.И. // Новости анестезиологии и реаниматологии.– 2008.– №1.– С.3–16
2. Битюков Ю.В. К вопросу о противопоказаниях для применения ларингеальной маски в анестезиологии. Тезисы докл. 9 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. Иркутск, 2004.– С.34–35
3. Брайн А. // Клиническая анестезиология и реаниматология.– 2006.– Т.3.–№2.– С.2–11
4. Елизарьева Н.Л. и др. // Вестник интенсивной терапии.– 2008.– №5.– С.75–77
5. Жоанов О.Н. и др.// Вестник интенсивной терапии.– 2004.–№4.–С.47–51

УДК 616.89-008.442

ПЕРЕЛОМ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА. (ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

Е.Н. КАСТОРНЫХ, Е.Н. МАТЧИН, Р.В. МАТЮШКИН,
В.А. ОГОЛЬЦОВА*

Ключевые слова: перелом полового члена

Перелом полового члена – редкое заболевание. Личный опыт авторов, как правило, ограничивается единичными наблюдениями [4]. Общее число наблюдений даже в сводных литературных обзорах насчитывает не более десятков наблюдений [6].

По утверждению [3], из 175000 госпитализированных на стационарное лечение мужчин, лишь один поступает с переломом полового члена. В связи с редкостью указанной патологии каждый случай клинического наблюдения имеет определенный интерес в преумножении знаний к вопросу диагностики и лечения названной патологии.

При переломе полового члена обычно поражается ствол полового члена у его основания. При эрекции пещеристые тела туго наполняются кровью, и толщина белочной оболочки пещеристых тел уменьшается с 2 мм до 0,25 мм, что приводит ее к легкому разрыву при незначительном физическом воздействии [2]. При этом может наступить одно- или двухсторонний разрыв белочной оболочки пещеристых тел. Разрыв обуславливается в одной трети случаев положением во время полового сношения (партнера сверху в позе «наездницы»), вследствие прямого удара по половому члену твердым предметом, при быстром вставании с постели, при мастурбации, при насильственном сдерживании эрекции, при несчастных случаях – авариях, травмах.

При лечении перелома полового члена некоторые авторы придерживаются консервативной терапии. Например, рекомендуют накладывать давящую повязку в месте перелома, обкладывать льдом, или применять смачивающие повязки. К оперативному лечению прибегают при инфицировании гематомы, флегмоны, задержке мочеотделения из-за компрессии уретры гематомой. Консервативное лечение в 10% случаев приводит к деформации полового члена после травмы, нарушению эрекции, импотенции, поэтому большинство авторов [2, 5] прибегают в каждом случае к экстренному оперативному лечению: удалению гематомы с ее дренированием и дальнейшим восстановлением совокупительной функции с помощью протезирования. В работе [4] в двух наблюдениях с успехом в качестве протеза использовано 11 ребро.

Под нашим наблюдением находился пациент К., 49 лет, (и.б. № 15033). Во время полового акта 24/06/2007 г., почувствовал хруст, боли в основании полового члена, ослабление эрекции, сморщивание полового члена. При осмотре больной увидел гематому, искривление полового члена, а при пальпации ощутил уплотнение у корня полового члена. С течением времени гематома распространялась на мошонку, исчезла эрекция, возникла импотенция. Больной обращался в ряд лечебных учреждений г.Тулы. Малая информированность практических врачей в данной патологии, заставила больного безрезультатно обращаться в несколько ЛПУ. Наконец больной 26/06 обратился в урологическое отделение ГУЗ ТО ТОБ, откуда направлен в ожоговое отде-

* ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ожоговый центр

ление. При осмотре в выявлено обширное кровоизлияние под кожу полового члена и мошонки (рис., а).



Рис. Перелом полового члена

Уплотнение в области основания полового члена, его искривление. На основании анамнеза и осмотра диагностирован перелом полового члена. Больному 27/06/2007 г проведена операция. При ревизии выявлен разрыв белочной оболочки пещеристых тел. При ревизии раны в пещеристых телах обнаружены сгустки гематомы, из-за которых было нарушено кровенаполнение полового члена. Сгустки удалены, устранены рыхлые спайки (рис., б). Пещеристые тела бужированы бужами Гегара до № 11, в них имплантированы протезы из аллогенного силиконового материала. После этого половой член приобрел вид эрегированного полового органа, готового к совокуплению (рис., в, г).

Литература

1. Creccy, A.A., Beazlie, F.S. // J. Urol. 78 (1957) 620–627.
2. Von H. Seiter, D. Serfling, Th. Erdmann // Zbl. Chirurgie 106 (1981) 1160–1163.
3. Fetter T.H., Gastmann E.// Am J. Surg. 32(1936) 371–372.
4. Meares, E.M. jr // J. Urol. 105(1971) 407–408.
5. Michimoto O.// Eur. Urol. 5(1979) 177–178.
6. Qvrum E.// J. Urol. Nefrol. 12(1978) 83–84.
7. Rummelhardt S.// Z. Urol. 46(1953) 597–600.
8. Thompson R.T.// J. Urol. 71(1954) 226–229.

УДК 616.718.4/6-001: 616.12-008.31.1: 616.15-074/78

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КОСТЕЙ
БЕДРА И ГОЛЕНИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРЕМОРИДНЫМ
ФОНОМ

А.М. КОНДРАТЬЕВА, Л.П. ЕФИМОВА*

Ключевые слова: гематологические показатели, травма

Среди причин смертности и инвалидности в России, травматизм занимает второе место, уступая лидерство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [1]. В структуре травматических повреждений опорно-двигательного аппарата большой вклад составляют переломы костей бедра и голени, характеризующиеся сложностью и продолжительностью лечения. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в ведении такого контингента больных, исход лечения, а также степень нарушения гомеостатических констант организма во многом зависят от состояния здоровья пациента и исходного преморбидного фона.

Известно, что ранним и ценным маркером любой стрессовой реакции организма, а также любого критического состояния могут служить интегральные гематологические показатели. Анализ качественно-количественного состава лейкоцитов периферической крови применяют как критерий эндогенной интоксикации при воспалительных и гнойно-септических состояниях, ожоговой болезни, в оценке степени тяжести заболевания при сердечно-сосудистой патологии [4], в критических состояниях [7], при повреждениях головного мозга [3]. Лейкоцитарный индекс интоксикации при переломах костей голени был повышенным, и его высокое значение сохранялось после лечения у 27% больных [6]. Однако информативность интегральных гематологических показателей у больных с переломами и неблагоприятным преморбидным фоном не достаточно изучена [2].

Цель – оценить информативность интегральных гематологических показателей у пострадавших с переломами костей бедра и голени с неблагоприятным преморбидным фоном.

Материалы и методы. Обследовано 147 пациентов, поступивших на оперативное лечение в отделение травматологии Окружной больницы «Травматологический центр» (г. Сургут) по экстренным показаниям, в возрасте от 34 до 59 лет ($46,97 \pm 0,53$ года). Из них с травматическими повреждениями бедра – 74 чел., голени – 73 чел. Критерии включения в исследование: наличие гипертонической болезни (ГБ) I–II стадии. Критерии исключения: критические, шоковые состояния, сочетанная и политравма, синдром разможения тканей, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, острые и хронические воспалительные заболеваниями, потенциально влияющие на функциональную активность лейкоцитов. Сформировано 2 группы больных: I – с травмами бедра и голени и неблагоприятным преморбидным фоном (ГБ) (47 чел.), II – с травмами бедра и голени без фоновой патологии (100 чел.). Все больные с ГБ получали антигипертензивную терапию эналаприлом (Энал® KRKA) в суточной дозе 20 мг (10 мг – 2 раза в сутки).

Всем пациентам дважды выполняли исследование общего анализа крови (ОАК) в начале и в конце наблюдения. Определение показателей ОАК проводили на гематологическом анализаторе Cobas Micros («Hoffman – La Roch», Швейцария). Подсчет лейкоцитарной формулы проводили в мазках периферической крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе с использованием иммерсионной системы. По результатам лейкоформулы рассчитывали следующие интегральные показатели: лейкоцитарный индекс (ЛИ), лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф – Калифа (ЛИИ), индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), лимфоцитарно – гранулоцитарный индекс (ИЛГ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), индекс сдвига (ИС). Для сравнения значений индексов крови использовали данные, полученные для здоровых лиц [5].

Статистическую обработку данных проводили методами описательной статистики в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнение показателей в начале и в конце наблюдения вели с использованием парных критериев

Уилкоксона и Стьюдента. При обработке результатов использовали пакет прикладных программ «Биостат», «Statistica 6.0» для IBM PC AT. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Продолжительность стационарного лечения для пациентов с травмами костей бедра и голени составила $22,8 \pm 0,8$ койко-дня. Причем в I группе сроки госпитализации составили $25,2 \pm 1,9$ койко-дня, во II группе – $21,6 \pm 0,7$ койко-дня.

Гемодинамические показатели в начале наблюдения у больных без ГБ для систолического АД (САД) составили $122,53 \pm 1,16$ мм рт.ст., для диастолического АД (ДАД) – $76,57 \pm 0,80$ мм рт.ст., в конце наблюдения САД было в пределах $121,32 \pm 0,81$ мм рт.ст., ДАД – $74,7 \pm 0,77$ мм рт.ст. В группе больных с ГБ в начале наблюдения показатели для САД составили $149,02 \pm 2,75$ мм рт.ст., для ДАД – $90,59 \pm 1,82$ мм рт.ст., в конце наблюдения для САД – $133,72 \pm 1,40$ мм рт.ст., для ДАД – $82,68 \pm 1,09$ мм рт.ст., при $p < 0,05$. Значимое снижение показателей АД (свидетельствует о достаточной компенсации артериальной гипертензии, хорошо поддающееся коррекции эналаприлом).

В начале наблюдения количество лейкоцитов у больных I группы составляло $9,30 \pm 0,30 \cdot 10^9/\text{л}$, II группы – $9,09 \pm 0,29 \cdot 10^9/\text{л}$. В конце наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня лейкоцитов до $7,98 \pm 0,45 \cdot 10^9/\text{л}$ в I группе больных и до $8,25 \pm 0,32 \cdot 10^9/\text{л}$ во II группе. Хотя межгрупповые различия статистически не значимы, снижение лейкоцитов в группе больных с ГБ выражено больше, чем в группе без ГБ. Лейкоцитоз в обеих группах в начале наблюдения и снижение уровня лейкоцитов до референтных величин в процессе лечения отражают реакцию клеток белого ростка крови на травму по типу стрессового лейкоцитоза. Изменения ЛИ у лиц с травмами костей бедра и голени ($n=147$) в процессе лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Интегральные гематологические показатели у больных с травмами костей бедра и голени в начале и в конце наблюдения, ($M \pm m$)

Индексы	Референтные значения [5]	В начале (n = 147)	В конце (n = 147)	P
ЛИИ	$0,83 \pm 0,07$	$7,33 \pm 0,47$	$7,84 \pm 1,19$	0,686
ЛИ	$0,43 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,03$	0,722
ИСЛ	$1,96 \pm 0,17$	$2,61 \pm 0,13$	$1,75 \pm 0,19$	0,000
ИЛГ	$4,01 \pm 0,18$	$3,72 \pm 0,16$	$3,48 \pm 0,25$	0,780
ИСНЛ	$2,54 \pm 0,11$	$3,28 \pm 0,18$	$2,05 \pm 0,24$	0,505
ИСНМ	$17,3 \pm 3,42$	$14,70 \pm 1,26$	$12,15 \pm 1,38$	0,066
ИСЛМ	$6,59 \pm 1,34$	$5,00 \pm 0,47$	$5,25 \pm 0,59$	0,554
ИСЛЭ	$17,6 \pm 1,64$	$11,40 \pm 1,03$	$8,18 \pm 0,98$	0,034
ИС	$0,06 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,004$	$0,06 \pm 0,01$	0,802

У лиц с переломами костей бедра и голени в остром периоде травмы интегральные гематологические показатели характеризуются угнетением гуморального звена иммунитета (снижение ЛИИ), признаками эндогенной интоксикации и активации процессов тканевого распада (повышение ЛИИ, ИСНЛ, снижение ИЛГ), нарушением иммунологической реактивности (увеличение ИСЛ), что не противоречит данным исследований [8]. В динамике наблюдения значение ЛИИ было высоким с тенденцией к незначительному росту показателя, что говорит о сохраняющемся воспалительном ответе. В конце наблюдения значимо снижались ниже нормы ИСЛ ($p < 0,001$) и ИСЛЭ ($p < 0,05$), т.е. регресс воспаления и формирование репаративных процессов шли на фоне нарушения иммунологической реактивности с преобладанием процессов гиперчувствительности немедленного типа.

При изучении интегральных гематологических показателей лейкоцитов периферической крови установлено, что информативность разных индексов неодинакова (табл. 2).

Таблица 2

Интегральные гематологические показатели у больных с травматическими повреждениями костей бедра и голени с ГБ и без ГБ, в начале и в конце наблюдения ($M \pm m$)

	Референтные значения [5]	с ГБ (n = 47)		без ГБ (n = 100)	
		В начале	В конце	В начале	В конце
ЛИИ	$0,83 \pm 0,07$	$7,53 \pm 0,98$	$6,49 \pm 0,78$	$7,23 \pm 0,51$	$8,47 \pm 1,71$
ЛИ	$0,43 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,03$
ИСЛ	$1,96 \pm 0,17$	$2,59 \pm 0,22$	$1,58 \pm 0,14^{**}$	$2,81 \pm 0,15$	$1,84 \pm 0,22^{**}$
ИЛГ	$4,01 \pm 0,18$	$3,77 \pm 0,25$	$3,62 \pm 0,36$	$3,39 \pm 0,17$	$3,37 \pm 0,27$
ИСНЛ	$2,54 \pm 0,11$	$3,31 \pm 0,33$	$1,82 \pm 0,17^{**}$	$3,55 \pm 0,20$	$2,18 \pm 0,28^{**}$
ИСНМ	$17,3 \pm 3,42$	$14,1 \pm 1,85$	$11,72 \pm 1,83$	$15,5 \pm 1,47$	$12,17 \pm 1,47$
ИСЛМ	$6,59 \pm 1,34$	$4,79 \pm 0,40$	$5,39 \pm 0,75$	$4,84 \pm 0,54$	$5,11 \pm 0,64$
ИСЛЭ	$17,6 \pm 1,64$	$15,0 \pm 1,7$	$9,73 \pm 1,55^{**}$	$9,25 \pm 0,94$	$8,01 \pm 1,05^{\wedge}$
ИС	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01^{**}$	$0,04 \pm 0,004$	$0,06 \pm 0,01^{\wedge}$

Примечание: (* ^) – различия статистически достоверны при $p < 0,05$; (** ^) – при $p < 0,001$; (*) – различия внутри группы, (^) – различия между группами

В динамике лечения для пациентов с ГБ информативными были индексы: ИСЛ, ИСНЛ, ИСЛЭ, ИС. Эти показатели различались в начале и в конце наблюдения. ИСЛ, характеризующий активный воспалительный ответ и повышение иммунологической реактивности, в начале наблюдения превышал значение нормы в 1,39 раза, в конце наблюдения достигал референтных величин. ИСНЛ, отражающий соотношение клеток неспецифической и специфической защиты, в 1,3 раза превышал значение нормы. В процессе лечения ИСНЛ снижались и в конце наблюдения был ниже нормы. ИСЛЭ (ориентировочно отражает соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типа) изначально был ниже референтных значений. В конце наблюдения установлено снижение индекса, что в 1,8 раза ниже границы нормы. Индекс сдвига отражает реакцию белого ростка крови на антигенную/цитокинную стимуляцию и характеризует наличие процесса воспаления. У пациентов с ГБ показатель ИС в начале наблюдения соответствовал референтным значениям, а в конце наблюдения значимо снижались ниже нормы. Для пациентов без ГБ информативными были показатели ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ, которые достоверно снижались в конце наблюдения. ИСЛ в начале наблюдения был выше нормы в 1,5 раза, к окончанию лечения соответствовал норме. ИСНЛ превышал значения нормы в 1,4 раза, в конце наблюдения его значение было на нижней границе нормы. ИСНМ, отражающий соотношение компонентов микрофагально-макрофагальной системы, изначально был ниже нормы и снижались к концу наблюдения.

Изменения других гематологических индексов в группах сравнения имели разнонаправленный характер, статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 2). На протяжении всего периода лечения в обеих группах был высоким ЛИИ. У пациентов с ГБ этот индекс был выше нормы в 9,1 раза, в группе без ГБ – в 8,7 раза. На фоне лечения ЛИИ несколько снижались в I группе, во II группе, напротив, в конце наблюдения ЛИИ стал выше своего исходного значения (табл. 2). Величина ЛИИ (отражает соотношение лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов) у больных с ГБ была у нижней границы нормы и в процессе лечения не изменялась. У больных без ГБ индекс ЛИИ был в 1,16 раза ниже референтных значений в начале наблюдения и незначительно увеличивался в конце наблюдения, но не достигал нормы. Следовательно, общее снижение показателя ЛИИ при травмах происходило за счет его низких значений, преобладающих в группе больных без гипертензии. При сравнении значений лейкоцитарных индексов в динамике выявлено снижение ИСЛ ($p < 0,001$), ИСНЛ ($p < 0,001$) в обеих группах в конце наблюдения по сравнению с началом. При повторном исследовании отмечалось достоверное снижение ИСЛЭ ($p < 0,05$) и ИС ($p < 0,05$) внутри группы больных с ГБ. У больных без ГБ к окончанию лечения в стационаре было снижение показателя ИСНМ ($p < 0,05$) ниже референтных значений. Среди остальных индексов в группах сравнения значимых различий выявлено не было.

На фоне проводимой терапии в конце наблюдения у пострадавших без ГБ сохранялись признаки тканевой дегенерации (повышение ЛИИ, снижение ИСНЛ, ИСНМ), присутствовало нарушение микрофагально-макрофагальной системы с преобладанием клеточного фагоцитарного звена и процессов активации гранулоцитарного роста гемопоэза (снижение ЛИ), приводящее к снижению местной защиты. В группе больных с гипертензией так же были выявлены признаки продолжающегося воспаления и нарушения иммунологической реактивности (повышение ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ, снижение ИЛГ), с преобладанием гиперчувствительности немедленного типа (снижение ИСЛЭ). Снижение ИС у этой категории больных в конце наблюдения по сравнению с началом указывает на увеличение доли зрелых форм лейкоцитов в общей популяции, что говорит о развитии репаративного процесса и стихании патологических изменений в тканях.

Оценка клеточных реакций в процессе специфической и неспецифической защиты организма может быть применена в качестве ориентировочных маркеров иммунологической реактивности организма и вероятных механизмов ее нарушений при травмах костей нижних конечностей и сопутствующей ГБ. Нами установлено, что у травмированных пациентов с ГБ информативными интегральными индексами являются: ИСЛ, ИСНЛ, ИСЛЭ, ИС с высоким показателем ЛИИ на протяжении всего периода лечения. В динамике наблюдения имеет место угнетение гуморального звена иммунитета, нарушение иммунологической реактивности, преобладание процессов гиперчувствительности не-

медленного типа, сохраняются признаки воспаления, обусловленные активизацией процессов тканевой деструкции. Лабораторные признаки формирования репаративных изменений в тканях и стихание воспалительного ответа достоверно отмечаются в конце наблюдения. У больных без фоновой патологии информативными являются показатели: ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ. В остром периоде травмы в этой группе отмечается высокий ЛИИ, с тенденцией к незначительному росту показателя в динамике, и низкое значение ЛИ в начале наблюдения, возрастающее при повторном исследовании, но не достигающее нормы. Для этой категории пострадавших выявлены сохраняющиеся признаки тканевой дегенерации и нарушение микрофагально-макрофагальной системы с преобладанием клеточного фагоцитарного звена иммунитета.

Выводы. Наиболее информативными интегральными гематологическими индексами у больных с травматическими повреждениями костей бедра и голени и неблагоприятным преморбидным фоном (ГБ) являются: ИСЛ, ИСНЛ, ИСЛЭ, ИС. На фоне нарушения иммунологической реактивности и угнетения гуморального звена иммунитета у больных с травмами и ГБ длительно сохраняются признаки воспалительного процесса, обусловленные активизацией процессов тканевой деструкции. В группе больных с травмами без фоновой патологии информативными интегральными показателями являются: ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ. У травмированных больных без гипертонии в динамике наблюдения преобладает высокое значение ЛИИ и низкое значение ЛИ.

Литература

1. Аганбегян А.Г. и др. – 2007. – № 7. – С. 5 – 26.
2. Баринаева М.Э. // Травма. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 160–164.
3. Кулюшина Е.Р. Лабораторные критерии прогнозирования течения и исхода черепно-мозговой травмы: Автореф. дис... канд. мед. наук. – СГМУ. – Саратов, 2004. – 23 с.
4. Лабораторная диагностика эндотоксикоза. Лейкоцитарные индексы интоксикации: Метод. рекомендации / Ю.В. Первухин, Т.П. Бондарь; Ставрополь. – 2004. – 54 с.
5. Мустафина Ж.Г. и др. // Клини. лаб. диагн. – 1999. – № 5. – С. 47–49.
6. Титов Р.С. Комплексный метод лечения больных с открытыми метаэпифизарными переломами дистального отдела костей голени: Автореф. дис...канд. мед. Наук. – НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – М., 2008. – 30 с.
7. Черный В.И. и др. [Электронный ресурс] // Внутренняя медицина. – 2007. – № 2 (2), 3 (3), 4 (4). – Режим доступа: <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-500/article-516/>
8. Шумт Т.Ю. // Экологические проблемы и здоровье населения на Севере: Мат-лы науч.-практ. конф. «Экологические проблемы и здоровье населения на Севере» / Под ред. В.П. Зуевского. – Сургут: Дефис, 2004. – С. 66–69.

УДК 616.65; 616-006.55

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОДНОМОМЕНТНОЙ ИЛИ ДВУХМОМЕНТНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. ЗУБЕНИН, Е.Н. ВАЛЫКА*

Ключевые слова: аденома предстательной железы

Аденома предстательной железы (АПЖ) является одним из наиболее частых заболеваний у мужчин, начиная с 40-50 лет [2, 6, 13, 18]. При гистологическом исследовании АПЖ обнаруживают более чем у 60 % мужчин в возрасте 60 лет и более чем у 40 % мужчин этого возраста имеются ее клинические проявления [14, 16, 18]. Несмотря на наличие в арсенале урологов большого количества фармакологических препаратов для лечения АПЖ наиболее эффективным методом лечения АПЖ остается оперативное вмешательство [1, 5, 15, 17]. Среди хирургических способов лечения АПЖ, наряду с трансуретральной резекцией простаты, сохраняют свое значение открытая аденомэктомия, которая на сегодняшний день является единственным подлинно радикальным способом лечения больных с АПЖ [3, 11, 12]. Наиболее часто применяемым вариантом открытой аденомэктомии является одно- или двухэтапная чреспузырная аденомэктомия [9, 10, 11]. На фоне высокой эффективности и низкого уровня реци-

вов заболевания, применение чреспузырной аденомэктомии сопряжено частым развитием послеоперационных осложнений, среди которых наиболее серьезными являются осложнения инфекционно-воспалительного генеза [4, 7, 8, 11]. Последнее связано с отсутствием надежных прогностических критериев развития указанных послеоперационных осложнений в арсенале лечащего врача, что часто затрудняет выбор наиболее оптимального способа оперативного вмешательства.

Материал и методы. Исследование проведено на базе урологического отделения ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» г.Ульяновска. В исследование были включены 279 больных с диагнозом АПЖ, подтвержденным проведением ультразвукового исследования предстательной железы, результатами использования международной шкалы IPSS. Средний возраст пациентов составлял $67,4 \pm 0,4$ лет (от 26 до 90 лет). Пациенты, путем применения генератора псевдослучайных чисел, были разделены на 2 группы (группы № 1 и №2) – 139 человек в группе №1 и 140 человек в группе №2. Группы оказались сопоставимы по соотношению проведения различных видов аденомэктомии, возрасту, частоте встречаемости в предоперационном периоде воспалительных заболеваний мочеполовой системы, а также таких лабораторных синдромов как анемия, гипергликемия, гиперкреатининемия, гиперуринемия, протеинурия и бактериурия. Среди больных, включенных в исследование 153 (56%) была проведена одномоментная, а 126 (44%) двухмоментная аденомэктомия. Отведение мочи методом цистостомии при двухэтапной аденомэктомии в среднем осуществлялось в течение $23,4 \pm 0,3$ дней (от 14 до 44 дней), по срокам отведения мочи эпизиостомой группы №1 и №2 оказались сопоставимы – $22,3 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,4$ дня соответственно.

Исследование состояло из 2 периодов. В течение первого периода проводилось наблюдение за пациентами группы №1, а во втором периоде – за пациентами группы №2. Второй период начинался непосредственно после окончания первого периода.

По результатам первого периода исследования проводился анализ влияния клинических и лабораторных предоперационных факторов на частоту развития инфекционно-воспалительных осложнений после проведения одно- или двухэтапной аденомэктомии. В течение второго периода исследования проводилась проверка прогностических критериев, выявленных в первом периоде. Диагностика воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы в пред- и послеоперационном периоде проводилась на основании жалоб, анамнеза заболевания, результатов осмотра, физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов обследования. Набор лабораторных методов обследования в предоперационном периоде включал в себя: оценку показателей общеклинического анализа крови (ОАК), анализа крови на определение уровней глюкозы, креатинина, мочевины, фракций билирубина, показателей общеклинического анализа мочи (ОАМ). Лабораторное обследование перед выпиской из стационара проводилось в объеме оценки показателей ОАК и ОАМ. Программы обследования пациентов обеих групп были одинаковыми. Первичные результаты заносили в базу данных, созданную с помощью программы Microsoft Access. Анализ данных осуществлялся системой Statistica 6.0. Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента (t-тест для несвязанных случаев), и непараметрического двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам первого этапа исследования был определен ряд факторов предоперационного периода, которые достоверно увеличивали риск развития инфекционно-воспалительных осложнений после двухэтапной аденомэктомии по сравнению с одноступенчатой оперативным вмешательством. При оценке влияния возраста на частоту послеоперационных воспалительных осложнений его стратификация проводилась эмпирически, с различными интервалами, начиная с 60-летнего возраста.

На первом этапе исследования была показана достоверно более высокая частота развития инфекционно-воспалительных осложнений после проведения двухмоментной по сравнению с одномоментной аденомэктомией у пациентов возрастной категории 60-70 лет – 100,0% и 85,0% ($p = 0,01$) соответственно и, в частности, послеоперационного цистита – 92,7% и 72,9% ($p = 0,02$) соответственно. В выборке пациентов ограниченной возрастными рамками – 63-68 лет в ходе исследования также выявили достоверно более высокую частоту развития после двухмоментной

* Кафедра факультетской хирургии Ульяновского госуниверситета

Таблица 1

Чувствительность и специфичность предикторов осложнений при двухмоментной аденомэктомии

Предиктор	Чувствит-сть, %	Специф-ть, %
Возраст 63-68 лет	75	80
Хронический простатит	82	87
Протеинурия выше 0,4 г/л	85	84
Все предикторы одновременно	89	90

аденомэктомии как всех осложнений в целом (64% после одномоментной и 100% после двухмоментной аденомэктомии ($p=0,03$)), так и каждого – пиелонефрита (52 и 90% соответственно ($p=0,03$)), цистита (64% и 100% соответственно ($p=0,03$)) и простатита (16% и 54% соответственно ($p=0,04$)) в отдельности. В других возрастных категориях разница частоты встречаемости послеоперационных осложнений при проведении одно- и двухэтапной аденомэктомии отсутствовала или была незначительной. Оценивалось влияние на исход оперативных вмешательств наличия у больных заболеваний: хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический простатит и наличия любой из перечисленных нозологий.

У больных АПЖ с сопутствующим хроническим простатитом, в ходе исследования, была выявлена достоверно большая частота послеоперационных осложнений при двухмоментной аденомэктомии по сравнению с одномоментной – 100,0% и 72,7% соответственно ($p=0,02$). Наличие у больных других воспалительных заболеваний мочеполовой системы значимо не влияло на разницу частоты инфекционно-воспалительных осложнений после проведения одно- и двухэтапной аденомэктомии.

В группе больных с уровнем протеинурии выше 0,4 г/л был отмечен достоверно более высокий риск развития после двухэтапной аденомэктомии как послеоперационных осложнений в целом (87,1% после одноэтапной и 100,0% после двухэтапной аденомэктомии ($p=0,04$)), так и послеоперационного простатита в частности (9,7% и 32,4% соответственно ($p=0,04$)).

В группе больных старше 55 лет в сочетании с бактериурией был отмечен достоверно более высокий риск развития послеоперационного простатита при двухэтапной аденомэктомии – 18,8% после одноэтапной и 52,2% после двухэтапной аденомэктомии ($p=0,04$). Различные градации значений удельного веса мочи, наличие цилиндр-, лейкоцит-, эритроцит- и бактериурии, значимого влияния на разницу частот развития инфекционно-воспалительных осложнений после одно- и двухмоментной аденомэктомии не оказывали. Отмечена достоверно большая частота послеоперационного простатита при двухэтапной аденомэктомии, по сравнению с одноэтапной в группе лиц с высоким уровнем креатинина крови (>110 ммоль/л) – 16,7% после одноэтапной и 54,5% после двухэтапной аденомэктомии ($p=0,04$). Значения показателей анализа крови, уровни глюкозы крови, общего билирубина крови, креатинина крови у больных с аденомой простаты в предоперационном периоде не влияли на частоту развития инфекционно-воспалительных осложнений.

На основании результатов первого периода исследования из состава пациентов, включенных во второй период, было выделено 6 выборок по следующим признакам: возрастной период от 60 до 70 лет, возрастной период от 63 до 68 лет, хронический простатит в анамнезе, уровень протеинурии в предоперационном периоде выше 0,4 г/л, сочетание возраста старше 55 лет и бактериурии в предоперационном периоде, уровень креатинина выше 110 ммоль/л в предоперационном периоде.

В ходе второго этапа исследования была проведена оценка частот встречаемости инфекционно-воспалительных осложнений и значений исследуемых лабораторных показателей в послеоперационном периоде после одно- или двухмоментной аденомэктомии среди групп больных стратифицированных по вышеуказанным признакам. По результатам второго периода исследования, достоверно большая частота возникновения инфекционно-воспалительных осложнений после двухмоментной аденомэктомии по сравнению с одномоментным вмешательством было отмечено в следующих выборках: возрастной период 63-68 лет (100% и 69,6% соответственно ($p=0,03$)), хронический простатит (100% и 79,3% соответственно ($p=0,03$)) и протеинурия $>0,4$ г/л (100% и 85,7% соответственно ($p=0,04$)).

При сравнении частот развития инфекционно-воспалительных осложнений после одно- и двухмоментной аденомэктомии в других исследуемых выборках (возраст 60-70 лет, уровень нейтрофилов выше 72%, уровень креатинина выше 110 ммоль/л и бактериурия в сочетании с возрастом старше 55 лет) достоверных различий не выявлено.

Предоперационные факторы – хронический простатит, протеинурия 0,4 г/л, возраст 63-68 лет – могут быть предикторами развития осложнений после чреспузырной аденомэктомии при АПЖ. В табл. показаны результаты расчета чувствительности и специфичности предикторов послеоперационных осложнений.

Все предикторы имели высокие значения чувствительности и специфичности по отношению к прогнозированию послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного генеза у больных, перенесших двухэтапную аденомэктомию, что позволяет их использовать для стратификации больных с АПЖ при выборе одно- и двухмоментной аденомэктомии.

Выводы. При выборе метода аденомэктомии при аденоме простаты следует учитывать дополнительные к общепринятым факторы развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений: наличие в анамнезе хронического простатита, возраст, протеинурия. Наибольший риск послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений при проведении двухмоментной аденомэктомии зарегистрирован у мужчин в возрасте 63-68 лет, при протеинурии $>0,4$ г/л (по данным общеклинического анализа мочи), при наличии в анамнезе хронического простатита. Значения показателей анализа крови, уровня глюкозы, общего билирубина крови, мочевины, креатинина крови у больных с аденомой простаты в предоперационном периоде не влияют на частоту развития осложнений после одно- или двухэтапной аденомэктомии.

Литература

1. Аляев Ю.Г. и др. // Хир. – 2001. – №4. – С.39–42.
2. Григорьев М.Э., Коноров В.А. // Урол. – 2007. – №6. – С.90.
3. Зубков Э.А. и др. // Казанский мед. ж. – 2008. – №3. – С.265.
4. Камалов А.А. и др. // Урология. – 2004. – №1. – С.30–34.
5. Камалов А.А., Осмоловский Б.Е. // Урол. – 2008. – №5. – С.28.
6. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М.; 1999. С.210–214.
7. Мустафаев Э.М. и др. // Урол. – 2007. – №1. – С.18–27.
8. Оперативная урология. Классика и новации. / Манагадзе Л.Г. и др. М.: Медицина; 2003.
9. Портной А.С. Хирургическое лечение аденомы и рака предстательной железы. – Л.: Медицина, 1989. – 256 с.
10. Сергиенко Н.Ф. и др. // Военно-мед.ж. – 2006. – №7. – С.23–27.
11. Сивков А.В. // Consilium medicum. – 2003. – №1(5). – С.516.
12. Сидыков Э.Н. и др. // Казанский мед. ж. – 2004. – №5. – С.356–359.
13. Barry M.J. et al. Importance of understanding the epidemiology and natural history of BPH. In. Proceeding of the International consultation on BPH. Geneva; WHO; 1997; 25.
14. Berry S.J. et al. // J. Urol. (Baltimore). 1984; 132: 474–479.
15. Bryan N. et al. // Br. J. Urol. Int. 1999; 83: 249–253.
16. Isaacs J., Coffey D.S. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1987; 2 (Suppl.): 33–50.
17. Tubaro A., Cosimo de Nunzio. The current role of open surgery in BPH? EAU–EBU Update Ser. 2006; 4: 191–201.
18. Walsh P.C. Benign prostatic hyperplasia: Etiological considerations. In: Kimball F.A. et al. New approaches to the study of benign prostatic hyperplasia. (Prog. Clin. Biol. Res. Vol. 145). New York; 1984. 1–25.

УДК 616-001.17:616-092.18

АКТИВАЦИЯ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ – ЭФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО РЕАЛИЗАЦИИ ЦИТОПАТОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ

Н.В. ПОЛУТОВА, Н.П. ЧЕСНОВА, Н.В. ОСТРОВСКИЙ *

Ожоговая травма представляет собой одну из наиболее актуальных и социально важных проблем комбустиологии, занимая второе место в общей структуре травматизма вслед за механическими повреждениями тканей. Ежегодно в России подвергаются воздействию термической травмы около 400 000 человек, четверть из них подлежат госпитализации.

Ключевые слова: ожоговая травма, цитопатогенный эффект

* Саратовский ГМУ, каф. патологической физиологии, ММУ Горбольница № 7 г. Саратов, ул. Б. Казачья 112, тел. 66-97-52

За последние два года отмечается нарастание частоты встречаемости термической травмы [8]. Наиболее тяжелой формой патологии, развивающейся на фоне действия термической травмы, является ожоговая болезнь, в основе развития которой лежит совокупность таких типовых патологических процессов, как воспаление, лихорадка, шок, гипоксия и т.д. [1–3,8–9,14]

При локальной гипоксии, возникающей в связи с расстройством микроциркуляции в зоне термической травмы, и системной циркуляторной и гипоксической гипоксии, осложняющих течение ожоговой болезни, возникает избыточное образование активных форм кислорода: супероксиданионрадикала, гидроксильного радикала, перекиси водорода и др. [1]. Источниками образования свободных радикалов, в частности активных форм кислорода, являются окислительно-восстановительные реакции в митохондриях при условии недостаточности оксигенации тканей, а также монооксигеназные реакции, активирующиеся при распаде ксенобиотиков в эндоплазматическом ретикулеуме печени и фагоцитарные реакции и др. [1,10,13].

Интенсификация свободно-радикального окисления является закономерным процессом в развитии метаболических и структурных сдвигов в зоне альтерации и некроза при воспалительных процессах [1]. Пока не систематизированы сведения о состоянии процессов свободно-радикального окисления при ожоговой болезни и не установлена патогенетическая взаимосвязь свободно-радикальной дестабилизации биомембран клеток различной морфо-функциональной организации в зоне термической травмы и за ее пределами, особенностей развития синдрома системного воспалительного ответа и тяжести клинических проявлений.

Цель – изучение характера и механизмов развития системных, метаболических и функциональных расстройств при легкой и среднетяжелой форме ожоговой болезни в динамике и патогенетическое обоснование лечения ожоговой болезни, прогнозирования течения патологии на основе мониторинга метаболических показателей периферической крови и ее клеточного состава.

Материалы и методы. Представлены результаты клинко-лабораторного обследования 30 больных с легкой и среднетяжелой формами ожоговой болезни в динамике патологии. Оценка тяжести ожоговой травмы проводилась традиционными методами, включающими определение площади ожоговой поверхности, глубины ожога, индекса Франка, индекса тяжести поражения. По принципам классификации тяжести ожоговой травмы, при ожоге 10–20% поверхности тела, – легкой течение ожоговой болезни, при ожоге 40% поверхности – средняя степень тяжести [8,9].

Ожоговая травма у наблюдаемого контингента больных характеризовалась развитием ожогового шока в течение первых 2–3 суток с момента воздействия термического фактора, острой токсемии, развивающейся с 4-х суток ожоговой болезни до начала отторжения струпа (на 10–15 сутки), септикотоксемии, берущей начало от момента отторжения струпа до полного очищения раны и развития грануляционной ткани, и наконец, реконвалесценции, характеризующейся заживлением ожоговой раны, восстановлением соматического статуса [9]. Оценка системных метаболических сдвигов при ожоговой болезни проведена в соответствии с динамическим исследованием белкового спектра крови, состояния липопероксидации, степени аутоинтоксикации. В этих целях исследовали содержание в крови альбуминов, глобулинов, фибриногена, С-реактивного белка и продуктов липопероксидации [7]. О состоянии липопероксидации судили по содержанию в эритроцитах и плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [11,12]. В качестве интегративного показателя стабильности биологических мембран использовано определение перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ) и активности сывороточных трансаминаз с использованием стандартных наборов реактивов фирмы ДДС Виакон (Москва). О состоянии антиоксидантной системы крови судили по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, уровню витамина Е, SH-групп, которые определялись спектрофотометрическими методами исследования [6,15]. Для оценки степени аутоинтоксикации использовали определение в крови молекул средней массы (МСМ) спектрофотометрическим методом [5].

Определяли количество эритроцитов в крови с использованием аппарата Sismex K-1000, позволяющего определить не только общее содержание эритроцитов, но и их средний объем (MCV), среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC). Первый забор крови для исследования производили при

поступлении больного в ожоговый центр, второй – на 3 сутки (период ожогового шока), третий – на 10-е сутки (период ожоговой токсемии), четвертый – на 15 сутки (стадия септикотоксемии) и пятый забор крови – на 25 сутки (выздоровление) [2,4,8,9].

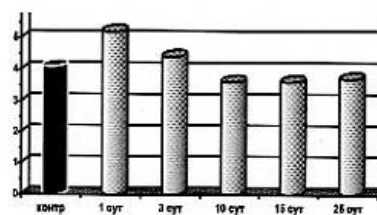


Рис.1 Динамика изменения количества эритроцитов периферической крови у больных с ожоговой болезнью * - $p < 0,001$ (р рассчитано по отношению к контролю)

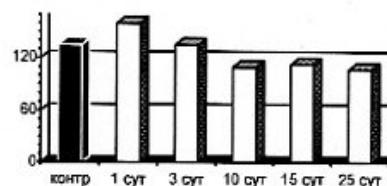


Рис.2 Динамика изменения содержания гемоглобина в крови у больных с ожоговой болезнью * - $p < 0,001$ (р – рассчитано по отношению к контролю)

Результаты. В первые сутки с начала ожоговой болезни на фоне ожогового шока развивался эритроцитоз (рис.1) и нарастали показатели гематокрита ($p < 0,001$), являющиеся следствием плазмопотери и стужения крови, шло повышение абсолютного содержания гемоглобина в одном эритроците и среднего объема эритроцита (рис.2–4), имели место сдвиги белкового спектра крови, характеризующиеся развитием гипоальбуминемии ($p < 0,001$), возрастанием в крови уровня острофазных белков (С-реактивного белка и фибриногена). Обнаруженное нами ускорение СОЭ ($p < 0,001$) в этот период было следствием изменения альбуминово-глобулинового соотношения и уменьшения гидратной оболочки вокруг эритроцитов, усиления их агрегации.

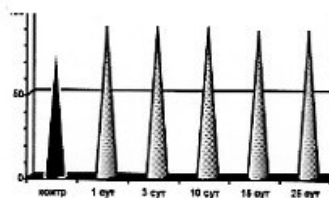


Рис.3 Динамика изменения среднего объема эритроцита в крови больных с ожоговой болезнью * - $p < 0,001$ (р рассчитано по отношению к контролю)

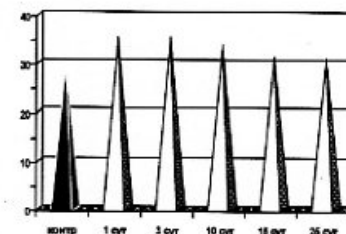


Рис.4 Динамика изменения среднего содержания гемоглобина в 1-ом эритроците у больных с ожоговой болезнью * - $p < 0,001$

Развитие шокового синдрома сопровождается циркуляторной гипоксией, избыточным образованием активных форм кислорода и является инициирующим фактором активации процессов липопероксидации, свободно-радикальной дестабилизации биомембран клеток. Об этом говорило резкое увеличение уровня МДА и ДК в эритроцитах и плазме крови по сравнению с таковыми показателями контрольной группы (табл.1). Избыточное накопление промежуточных продуктов липопероксидации сочеталось с недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты

клеток крови, на что указывало подавление активности СОД и каталазы эритроцитов, снижение уровня витамина Е в сыворотке крови, а также снижение содержания общих SH-групп крови по сравнению с таковыми показателями в условиях нормы (табл.2).

болезни, являлись снижение ПРЭ и прогрессирующая активация сывороточных трансаминаз (АСТ, $p<0,001$; и АЛТ, $p<0,001$) и возрастание уровня в крови МСМ (табл.2).

В динамике шокового синдрома на 1-е и 3-и сутки наблю-

Таблица 1

Показатели содержания продуктов липопероксидации в крови при ожоговой болезни в различные сроки наблюдения

Показатели	Контроль n = 15	сутки									
		1		3		10		15		25	
		n = 30		n = 30		n = 30		n = 30		n = 30	
		M±m	P	M±m	P	M±m	P/P ₁	M±m	P/P ₁	M±m	P/P ₁
ДК (плазма крови), ед/мл	1,43±0,11	1,9±0,1	<0,001	1,8±0,1	<0,01	1,6±0,1	>0,2/ <0,02	1,3±0,1	>0,2/ <0,001	0,9±0,1	<0,001/ <0,001
ДК (эритроциты), ед/мл	2,08±0,5	4,4±0,1	<0,001	4,2±0,1	<0,001	3,8±0,1	<0,001/ <0,001	3±0,1	>0,05/ <0,001	2,1±0,1	>0,05/ <0,001
МДА (плазма крови), ммоль/л	0,82±0,03	2,5±0,1	<0,001	2,3±0,1	<0,001	1,6±0,1	<0,001/ <0,001	1,1±0,1	<0,01/ <0,001	1±0,1	>0,05/ <0,001
МДА (эритроциты), ммоль/л	5,22±0,24	11,4±0,2	<0,001	9,7±0,3	<0,001	7,5±0,5	<0,01/ <0,001	4,6±0,3	>0,1/ <0,001	3,8±0,1	<0,001/ <0,001
МСМ крови, усл.ед	0,24±0,02	0,3±0,01	<0,001	0,3±0,01	<0,001	0,3±0,01	<0,001	0,2±0,01	>0,05	0,2±0,01	>0,05

Примечание: здесь и далее Р – рассчитано по отношению к показателям контрольных величин; P₁ – рассчитано по отношению к показателям 1-х суток наблюдения; N (число наблюдений) = 30

Таблица 2

Показатели состояния антиоксидантной системы в крови у больных с ожоговой болезнью в различные сроки наблюдения

Показатели	Контроль	сутки									
		1		3		10		15		25	
		M±m	P	M±m	P	M±m	P/P ₁	M±m	P/P ₁	M±m	P/P ₁
ПРЭ, % гемолиза эритроцитов	1,43±0,08	3,4±0,2	<0,001	3 ±0,2	<0,001	2,5±0,2	<0,001/ <0,001	1,9±0,2	<0,02/ <0,001	1,4±0,2	>0,5/ <0,001
SH-группы общие (ммоль/л)	2,43±0,03	0,6±0,1	<0,001	0,7±0,1	<0,001	1,3±0,1	<0,001/ <0,001	1,8±0,1	<0,001/ <0,001	2,2±0,1	<0,02/ <0,001
Каталаза эритроцитов (микроЕ/л)	5,05±0,77	2,4±0,1	<0,001	3 ±0,1	<0,01	3,3±0,1	<0,02/ <0,001	4,3±0,1	>0,2/ <0,001	4,8±0,1	>0,5/ <0,001
СОД цельной крови (ед/мл)	429±38,3	131±8,2	<0,001	157,1±10,5	<0,001	219,1±19,3	<0,001/ <0,001	323,7±23	<0,02/ <0,001	359,3±20,5	<0,1/ <0,001
Вит. Е в сыворотке крови ед. опт. плотн.)	22,04±0,4	5,3±0,3	<0,001	6,9±0,6	<0,001	9,9±0,8	<0,001/ <0,001	15,1±1,3	<0,001/ <0,001	17,9±1,4	<0,001/ <0,001

Активация процессов липопероксидации в первые сутки развития ожогового шока и недостаточность антирадикальной защиты клеток закономерно сочетались с развитием синдрома цитолиза. Об этом свидетельствовали повышение активности сывороточных трансаминаз (АСТ ($p<0,001$) и АЛТ ($p<0,001$)) и снижение ПРЭ (табл.2). Таким образом, развитие ожогового шока характеризуется формированием стереотипных сдвигов белково-го спектра крови в виде диспротеинемии, эритроцитоза, ускорения СОЭ, синдромов цитолиза и аутоинтоксикации.

Одним из патогенетических факторов дестабилизации биологических мембран клеток в период ожогового шока является активация процессов липопероксидации, обусловленная недостаточностью ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты клеток разной морфо-функциональной организации.

Спустя 3-е суток на фоне стабильно тяжелой клинической картины ожоговой болезни и адекватной корригирующей инфузионной терапии, направленной на восстановление гемодинамики и микроциркуляции, наблюдалась постепенная смена эритроцитоза, имеющего место в момент поступления больного в стационар, нормализацией количества эритроцитов, что было связано с ятрогенной гемодилюцией. Однако в этот период сохранялись гипоальбуминемия ($p<0,001$), гиперглобулинемия ($p<0,001$) и диспротеинемия ($p<0,001$), отмечено дальнейшее увеличение СОЭ ($p<0,001$) по сравнению с показателями контроля и показателями первых суток наблюдения. В эти же сроки развития ожоговой болезни сохранялась интенсификация процессов липопероксидации, однако, уровень промежуточных продуктов липопероксидации: МДА и ДК в эритроцитах и плазме крови оставался достаточно высоким по отношению к показателям контроля, в то же время наблюдалось снижение этих показателей ($p<0,001$) по сравнению с соответствующими величинами 1-х суток наблюдения (табл.1). В этот же период наблюдения сохранялась и недостаточность антирадикальной системы, о чем, несомненно, свидетельствовало понижение активности СОД и каталазы эритроцитов по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе наблюдения (табл.2).

Маркерами системного цитолиза клеток и выраженности аутоинтоксикации, характерными и для этой стадии ожоговой

днем отмечалась последовательная смена эритроцитоза нормализацией содержания эритроцитов в периферической крови как показателя адекватной инфузионной терапии. Максимально выраженные клинические проявления ожоговой болезни коррелировали со стабильной активацией процессов липопероксидации, недостаточностью антиоксидантной системы крови, развитием синдромов цитолиза, аутоинтоксикации и диспротеинемии.

Последующие наблюдения были проведены на 10-е сутки с момента поступления больных в стационар. Этот период соответствовал ожоговой токсемии, обусловленной образованием в зоне ожоговой травмы специфических токсинов (белковая фракция 0,43, очищенный токсический фактор, липопротейд с токсическими свойствами и т.д.), биологически активных веществ клеточного и гуморального происхождения и их резорбцией в системный кровоток [8,9]. Клинически ожоговая токсемия проявлялась развитием гнойно-резорбтивной лихорадки с повышением температуры до 40°C, усилением аутоинтоксикации, на что указывало обнаруженное нами повышение содержания в крови МСМ (табл.1), а также появление психических расстройств, характеризующихся нарушением сна, дезориентацией, бредом. Как оказалось, в этот период ожоговой болезни развивалась нормохромная анемия на фоне стабильного увеличения качественных показателей эритроцитов: MCV, MCHC и MCH (рис.1-4). Одновременно имели место гипоальбуминемия ($p<0,001$), стабильно высокий уровень острофазных белков ($p<0,001$), укоренение СОЭ ($p<0,001$) по отношению к показателям контроля, а также выраженная интенсификация процессов липопероксидации. При этом показатели содержания ДК и МДА в эритроцитах значительно превышали соответствующие контрольные величины, в то же время заметно снижаясь по сравнению с таковыми параметрами на 1-е сутки поступления больных в стационар, то есть в период тяжелой клинической картины шокового синдрома (табл.1). В эти же сроки ожоговой болезни (то есть на 10 сутки с момента поступления в стационар) несколько возрастала ПРЭ по сравнению с таковыми показателями в 1-е сутки, о чем говорило снижение процента гемолиза эритроцитов (табл.2), коррелирующее с относительным снижением уровня МДА и ДК в эритроци-

тах. Уровень активности сывороточных трансаминаз (АСТ ($p<0,001$) и АЛТ ($p<0,001$)) оставался по-прежнему высоким.

На 10-е сутки с момента ожога сохранялась и недостаточность антиоксидантной системы крови: уровень активности каталазы и СОД эритроцитов был значительно ниже по сравнению с контрольными величинами, в то же время превышал соответствующие показатели активности антирадикальной системы эритроцитов на 1-е сутки развития ожогового шока (табл.2).

К 15-м суткам с момента воздействия термического фактора отмечалась положительная динамика клинических проявлений ожоговой болезни: происходило очищение ожоговой раны от некротизированных тканей, активно формировались грануляции в зоне травмы, стабилизировалось психоэмоциональное состояние больного, снижался уровень аутоинтоксикации и, соответственно, содержание в крови МСМ достигало показателей контрольной нормы (табл.1). На этом этапе развития ожоговой болезни, как и в предыдущий период наблюдения, сохранялась нормохромная анемия на фоне стабильного увеличения размера эритроцита, величины СОЭ ($p<0,001$), гипоальбуминемии ($p<0,001$) и диспротеинемии ($p<0,001$) (рис.1-4).

Положительная динамика клинических проявлений ожоговой болезни коррелировала со значительным снижением интенсивности процессов липопероксидации по сравнению с предыдущими периодами наблюдения, на что указывала нормализация содержания МДА и ДК в эритроцитах, а также ДК в плазме крови. Вполне закономерно, что выявленное подавление интенсификации процессов липопероксидации на 15-е сутки патологии коррелировало с ростом активности СОД и каталазы эритроцитов по сравнению с показателями 1-х суток наблюдения, со снижением ПРЭ, однако нормализация указанных показателей не возникла (табл.2). Последнее наблюдение проведено спустя 25 суток с момента развития ожоговой травмы, причем для обследования была отобрана группа пациентов с положительной клинической динамикой, когда возникла эпителизация зоны ожога и общее улучшение соматического статуса, снижение степени аутоинтоксикации и соответственно нормализация уровня МСМ (табл.1).

В этот период был обнаружен параллелизм между улучшением общесоматического статуса больных, активацией процессов репаративной регенерации в зоне термической травмы и заметным снижением в крови содержания промежуточных продуктов липопероксидации по сравнению с таковыми показателями предшествующих периодов наблюдения. Отмечалась нормализация уровней МДА плазмы крови и ДК эритроцитов (табл.1).

Одним из патогенетических факторов нормализации уровня промежуточных продуктов липопероксидации в крови пациентов с ожоговой травмой в указанный период наблюдения явилась активация ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови. Так, активность каталазы эритроцитов, СОД и показатели ПРЭ возрастали до контрольных величин. Однако содержание витамина Е в сыворотке крови и уровень SH-групп были выше соответствующих показателей предыдущих периодов наблюдения, но не достигали контрольных величин (табл.2). В указанный период наблюдения сохранялись качественные и количественные сдвиги показателей периферической крови, в частности, нормохромная анемия, увеличение среднего размера эритроцитов по сравнению с показателями контроля, ускорение СОЭ, гипоальбуминемия и диспротеинемия.

Выводы. Развитие ожоговой болезни легкой и средней степени тяжести характеризуется клиническими проявлениями шока и локальными стереотипными альтеративно-некротическими сдвигами в зоне действия термической травмы и формированием синдрома системного воспалительного ответа уже в ранние сроки патологии, характеризующегося такими классическими симптомами, как лихорадочная реакция, тахикардия, нарушение внешнего дыхания, гипоальбуминемия, диспротеинемия, увеличение содержания в крови острофазных белков, ускорение СОЭ, аутоинтоксикация и, соответственно, накопление в крови МСМ.

Результаты проведенных исследований позволяют расширить существующие традиционные представления о характере функциональных и метаболических расстройств, свойственных синдрому системного воспалительного ответа при ожоговой травме. Развитие ожоговой болезни характеризуется закономерной активацией процессов липопероксидации и недостаточностью антиоксидантной системы крови, коррелирующих с тяжестью клинических проявлений патологии. Последнее свидетельствует о целесообразности включения в комплексную терапию

ожоговой болезни антиоксидантов и антигипоксантов не только локального, но и системного действия.

В качестве объективных критериев оценки системных метаболических сдвигов при ожоговой болезни, оценки тяжести ее течения и эффективности ее терапии могут быть использованы показатели содержания в крови МДА, ДК, МСМ, ПРЭ, SH-групп, каталазы эритроцитов, СОД цельной крови. Установление патогенетической взаимосвязи изменений эритроцитов, сдвигов белкового спектра крови с тяжестью клинических проявлений ожоговой болезни позволяет рекомендовать мониторинг белкового спектра крови, а также количественных и качественных сдвигов со стороны эритроцитов, для оценки эффективности терапии и прогнозирования течения термической травмы.

Литература

1. Активация свободно-радикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов / Н.П. Чеснокова и др. – Саратов: Изд-во СМУ, 2006. – С. 20–24.
2. Алексеев А.А., Лавров В.А. // РМЖ. – 1998. – №1. – С. 41–44.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. – Ч.1. – СПб.: ЭЛБИ, 2001. – 620 с.
4. Клячкин Л.М. // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 5. – С. 44.
5. Ковалевский А.Н. // Лаб. дело. – 1989. – №10. – С. 35–39.
6. Королюк М.А. // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16.
7. Лукичева Т.И. // Лаб. дело. – 1978. – №4. – С. 227–233.
8. Неотложная помощь при термической травме / Н.В. Островский и др. – Саратов: Изд-во СМУ, 2006. – 35 с.
9. Ожоги: Рук-во для врачей / Б.С. Выхрева, В.М. Бурмистрова. – Ленинград: Медицина, 1986. – 270 с.
10. Понукалина Е.В., Афанасьева Г.А. // Актуальные проблемы патофизиологии: Мат-лы науч. конф. – СПб, 1999. – С. 11–12.
11. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66–68.
12. Суплонов С.Н., Баркова Э.Н. // Лаб. дело. – 1986. – №8. – С. 459–463.
13. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова. – Саратов: Изд-во СМУ, 2004. – 400 с.
14. Choi D.V. et al. // J. Toxicol. Environ. Health. A. – 2004. – Vol. 67. – P. 2061–2071.
15. Fried R. // Biochemie. – 1975. – Vol. 57. – P. 675–680.

THE ACTIVATION OF FREE-RADICAL OXIDATION AS THE EFFERENT LINK OF REALIZATION CYTOPATHOGENIC EFFECTS OF BURN TRAUMA

N.V. POLUTOVA, N.P. CHESNOKOVA, N.V. OSTROVSKIY.

Summary

The burn trauma presents itself one of the most actual and social important problems of combuology, occupying second place in the crude structure traumatism following to mechanical damages of the living tissue. Annually influence of the thermal trauma beside 400 000 persons are subjected to in Russia, quarter of them liable to hospitalizations

Key words: burn trauma, cytopathogenic effects

УДК 616.716.1; 616.716.4; 616.716.8

ВЛИЯНИЕ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ НА ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

И.А. АРСЕНОВА, А.О. ИЗЮМОВ, Е.В. НОСКОВА*

Ключевые слова: дефект нижней челюсти

Дефекты нижней челюсти являются распространенной патологией челюстно-лицевой области, что связано с ростом как травматических, так и опухолевых поражений нижней челюсти [1, 6]. Несмотря на развитие реконструктивной челюстно-лицевой хирургии, совершенствование методов фиксации костных трансплантатов, внедрение новых видов эндопротезов и т.д., многие аспекты данной проблемы остаются до конца нерешенными. К одним из таких аспектов относится проблема функциональных и анатомических нарушений височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), которые возникают в процессе формирования дефекта, усугубляют клиническую картину основного заболевания и влияют на послеоперационную реабилитацию пациентов.

* Новосибирский ГМУ, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52, т.(383) 2222880

В настоящее время не уделяется должного внимания проблеме нарушений ВНЧС при дефектах нижней челюсти различной локализации, о чем свидетельствуют немногочисленные публикации, посвященные этой теме. Большинство опубликованных работ затрагивает вопросы, связанные с дефектами мышечного отростка или головки нижней челюсти [5, 10]. Однако в данных публикациях, в основном, освещаются проблемы реконструкции головки нижней челюсти различными трансплантатами и эндопротезами, преимущества одного метода перед другим и т.д. и практически не затрагиваются вопросы повреждений мягкотканых элементов ВНЧС при дефектах нижней челюсти как на стороне поражения, так и на противоположной стороне.

В связи с отсутствием точных данных о характере нарушений мягкотканых и костных структур ВНЧС при дефектах нижней челюсти различной локализации до сих пор остаются открытыми вопросы их влияния на планирование характера и объема реконструктивных оперативных вмешательств и на послеоперационную реабилитацию пациентов.

Цель исследования – изучение структурных нарушений ВНЧС при дефектах нижней челюсти различной локализации.

Материалы и методы. Обследовано 58 человек с дефектами нижней челюсти различной локализации, в возрасте от 15 до 60 лет. Сроки формирования дефекта составили от 6 месяцев до 4 лет. Все пациенты были разделены на три основных группы: с отсутствием головки нижней челюсти и дефектами ветви нижней челюсти (22 человека); с сохраненной головкой нижней челюсти и дефектами ветви нижней челюсти (12 человек); с дефектами тела нижней челюсти, в том числе от угла до угла (24 человека).

Всем пациентам проводилось обследование, направленное на выявление нарушений со стороны ВНЧС. Кроме основных методов обследования (сбор жалоб, анамнеза и т.д.), были использованы дополнительные методы, к которым относились лучевые (ортопантограмма, томография ВНЧС, контрастная артротомография ВНЧС, компьютерная томография) и магнитно-резонансная томография ВНЧС. При клиническом обследовании обращали внимание на положение головки нижней челюсти в покое и при максимальном открывании рта, степень открывания рта, суставные шумы, характер движений нижней челюсти, наличие болевого синдрома. Для выявления изменений костных структур ВНЧС пациентам назначались ортопантограмма (ОПГ), функциональная томография ВНЧС (ТГ) и компьютерная томография (КТ). ОПГ выполнялась на аппарате «Orthoslice 1000» фирмы «Trophy» (Франция). На ортопантограммах определяли локализацию дефекта нижней челюсти и его размеры, положение головки нижней челюсти, состояние костных элементов ВНЧС. ТГ ВНЧС проводилась в состоянии физиологического покоя и при максимально открытом рте на аппарате «Siemens Axiom Iconos R 200» (Германия). На функциональных томограммах в боковой проекции определяли положение головки нижней челюсти по отношению к суставной ямке при открытом и закрытом рте, состояние костных структур ВНЧС.

КТ выполнялась на аппарате «Ultra Z CTDI» фирмы «Marsconi» (США) в аксиальной, сагитальной, коронарной, а также 3D проекциях. Выявляли локализацию дефекта нижней челюсти и его размеры, характер изменений костных структур в области дефекта нижней челюсти и ВНЧС, положение головки нижней челюсти. Для выявления характера нарушений со стороны суставного диска и связочно-капсулярного аппарата применялась контрастная артротомография (АГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ВНЧС. АГ ВНЧС выполнялась по методике Blaschke D. D. et al. (1944) с заполнением верхнего и нижнего суставного пространства, а также с заполнением только верхнего суставного пространства. В качестве контрастного вещества использовали 76% раствор урографина, 60% триомбраста, 30% раствор омнипака. После заполнения суставных пространств ВНЧС выполнялась томография в боковой проекции в состоянии физиологического покоя и при максимально открытом рте. На основании данных АГ ВНЧС определяли положение и форму суставного диска, наличие его, внутрисуставных связок и суставной капсулы, гемартроз. К неинвазивному методу, позволяющему определить изменения мягкотканых элементов ВНЧС, относится МРТ, которая проводилась на аппарате «Vectra» со сверхпроводящим магнитом 0,5 Тесла фирмы «General Electric» (США). По МР-томограммам выявляли положение и форму суставного диска, состояние внутрисуставных связок, гемартроз.

Результаты исследований. На основании клинических и рентгенологических данных, а также данных МРТ нами было изучено состояние костных структур ВНЧС, суставного диска и связочно-капсулярного аппарата у пациентов с дефектами нижней челюсти различной локализации. Проведенное исследование показало, что в группе пациентов с дефектами ветви нижней челюсти и отсутствием головки нижней челюсти со стороны имеющегося ВНЧС были найдены выраженные изменения. У всех обследованных пациентов не наблюдалось ограничения открывания рта, при открывании рта нижняя челюсть смещалась в сторону дефекта, движения нижней челюсти в сторону, противоположную дефекту, отсутствовали. У всех 22 пациентов (100%, (87-100%, при $P=0,05$)) головка нижней челюсти при состоянии физиологического покоя находилась в положении переднего смещения по отношению к суставной ямке, а при максимальном открывании рта происходил ее вывих из суставной ямки. У 18 человек (82%, (63-94%)) при открывании и закрывании рта возникал щелчок в области ВНЧС. Данные КТ ВНЧС подтвердили переднее смещение головки нижней челюсти и ее вывих при открывании рта из суставной ямки, кроме того, у всех пациентов этой группы головка нижней челюсти была смещена книзу и медиально. При МРТ у всех обследованных пациентов было обнаружено переднее смещение суставного диска, у 5 (23%, (9-41%)) – его деформация, у 6 (27%, (13-46%)) – жидкость в верхнем суставном пространстве. При обследовании противоположной стороны, где был сохранен только суставной диск, и отсутствовала головка нижней челюсти, у всех пациентов выявлены адгезия суставного диска, жидкость в верхнем суставном пространстве. У 10 пациентов (46%, (27-69%)) суставной диск оставался обычной формы и в нормальном положении, у 12 (55%, (37-78%)) – определялось переднее смещение суставного диска, суставной диск имел двояковыпуклую форму.

Группа пациентов, у которых дефект нижней челюсти распространялся только на ветвь и не затрагивал мышечковый отросток, состояла из 12 человек. Клиническое обследование показало, что открывание рта у данных пациентов, как правило, не ограничено. При открывании рта нижняя челюсть у всех обследованных данной группы смещалась в сторону дефекта, у 4 человек (33%, (12-61%)) на стороне, противоположной дефекту, происходил вывих головки нижней челюсти, у 8 (67%, (39-88%)) – подвывих, у 7 (58%, (32-82%)) – вывих и подвывих головок сопровождался щелчками в височно-нижнечелюстных суставах. Головка нижней челюсти на стороне поражения в состоянии физиологического покоя у всех пациентов была смещена кпереди и книзу, а при открывании рта она еще больше смещалась кпереди. Боковые движения нижней челюсти в сторону, противоположную поражению, были ограничены. Изучение рентгенограмм и КТ показало, что у всех пациентов головки нижней челюсти смещены кпереди и книзу. По данным МРТ, у всех пациентов суставной диск был смещен по отношению к суставной ямке кпереди вместе с головкой нижней челюсти таким образом, что взаимоотношения головки нижней челюсти и суставного диска не были нарушены, при открывании рта у 4 человек (33%, (12-61%)) происходил вывих головки нижней челюсти и суставного диска, у 8 (67%, (39-88%)) – подвывих этих же компонентов ВНЧС. Деформация суставного диска была обнаружена у 8 человек (67%, (39-88%)), жидкость преимущественно в верхнем суставном пространстве – у 10 (83%, (56-97%)), у 5 (42%, (18-68%)) выявлена адгезия суставного диска.

При обследовании противоположного сустава выявлено, что у всех пациентов головка нижней челюсти была смещена кпереди, книзу и латерально, но меньше, чем с другой стороны. Суставной диск также был смещен кпереди у всех обследованных. При открывании рта у 10 человек (83%, (56-97%)) обнаружен подвывих головки нижней челюсти и суставного диска, у 2 (17%, (3-44%)) – вывих этих компонентов, у 8 человек (67%, (39-88%)) при МРТ выявлена жидкость в суставных пространствах.

У пациентов с дефектами тела нижней челюсти изменения со стороны височно-нижнечелюстных суставов были не такими значительными, как в первых двух группах. В данной группе наиболее выраженные изменения со стороны ВНЧС были обнаружены у пациентов с обширными дефектами нижней челюсти, особенно от угла до угла (3 человека (12%, (4-29%))). У всех обследуемых головки нижней челюсти были смещены кзади. В связи с этим суставной диск, как показали данные МРТ, находился в переднем положении по отношению к головке нижней челю-

сти, которая сдавливала задние отделы суставного диска, деформируя его. При небольших дефектах в пределах тела нижней челюсти у 21 человека изменения ВНЧС были выражены незначительно и заключались в смещении головки нижней челюсти со стороны дефекта кзади по отношению к суставному диску, который находился в переднем положении по отношению к головке нижней челюсти, но нормально по отношению к суставной ямке.

Дефекты нижней челюсти различного генеза и локализации влияют на анатомическое и функциональное состояние зубочелюстной системы, в частности на структурные изменения и функцию ВНЧС. Степень выраженности нарушений со стороны ВНЧС зависит от величины и локализации дефекта, длительности его существования. В современной литературе проблема возникновения анатомических и функциональных нарушений со стороны ВНЧС при дефектах нижней челюсти не нашла должного отражения. Только в единичных работах японских хирургов обсуждается влияние резекции нижней челюсти с экзартикуляцией и сохраненной головкой нижней челюсти на состояние ВНЧС. Полученные нами данные о состоянии ВНЧС после экзартикуляции совпадают с данными Y. Hamada et al. (2000).

Наиболее выраженные изменения ВНЧС наблюдаются при отсутствии головки нижней челюсти. Данные изменения заключаются в переднем смещении, деформации и адгезии суставного диска, растяжении задних связок, наличии жидкости в полости сустава. Полученные нами данные опровергают мнение японских хирургов об отсутствии изменений в противоположном суставе. По результатам исследования в противоположном ВНЧС наблюдается переднее смещение головки нижней челюсти и ее вывих из суставной ямки при открывании рта, переднее смещение суставного диска и жидкость в верхнем суставном пространстве.

В группе лиц с резекцией ветви нижней челюсти и сохраненной головкой были выявлены переднее смещение головки нижней челюсти вместе с соответствующим смещением суставного диска, в некоторых случаях наличие жидкости в пространствах сустава, деформация и адгезия суставного диска, что совпадает с мнением японских авторов. Исследование противоположного сустава установило и переднее смещение головки нижней челюсти и суставного диска, но менее выраженное, чем со стороны поражения, в некоторых случаях жидкость в суставных пространствах. При открывании рта головка нижней челюсти со стороны противоположной пораженной, находилась в состоянии подвывиха или вывиха по отношению к суставной ямке.

Нами также было изучено влияние дефектов тела нижней челюсти на анатомо-функциональное состояние ВНЧС. Данные изменения были наиболее заметны при значительных дефектах тела нижней челюсти. Степень выраженности изменений ВНЧС зависела от величины дефекта, давности его существования и прикрепления собственно жевательной мышцы. При данных дефектах головки нижней челюсти смещались кзади, деформируя суставной диск. Данные, полученные Y. Hamada et al. (2000, 2003), основывались на результатах МРТ и артроскопии и, в основном, касались ВНЧС со стороны поражения. Контрастная АГ и КТ позволили расширить представления о структурных нарушениях всех элементов ВНЧС. КП при проведении исследования мы учитываем не только состояние ВНЧС со стороны поражения, но и второго сустава, что на наш взгляд, имеет принципиальное значение, т.к. состояние структурных элементов обоих суставов определяют особенности функции.

Заключение. При дефектах нижней челюсти различной величины, локализации и сроков давности возникают структурные изменения со стороны обоих височно-нижнечелюстных суставов, что оказывает значительное влияние на функцию сустава. Данные изменения необходимо учитывать при планировании реконструктивных операций на нижней челюсти с целью улучшения послеоперационной реабилитации пациентов.

Литература

1. Арсенова И.А. Реабилитация больных с дефектами нижней челюсти и патологическими процессами височно-нижнечелюстного сустава. Дис...докт.мед.наук.– Иркутск, 2006.– С. 337.
2. Балин Н.Н. и др. // Стоматол.– 1994.– №1.– С.30–32.
3. Бреза И.Н. и др. // Врожденная патология лицевого скелета. Патология височно-нижнечелюстного сустава. Сб. науч. тр.– М., 1989.– С.114–118.

4. Держилев А.П. Оптимизация диагностики внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава с помощью магнитно-резонансной томографии: Автореферат дис...канд.мед.наук.– М., 1997.– 22 с.

5. Семкин В.А. и др. // Стоматол.– 1996.– №3.– С. 27–29.

6. Панкратов А.С., Конечный И.С. // Анн. хир.– 2000.– №1.– С. 20–26.

7. Паутов И.Ю. Компьютерная томография в диагностике внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава: Автореф. дис... Канд.мед.наук.– М., 1996.– 15 с.

8. Рабухина Н.А. и др. // Стоматол.– 1994.– № 4.– С. 26–28.

9. Сысолятин П.Г., Ильин А.А. // Стоматол.– 1986.– № 4.– С. 50–52.

10. Сысолятин П.Г. и др. // Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в стоматологии / Под ред. В.Э. Гюнтера.– Томск: ИПФ; Изд-во НТЛ, 2003.– С. 22–24.

11. Хватова В.А., Корниченко В.Н. // Стоматол.– 1991.– № 3.– С. 80–82.

12. Hamada Y. et al. // J Oral Maxillofac. Surg.– 2000.– Vol.58, №5.– P. 487–493.

13. Hamada Y. et al. // J Oral Maxillofac. Surg.– 2003.– Vol.61, №4.– P. 437–441.

14. Hamada Y. et al. // Int. J. Oral Maxillofac. Surg.– 2000.– Vol.29, №5.– P. 341–343.

УДК 616-053.2:82.612.13

НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Н.С. ЗОТОВА, В.М. ДЕЛЯГИН*

Ключевые слова: мозговое кровообращение, дети

Общепринято мнение, что инсульты являются прерогативой людей зрелого и пожилого возраста, а нарушения мозгового кровообращения у детей относятся к периоду новорожденности и являются последствием родовой травмы.

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) характеризуются остро возникшими стойкими изменениями общемозговых и очаговых функций головного мозга, иногда приводящими к инвалидизации и даже летальному исходу. Частота инсультов у взрослых в различных странах мира – 1-4:1 000 населения в год [6]. Согласно данным обобщающего исследования, посвященного инсульту у детей, частота НМК составляла 0,63:100 000 [5]. По данным более поздних исследований она достигает 2-3 случаев на 100 000 детского населения в год [2]. Отечественные работы о нарушениях мозгового кровообращения у детей немногочисленны.

Цель – изучение причин и особенностей НМК у детей.

Материалы и методы. В исследование было включено 130 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с нарушениями мозгового кровообращения. Проводилось клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Клиническое обследование включало в себя оценку жалоб, предъявляемых родителями и ребёнком (ограничение двигательной активности в конечностях, задержку/нарушение развития, эпилептические приступы). При сборе анамнеза обращали внимание на акушерский анамнез, раннее развитие ребенка, наследственность. Пристальное внимание уделялось периоду возникновения НМК – предвестникам, первым симптомам, развитию двигательных нарушений, уровню сознания ребенка, нарушению речи. Проводился общий соматический осмотр по системам (кожные покровы, дыхательная, сердечно-сосудистая, костно-мышечная системы, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая, эндокринная системы). Неврологический осмотр включал выявление общемозговых и менингеальных симптомов, оценку функций черепных нервов, двигательной, координаторной и чувствительной сфер и высших корковых функций. Диагностическое обследование включало магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) головного мозга, МР-ангиографию, дуплексное и доплеровское исследование сосудов головы и шеи, электроэнцефалографию, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование. Использовались клинический и биохимический анализы крови и мочи, коагулограмма, определение факторов свертывания крови; диагностика коагулопатий (MTHFR, фактор V Leiden, ген про-

* ФГУ Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии 119571 Москва, Ленинский проспект, 117, корпус 2, ФГУ ФНКЦ ДГОИ, тел. (495) 936-90-76; факс (495) 935-55-10;

тромбина, протеин С, протеин S), определение уровня гомоцистеина в крови, скрининг на наследственные болезни обмена веществ (лактат крови, tandemная масс-спектрометрия); анализ крови на антифосфолипидные и антинуклеарные антитела, волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор. Пациенты проконсультированы офтальмологом, кардиологом, иммунологом, гематологом, генетиком, психиатром, психологом.

Результаты. По итогам обследования 130 детей, поступивших в стационар для установления причины ранее возникшего НМК или находящихся в стационаре с остро возникшими инсультами, выяснилось, что наибольшее число нарушений мозгового кровообращения (почти четверть всех случаев) приходилось на детей в возрасте до 1 года (табл.1).

Таблица 1

Число случаев инсульта у пациентов в обследованной выборке

Возраст	Количество	%
До 1 года	32	24,6
1 год	9	6,9
2 года	14	10,8
3 года	6	4,6
4 года	6	4,6
5 лет	5	3,9
6 лет	5	3,9
7 лет	6	4,6
8 лет	6	4,6
9 лет	3	2,3
10 лет	8	6,2
11 лет	7	5,4
12 лет	8	6,2
13 лет	3	2,3
14 лет	6	4,6
15 лет	4	3,1
16 лет	1	0,7
17 лет	1	0,7
Всего	130	100

В дальнейшем частота развития инсультов с возрастом снижалась (рис.).

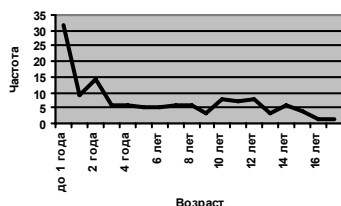


Рис. Распределение пациентов по возрасту

При распределении пациентов по полу среди обследованных - 71 девочка и 59 мальчиков (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по полу

Пол	Количество	%
Девочки	71	54,6
Мальчики	59	45,4
Всего	130	100

Число детей с геморрагическим и ишемическим инсультами было почти одинаково (табл. 3). У 53 детей выявлено НМК по геморрагическому типу, у 51 – по ишемическому, у 17 – по смешанному типу, а у 9 – переходящие НМК (транзиторные ишемические атаки).

Таблица 3

Распределение нарушений мозгового кровообращения по типу

Тип	Количество	%
Геморрагический	53	40,8
Ишемический	51	39,2
Смешанный	17	13,1
Преходящие НМК	9	6,9
Всего	130	100

Самую большую группу (27 обследованных) составили дети с лейкозами, что отражает специализацию клиники (табл. 4). Из них нарушение мозгового кровообращения развилось на фоне лечения (при проведении индукции у 17, консолидации – у 2, поддерживающей терапии – у 5). У 4 детей возникновение инсультов обусловлено осложнением заболевания – нейрорлейкозом, у 1 ребенка инсульт развился до начала лечения. При этом у

большинства детей развилось НМК по геморрагическому типу (16), почти у трети – по ишемическому (8) и смешанному (9). НМК у детей с лейкозами диагностированы на фоне сепсиса (8), геморрагического синдрома (2), гиперлейкоцитоза (3), гиперлейкоцитоза и опухоли переднего средостения (1), приёма аспарагиназы, гиперлейкоцитоза и опухоли средостения (1), генерализованной цитомегаловирусной инфекции (1). Исходы НМК у большинства пациентов с лейкозами были неблагоприятными – летальный исход у 19 детей, у 8 сохранялся двигательный дефицит.

У 19 пациентов с НМК при проведении обследования были выявлены аномалии развития церебральных сосудов – артерио-венозные мальформации, аневризмы, гипоплазии, гемангиома, ангиофиброма. У 8 детей с геморрагическими инсультами обнаружены различные артерио-венозные мальформации. У пациента с ангиофибромой основания черепа развилось кровоизлияние, приведшее к летальному исходу. У 3 детей с ишемическими инсультами были выявлены артерио-венозная мальформация, гипоплазия церебральных артерий, болезнь моя-моя (Nichimoto – Takeuchi – Kudo). 2 ребенка, перенесших НМК по смешанному типу, имели гемангиому и гипоплазию сосудов головного мозга. У 1 пациента с транзиторными ишемическими атаками обнаружена гипоплазия позвоночной артерии. Исходы инсультов в этой подгруппе пациентов в большинстве случаев были относительно благоприятными – умеренный двигательный дефицит. Только в 2 случаях имелись грубые двигательные нарушения и эпилепсия. У 15 детей диагностирована гипергомоцистеинемия. Диагноз основывался на повышении уровня гомоцистеина в крови и обнаружении мутации MTHFR. В этой группе обращало на себя внимание соотношение полов – 12 девочек и 3 мальчика. Ишемические инсульты развились у 7, геморрагические – у 2, смешанные – у 3, переходящие НМК – у 3 пациентов. При этом у 4 детей были повторные эпизоды НМК. После терапии рецидивов не было.

У 14 пациентов инсульты развились при легкой травме головы. Из них у 11 НМК были по ишемическому типу, у 2 – по геморрагическому и у 1 – по смешанному. У 4 детей с лимфомой инсульты развились на фоне проводимого лечения и у двух из них привели к летальному исходу. У 3 детей при обследовании выявлены тромбоцитопатия, тромбоцитопеническая пурпура, способствующих возникновению ишемических инсультов (у 2) и транзиторных ишемических атак (у 1). У 3 пациентов с перенесенными НМК обнаружена артериальная гипертензия, у одного ребенка – вазоренальная гипертензия, на фоне которой развилось НМК по смешанному типу, у второго с переходящими НМК – артериальная гипертензия неясной этиологии, геморрагический инсульт развился у ребенка с пиквикским синдромом. У 3 детей с коллагенозами отмечались переходящие нарушения мозгового кровообращения (у 2) и у одного развился ишемический инсульт.

Таблица 4

Причины инсультов

Ведущие патологические состояния	Количество	%
Лейкоз	27	20,8
Аномалии развития сосудов	19	14,6
Гипергомоцистеинемия	15	11,5
Травма головы	14	10,7
Лимфома	4	3,0
Тромбоцитопатии	3	2,3
Артериальная гипертензия	3	2,3
Коллагенозы	3	2,3
Иммунодефицит	2	1,5
MELAS-синдром	2	1,5
Отравление препаратами	2	1,5
Нейробластома	1	0,8
Гистиоцитоз	1	0,8
Гемолитическая анемия	1	0,8
Врожденный порок сердца	1	0,8
Дисфибриногемия	1	0,8
Тромбоз сосудов головного мозга	1	0,8
Васкулит средней мозговой артерии	1	0,8
Гомоцистинурия	1	0,8
Болезнь Фара	1	0,8
Причина не известна	27	20,8
ВСЕГО	130	100

У 2 детей с первичным иммунодефицитом возникли НМК по ишемическому и смешанному типу. У 2 детей (девочек) при обследовании выявлен MELAS-синдром – у одного ребенка в начальной стадии с минимумом неврологической симптоматики,

а у второго ребенка отмечались неоднократные эпизоды НМК с нарушением зрения, двигательными нарушениями, эпилепсией, деменцией. Также НМК возникали на фоне лечения нейробластомы, гистиоцитоза, на фоне врожденного порока сердца (дефект межпредсердной перегородки, аномальный дренаж легочных вен), гемолитической анемии, дисфибриногенемии, васкулита средней мозговой артерии, гемоцистинурии, болезни Фара. У 2 детей инсульты развивались при отравлении лекарственными препаратами – изониазидом и манилином. У одного ребенка с врожденной дисфункцией коры надпочечников развился тромбоз интракраниальных сосудов и внутренней яремной вены, приведший к развитию ишемического поражения головного мозга и летальному исходу. У 27 детей, несмотря на комплексное обследование, причина НМК не была выявлена. Часто к развитию инсультов могли привести разрывы артерио-венозных мальформаций, маленьких и микроаневризм, которые ввиду своих размеров не были выявлены при нейровизуализации.

Значимость НМК определяется их распространенностью, высокой частотой инвалидизации и смертности, отсутствием алгоритма обследования больных с инсультом. Причинами возникновения НМК могут быть аномалии развития сосудов головного мозга (аневризмы, артерио-венозные мальформации), заболевания сердца (пороки развития, инфекционные заболевания, нарушения ритма), заболевания системы крови (коагулопатии, анемии, тромбоцитопатии), метаболические заболевания (MELAS-синдром, болезнь Фабри, атеросклероз), системные заболевания (васкулиты, антифосфолипидный синдром), изменения шейного отдела позвоночника. Инсульт ухудшает прогноз основного заболевания. В группе детей с лейкозами и НМК после инсультов выжили и находятся в ремиссии 15% (5 детей), а выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом без НМК достигает 70%.

В результате исследования отличий в клинической картине НМК при разных причинах не выявлено, что актуализирует проблему лабораторной и инструментальной диагностики. Преобладание возникновения инсультов в раннем возрасте может быть обусловлено анатомическими и функциональными особенностями сосудистой системы у детей, ранней манифестацией аномалий обмена (гипергомоцистемии) или пороков развития. Своевременное выявление причины инсульта снижает риск повторного эпизода НМК.

Литература

1. Amin-Hanjani S. // Seminar Cerebrovascular Disease Stroke.– 2002.– Vol.2.– P.73–81.
2. Carlin T.M., Chanumgam A. // Emergency Medicine Clinics of North America, 2002.– Vol. 20.– №3 (August).
3. De Veber G. et al. // J. Neurol., 2000.– №15.– P.316–324.
4. Fullerton H. et al. // Neurology.– 2002.– Vol.54.– P.34–39.
5. Schoenberg B. et al. // Neurology, 1978.– Vol. 28.– P. 763.
6. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика, лечение.– СПб.: Фолиант. 2002.
7. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ.– М.: Центр соц. адапт. и реабил.детей «Фохат».– 2005.
8. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина.– 2004.

УДК 618.33-007.29

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ

Л.В. ЛЕДЯЙКИНА, А.П. ВЛАСОВ, А.В. ГЕРАСИМЕНКО, Е.П. ТЮРИНА *

Ключевые слова: перинатальные повреждения мозга

Перинатальные повреждения мозга в течение многих лет находятся в центре внимания научных исследователей и практических врачей. Этот неослабевающий интерес можно объяснить частотой патологии, высокой смертностью в периоде новорожденности, а также высокой инвалидизацией детей [1–3].

Цель работы – изучение особенностей клинических проявлений, нейросонографические признаки и

патоморфологической картины перинатальных поражений головного мозга у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Проведено общеклиническое и нейросонографическое обследование детей с различной степенью выраженности перинатальных поражений головного мозга ишемически-гипоксического генеза. Из 60 обследованных детей 30 были недоношенными и 30 – доношенными. Группу контроля составили 60 детей (30 – доношенных и 30 – недоношенных) без какой-либо патологии ЦНС. Проводился анализ историй болезни и историй развития новорожденных детей (форма 003/у и форма 112). Учитывались данные объективного обследования: общий клинический осмотр, выявление рефлексов новорожденного, характеристика двигательной активности, глазная симптоматика, лабораторные данные, результаты нейросонографии. При патологоанатомическом исследовании умерших новорожденных делали световую микроскопию тканевых структур головного мозга.

Результаты. При сравнении клинических проявлений группы доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией и новорожденных группы контроля установлено, что наиболее частыми симптомами у детей с патологией ЦНС были: повышение мышечного тонуса, тремор конечностей и подбородка, что встретилось в 53% случаев ($p<0,05$). Угнетение мышечного тонуса и снижение рефлекторной деятельности у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией выявлялись в 40 и 30% ($p<0,05$) случаев соответственно. Срыгивания отмечались у 40% ($p<0,05$) новорожденных. С меньшей частотой возникала вялость (25%), окуломоторные нарушения (13%), нарушения сна (23%, $p<0,05$).

При сравнении недоношенных детей группы с гипоксически-ишемическими энцефалопатиями и контрольной группы выявлено, что наиболее частыми клиническими проявлениями поражения головного мозга явились: тремор подбородка и конечностей – у 73% новорожденных, угнетение рефлекторной деятельности – в 63%, снижение мышечного тонуса – у 60% ($p<0,05$) пациентов. Несколько реже (30%, $p<0,05$) наблюдалось усиление мышечного тонуса и рефлекторной деятельности. Нарушения сна выявлены у 20% ($p<0,05$) детей. При тяжелых повреждениях головного мозга ишемически-гипоксического генеза практически у всех недоношенных отмечались внутрижелудочковые кровоизлияния, при которых в 92% наблюдений выявлено падение мышечного тонуса, исчезновение сосательного и глотательного рефлексов, изменение двигательной активности. Несколько реже, но с достаточной частотой (40%) наблюдались приступы апноэ и тахикардия. Нередко (46%) в общем анализе крови встречалось снижение гематокрита. Глазная симптоматика (неподвижность взора, постоянный горизонтальный или вертикальный нистагм, нарушение окулоцефалических рефлексов, отсутствие реакции зрачков на свет) наблюдалась у 54% ($p<0,05$) детей, а у 39% ($p<0,05$) пациентов установлено выбухание большого родничка.

Таблица

Изменения в тканевых структурах головного мозга у доношенных и недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС по данным нейросонографии

	Повышение эхогенности мозговой ткани	Нормальная эхогенность мозговой ткани	Вентрикуломегалия	Псевдокисты	УЗ-признаки перивентрикулярной лейкомаляции	УЗ-признаки атрофии мозга
Недоношенные новорожденные	21	9	4	15	3	1
%	70	30	13	50	10	3
Доношенные новорожденные	16	14	6	10	1	4
%	53	47	20	33	3	13

При анализе данных ультрасонографической картины недоношенных новорожденных в разряд часто встречаемых изменений можно отнести рост эхогенности мозговой ткани (70%), наличие псевдокист (50%), а у доношенных детей, перенесших гипоксические поражения головного мозга, эти показатели имелись в 53 и 33% случаях соответственно. Одними из нейросонографических маркеров гипоксии у недоношенных явились вентрикуломегалия (4%) и перивентрикулярная лейкомаляция (3%).

При изучении патоморфологической картины головного мозга умерших новорожденных при гипоксически-ишемических

* Мордовский госуниверситет имени Н.П. Огарева, г. Саранск

его повреждениях были выявлены следующие признаки: общий отек и полнокровие головного мозга, участки ишемии с кистозной дегенерацией, периваскулярный и перичеселлюлярный отек, дистрофия нейронов. На некоторых гистограммах был зарегистрирован зернистый слой коры, где наблюдались начальные гипоксически-ишемические изменения: дистония сосудов (в результате нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, что, по данным ряда авторов, является основным в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии [4,5]); эритроцитарные сладжи в сосудах, периваскулярный и перичеселлюлярный отеки. На одном из препаратов выявлена весьма интересная патоморфологическая картина: кора теменной доли с парасагитальным участком и паутинной оболочкой, где хорошо был виден сосуд (венула) в состоянии выраженного полнокровия, а также визуализировалось разрыхление эластичных волокон самой арахноидальной оболочки за счет отека. В коре головного мозга располагалась микрополость, образовавшаяся после ишемического инсульта. На ряде гистограмм были представлены участки пролиферации глии, кистозные полости на месте мелких очагов некроза. Выявлялся различной степени выраженности перичеселлюлярный отек, вызывающий смещение нейронов, реактивные разрастания глии. Визуализировались сосудистые дистонии, участки сладжирования форменных элементов крови, стазы, тромбозы сосудов.

Выводы. У недоношенных новорожденных, перенесших перинатальные ишемически-гипоксические повреждения головного мозга, определяются основные симптомы: изменения мышечного тонуса, тремор конечностей и подбородка. При тяжелых гипоксических поражениях головного мозга у недоношенных новорожденных возникают внутрижелудочковые кровоизлияния, при которых отмечается падение мышечного тонуса, исчезновение сосательного и глотательного рефлексов, изменение двигательной активности, приступы апноэ и тахикардия, функциональные расстройства со стороны глаз. Ультрасонографическими маркерами гипоксических поражений головного мозга у недоношенных новорожденных являются повышение эхогенности мозговой ткани, наличие псевдокист, тогда как у доношенных детей – вентрикуломегалия и перивентрикулярная лейкомаляция.

Литература

1. Lenn N. // Semin. Perinatol.– 1987.– Vol. 2. № 5 (11).– P. 117–132.
2. Барашнев Ю.И. // Акуш. и гинек.– 1993.– № 1.– С. 14–19.
3. Барашнев Ю.И., Бессонова Ю.В. // Акуш. и гинек.– 1997.– № 2.– С. 28–33.
4. Национальное рук-во «Неонатология» / Под ред. Н.Н.Володина. М., 2007.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных.– СПб., 2000.

УДК 614.313.13]: 616.127-005.8(470.323)

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В Г. КУРСКЕ

О.М. ВОРОБЬЁВА, И.М. КОЛОМИЕЦ*

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь

Первичный инфаркт миокарда (ИМ) часто встречается в молодом трудоспособном возрасте. Распространенность ИМ выше среди мужчин в среднем возрасте, чем среди женщин. Подобная разница обусловлена кардиопротекторным воздействием эстрогенов на женский организм. Хотя у женщин инфаркт миокарда возникает примерно на десять лет позднее, чем у мужчин темпы развития ИМ у женщин более высокие. За последние десять лет смертность от ИМ у мужчин возросла на 60%, а среди умерших от ИМ 80% лиц относятся к возрастной группе лиц старше 65 лет [5,9]. Причём в возрасте от 70-79 лет отмечена и самая высокая заболеваемость с повторным крупноочаговым некрозом [3,28]. К числу основных факторов риска инфаркта миокарда относят: гипертоническую болезнь, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, курение, ожирение, гиподинамию, нарушение углеводного обмена, наличие психоэмоционального стресса и ряд индивидуальных особенностей [2,75].

Цель исследования – анализ распространенности и прогнозирования инфаркта миокарда и гипертонической болезни среди населения г. Курска в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Анализ подвергались данные отчетов по ведению больных кардиологического профиля, амбулаторные карты пациентов, выписки из стационаров в районе деятельности городской поликлиники №5 г. Курска.

Результаты. В течение 2003-2007 гг. в г. Курске имеет место тенденция постоянного роста заболеваемости первичного ИМ, особенно в 2006 г. (рис.1). Однако произошло достоверное снижение частоты первичного ИМ среди населения г. Курска.

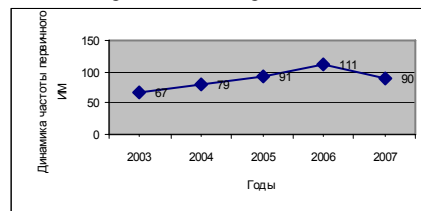


Рис.1. Динамика частоты первичного ИМ в г. Курске в 2003 – 2007 гг. на 100000 населения. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – уровень заболеваемости

Заболеваемость ИМ во все изучаемые временные интервалы существенно выше среди мужчин, чем у женщин (табл.).

Таблица

Уровень ИМ у мужчин и женщин в г. Курске в 2003-2007 гг. на 100000 человек

Исследуемые годы	Заболеваемость мужчин	Заболеваемость женщин
2003	69	16
2004	63	25
2005	66	39
2006	93	35
2007	45	28

Значительная разница в распространенности ИМ у мужчин и женщин отмечена в 2003 г. За 2004-2006 гг. у мужчин уровень патологии достоверно повысился. То же наблюдалось среди женщин в 2004-2005 гг., а затем произошло снижение заболеваемости ИМ. Заболеваемость гипертонической болезнью (ГБ), один из факторов риска ИМ в г. Курске в 2003-2007 гг. также достоверно увеличилась (рис.2). Средний уровень ГБ у жителей г. Курска достоверно выше, чем заболеваемость ИМ.

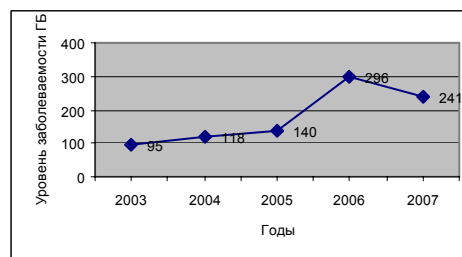


Рис.2. Уровень ГБ среди населения г. Курска в 2004-2007 гг. на 100000 жителей. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – частота заболеваемости

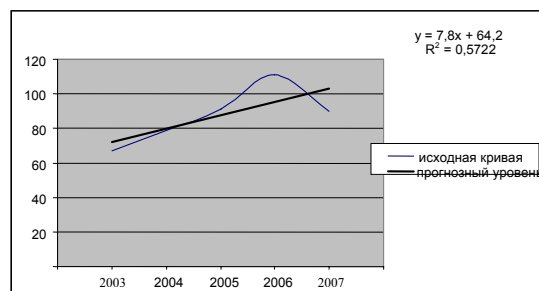


Рис.3. Тренд и математическая модель для заболеваемости первичным ИМ у населения г. Курска в 2003-2007 гг.

Полученные результаты говорят о негативной тенденции заболеваемости ГБ и ИМ населения г. Курска. Этот вывод под-

* Курский государственный технический университет

тверждает математическое моделирование и прогнозирование ситуации по изучаемой патологии. Построенный тренд заболеваемости для первичного ИМ имеет линейную динамику (рис.3).

Математическая модель с коэффициентом детерминации, равным 57,22% указывает на то, что заболеваемость первичным ИМ будет возрастать. Для частоты повторного ИМ получены модели, указывающие на его снижение (рис.4). Графическая модель говорит о тенденции к снижению заболеваемости повторным ИМ, подтверждаемой коэффициентом матмодели.

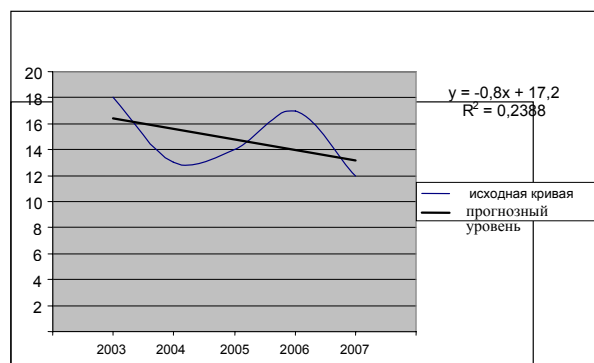


Рис.4. Тренд и математическая модель для частоты повторного ИМ в г. Курске в 2003-2007 гг.

Закключение. Анализ динамики и прогнозирование заболеваемости населения г. Курска первичным ИМ и ГБ свидетельствуют о негативных тенденциях. Вместе с тем частота повторного ИМ имеет тенденцию к снижению.

Литература

- 1.Бережнова И.А. Болезни сердца. Ишемия. – М: АСТ, 2006.– 125с.
2. Михайлов А.А. // РМЖ.– 2003.– Т.11, №2.– С. 75–78.
3. Федорова Е.П. и др. // Клини. медицина.– 2003.– № 6.– С.28–32.
4. Шейдина А.М. и др. // Кардиол.– 2004.– № 8.– С.40–45.
5. Харченко В.И. // Рос. кардиол. ж.–2005.– №1.– С.5–15.

УДК 612.017.1

К ВОПРОСУ О РАСШИРЕНИИ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ АРТРОСКОПИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ГОНАРТРОЗОМ I-II СТ.

Н.П. КОЗЕЛ, В.А. МАЛЬЧЕВСКИЙ *

Ключевые слова: артроскопия, посттравматический гонартроз

В последние годы стремительно развивается и находит все большее применение у больных с посттравматическим гонартрозом, такой лечебно-диагностический метод, как артроскопия. В этом методе уникально сочетаются высокая диагностическая информативность с одновременной возможностью лечебного воздействия. К недостатку данного метода можно отнести его инвазивность. Медицинской наукой аргументированно расширяются показания к артроскопическому вмешательству. В ходе нашей медицинской практической деятельности мы столкнулись с ситуацией, когда у больных с посттравматическим гонартрозом I-II ст. результаты клинической оценки проведенных лечебных мероприятий не соответствуют динамике локальных морфологических изменений, полученных при УЗИ коленного сустава и данным иммунологических исследований. В этих случаях для вынесения объективного решения о результатах лечения мы применяли артроскопию коленного сустава.

Клинический пример. Больной К., 40 лет. Диагноз: Посттравматический остеоартроз (ОА) левого коленного сустава I-II ст. (по J. Beguin, B. Locker, 1983) с активностью течения патологического процесса Б (по Ю.Ф. Каменеву с соавт., 1997). Стаж заболевания 6 лет. Пусковым механизмом для развития посттравматического ОА был спортивный травматизм. Механизм травмы не прямой. Занимается умственным трудом. Тип конституции нормостенический. Ось голени правильная. Имеются нарушения функции пищеварения. Комплексная оценка итогов лечения больного К., 40 лет в динамике приведены в табл. 1.

туции нормостенический. Ось голени правильная. Имеются нарушения функции пищеварения. Комплексная оценка итогов лечения больного К., 40 лет в динамике приведены в табл. 1.

Таблица 1

Данные комплексной клинической оценки результатов лечения больного К. 40 лет, в динамике

Критерии оценки	Время оценки	Результаты
Выраженность болевого синдрома по аналоговой шкале боли (ВАШ)	исходные данные	4,31
	через 5 мес.	1,85*
	через 11 мес.	1,85*
Альго-функциональный индекс (АФИ) Лекена	исходные данные	6,42
	Через 5 мес.	1,65*
	через 11 мес.	1,71*
Профиль исхода по шкале исхода травмы и остеоартроза коленного сустава (KOOS)	исходные данные	56,38
	через 5 мес.	82,41*
	через 11 мес.	70,48*

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,01$

В динамике у больного К. наблюдается снижение болевого синдрома по ВАШ, улучшение «состояния здоровья» (снижение АФИ Лекена) и «качества жизни» по профилю исхода по Шкале KOOS по сравнению с исходными данными. На основе данных клинических методов оценки результатов реабилитационных мероприятий больного К. 40 лет с посттравматическим гонартрозом I-II ст. можно прийти к заключению, что традиционное лечение весьма эффективно у пациентов с данной патологией. Результаты исследования выраженности воспалительного компонента, преимущественной направленности процессов апоптоза и некроза, в динамике в сыворотке крови и в синовиальной жидкости у больного К. 40 лет приведены в табл. 2, 3.

Таблица 2

Результаты исследования выраженности воспалительного компонента и преимущественной направленности вектора иммунного ответа в динамике в сыворотке крови и в синовиальной жидкости у больного К. 40 лет

Критерии оценки	Сыворотка крови		Синовиальная жидкость	
	Значения	Норма	Значения	Норма
ИНТ-γ (нг/мл)	исходные данные	2339,5	256,10	132,20±16,12
	через 5 мес.	2339,7	251,65	
	через 11 месяцев	2341,5	254,11	
Уровень ИЛ-6 (пг/мл)	исходные данные	12,85	27,42	0,12±0,01
	через 5 мес.	15,06*	35,38*	
	через 11 месяцев	23,86*	39,89*	
Уровень ИЛ-4 (пг/мл)	исходные данные	57,29	122,32	6,94±0,47
	через 5 мес.	61,87*	148,20*	
	через 11 мес.	86,90*	166,50*	
ИНТ-γ (нг/мл)	Исходные данные	111,0	149,98	27,31±1,54
	Через 5 мес.	140,21*	150,24	
	через 11 мес.	144,74*	151,22	

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,01$.

Уровень лактоферрина в сывороточном компоненте почти вдвое превышает контрольные значения на всех этапах исследования. Достоверных ($p < 0,01$) различий между показателями лактоферрина в сыворотке крови в динамике исследования нет. Та же картина и в синовиальной жидкости. В сывороточном компоненте у больного К. уровень ИЛ-6, ИЛ-4, ИНТ-γ превышает контрольные значения на всех этапах исследования. Идет достоверное нарастание уровня этих показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Достоверных ($p < 0,01$) различий между показателями ИНТ-γ в синовиальной жидкости в динамике нет.

Таким образом, у больного К. с гонартрозом I-II ст. воспалительный компонент, маркируемый лактоферрином, ИЛ-6 удерживается на высоких цифрах, и его степень выраженности, по-видимому, не зависит от проводимой терапии.

* ООО «Тюменский реабилитационный центр» 625007, г. Тюмень, ул. Широтная д. 29 корп. 3 (тел. 83452 314171)

Иммунологический ответ на патологический процесс в суставе нарастает за счет активации гуморального звена и в меньшей мере – клеточного.

Таблица 3

Результаты исследования выраженности процессов апоптоза и некроза в динамике в сыворотке крови и в синовиальной жидкости у больного К. 40 лет

Критерии оценки		Сыворотка крови		Синовиальная жидкость	
		Значения	Норма	Значения	Норма
Уровень титра антител к нативной ДНК	Исходные данные	3,85	1,14±0,02	1,91	0,13±0,01
	через 5 мес.	3,85		2,10	
	через 11 мес.	3,85		2,14	
Уровень титра антител к денатурированной ДНК	Исходные данные	8,80	1,21±0,01	4,25	0,49±0,01
	через 5 мес.	9,38*		4,78*	
	через 11 мес.	9,51		4,81	

Примечание: * достоверные различия при $p < 0,01$.

Исходный уровень антител к нативной ДНК (нДНК) в сыворотке крови у больного К. превышает контрольные значения. Через 5 и 11 месяцев – картина сохраняется. Уровни антител к нДНК в сыворотке крови в динамике достоверно не меняются. В синовиальной жидкости наблюдается та же картина. Уровень антител к денатурированной ДНК (дДНК) в сыворотке крови у больного К. превышает контрольные значения на всех этапах. Отмечается достоверное нарастание уровня антител к дДНК в сыворотке крови через 5 мес., а в затем его значения остаются высокими. В синовиальной жидкости картина та же.

Уровень антител к нДНК (пронекротического маркера) у больного К. с гонартрозом I-II ст. стабильно высокий, не меняющийся в динамике сывороточном и в синовиальном компоненте. Уровень проапоптотического маркера (антител к дДНК) в сывороточном и в синовиальном компоненте исходно высок. В динамике уровень проапоптотического маркера (антител к дДНК) в сывороточном и в синовиальном компоненте у больного К. стабильно нарастает. Традиционное лечение у больного К. с гонартрозом I-II ст. не влияет на прогрессировании некротических и апоптотических процессов в пораженном коленном суставе.

У больного К. 40 лет с посттравматическим гонартрозом I-II ст., по данным иммунологического исследования, проводимые традиционные реабилитационные мероприятия не влияют на маркеры выраженности воспалительных и деструктивных процессов в пораженном суставе. Если сравнить результаты оценки ближайших и отдаленных результатов реабилитации больного К. 40 лет с посттравматическим гонартрозом I-II ст. активностью течения патологического процесса Б с данными иммунологических исследований, то они не соответствуют друг другу. Данные иммунофизиологических исследований говорят о том, что патологический процесс в суставе прогрессирует, несмотря на лечение. По результатам оценки итогов реабилитационных мероприятий у лиц с ОА II ст. можно прийти к прямо противоположному заключению. Для разрешения сложившейся неоднозначной ситуации мы применили УЗИ и артроскопию. Рентгенография была бы мало информативна, так как не позволяет визуализировать хрящ. Динамика УЗИ коленных суставов свидетельствовала о неравномерном уменьшении толщины суставного хряща, увеличении выпота в заворотах, очаговом утолщении синовиальной оболочки. Результаты артроскопии коленных суставов в динамике исследования показали рост степени и площади хондромоляции, что указывает на незначительное влияние лечения на прогрессирование патологического процесса в суставе в динамике.

Все вышеизложенное позволяет прийти к заключению, что у больного К., несмотря на проводимое лечение, локальные морфологические изменения в динамике продолжают прогрессировать. Данные динамики локальных морфологических изменений, полученные при УЗИ и артроскопии коленного сустава, не коррелируют с клиническими результатами оценки реабилитационных мероприятий, но соответствуют иммунологическим. Это нас подталкивает к заключению о недостаточной объективности современных клинических методов оценки результатов лечения у больных с посттравматическим гонартрозом I-II ст.

Выводы. Оценка результатов лечебных мероприятий у больных с посттравматическим гонартрозом I-II ст. с активностью течения патологического процесса Б может быть объективна только при комплексном использовании клинических, иммунологических и инструментальных методов исследования. Несомненно, результаты оценки реабилитационных мероприятий данным иммунологическим и УЗИ, на наш взгляд, является показанием для проведения артроскопии коленного сустава.

УДК 616.72 – 002:616.13:612.839

ИЗМЕНЕНИЕ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Е.В.ПЕТРОВА, Н.С.ДМИТРИЕВА, Е.Е.МЯСОЕДОВА, С.Е.МЯСОЕДОВА*

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, артрит

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным эрозивным артритом (синовитом) и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. РА – наиболее распространенное ревматическое заболевание, его частота в популяции составляет около 1%. Поражение сердечно-сосудистой системы (перикардиты, клапанные поражения, коронарные артерииты, дисфункция миокарда, аномалии проводящей системы, аортиты и легочная гипертензия) обычно рассматривается как внесуставное проявление РА [2]. В последние годы большое внимание уделяется проблеме атеросклероза у больных РА в связи с их более короткой продолжительностью жизни по сравнению с общей популяцией и высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза является одним из системных проявлений РА [3]. В то же время в прогрессировании атеросклероза у больных РА участвуют традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), гиподинамия. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) рассматривается как маркер поражения магистральных сосудов, определяющий высокий риск сосудистых осложнений при АГ [4]. Изменения эластичности артерий при РА мало изучены. Эти свойства артерий связаны с вегетативными влияниями, которые могут оцениваться методом вариабельности ритма сердца (ВРС). ВРС у больных РА снижена, а степень ее снижения связана с активностью заболевания [5], но в целом этот аспект мало освещен в литературе. Нет также сведений о связи между СРПВ и ВРС у пациентов с РА.

Цель работы – установить при РА особенности изменений сосудистой стенки и нейровегетативных нарушений, оценить их взаимосвязи и выявить влияющие на них факторы.

Материалы и методы. В период с 2007 по 2008 г. обследованы 62 пациента с достоверным диагнозом РА (59 женщин и 3 мужчин) в возрасте 18-62 лет (возраст $47,7 \pm 11,9$ лет) и 30 практически здоровых лиц контрольной группы. Основная и контрольная группы не различались по полу и возрасту. Диагноз РА устанавливали по клиническим признакам, характерным рентгенологическим и лабораторным изменениям, основываясь на рекомендациях Американской коллегии ревматологов 1988 г. [6]. Критериями исключения из обследования были наличие сопутствующей ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, других тяжелых заболеваний (онкологических, неврологических, гематологических, эндокринологических), острых инфекционных и обострения хронических заболеваний. Серопозитивный вариант РА был у половины пациентов, системные проявления – у четверти больных (табл. 1). У большинства пациентов была II-III степени активности, оцененной по индексу DAS 28, II-IV рентгенологическая стадия заболевания, II-III функциональный класс (ФК). 23 больных обследованы до назначения базисной терапии, остальные принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (метотрексат (MT) – 19, сульфасалазин – 8, далагил – 7, лефлунамид – 5). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали все пациенты, из них 50 – селективные; 18 – глюкокорти-

* Кафедра терапии и эндокринологии ФДППО ИвГМА

конды в дозе 2,5-25 мг/сут. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений выявлены у 55 (88,7%) лиц, у 18 (29,0%) из них было ≥ 3 факторов риска, среди которых АГ встречалась у 17 (27%) больных, гиперхолестеринемия – у 12 (19,4%), курение – у 4 (6,5%). Уровень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE соответствовал низкому у 92% пациентов, среднему – у 1,6%, высокому – у 4,8% и очень высокому – у 1,6%.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА

Признак	Абс. (n=62)	%
Серопозитивный вариант по РФ	31	50
Системные проявления	16	25,8
Степень активности по индексу DAS 28		
Низкая	2	3,2
Средняя	28	45,2
Высокая	32	51,6
Рентгенологическая стадия		
0	1	1,6
I	6	9,7
II	25	40,3
III	13	21
IV	17	27,4
Функциональный класс		
I	11	17,7
II	38	61,3
III	13	21

Наряду с клинико-лабораторным и инструментальным обследованием определяли СРПВ и ВРС с помощью сфигмографической приставки АПК «Полиспектр-12» (ООО «Нейрософт», г. Иваново). СРПВ исследовали по сосудам эластического типа (C_e) на участке сонная – бедренная артерия и по сосудам мышечного типа (C_m) на участке сонная – лучевая артерия. Кривые сфигмограмм записывались одновременно с сонной, бедренной и лучевой артерий в течение 10 с. СРПВ определяли по формулам: $C_e = L_e / \Delta t_e$ и $C_m = L_m / \Delta t_m$, где L_e и L_m – расстояние, пройденное пульсовой волной, Δt_e и Δt_m – время ее запаздывания [7].

Среди параметров ВРС [8] оценивался стандартный комплекс временных и спектральных показателей в покое и при активной ортостатической пробе (АОП). Временные показатели: RRNN (мс) – средняя длительность интервалов RR, SDNN (мс) – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R; RMSSD (мс) – среднеквадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R, PNN50 (%) – процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 и более мс, CV (%) – коэффициент вариации. Спектральные показатели: TP – общая мощность спектра нейругуморальной регуляции, VLF – мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц), LF – мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц), отражающая уровень симпатических влияний в регуляции сердечного ритма; HF – мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц), характеризующая уровень парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма; LF/HF – отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра, K 30/15 – отношение минимального RR интервала к максимальному в АОП, отражающий реактивность парасимпатического отдела нервной системы. АОП проводилась после 15-минутного отдыха в горизонтальном положении, при этом артериальное давление измерялось до пробы и на 1, 3 и 5 минуте пребывания испытуемого в вертикальном положении. Результаты обрабатывались стандартным программным пакетом STATISTICA 6.0. В зависимости от вида распределения достоверность данных оценивали по t – критерию Стьюдента и U – критерию Манна – Уитни. Сила корреляционных связей оценивалась с помощью критерия Спирмена (r). Результаты представлены в виде средней и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2

Уровни СРПВ в основной и контрольной группах

	Основная (n=62)	Контрольная (n=30)
C_m , м/с	6,04 $\pm$ 1,7	6,0 $\pm$ 1,1
C_e , м/с	6,99 $\pm$ 1,9	6,3 $\pm$ 2,3
C_m/C_e	0,86 $\pm$ 0,19*	0,96 $\pm$ 0,17
Em	3,42 $\pm$ 2,42	3,32 $\pm$ 1,27
Ea	7,2 $\pm$ 4,4*	5,5 $\pm$ 1,63
Eo	1034,18 $\pm$ 292,8*	916,36 $\pm$ 191,2

Примечание: * – достоверное различие с контролем ($p < 0,05$)

Результаты. У 12 человек (20%), выявлено увеличение СРПВ: C_e увеличилась у 14,6% больных, C_m – у 3,2%, из них по

артериям обоих типов – у 3,2%. В контрольной группе эти показатели соответствовали возрастной норме ($C_e < 8,3$ м/с, $C_m < 8,6$ м/с у женщин и $< 9,3$ м/с у мужчин) [7]. При сравнении основная и контрольная группы (табл. 2) достоверно различались по отношению C_m/C_e ($p=0,016$), которое снижалось в основной группе за счет роста C_e . При РА также увеличивались модули упругости сосудов эластического типа (E_e) ($p=0,041$) и общего упругого сопротивления артериальной системы (E_o) ($p=0,045$).

Отчетливо прослеживается увеличение показателей СРПВ в группе РА, в основном за счет изменения СРПВ по сосудам эластического типа. При оценке корреляционных связей выявлена ассоциация числа припухших суставов, как показателя активности РА, с C_e ($r=0,35$), E_e ($r=0,37$), C_m/C_e ($r=-0,34$), E_o ($r=0,42$). При РА имеет место хроническое прогрессирующее аутоиммунное воспаление, морфологически характеризующееся системной дезорганизацией соединительной ткани [9], в т.ч. и соединительной ткани, входящей в строю сосудов, ведущее к утолщению эластических волокон и интимы. Эти изменения могут являться причиной роста жесткости сосудистой стенки и основой для ускоренного развития атеросклероза как системного проявления РА [3]. Обнаружена связь модуля упругости сосудов мышечного типа (E_m) с наличием ревматоидного фактора (РФ) в крови ($r=0,37$). Выявлена положительная корреляция C_e и C_m с возрастом ($r=0,36$ и $0,33$ соответственно), что можно рассматривать как естественный физиологический процесс, который зависит от скорости и возрастной инволюции белков эластина и фибулина, атеросклеротических изменений, повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон. [10]. Обнаружена связь C_e и E_e с гиперхолестеринемией ($r=0,3$ и $r=0,26$ соответственно). C_e и C_m коррелировали с числом факторов риска ($r=0,33$ и $r=0,26$ соответственно) и его уровнем по шкале SCORE ($r=0,48$ и $r=0,31$ соответственно). Это подтверждает данные о вкладе аутоиммунного воспаления и традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при РА [11].

Показатели C_e и C_m были сопряжены с наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) ($r=0,42$ и $r=0,38$ соответственно); C_e – с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($r=0,4$), что может отражать связь изменений СРПВ с ремоделированием миокарда при РА. ГЛЖ выявлена у 81% больных РА при отсутствии АГ, что совпадает с результатами ранее выполненных исследований, обнаруживших возникновение ранней и выраженной ГЛЖ при РА [12]. Обнаружены корреляции ИММЛЖ с серопозитивным вариантом РА ($r=0,34$) и толщины межжелудочковой перегородки – с индексом DAS 28 ($r=0,4$). Обнаружение связи увеличения жесткости сосудистой стенки и ИММЛЖ с активностью аутоиммунного воспаления может отражать субклинические поражения сердца и сосудов при РА даже в отсутствие явных системных проявлений.

При РА по сравнению с контролем (табл. 3) обнаружено снижение общей ВРС (SDNN) ($p=0,0004$) преимущественно за счет уменьшения парасимпатических влияний (RMSSD) ($p=0,002$) на сердечный ритм, отмечено выраженное снижение общей спектральной мощности ритма (TP) ($p=0,01$) и его составляющих (HF ($p=0,02$), LF ($p=0,002$)).

Таблица 3

Временные и спектральные показатели ВРС при РА и в контроле

Показатели	РА (n=62)	Контроль (n=30)
RRmin, мс	771,56 $\pm$ 133,38	724,7 $\pm$ 180,8
RRmax, мс	1005,3 $\pm$ 160,2*	1085,1 $\pm$ 161,7
RRNN, мс	875,44 $\pm$ 172,7	915,1 $\pm$ 123,4
SDNN, мс	38,2 $\pm$ 16,9*	55,2 $\pm$ 25
RMSSD, мс	30,9 $\pm$ 19,4*	50 $\pm$ 34,8
pNN50, %	12,3 $\pm$ 15,9	18,0 $\pm$ 21,5
CV, %	5,24 $\pm$ 8,2	5,7 $\pm$ 2,3
TP, мс ²	1814,38 $\pm$ 1592,73*	3001,62 $\pm$ 2854,68
VLF, мс ²	851,4 $\pm$ 819,5	1087,89 $\pm$ 700,05
LF, мс ²	457,83 $\pm$ 437,1*	862,23 $\pm$ 764,43
HF, мс ²	516,77 $\pm$ 630,66*	1052,77 $\pm$ 1648,44

Примечание: * – достоверное различие с контролем ($p < 0,05$)

О значительном влиянии активности процесса на ВНС и ее адаптационные возможности, говорят отрицательные корреляции CO_2 с VLF ($r=-0,58$), HF ($r=-0,57$), HF% ($r=-0,55$), а также индекса DAS28 с TP ($r=-0,33$), LF ($r=-0,34$), HF ($r=-0,49$). Применение БПВП способствовало улучшению нейровегетативной регуляции в виде увеличения ВРС и тонуса парасимпатического отдела

ВНС, что подтверждается ассоциацией HF с длительностью приема МТ ($r=0,55$) и LF с временем нахождения без БПВП ($r=0,38$). По данным литературы снижение парасимпатических влияний в спектре ВРС способствует увеличению риска сердечно-сосудистой смерти [13]. Положительный эффект базисных препаратов на состояние вегетативной регуляции опосредован уменьшением активности РА. При РА выявлено снижение К 30/15 по сравнению с контролем ($p=0,033$), что указывает на уменьшение реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и ее адаптационных возможностей.

По результатам ортостатической пробы, активация симпатического отдела вегетативной нервной системы в ответ на ортостаз коррелировала с наличием системных проявлений ($r=0,37$) и длительностью анамнеза РА ($r=0,45$). Коэффициент К 30/15, характеризующий реактивность парасимпатического отдела ВНС, сопряжен с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям ($r=0,31$). При изучении зависимости показателей СРПВ от состояния вегетативной регуляции обнаружено, что при увеличении в доле спектра VLF, отражающих гуморально-метаболические и церебральные эрготропные влияния, СРПВ по сосудам обоих типов увеличивается: уровень VLF коррелировал с C_0 ($r=0,3$), C_m ($r=0,26$), E_0 ($r=0,31$). Увеличение уровня парасимпатических влияний в общей мощности спектра (ТР) ассоциируется с улучшением эластичности сосудистой стенки: рост HF имеет обратные связи с C_0 ($r=-0,36$), C_m ($r=-0,3$), E_0 ($r=-0,4$); C_0 коррелировала с показателями, характеризующими симпатический компонент ВРС: LF/HF ($r=0,34$), LF ($r=0,31$). Эти взаимосвязи позволяют говорить об отрицательном влиянии вегетативных нарушений за счет избыточного действия симпатического отдела ВНС на эластические свойства сосудистой стенки.

Выводы. У каждого пятого пациента с РА выявлено снижение эластических свойств сосудистой стенки. Эти изменения были связаны со степенью активности и тяжестью суставного синдрома, а также с возрастом, гиперхолестеринемией, уровнем риска по шкале SCORE и наличием ГЛЖ. Это свидетельствует о ранних изменениях сосудистой стенки при РА в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний и явных системных проявлений, а также указывает на необходимость контроля СРПВ у этих больных для раннего выявления субклинического поражения сердца и сосудов. Нейровегетативные нарушения при РА проявлялись снижением ВРС и реактивности парасимпатического отдела ВНС с увеличением доли гуморального компонента регуляции в спектре и развитием относительной гиперсимпатикотонии, что было ассоциировано с более высокой активностью основного заболевания. Выявленные изменения были связаны с увеличением жесткости сосудистой стенки.

Литература

1. Harris E.D.Jr.// N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1277.
2. Мазуров В.И. и др.// Научно-практ. ревматол. – 2006. – № 4. – С. 28–34.
3. Насонов Е.Л.// Тер. архив. – 2002. – № 5. – С. 80–85.
4. Национальные клинические рекомендации. – М.: Силиця-Полиграф. – 2008. – С. 22–59.
5. Парнес Е.Я. и др.// Тер архив. – 2005. – №9. – С. 77–80.
6. Arnett F.C.// Arthr. Rheum. – 1988. – Vol.31. – P. 315–324.
7. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней / Назарова О.А. и др. – Иваново. – 2007.
8. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения. – Иваново, 2000.
9. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней / Струков А. И., Бегларян А. Г. – М., 1963.
10. London G.M.// Semin Dial. – 2003. – № 16(2). – P. 85–94.
11. Мусеев В.С., Кобалава Ж.Д.// Клини. Фармакол. и терапия. – 2002. – № 10. – С. 1009–1010.
12. Мясоедова Е.Е. и др.// Научно-практ. ревматол. – 2007. – № 3. – С. 15–19.
13. Голицын С.П. и др.// Кардиол. – 1998. – № 10. – С. 67–75.

THE CHANGES OF VASCULAR ELASTISITY AND THE PARTICULAR FEATURES OF NEUROVEGETATIVE REGULATION AT RHEUMATOID ARTHRITIS

E.V. PETROVA, N.S. DMITRIEVA, E.E. MYASOEDOVA,
S.E. MYASOEDOVA.

Summary

62 patients with rheumatoid arthritis (RA) meeting the 1987 ACR criteria for RA and 30 non-RA subjects were studied to estimate

the particular features of vascular elasticity changes, autonomic nervous system disorders and to identify their associations with RA disease characteristics and traditional cardiovascular risk factors. Pulse wave velocity (PWV) and heart rate variability (HRV) were evaluated. Twenty percent of RA patients had increased vascular stiffness classified as vascular elastic type. Increased vascular stiffness was associated with higher RA severity, older age and hypercholesterolemia. HRV decrease was found to be due to the decrease in parasympathetic activity and was associated with higher RA activity, longer time of treatment without DMARDs and PWV increase.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk

УДК 616.833.17-009.11-053.7

КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ

О.С. ГАЛИЦКАЯ, Н.П. ГРИБОВА*

Ключевые слова: нейропатия лицевого нерва, дети

Нейропатия лицевого нерва (НЛН) является одной из актуальных проблем неврологии. Большинство научных исследований посвящено изучению этого заболевания у взрослых. Проблема НЛН в детском возрасте отводится значительно меньшее число исследований, хотя не все вопросы этого заболевания у детей изучены полно. По данным ВОЗ, распространенность НЛН составляет 13-24 случая на 100000 населения [6].

Дети составляют при этом около 30% от общего числа больных НЛН, отличаясь этиологическим и возрастным полиморфизмом [4,5]. У взрослых наиболее часто встречается идиопатический паралич VII пары, на его долю приходится от 60 до 90% всех больных, в остальных случаях причиной страдания являются воспалительные заболевания среднего уха, травмы, новообразования, последствия хирургических вмешательств и др. [3]. Несколько иная структура этиологии НЛН среди детей. В исследовании, проведенном в Японии, из 30 детей с НЛН – идиопатический ПБ был диагностирован у 70% детей, в 13% случаев НЛН была отогенного происхождения, у 10% детей был диагностирован синдром Рамзеля – Ханта, в 7% случаев НЛН развилась в результате родовой травмы [13].

По результатам других исследователей, идиопатический ПБ у детей составляет от 8,5 до 89,3% среди всех форм НЛН [8,9,13]. Имеющийся разброс процентного соотношения НЛН по этиологическому фактору связан с различной точкой зрения на трактовку идиопатического паралича. Ряд исследователей к идиопатическому ПБ относят НЛН, вызванную вирусом простого герпеса (ВПГ) [13], другие же исследователи считают, что НЛН, вызванная ВПГ, относится к инфекционным НЛН [9]. Надо отметить, что процесс постановки диагноза герпетического инфекционного заболевания несовершенно в связи со следующими причинами: во-первых, с высокой инфицированностью населения.

Число латентных форм герпетических инфекций по результатам серологического скрининга к 13-14 годам достигает 70-80% у детского населения, а к 50 годам количество инфицированных превышает 90% [2,7]; во-вторых, ВПГ практически пантропны (т.е. несмотря на то, что персистенция вирусов происходит строго в перmissive клетках, клиническая манифестация болезни может происходить со стороны разных органов и систем), и, в третьих, это убиквитарность возбудителей, т.е. способность вирусов находиться во всех средах организма [1]. Появились подтверждения связи ПБ с ВПГ, основанные на современных методах исследования. Воспроизведение в эксперименте НЛН у животных производится путем инокуляции ВПГ в ухо мыши, что приводит к развитию острой транзиторной НЛН [14].

Ученым из Бразилии (2006) из 38 пациентов с ПБ у 11 удалось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружить ДНК ВПГ в слюне, что, по мнению авторов, доказывает, что реактивация ВПГ является причиной развития НЛН [12]. С этими результатами схожи результаты исследования, проведенные в Японии в 2007 г., в результате которого из 150 больных с ПБ реактивация ВПГ была обнаружена у 15,3% больных ПБ, у 14,7% был обнаружен VZV, и у 4% оба вируса, т.е. в 34% случаев ПБ обнаружена связь с герпетической инфекцией [11]. В России

* Смоленская ГМА, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, каф. неврологии и психиатрии ФПК и ППС e-mail: neurostar88@yandex.ru

проведены единичные исследования, подтверждающие связь ВПГ с развитием НЛН в связи с чем нами предпринята попытка выявить связь ВПГ 1-го и 2-го типа с развитием НЛН у детей.

Цель исследования – уточнение клинко-этиологических особенностей формирования НЛН у детей. Для решения поставленной задачи нами использовались анализ анамнестических сведений, данные клинического осмотра и результаты исследования слюны на обнаружение ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов. Выбор данной методики вирусологического обследования был не случаен. Основываясь на том, что реактивация ВПГ-1 в коллатеральном или тригеминальном ганглии сопровождается поражением лицевого нерва, то, спускаясь по *chorda tympani* или тригеминальным волокнам, он может обнаружиться в слюне в остром периоде НЛН [10]. Поэтому неоднократно предпринимались попытки обнаружения ДНК ВПГ в слюне больного в остром периоде НЛН.

Результаты. Нами наблюдалось 40 детей с острой НЛН: 23 девочки и 17 мальчиков (57,5% и 42,5% соответственно). 32 ребенка (80%) были в возрасте от 12 до 17 лет, средний возраст этой группы составил $13,93 \pm 1,86$ лет. 8 детей (20%) были в возрасте от 1 года до 8 лет, возраст этой группы составил $4,4 \pm 2,1$ года. Средний день обращения за медицинской помощью составил $4,7 \pm 4,3$. Среди заболевших у 6 детей (15%) в анамнезе уже была НЛН. Среди провоцирующих факторов у 20 человек (50%) накануне отмечалось переохлаждение, 13 человек (32,5%) отмечали в анамнезе наличие явлений ОРВИ, 3 (7,5%) человека в качестве провоцирующей причины называли стрессирование, у 4 детей (10%) НЛН развилась на фоне полного благополучия.

Непосредственную причину НЛН нам удалось выявить лишь в трех случаях: травматическое повреждение (укус собаки), отогенного происхождения и в одном случае был диагностирован синдром Рамзеля – Ханта. Во всех остальных случаях был диагностирован идиопатический ПБ.

Таблица 1

Степень пареза мимической мускулатуры при поступлении определяли по классификации К.М. Rosler (1995)

0 степень	Парез отсутствует.
I степень	Легкий парез, асимметрия лица в покое отсутствует.
II степень	Умеренный парез, зажмуривание глаза возможно, но в покое отчетливо выявляется асимметрия лица
III степень	Тяжелый парез, неполное зажмуривание глаза, едва заметные движения и низкий мышечный тонус.
IV степень	Полный паралич, отсутствие движений и низкий мышечный тонус.

Согласно используемой классификации, у 7 человек (17,5%) отмечалась IV степень пареза у 27 детей (67,5%) – III степень пареза, у 6 (15%) – II степень пареза. В зависимости от уровня поражения лицевого нерва (ЛН) имело место несколько топических вариантов заболевания. Всегда выявлялись нарушения произвольных мимических движений в гомолатеральной половине лица с выпадением или снижением рефлексов, двигательной частью дуги которых является ЛН (надбровный, конъюнктивальный, подбородочный). В клинической картине заболевания мы также наблюдали нарушение вкуса на передних 2/3 языка, сухость глаза у 2-х детей (5%), что соответствовало поражению ЛН выше N. Stapedius. Были выявлены нарушение вкуса и слезотечение, что соответствует поражению ЛН дистальнее отхождения N. Stapedius у 9 детей (22,5%). В остальных случаях у 29 детей (72,5%) отмечалось поражение ЛН в нижнем отделе фаллопиевого канала вблизи шилососцевидного отверстия.

У 25 детей (62,5%) отмечались болевые феномены в области лица, преимущественно в околоушной области, в области скулы или щеки. У 14 детей (35%) мы наблюдали мышечные подергивания в области круговой мышцы глаза накануне либо в начале заболевания. Вирусологическое исследование проводилось у 17 детей (6 мальчиков и 11 девочек в возрасте от 2-х до 16 лет в возрасте $10,4 \pm 4,5$ с идиопатической НЛН. Определялась ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов методом ПЦР в режиме реального времени в слюне. Слюна исследовалась с 1-ого по 7-ой день болезни. У 3-х детей с НЛН нам удалось обнаружить ДНК ВПГ 1-го типа в клиническом материале. Это были дети в возрасте 2, 6, 13 лет. У 2-х пациентов накануне заболевания отмечались симптомы ОРВИ, сопровождающиеся общим недомоганием, катаральным ринитом, легкой гиперимией зева. Пациент 13 лет накануне заболевания отмечал общее переохлаждение. Ни у одного из трех пациентов клинических проявлений герпетической инфекции при первичном осмотре нам выявить не удалось. У 2-х детей

отмечалось тяжелое поражение лицевого нерва (III-IV) степень по шкале Rosler 1995. У одного ребенка (6 лет) клинически определялась II степень поражения. После проведения лечения кортикостероидными средствами (преднизолон в дозе 1 мг на 1 кг веса по стандартной схеме), а также сосудистого и противовирусного лечения (ацикловир 200 мг 5 раз в сутки) через 3 недели у одного ребенка отмечалось практически полное выздоровление. У 2-х пациентов с изначально тяжелой степенью пареза сохранялись стойкие признаки прозопаза.

Выводы. НЛН встречается в 80% случаев у детей в возрасте от 12 до 17 лет. Гендерных различий не выявлено. В половине случаев НЛН в анамнезе переохлаждение, у каждого третьего – ОРВИ. У 67% больных выявляется III клиническая степень пареза, соответствующая неполному зажмуриванию глаз с едва заметными движениями мимической мускулатуры. В 72% клиническая картина соответствовала поражению нерва в нижнем отделе фаллопиева канала. В 62% отмечались болевые феномены в области лица. Частой этиологической формой НЛН является идиопатическая НЛН, на долю которой приходится 92,5%. В 16% случаев причиной идиопатической НЛН является ВПГ 1-го типа.

Литература

1. Анохин В.А. // Казанский мед. ж. – 1999. – №2. – С. 127–130.
2. Деконенко Е.П. // Рос. мед. ж. – 2002. – №4. – С. 46–49.
3. Деконенко Е.П. и др. // Ж. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 6. – С. 58–59.
4. Львова О.А. // Педиатрия (Спец. выпуск для врачей). – 2006. – № 1. – С. 17.
5. Скрипченко Н.В. и др. // Мат-лы 1-го Балтийского конгр. по детской неврол. – СПб, 2007. – С. 144–145.
6. Степанченко М.А. и др. // Тез. Докл. Всерос. съезда неврол. – Ярославль, 2006. – С. 289–290.
7. Харламова Ф.С. // Детские инф. – 2006. – №3. – С. 3–10.
8. Dhiravibulya K. // J Med Assoc Thai. – 2002. – Vol. 85. – P. 34.
9. Evans A.K. et al. // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 69. – P. 1521–1528.
10. Futura Y. et al. // J Med Virol. – 1998. – Vol. 54. – P. 162–166.
11. Kawaguchi K. et al. // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117. – P. 147–56.
12. Lasarini P.R. // Bras. Otorhinolaryngol. – 2006. – Vol. 72. – P. 7–11.
13. Ogita S. et al. // Pediatr Int. – 2006. – Vol. 48. – P. 245–249.
14. Wakisaka H. et al. // Exp Neurol. – 2002. – Vol. 178. – P. 68.

УДК 535.379: 616-053.31-07

ПРИМЕНЕНИЕ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

Л.Д. ПАНОВА*

Ключевые слова: неонатология, хемилюминесцентные методы

В последние годы отмечается интерес к выяснению общих закономерностей и молекулярных механизмов развития перинатальной патологии. Многие физиологические и метаболические процессы, протекающие в организме ребенка и взрослого, связаны со свободно-радикальным окислением (СРО) [1–3]. Скорость СРО и определенный уровень свободных радикалов в организме поддерживается многоступенчатой системой регуляции [4]. При неблагоприятных факторах внешней среды, метаболическом превращении вводимых в организм лекарственных препаратов и окислении чужеродных соединений, при патологии, скорость СРО и содержание свободных радикалов в тканях и органах изменяется [5, 6]. В этом случае нарушение СРО становится неспецифической причиной и молекулярной основой патогенеза различных заболеваний, причем изменение процесса СРО в организме предшествует появлению симптомов заболевания [7].

Нестабильность радикалов, быстрый распад и включение в метаболизм продуктов окисления предъявляют повышенные требования к методам исследования. Они должны иметь высокую чувствительность, надежность, быть удобны в эксплуатации, просты, доступны и нетрудоемки, исключать возможность изменения СРО во время приготовления материала к анализу.

Перспективным способом изучения СРО является регистрация сверхслабого свечения, возникающего при взаимодействии радикалов. С помощью хемилюминесцентных методов удается

* Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

выявить реакционно-способные короткоживущие радикалы, которые иными способами не регистрируются [8]. Хемилюминесценция (ХЛ) сопровождается свободно-радикальные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образования активных форм кислорода (АФК). О широких возможностях использования ХЛ в научной и практической работе свидетельствуют материалы исследований, регулярно излагаемые на Международных конференциях и в публикациях, однако данные об использовании данного метода в неонатологии малочисленны [9–11].

Цель исследования – обобщение опыта применения ХЛ-методов исследования в неонатологии.

Материалы и методы. Методом хемилюминесценции изучалось СРО фагоцитирующих клеток крови и функциональное состояние почек новорожденных с перинатальными нефропатиями на фоне инфекционной патологии, а также влияния различных препаратов, применяемых при лечении перинатальных инфекций и нефропатий на процессы СРО in vitro.

В клинической части работы основную группу составили 316 новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ), находившихся на лечении в неонатальном центре РДКБ г.Уфы, имевших сопутствующие заболевания органов мочевой системы (ОМС). Критерии включения в основную группу: наличие ИВЗ в сочетании с перинатальной патологией почек, согласие родителей с учетом этических аспектов проведения испытаний с участием детей. Критерии исключения из основной группы: отсутствие ИВЗ, отсутствие перинатальной патологии почек, несогласие родителей. В зависимости от характера патологического процесса в почках новорожденные основной группы были распределены на 6 подгрупп. В 1-ю подгруппу включены 49 новорожденных с ИВЗ ОМС, во 2-ю – 36 младенцев с дисметаболической нефропатией (ДМН), в 3-ю – 31 ребенок с гипоксической нефропатией (ГН), в 4-ю – 30 детей с интерстициальным нефритом (ИН), в 5-ю – 14 новорожденных с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и в 6-ю подгруппу – 156 детей с врожденными пороками развития почек.

В группу сравнения с учетом принципов доказательной медицины включено 217 младенца из неонатального центра с различными ИВЗ, но без патологии ОМС. Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 44 здоровых доношенных новорожденных из физиологического отделения родильного дома, родившихся от здоровых матерей без осложненного течения беременности и родов. Наряду с традиционными общепринятыми методами исследования функций почек и иммунологического статуса (общеклинические и биохимические показатели крови и мочи, УЗИ почек с доплерографией, структурное строение мочи с Литос-регентом, мимнограмма и другие) проводилось ХЛ-исследование крови и мочи.

Сверхслабое свечение мочи изучали в межвузовской лаборатории технических систем медико-экологических исследований Башкирского ГМУ и Уфимского государственного авиационного технического университетов на установке для регистрации хемилюминесценции (ХЛ-003) [12]. Методика определения ХЛ мочи была модифицирована нами для изучения состояния почек у новорожденных. Ее суть: отбирали пробу утренней мочи в объеме 10 мл, помещали в светонезащищенную камеру прибора, в течение одной минуты регистрировали темновой ток, затем открывали шторку прибора и одну минуту измеряли спонтанное свечение мочи. Для инициирования реакций, сопровождающихся ХЛ, к пробе добавляли при постоянном перемешивании 0,5 мл раствора сернокислого железа. Индуцированное свечение измеряли в течение 5 минут. Вся процедура исследования ХЛ мочи занимала не более 5-7 минут. Светосумму свечения мочи определяли как площадь под кривой записи ХЛ в 1 см² и выражали в условных единицах. Величина спонтанного свечения (Сп) характеризовала интенсивность процессов СРО в естественных условиях, амплитуда быстрой вспышки (А) зависела от содержания перекисных продуктов в моче, а светосумма свечения (S) являлась интегральным показателем, зависящим от состояния концентрации и выделительной функций почек.

Исследование **люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) цельной крови** проводилось на том же приборе по стандартной методике [13]. Рассчитывали максимальную амплитуду свечения (Асп) в усл.ед. и светосумму (S). Величина пика ХЛ зависит от фагоцитарной активности клеток, а светосумма является интегральным показателем генерации АФК. Интенсив-

ность ХЛ в присутствии люминола коррелирует с потреблением клетками кислорода и степенью завершенности фагоцитоза [3]. Для изучения функционального резерва фагоцитирующих клеток крови, связанного с кислород-зависимыми процессами, регистрировали стимулированную зимозаном ЛЗХЛ крови. Для оценки емкости резерва функциональной активности фагоцитов крови применяли формулу: $ФЕФ = (Аст - Асп) / Асп$, где Асп – амплитуда спонтанной ХЛ, Аст – амплитуда стимулированной ХЛ.

Для традиционной оценки состояния ПОЛ проводилось изучение содержания малонового диальдегида (МДА) в крови по определению конечных продуктов липопероксидации (ТБК-активных продуктов ПОЛ).

Экспериментальная часть работы заключалась в исследовании влияния ряда препаратов, применяемых для лечения ИВЗ (антибиотики различных групп) и патологии ОМС (ксидифон, тиосульфат натрия), а также БАД лецитина на процессы СРО в модельных системах, генерировавших АФК и в субстратах, в которых протекали реакции ПОЛ. Были использованы следующие антибиотики: полусинтетические пенициллины третьего поколения – амоксициллин/клавулановая кислота (амоксициллин-на тригидрат с клавулановой кислотой калиевая соль), макролиды первого (эритромицин) и нового поколения – вильпрафен (джозамицин), цефалоспорины 1-го поколения – цефазолина натрия соль, цефалоспорины 2-го поколения – цефуроксима натрия соль, цефалоспорины 3-го поколения – цефтриаксон натрия соль, цефоперазона натрия соль, аминогликозиды – гентамицина сульфат, амикацина сульфат, нетилмицина сульфат.

В качестве модели, где генерировались АФК, использовали систему цитрат-фосфат-люминол и фагоцитирующие клетки цельной крови, вырабатывающие АФК в процессе фагоцитоза [14]. Препараты, в концентрациях, соизмеримых с дозой, создаваемой в организме при введении препаратов внутрь, добавляли в цитрат-фосфатный буфер с люминолом. Генерацию АФК инициировали введением раствора сернокислого железа (**модель 1**). Появление радикалов оценивали методом ХЛ.

Дополнительно изучали влияние препаратов на образование АФК в фагоцитирующих клетках нативной гепаринизированной крови новорожденных детей с неонатальной инфекцией и нефропатией, нуждающихся в антибактериальной терапии (**модель 2**). Нарботка АФК фагоцитами сопровождается свечением, которое усиливается в присутствии люминола.

Влияние препаратов на ПОЛ изучали в модельной системе липосом (**модель 3**). При введении ионов железа идет окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов и образуются молекулярные продукты в возбужденном состоянии. При переходе их в основное состояние излучаются кванты света, регистрировавшиеся с помощью хемилюминесцентного метода.

Антиокислительная активность исследуемых веществ определялась по степени угнетения ХЛ в присутствии исследуемых веществ и пересчитывалась в % от контроля по формуле:

$$\frac{[100 - (S_{\text{ХЛ контроль}} - S_{\text{ХЛ с препаратом}})] \times 100\%}{S_{\text{ХЛ контроль}}}$$

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows XP с использованием программы «STATISTICA 6.0».

Результаты. Спонтанное свечение характеризует интенсивность процессов СРО в естественных условиях без вмешательства извне. Амплитуда быстрой вспышки зависит от содержания перекисных продуктов в моче. Светосумма свечения является интегральным показателем, свидетельствующим о возможности протекания процессов СРО в моче под воздействием инициатора. Параметры свечения мочи с момента рождения и в течение раннего неонатального периода практически не изменялись, несколько увеличивалась интенсивность свечения после переходного периода, оставаясь ниже по сравнению с младенцами и детьми раннего возраста в 10-15 раз. При этом характер ХЛ мочи не зависел от пола новорожденного ребенка. Полученные результаты свидетельствовали о сниженной функциональной активности почек в неонатальном периоде, т.к. установлено, что изменение выделительной функции даже без органических поражений почек отражается на характере ХЛ мочи [14]. Изучение показателей ХЛ мочи у здоровых новорожденных контрольной группы, подтвердили ранее нами полученные результаты интегральных показателей ХЛ мочи, которые были рекомендованы, как нормативные в неонатальном периоде.

Исследование корреляционных связей между указанными переменными ХЛ с определением коэффициента линейной и ранговой корреляции выявило наличие слабой положительной взаимосвязи между светосуммой излучения и амплитудой быстрой вспышки ($r = 0,49$, $p = 0,019$), что свидетельствовало о том, что каждый из показателей является самостоятельным и несет определенную информацию, характеризует различные стороны и механизмы развития свечения. Результаты корреляционного анализа с показателями, характеризующими функцию почек, выявили обратную взаимосвязь интенсивности ХЛ с уровнем мочевины в крови ($r = -0,441$, $p = 0,046$) и лейкоцитурии ($r = -0,436$, $p = 0,048$). Не установлена истинная связь между параметрами свечения и биохимическими показателями мочи, удельным весом мочи. Это связано с тем, что колебания нормальных показателей биохимических исследований крови и мочи в периоде новорожденности значительны, а параметров хемилюминограммы мочи – малы. Светосумма ХЛ мочи коррелировала с концентрационной и выделительной функцией почек.

Таблица 1

Показатели ХЛ мочи у младенцев с перинатальной патологией ОМС

Наблюдаемые группы	Показатели ХЛ мочи, усл.ед. (M ± m)	
	A	S
Контроль (n=44)	12,7±1,4	2,5±0,2
Основная группа (n=316)	1,1±0,3	3,4±0,4
Группа сравнения (n=217)	0,7±0,1	2,2±0,3
p ₁₋₂	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий показателей основной и контрольной групп, p₁₋₃ – достоверность различий показателей контрольной группы и группы сравнения, p₂₋₃ – достоверность различий показателей основной группы и группы сравнения

Как видно из табл.1, у новорожденных детей основной группы в сравнении с группой здоровых детей и с младенцев с ИВЗ по показателям ХЛ мочи установлена достоверная активация процессов СРО в моче. Содержание перекисных продуктов в моче младенцев основной группы было более высоким при сепсисе, чем при локальных формах и пневмониях, о чем свидетельствовало достоверное различие в показателях интенсивности ХЛ мочи ($p < 0,015$). У 85% детей, рожденных от матерей с хроническим пиелонефритом, и у 51% новорожденных на фоне применения нефротоксических антибиотиков (гентамицин, амикацин) с учетом чувствительности микрофлоры выявлено достоверное повышение интенсивности ХЛ мочи ($p < 0,05$). В последующем после углубленного клинико-лабораторного обследования у этих детей была диагностирована перинатальная нефропатия (врожденная и лекарственная). Изменение интенсивности ХЛ мочи предшествовало увеличению клиренса креатинина, мочевины, появлению мочевого и отежного синдромов, что подтверждало высокую чувствительность метода регистрации ХЛ мочи в диагностике перинатальных нефропатий различного генеза. ХЛ мочи изменялась при любой нефропатии, не зависела от нозологической формы. Чувствительность метода составила 92,8%, специфичность – 68,9%, точность – 83,6%.

Метод регистрации ХЛ мочи является информативным, неинвазивным, доступным экспресс-методом оценки функционального состояния почек у новорожденных и может быть рекомендован для применения в неонатологической практике с целью контроля безопасности применения антибиотиков, выявления перинатальных нефропатий на доклинической стадии.

Хемилюминесценция клеток крови. Поскольку одной из причин, приводящих к инфекционной патологии, считают иммунологические нарушения, с целью оценки кислородзависимого метаболизма фагоцитирующих клеток крови, наряду с традиционным иммунологическим обследованием, нами исследовалась ЛЗХЛ крови. Показатели ЛЗХЛ крови в неонатальном периоде имеют возрастные особенности: средние показатели А свечения составляли $1,76 \pm 0,13$ отн.ед., S – $6,13 \pm 0,46$ отн.ед. Корреляционный анализ позволил выявить наличие высокодостоверной зависимости между А быстрой вспышки хемилюминограммы и уровнем конечных продуктов ПОЛ, а также S ХЛ, что подтверждает возможность охарактеризовать состояние ПОЛ в крови. Поскольку в норме ПОЛ и система АОЗ находится в равновесии, поддерживая гомеостаз организма, есть прямая корреляционная зависимость между А и S хемилюминограммы. Не выявлено значимых

корреляций показателей фагоцитоза, НСТ-теста и S ЛЗХЛ, что, согласуясь с данными [3, 12], подтверждает вывод о том, что состояние кислородзависимого метаболизма фагоцитирующих клеток крови является процессом, достоверно регистрируемым с помощью ХЛ крови и требующим целенаправленной коррекции.

Функциональная емкость фагоцитов коррелировала как с А спонтанной и стимулированной ХЛ, так и с S стимулированного свечения, что указывает на возможность изменения функционального резерва фагоцитирующих клеток как результата ускорения генерации активных форм кислорода, так и с ингибированием этого процесса. Обратная корреляционная зависимость между уровнем Ig A и S ЛЗХЛ объясняется особенностями иммунологического статуса новорожденных, а именно физиологическим снижением уровня Ig A. Рост иммуноглобулинов этого класса свидетельствует об антигенной стимуляции организма ребенка на фоне снижения фагоцитарной активности, характерного для бактериальной инфекции.

Таблица 2

Показатели ХЛ ЛЗХЛ крови и конечных продуктов ПОЛ у младенцев с перинатальной патологией ОМС

	Показатели ХЛ крови (M ± m)			ТБК- акт. пр., ед. опт. плотн. (M ± m)
	A	S	ФЕФ	
Контроль (n=44)	1,8±0,13	6,13±0,5	4,05±0,75	0,07±0,001
Основная группа (n=316)	5,02±0,8	18,3±2,9	3,59±0,6	1,26±0,17 n=108
Группа сравн. (n=217)	2,79±0,54	10,4±2,1	3,42±0,64	1,07±0,26
p ₁₋₂	0,012	0,011	> 0,05	0,0001
p ₁₋₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,0001
p ₂₋₃	> 0,05	0,045	> 0,05	> 0,05

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различий показателей основной и контрольной групп, p₁₋₃ – достоверность различий показателей контрольной группы и группы сравнения, p₂₋₃ – достоверность различий показателей основной группы и группы сравнения.

У новорожденных основной группы в сравнении с группой здоровых детей и младенцев с ИВЗ установлена достоверная активация процессов СРО фагоцитов крови (табл.2). Усиление процессов ПОЛ, выявленное по содержанию вторичных продуктов перекисаации, было характерно для основной группы и группы сравнения. В основной группе содержание ТБК-акт.пр. было повышено в 18 раз, а в группе сравнения – лишь в 15 раз по отношению к контролю. Результаты говорят о том, что интенсификация свободно-радикальных процессов может быть одним из патогенетических звеньев перинатального поражения почек.

Рост интенсивности ЛЗХЛ крови, говорящий об усилении процессов СРО фагоцитов, шел при всех клинических формах нефропатий неонатального периода: в минимальной степени в 1,7 раза по отношению к группе контроля – при ДМН, в 2,6 раза по отношению к группе контроля и в 1,7 раза по отношению к группе сравнения – при ГН и ВПР почек, и максимально в 8,7 раза и 5,8 раз соответственно – при инфекциях ОМС. При инфекциях ОМС установлено статистически значимое выраженное снижение ФЕФ ($-0,75 \pm 0,001$ против $3,4 \pm 0,06$ в группе сравнения и $4,1 \pm 0,08$ в контроле) ($p < 0,05$), что может быть одним из патогенетических звеньев развития этой патологии. Установлены достоверные различия в показателях S ЛЗХЛ крови при инфекциях ОМС, ДМН, ГН и ВПР. Показатели индуцированной ХЛ крови находились в обратной зависимости от степени недоношенности и ЗВУР ($p < 0,05$). Отмечена взаимосвязь между уровнем ТБК-акт.пр., ФЕФ и сепсисом у младенцев ($r = 0,311$, $p = 0,015$ и $r = 0,284$, $p = 0,039$ соответственно). Выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями, характеризующими функциональное состояние печени: тимоловой пробы, АЛТ, ГГТ и интенсивностью ЛЗХЛ крови ($r = +0,441$, $p = 0,019$; $r = +0,338$, $p = 0,035$; $r = +0,490$, $p = 0,021$ соответственно). Результаты корреляционного анализа говорят о негативном влиянии ОПН на перекисаацию липидов. Люминолзависимое свечение крови связано с генерацией АФК клетками при фагоцитозе и показало состояние гуморально-клеточного иммунитета. Изменение интенсивности ХЛ предшествует клиническим симптомам заболевания, выявляя ранние стадии нарушения защитно-приспособительных реакций организма, диагностировать состояние предболезни [1, 13].

Хемилюминесценция модельных систем. При проведении экспериментальной части работы интегральным и наиболее информативным показателем ХЛ являлась величина светосуммы свечения (S). При добавлении антибиотиков в той или иной степени уменьшалось свечение по отношению к контролю во

всех субстратах, что подтверждало антиокислительные свойства препаратов (табл. 3). В большинстве случаев с увеличением концентрации препарата не было нарастания угнетения ХЛ в модельных системах 1 и 3. В модели 1 амикацин и цефуроксим почти не изменили значение светосуммы (94,5–96% от контроля). Несколько сильнее подавлял ХЛ цефоперазон (до 72,2%). При добавлении макролидов – эритромицина и джозамицина светосумма уменьшилась в ~2 раза. Резкое угнетение свечения вызвали амоксициллин/квалулановая кислота, цефотаксим в максимальной концентрации и аминогликозиды – гентамицин и нетилмицин. В системе липосом, моделирующей реакции ПОЛ, изменение светосуммы ХЛ было менее выражено, чем в предыдущей.

Таблица 3
Влияние антибиотиков на хемилюминесценцию модельных систем

Препарат	Концентрация, мг/мл	Модель 1 (АФК)		Модель 2 (фагоцитоз)		Модель 3 (ПОЛ)	
		S свечения	% от контроля	S свечения	% от контроля	S свечения	% от контроля
Контроль	0	36±1,7	100	51,7	100	49,8	100
Амоксициллин/квалулановая кислота	0,25	5,8±0,06	16,1*	46±3,5	89*	32,3±1,5	64,9*
	0,1	5,8±0,06	16,1*	—	—	34,1±1,5	68,5*
	0,025	12,8±0,7	35,5*	—	—	35,8±1,7	71,9*
Эритромицин	0,1	16,4±0,2	45,5	—	—	42,1±2,2	84,5*
	0,05	25,8±1,1	71,7*	16,9±0,2	32,7*	44,1±2,3	88,5*
Джозамицин	0,25	15,9±0,6	44,2*	—	—	40,1±2,1	80,5*
	0,1	22,0±0,8	61,1*	46,1±1,7	89,2*	44,2±2,6	88,5*
	0,05	12,8±0,7	35,5*	—	—	42,1±2,2	84,5*
Цефазолин	0,1	27,5±1,4	76,4*	—	—	45±2,7	90,4*
	0,05	23,7±1,3	65,8*	23,6±0,9	45,6*	47±3,3	94,3*
	0,025	34,6±2,2	96,1*	—	—	39±1,8	78,3*
Цефуроксим	0,1	28,2±1,2	78,6*	—	—	41,1±2,1	82,5*
	0,025	40,9±2,6	113,6	49,5±2,8	95,7	—	—
Цефотаксим	1,0	2,8±0,02	7,8*	—	—	33,2±1,3	66,7*
	0,5	9,7±0,05	26,9*	—	—	35,6±1,5	71,5*
	0,1	20,8±0,9	57,8*	46,8±2,8	90,5	40,6±2,1	81,5*
Цефоперазон	1,0	26±1,2	72,2*	—	—	—	—
	0,5	29,2±1,3	81,1*	—	—	24,4±1,2	49*
	0,1	30,7±2,0	85,2*	20,6±0,9	39,8	31,5±1,6	63,3*
Гентамицин	0,2	14,8±0,6	41,1*	—	—	38,4±2,3	77*
	0,1	15,3±0,7	42,5*	27,0±0,6	52,2*	40,5±1,3	81,3*
	0,025	27,9±1,9	77,5*	—	—	36,9±1,8	74,1*
Амикацин	0,1	34±2,1	94,5*	41,5±2,2	80,2*	38,8±1,5	77,1*
	0,025	12,8±0,6	35,6*	—	—	34,9±2,1	70*
	0,1	13,9±0,8	38,6*	40,5±2,1	78,3	36,8±2,2	73,9

Примечание: приведены средние значения 10 измерений. * - p<0,05

Снижение свечения обычно составило не более 30%. Лишь цефоперазон уменьшил контрольное значение свечения в 2 раза.

Таблица 4
Влияние ряда лекарственных препаратов и лецитина на ХЛ модельных систем

Концентрация, мг/мл	Система АФК (цитрат – фосфат – люминол)				Система ПОЛ (липосомы из яичного желтка)			
	S	% от контроля	A	% от контроля	S	% от контроля	A	% от контроля
Контроль	0	41,1±4,5	100	23,0±4,0	100	18,2±3,5	100	8,3±1,7
Ксидифон	1,0	6,0±0,6*	-85,4	6,3±1,2*	-72,5	24,0±4,1	31,8	6,1±1,1
	0,1	29,4±4,1	-28,3	17,2±2,9	-25,2	21,0±3,9	15,2	7,6±2,1
	0,01	36,1±4,4	-12,2	19,1±3,8	-17,0	26,3±4,2	44,1	12,1±2,2
Натрия тиосульфат	1,0	1,9±0,01*	-95,4	0,7±0,01*	-97,0	0,006±0,000*	-99,7	3,5±0,6*
	0,1	7,8±2,1*	-81,0	3,6±0,6*	-84,5	11,9±2,1	-34,7	5,3±0,9
	0,01	18,3±3,5*	-55,5	9,1±1,6*	-60,6	14,6±2,2	-19,8	6,6±1,2
Лецитин	1,0	12,3±2,2*	-70,0	5,8±1,1*	-74,9	9,1±1,6*	-50,1	3,2±0,6
	0,1	33,4±4,3*	-18,7	18,0±3,0	-21,7	40,0±4,5*	119,4	23,4±4,4*
	0,01	28,2±3,9*	-31,4	14,3±2,6	-37,8	21,1±3,9	15,8	10,9±1,9

Примечание: приведены средние значения 10 измерений.
* - достоверность различий показателей с контролем (p<0,05)

В нашем эксперименте значительное снижение интенсивности ХЛ интактных клеток отмечалось в присутствии антибиотиков «старого» поколения – эритромицина и цефазолина, а также цефоперазона. Гентамицин на 50% оказывал ингибирующее действие на кислородный взрыв при инкубации с интактными фагоцитами цельной крови. Этим, возможно, объясняется иммуносупрессивное действие данных антибиотиков. Антибиотики нового поколения – цефуроксим, цефотаксим, амикацин, нетилмицин, джозамицин и амоксициллин/квалулановая кислота незначительно угнетали генерацию АФК фагоцитами крови, тем самым в меньшей степени подавляя функциональную активность фагоцитов. Усложнение пространственной химической структуры, наличие дополнительных гидроксильных и аминогрупп усиливали антиокислительную активность аминогликозидов и цефалоспоринов in vitro в сравнении с другими антибиотиками.

Антиоксидантное действие антибиотиков объяснялось их свойством нейтрализовать АФК и блокировать свободно-радикальные реакции. Ксидифон – активный комплексон, регулирует кальциевый обмен, предотвращает кристаллообразование в мочевыводящих путях. Натрия тиосульфат – дезинтоксикационное, противовоспалительное, десенсибилизирующее средство. Лецитин – комплекс фосфолипидов, разрешен для использования в качестве пищевых добавок в России (Е322, Сан.ПиН 2.3.2.1078-01).

Изучаемые препараты и лецитин угнетали свечение в модельной системе, генерирующей АФК, причем степень угнетения свечения увеличивалась с ростом концентрации препарата (табл.4). В модельной системе ПОЛ получены результаты: ксидифон максимально вызвал достоверное снижение А и S свечения в системе АФК в 1,3 раза по сравнению с контролем, значительно не влияя на ПОЛ. Натрия тиосульфат в системе АФК достоверно интенсивнее снижал ХЛ во всех разведениях, а в системе ПОЛ угнетал свечение лишь в максимальных концентрациях. Лецитин достоверно подавлял ХЛ в системе АФК прямо пропорционально концентрации в системе. Воздействие лецитина на ПОЛ: в больших дозах он проявлял антиоксидантную активность, в средних – прооксидантную, а в малых – недостаточное незначительное угнетение ХЛ.

Наибольший антиоксидантный эффект в модельных системах, генерирующих АФК и ПОЛ, проявил натрия тиосульфат, наименьший – ксидифон. Действие лецитина на СРО зависит от концентрации препарата, что надо учитывать при его назначении. Для исследования влияния препаратов на генерацию АФК клетками крови конкретного больного использовали цельную гепаринизированную кровь новорожденного ребенка. В концентрациях, близких к терапевтическим, все препараты in vitro подавляли фагоцитарную активность клеток крови. В большей степени антиоксидантная активность проявлялась у лецитина, что указывает на возможность его применения при гиперэргических фагоцитарных реакциях с избыточной продукцией АФК. Выявлено нарушение процессов СРО у новорожденных с заболеваниями ОМС на фоне ИВЗ. Интенсификация свободно-радикальных процессов может быть одним из патогенетических звеньев перинатального поражения почек. Изменение характера свечения мочи и крови не специфичны, оно меняется при нарушении функции почек независимо от этиопатогенеза заболевания. Исследование ХЛ можно рекомендовать к применению в неонатальной практике для оценки процессов СРО фагоцитирующих клеток крови и мочи, как средство скрининга антиокислительной активности препаратов и мониторинга изменения СРО при медикаментозных воздействиях на организм. ХЛ мочи позволяет диагностировать перинатальные нефропатии на доклинической стадии.

Литература

1. Акбашев А.Р. Состояние свободно-радикального окисления при хроническом пиелонефрите и оценка антиокислительной активности препаратов, используемых в терапии воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей: Дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2005.
2. Голиков А.П. и др. // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70.
3. Фархутдинова Л.В., Хайбуллина Г.А. // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. – Смоленск, 2003. – С. 72–73.
4. Ланкин В.З. Окислительный стресс. – М., 2002.
5. Alien K.Tresini M. // Free Radic Biol Med. – 2000. – Vol.28. – P.463–499.
6. Панова Л.Д. и др. // Педиатрия. – 2004. – №1. – С.33–38.
7. Беликова Е.Э. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. – М., 2004. – С. 265–266.
8. Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И. // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения. – М., 2005. – С. 147.

9. *Современные технологии в педиатрии и детской хирургии* / Портнягина Э.В. и др. – М., 2005. – С. 453.

10. *Нерешенные проблемы перинатологии* // Панова Л.Д. и др. – Екатеринбург, Нижневартовск. – 2005. – С. 128–130.

11. *Ребенок*, врач, лекарство // Панова Л.Д., Ахмадеева Э.Н., Ярукова Е.В. и др. – СПб., 2007. – С. 113–115.

12. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения. – М., 2005. – С.155.

13. *Фархутдинов Р.Р., Фархутдинова Л.В.* // Клин. лаб. диагностика. – 2000. – № 2. – С.13–16.

14. *Панова Л.Д., Фархутдинов Р.Р.* // Эфферентная терапия. – Т. 12, №3. – 2006. – С.30–35.

15. *Панова Л.Д., Ахмадеева Э.Н.* // Омский научный вестник. – Вып. 19. – 2002. – С.12–129.

THE APPLICATION OF CHEMILUMINESCENT METHODS IN NEONATOLOGY

L.D. PANOVA

Summary

The article deals with application experience of chemiluminescent methods in neonatology for an estimation of processes FRO blood cells and urine, as means of screening of antioxidizing activity of drugs and as FRO change monitoring at various medicament influences upon an organism, and also diagnostics of perinatal pathology of kidney on preclinical stages.

Key words: chemiluminescent methods, perinatal pathology

УДК 616.34

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В.М. ДЕЛЯГИН^{***}, О.В. НИКАНДРОВА^{*}, И.В. СИЧИНАВА^{***}

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника по итогам воздействия холодового раздражителя характеризуется избыточной, длительно сохраняющейся реакцией вегетативной нервной системы. Повышенная реактивность ВНС реализуется не только на отрицательные раздражители (опускание кисти в холодную воду), но и на их отмену (вынимание кисти из холодной воды).

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – относительно нередкое состояние, представляющее собой совокупность функциональных расстройств продолжительностью ≤12 недель на протяжении последних 12 месяцев, проявляющееся болью и/или дискомфортом в животе, метеоризмом, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания изменениями консистенции кала, акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации, выделения слизи) [1]. СРК достаточно часто можно трактовать как одно из проявлений полиалгезического синдрома, так как он сочетается с висцеральной гипералгезией, головными болями, болями в спине, снижением работоспособности [2, 3]. Это мнение соответствует представлениям о дисбалансе вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с СРК [4], что было зарегистрировано многими способами, в том числе и по результатам раздражения кишечника [5, 6]. Однако в педиатрии экспериментальных работ клинической направленности по данной проблеме недостаточно.

Цель работы – определение реактивности ВНС по характеру ощущения боли и изменению ритма сердца у подростков с СРК в ответ на стрессовые раздражения.

Материал и методы. Обследовали 30 случайно выбранных подростков, в том числе 14 – с СРК (1 группа) и 16 – без абдоминальных жалоб (2 группа, контрольная).

^{***}308015, Белгород, ул. Победы 85, Белгородский госуниверситет
^{**}Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава;
^{*}Московская медицинская академия, Москва

Девочек в 1 гр. было 9, мальчиков – 5, средний возраст – 16,9 лет (пределы колебаний – 14–18 лет). Диагноз СРК устанавливали по Римским критериям II [7] при исключении гастродуоденита и других состояний, которые могли бы обусловить синдром рецидивирующей боли в животе. Выделить варианты с преобладанием запоров или диареи было сложно, т.к. запоры на фоне эмоций (экзамены) сменялись поносами. У 13 подростков 1 группы по классификации [8] зарегистрировано лёгкое течение СРК, у 1 – умеренно тяжёлое. Синдром болей в животе часто рецидивировал, снижал качество жизни. У 8 подростков 1 гр. зафиксированы признаки дисплазии соединительной ткани, что проявлялось избыточной эластичностью кожи (8 детей), синдромом суставной гипермобильности (у 8), долихостономелией (у 4 подростков), миопией средней степени (у 2), воронкообразной грудной клеткой (у 2). В отдалённом анамнезе 2 детей оперированы по поводу паховой грыжи, 1 – по поводу водянки оболочек яичка, у 1 были два эпизода илеоцекальной инвагинации. У 1 мальчика-подростка была экстрасистолия. В ряде случаев подростки принимали но-шпу и/или пищеварительные ферменты. 5 подростков периодически принимали эмоциум, 4 – линекс.

В гр. 2 девочек было 10, мальчиков – 6, средний возраст – 16,4 года (пределы колебаний 14–18 лет). В период нашего обследования подростки наблюдались у гинеколога (4), уролога-андролога (2), ЛОР-врача (3), офтальмолога (3) или обследовались в рамках предпривычной подготовки. Синдром болей в животе их не беспокоил. Подростков с признаками дисплазии соединительной ткани было 4. Для обеих групп критерием исключения из исследования была бронхиальная астма в связи с возможной провокацией приступа холодной водой. Обследование выполняли по й методике [9]. Для провоцирования стрессовой реакции подросток помещал кисти рук в холодную воду (≈10°C). По [10], такая процедура вызывает умеренно неприятные ощущения у здоровых. Каждые 15 с велась регистрация частоты сердечных сокращений по данным ЭКГ и фиксация неприятных ощущений в условной шкале от 0 (нет неприятных ощущений/боли) до 100 (максимально неприятные ощущения/боль). Исследование выполняли в течение 90 с при нахождении рук в холодной воде и 90 с после их удаления из воды. До начала опыта для адаптации подросток в течение 15 мин находился с наложенными электродами аппарата ЭКГ для записи II отведения в комфортной позе в кабинете врача. За 2 мин до помещения кистей в холодную воду получали исходные данные.

Все исследования выполнялись при информированном согласии подростков и их родителей, с согласия Учёного Совета и этического комитета. Подростки были предупреждены, что они могут прервать эксперимент в любой момент.

Таблица 1

Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) при стрессовой реакции у подростков с СРК (1 группа) и в контрольной группе (2 группа в контрольной группе (2 группа))

	ЧСС - Исследуемая группа (n=14)					ЧСС - Контроль (n=16)					Критерий Манна – Уитни
	Медиана	Min	Max	25	75	Медиана	Min	Max	25	75	
0	70	65	84	67	73,5	72,5	65	85	70	78	0,24
15	92,5	80	115	85,5	96	78	70	95	75	85	0,00043
30	100	90	125	95	117,5	82	68	90	80	90	0,00000
45	92	80	110	90	99	85	75	94	85	90	0,000417
60	90	70	110	82,5	92	86	70	93	80	90	0,423
75	85	70	90	80	90	82	70	95	80	88	0,58
90	80	70	90	77,5	82,5	80	70	95	80	86	0,473
-15	78,5	73	85	75	80	85	75	100	80	85	0,006
-30	75	60	87	70	78	80	70	90	75	85	0,11
-45	75	66	90	70	75,5	75	60	90	75	77	0,47
-60	72	60	84	70	75	70	50	85	60	75	0,40
-75	70	65	80	66	75	63,5	60	75	60	67	0,001
-90	70	63	80	68,5	72,5	70	60	75	65	75	0,79

Математическую обработку проводили с определением средних величин, стандартных отклонений, медианы, 25% и 75% доверительного интервала. Достоверность различий оценивали по критерию Манна – Уитни при p меньше или равном 0,05.

Результаты. Подростки воспринимали тест спокойно и даже с интересом. Как видно из таблицы 1 и рис. 1 и 2 исходные показатели ЧСС в основной и контрольной группах не различались. При помещении кистей рук в холодную воду подростки 1 гр. реагировали резким увеличением частоты сердечных сокращений. На 60, 75 и 90 с по мере адаптации частота сердечных сокращений у подростков 1 группы уменьшалась и практически

не отличалась от таковой в контрольной группе. На удаление рук из холодной воды подростки с СРК реагировали так же избыточно, с тахикардией, как и на их помещение в воду.

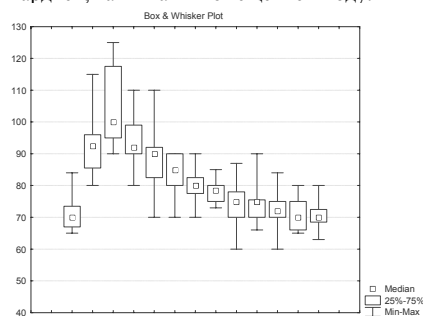


Рис. 1. График динамики ЧСС (здесь и далее ось Y, ЧСС/мин) в зависимости от длительности опыта (ось X, с., со знаком минус – после удаления кисти из холодной воды) в группе 1

Динамика условных показателей интенсивности неприятных ощущений/боли при стрессовой реакции у подростков с СРК (1 группа) и в контрольной группе (2 группа)

t	ЧСС - Исследуемая группа (n=14)					ЧСС - Контроль (n=16)					Критерий Манна – Уитни p
	Медиана	Min	Max	25	75	Медиана	Min	Max	25	75	
15	45	30	55	38	50	32,5	20	45	30	35	0,00034
30	50	35	65	45	60	45	40	55	42,5	50	0,0194
45	60	45	70	55	65	50	40	60	45	55	0,0052
60	65	50	80	60	70	55	45	65	52,5	60	0,0039
75	72,5	60	90	65	80	60	45	70	55	65	0,00000
90	77,5	65	90	68	85	62,5	50	70	55	67,5	0,0001
-15	60	40	80	50	75	35	30	45	30	40	0,00001
-30	50	40	75	50	50	35	30	40	30	35	0,00000
-45	47,5	40	70	45	55	30	20	35	30	32,5	0,00000
-60	45	30	60	40	50	20	20	30	20	30	0,00000
-75	40	30	50	30	40	20	15	20	15	20	0,00000
-90	35	30	45	30	40	20	15	20	15	20	0,00000

* t – время в секундах в период нахождения кисти в холодной воде (положительные значения) и после удаления руки из воды (отрицательные значения)

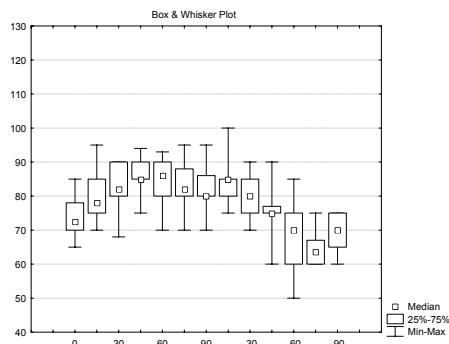


Рис. 2. График динамики ЧСС в группе 2

Наглядными стали субъективные показатели неприятных ощущений/боли в ответ на опускание руки в холодную воду или её извлечение из воды. Дети 1 гр. ярче, эмоциональнее, с мимикой описывали свои ощущения. Как видно из табл. 2 и рис.3–4, число баллов, характеризующих неприятные ощущения у подростков с СРК, было достоверно выше, чем в контроле с первых же секунд и оставалось повышенным, не возвращаясь к исходному состоянию даже через 90 с после завершения эксперимента. Первое научно-документированное описание состояния, известного как СРК, было дано в 1928 году. Состояние определялось как нейрогенный слизистый колит [11]. С той поры многие проявления СРК связывают с дисфункцией вегетативной нервной системы. Ощущение боли и изменения ритма сердца в ответ на стрессовые раздражители регулируются ВНС. По итогам наших исследований видно, что в покое частота ритма и субъективные ощущения комфорта/дискомфорта у подростков с СРК и в контрольной группе не различались. После начала эксперимента у подростков с СРК выявилась гиперергическая реакция в виде резкого увеличения частоты сердечных сокращений и субъективного ощущения дискомфорта (боли). Последнее чувство сохраня-

лось дольше, чем тахикардия. Причём такая реакция отмечается не только на отрицательный раздражитель (холод), но и на его удаление. А это позволяет предположить, что сниженное качество жизни у пациентов с СРК [12] объясняется не только собственно патологическим состоянием, а внутренним отношением пациента к этому состоянию и к окружающему миру.

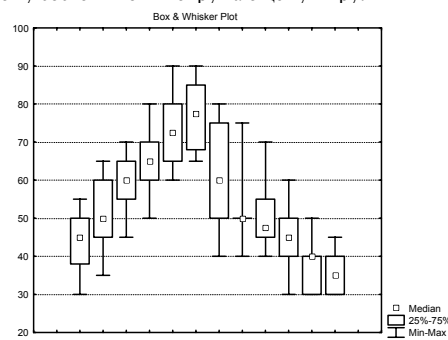


Рис. 3. График динамики условных показателей интенсивности неприятных ощущений/боли (ось Y – шкала боли) при стрессовой реакции у подростков с СРК (1 группа) в зависимости от длительности опыта

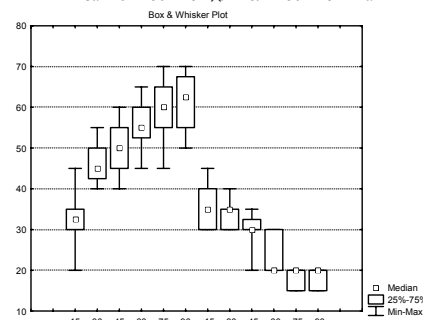


Рис. 4. График динамики условных показателей интенсивности неприятных ощущений/боли (ось Y – шкала боли) при стрессовой реакции у подростков в контрольной группе (2 группа) в зависимости от длительности эксперимента (ось X, с, со знаком минус – после удаления кисти из холодной воды)

Среди наших детей с СРК значительно чаще, чем в контроле, встречались пациенты с дисплазией соединительной ткани, особенно с её манифестными вариантами (например, с воронкообразной грудной клеткой). Больным с СРК с детства был присущи гастроабдоминальные расстройства.

Выводы. Длительный болевой анамнез подростков с СРК, наличие среди них лиц с дисплазией соединительной ткани, полиалгическим синдромом позволяет предположить, что СРК, наиболее часто выявляемый в возрасте 30–40 лет, начинает формироваться в детском возрасте. Эти сведения могут использоваться для корректирующих вмешательств.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Гастроэнтерология: Справ. рук-во для практ. врачей. М.: Ремедиум, 2004. – С. 64, 65.
2. Bouin M. et al. // Digestive Dis Sci. – 2001. – Vol. 46. – P. 2542.
3. Mayer E., Gebhart G. // Gastroenter., 1994. – Vol. 107. – P. 271–293.
4. Waring W. et al. // J Clin Gastroenter. – 2004. – Vol. 38. – P. 658.
5. Mertz H. et al. // Gastroenterol. – 1995. – Vol. 109. – P. 40–52.
6. Posserud I. et al. // Gastroenterol. 2007. – Vol. 133. – P. 1113.
7. Ernsyd A. et al. // Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2007. – Vol. 26. – P. 953–961.
8. Drossman D. et al. // Gastroenterol. 1998. – Vol. 95. – P. 701.
9. Tousignant-Lafamme Y. et al. // J of Clinical Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. №9. – P. 814–820.
10. Marchand S., Arsenault P. // Pain, 2002. – Vol. 95. – P. 201.
11. Bockus H. et al. // Am J of Med Science. – 1928. – Vol. 176. – P. 813–829.
12. Simren M., et al. // Digestion. – 2004. – Vol. 69. – P. 254–261.

УДК: 616.33-002.44:612.821

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.А.СТЕПЧЕНКО*

Ключевые слова: язвенная болезнь, психофизиология

Длительные потери трудоспособности, связанные с хроническим течением заболевания, возможная инвалидизация больных делают язвенную болезнь (ЯБ) важным социально-экономическим явлением [4]. Несмотря на успехи в изучении этиологии, патогенеза и лечения ЯБ, причин хронизации, резистентности гастродуоденальной зоны; факторов, ускоряющих или замедляющих заживление язвенного дефекта, участвующих в пато- и саногенезе; первичная и вторичная профилактика заболевания до настоящего времени являются не решенными проблемами и требуют дальнейшего совершенствования [4, 5]. Язвенная болезнь является мультифакториальным заболеванием [2], поэтому актуальным представляется изучение психофизиологических особенностей больных ЯБ, что будет способствовать оптимизации терапии, улучшению прогноза и качества жизни пациентов с ЯБ. Литература, посвященная исследованию данной проблемы обширна [1, 3, 6, 8, 9]. Однако одни авторы считают, что «язвенный» тип личности характеризуется стремлением к чрезмерной зависимости, высоким уровнем тревоги [8, 9], связь между типом личности и специфичностью развивающихся синдромов зависит от типа реагирования личности [1]. Вместе с этим, в некоторых исследованиях, статистически достоверных различий между личностными профилями больных ЯБ и здоровых лиц не обнаружено [3, 6]. Кроме того, в них не были использованы современные теоретические концепции индивидуальности, определяющие набор и принципы соотношения изучаемых показателей разного уровня. В этой связи перспективными являются исследования по изучению психологической интерпретации типов акцентуации темперамента у больных ЯБ, что позволит составить основу дифференцированной психофармакологической и психотерапевтической коррекции данных отклонений, разработать меры первичной и вторичной профилактики ЯБ.

Цель работы – изучение психофизиологических особенностей у больных язвенной болезнью.

Материалы и методы. В основу работы положены данные, полученные при комплексном психофизиологическом и клиническом исследовании 128 лиц, страдающих язвенной болезнью. Возраст больных составил $36,5 \pm 4,8$ лет. Наблюдаемый контингент подразделяется на больных с локализацией язвенного дефекта в 12-перстной кишке – 78 чел. (61%), в желудке – 30 (39%).

Все больные язвенной болезнью были обследованы по общепринятому плану. Верификация язвенных поражений проводили с помощью фиброгастродуоденоскопии. Длительность заболевания варьировалась от нескольких месяцев до 25 лет. Всем больным назначали традиционное лечение («Маастрихт-3», 2005). При формировании контингента больных ЯБ, учитывали возможность негативного влияния интеркуррентных заболеваний на состояние нервной системы, поэтому в группу исследуемых лиц вошли больные ЯБ без сопутствующей патологии, не лечившиеся ранее по поводу неврологических расстройств.

Работа выполнена на базе гастроэнтерологического отделения Курской областной клинической больницы.

Контроль составили 420 практически здоровых испытуемых (лаборатория психосоматики НИИ экологической медицины РАМН). Психофизиологические характеристики исследовали с помощью теста акцентуации свойств темперамента (ТАСТ) [7].

Результаты собственных исследований. Определение типа акцентуации темперамента показало, что лица с ЯБ отличаются от контрольной группы значительной акцентуацией по всем шкалам ТАСТ. При этом статистически наиболее высоко достоверной (при $p < 0,001$) была акцентуация по шкалам эмоциональной лабильности, сенситивности, дистимности. Испытуемые с ЯБ отличаются также доминированием, (но при меньшем пороге статистической значимости), таких черт характера как нейротизм, агрессивность, энергичность ($p < 0,01$), гипертимность, ригидность, робость ($p < 0,05$). Значительное превышение средненормативных данных по шкале эмоциональной лабильности означает, что у лиц с ЯБ усиливается склонность к отрицательным эмоци-

ональным состояниям, страхам, боязливому ожиданию грядущих неприятностей, нерешительности, чаще возникает пониженное настроение с пессимистической оценкой перспектив (дистимность), усиливается чувствительность, впечатлительность, глубина эмоциональных переживаний, отзывчивость. Самые незначительные события вызывают легкую смену спадов и подъемов настроения; малейшие неприятности погружают в угрюмое настроение с тенденцией к субдепрессивности и гипоманиакальным состояниям, в то же время приятные события легко поднимают настроение. Часто колебания настроения возникают спонтанно, без внешних поводов. Высокие показатели ригидности подчеркивают чрезмерную стойкость аффектов, эмоциональную зажатость доминирующими идеями, честолюбие; в быстро меняющейся обстановке они проявляют неуверенность, подозрительно относятся по всему новому, недоверчивы к окружающим, обидчивы, застревают на негативных переживаниях. Выраженность таких показателей, как агрессивность, эмоциональная лабильность, сенситивность, робость характеризует лиц с ЯБ как людей, склонных к резким колебаниям настроения, вплоть до крайних проявлений, снижением самокритики в эмоционально значимой ситуации, непредсказуемостью.

Данные о повышении в группе больных ЯБ одновременно всех шкал опросника, в т.ч. измеряющих противоположные тенденции (гипертимность, дистимность и др.), дали основание предполагать, что группа больных ЯБ является неоднородной по своим личностным характеристикам, что сделало необходимым исследование их индивидуально-психологических профилей.

Стандартизовались результаты по каждой шкале ТАСТ и выражались в 10-балльной равноинтервальной шкале стэнов (интервалы между соседними значениями стэнов составляли 0,5 стандартного отклонения). Затем, данные нормированные единицы (стэны) были применены для оценки результатов выполнения ТАСТ испытуемыми ЯБ. При этом для каждого испытуемого вычерчивался индивидуальный график, отражающий значение шкал ТАСТ в стэнах. Принято считать, что 8 стэнов характеризует значительное отклонение измеряемого свойства от среднего [7]. В данной работе были приняты следующие критерии: черта характера или свойство темперамента считались акцентуированными, если они достигали значения 8-10 стэнов.

Индивидуальный анализ результатов выявил акцентуации до 8-10 стэнов шкал ТАСТ у 94,5% лиц с ЯБ, причем чаще акцентуированы не одна, а одновременно несколько шкал. У 85,9% испытуемых с ЯБ были акцентуированы от 2 до 10 шкал. При этом одна шкала была акцентуирована 18 раз (14,1%), 2 шкалы – 21 раз (16,4%), 3 – 15 раз (11,7%), 4 – 27 раз (21%), 5 – 18 раз (14,1%), 6 – 16 раз (12,5%), 7 – 4 раза (3,1%), 8 – 5 раз (3,9%), 9 – 2 раза (1,6%), 10 – 2 раза (1,6%).

У пациентов с ЯБ были акцентуированы следующие шкалы (процентное выражение дается по отношению к числу испытуемых с ЯБ с акцентуированными шкалами ТАСТ на уровне 8-10 стэнов): гипертимность – 20 (16,5%), гипотимность – 30 (24,8%), социальная пассивность – 28 (23,2%), социальная активность – 22 (18,2%), сенситивность – 22 (18,2%), дистимность – 22 (18,2%), психовегетативная стойкость и нейротизм – 15 (12,4%) и 22 (18,2%) соответственно, агрессивность – 34 (28,1%), эмоциональная лабильность – 32 (26,4%), другие шкалы были акцентуированы: эмоциональная уравновешенность – 12 (9,9%), реалистичность – 14 (11,6%), робость – 18 (14,9%), нейротизм – 16 (13,2%), пассивность – 14 (11,6%), эмоциональная стабильность – 8 (6,6%).

У больных ЯБ в целом по группе акцентуированы одновременно ряд шкал ТАСТ, в т.ч. и взаимоисключающие друг друга (гипертимность – дистимность, сенситивность – реалистичность, нейротизм – психовегетативная стабильность). Это наводило на мысль о гетерогенности личностных характеристик больных ЯБ.

В соответствии с числом факторов выделялось три чистых биполярных типа сочетания свойств темперамента. Фактор гипертимной активности по своей природе биполярен: его противоположным полюсом является дистимность. Личности этого типа по натуре серьезные, сосредоточены на мрачных, печальных сторонах жизни. Стимулирование жизнедеятельности у них ослаблено, они не стремятся к активным социальным контактам. В обществе они почти не участвуют в беседе, мысль их работает замедленно. При высоких значениях шкал, входящих в этот фактор, диагностировался эмоционально нестабильный тип. Общим радикалом являлось то, что впечатлительным, склонным к волнениям больным присуща однотипность поведения, гру-

* Курский ГМУ, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, E-mail: fpo@mail.ru

бость, жестокость, что сочеталось с высоким баллом по шкале агрессивности. Акцентуация шкал, отражающих нейротизм, позволяет описать лиц этого типа, как астенических личностей, но обладающих хорошей работоспособностью, выносливостью.

При анализе типов акцентуации шкал ТАСТ выявлены следующие изменения. Акцентуация шкал, отражающих гиперактивность в социальной сфере (социально активный тип), позволяет описать лиц данного типа как словоохотливых, общительных. Они стремятся быть лидерами, господствовать в обществе, легко социально адаптируются, быстро устанавливают контакты, блестящие собеседники, находятся в центре внимания. Их характеризует легкость переключения в процессе общения от одного человека к другому, стремление к разнообразию количества готовых (неосознанных, импульсивных) форм социального контакта. Они обладают высокими скоростными характеристиками речедвигательных актов в процессе общения.

В 47 случаях (36,7%) у лиц с ЯБ выявлен эмоционально нестабильный тип (рис. 1). Особенностью проявления эмоционального типа у больных с ЯБ было то, что акцентуация эмоциональной лабильности и робости сочеталась с акцентуацией шкалы агрессивности и ригидности, отражающих выраженную тенденцию к противодействию внешнему давлению, прямолинейному выражению своего неодобрения окружающим, неконтролируемым взрывным реакциям агрессии по незначительным поводам, и в то же время, патологическую стойкость аффектов, их застреванность, инертность. Чувствительность этих испытуемых к эмоциональным воздействиям, легкая возбудимость их эмоций и одновременная стойкость, инертность эмоциональных состояний могли создавать условия, поддерживающие хроническое психоэмоциональное напряжение, как фактор генеза ЯБ.

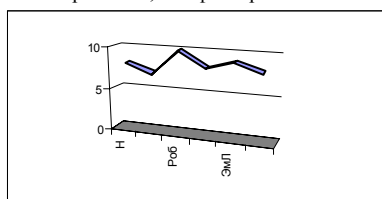


Рис. 1. Индивидуальный профиль характеристик эмоционально нестабильного типа акцентуации шкал ТАСТ.

Примечание: Н – нейротизм, СЕН – сенситивность, Роб – робость, Агр – агрессивность, ЭмЛ – эмоциональная лабильность, Риг – ригидность.

Чаще всего у лиц с ЯБ встречался смешанный тип акцентуаций шкал ТАСТ, характеризующийся резким усилением (до 8-10 стэнов) не только шкал, отражающих эмоциональность, но и шкал, отражающих пассивность. Нами был отмечен эмоционально нестабильный, социально пассивный тип (19,3%). У лиц данного типа наряду с акцентуациями шкал: нейротизм, сенситивность, робость, агрессивность, эмоциональная лабильность, ригидность, отмечались низкая активность показателей по шкале гипертимности и социальной активности. Лица данного типа характеризовались сниженным фоном настроения, нерешительностью, отсутствием инициативы. Они не способны к длительному усилию и усидчивой работе. Часто страх парализует их волю и делает неспособными приняться за дело. Они застенчивы, безраздотны, замкнуты, упрямы, людское общество их утомляет и заставляет искать одиночества. Следует отметить, что избыточная реактивность, психовегетативная неустойчивость также создают предпосылки для хронического эмоционального напряжения у больных язвенной болезнью.

Для лиц с эмоционально нестабильным, социально и предельно активным типом характерно то, что резкое усиление эмоциональной впечатлительности, ранимости не только не сопровождалось уходом от социальных контактов и активности, а, напротив, сочеталось с повышенной психовегетативной неустойчивостью, несдержанностью и вспыльчивостью. При повышенной чувствительности и ранимости такой стиль поведения мог быть постоянным источником психоэмоционального стресса, порождать хроническое эмоциональное напряжение. Еще более неблагоприятным являлось обстоятельство, что факторы эмоциональной лабильности, нейротизма и робости сочетались с акцентуацией не только шкалы агрессивности, но и ригидности (рис.2). При таком сочетании гиперактивность неизбежно характеризуетея недостаточной гибкостью, а поведение излишней прямолинейностью, безкомпромиссностью. При высокой эмоциональной

возбудимости и эмоциональной ранимости это обстоятельство не могло не послужить дополнительным источником постоянного эмоционального стресса, имеющего тенденцию к застойности.

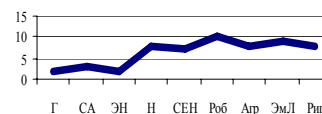


Рис. 2. Индивидуальный профиль характеристик смешанного типа акцентуации шкал ТАСТ. Примечание: Г – гипертимность, СА – социальная активность, ЭН – эмоциональная нестабильность, Н – нейротизм, СЕН – сенситивность, Роб – робость, Агр – агрессивность, ЭмЛ – эмоциональная лабильность, Риг – ригидность.

Анализ индивидуальных профилей подтвердил неоднородность личностных характеристик у лиц с ЯБ. При этом выделены следующие типы личности: социально-активный тип, характеризующийся акцентуацией шкал, отражающих гиперактивность в социальной сфере (7,6%); эмоционально нестабильный тип, характеризующийся акцентуацией шкал астенических эмоций (35,5%); смешанный тип, сочетающий усиление шкал, отражающих эмоциональность и шкал, отражающих как социальную и предметную активность, так и пассивность (56,7%).

Выводы. Психодинамическое исследование выявляет у больных ЯБ акцентуацию ряда свойств темперамента (эмоциональная лабильность, агрессивность, робость, ригидность, сенситивность, нейротизм). Глобальные черты характера акцентуированы в группе больных ЯБ по всем измеряемым шкалам ТАСТ, в том числе и противоположно направленным, что может свидетельствовать о психологической гетерогенности группы больных. Типологический анализ профилей акцентуированных шкал ТАСТ выявил преобладание среди больных язвенной болезнью эмоционально нестабильного (усилены шкалы) и смешанного типов акцентуации психодинамических характеристик.

Литература

1. Волков В.С., Смирнов Л.Е. // Клини. мед.– 1996.– №6.– С. 81–86.
2. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерол.– М.: МИА, 2005.– 768 с.
3. Губачев Ю. М. Основы психосоматических отношений в клинике внутренних болезней. Психотерапия при соматических заболеваниях.– Л., 1977.– 23 с.
4. Ивашкин В.Т., Латина Т.Л. // Болезни органов пищеварения.– 2002.– Т.4, №1.– С. 20–24.
5. Латина Т.Л. // Consilium-medicum.– 2002.– Т4, №9.– Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/02_09c/18.shtml, свободный. // Социальная психология личности.– Л., 1974.– С. 178–220.
7. Плотников Д.В., Бурмашова Л.И. Тест акцентуации свойств темперамента (ТАСТ) для психосоматических исследований: методические рекомендации.– Курск.– 2001.– 59 с.
8. Румянцев Г.М., Соколова Г.М. // Consilium-medicum.– 2002.– Т4, №5.– Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/02_05c/13.shtml, свободный.
9. Фирсова Л.Д. // Consilium-medicum.– 2008.– Т 10, №8.– С. 34–36.

УДК 616.379-008.64-06:616.152.112]-07-053.2

КОЭФФИЦИЕНТ ПОВЕРХНОСТНОГО НАТЯЖЕНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

А.В. ЕФРЕМОВ, Е.И. ВЕРЕЩАГИН, Е.Н. САМСОНОВА,
И.В. БОНДАРЕНКО, О.В. КОЛЬЦОВ*

Ключевые слова: сыворотка крови, диабетический кетоацидоз

Эпидемиологические исследования в разных странах свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом I типа (СД I) у детей. Уровень заболеваемости за последние 10-20 лет увеличился в большинстве стран (более чем в два раза в Финляндии, Швеции, Австрии, Польше, Норвегии, Дании), а в последние 10 лет и в России (по данным 2000 года этот показатель составлял 13,4 случая на 100 тыс. детского населения). Национальное исследование по изучению причин смерти при СД

* Новосибирский государственный медуниверситет

I типа, проведенное в Англии, показало, что у больных диабетом детей смертность в 2-9 раз выше, чем в популяции с его отсутствием. Наибольший риск у детей в возрасте 1-4 лет. Причиной смерти большинства явился диабетический кетоацидоз (ДКА)[8].

В 2008 году в отделение реанимации и интенсивной терапии МУЗ ДГКБ №1 города Новосибирска было госпитализировано 53 пациента с различной тяжестью диабетического кетоацидоза. Из них 25 (47%) пациентов – с впервые выявленным СД I, 28 (53%) пациентов с декомпенсацией текущего СД I.

Инсулин оказывает влияние на все виды обмена: углеводный, липидный, белковый, электролитный, которые уже достаточно изучены и подробно описаны в литературе по биохимии, патофизиологии [2,4,13–15]. Однако заболевание, в основе которого лежит абсолютный дефицит инсулина – сахарный диабет I типа (СД I), рассматривается большинством клиницистов как состояние хронической гипергликемии, т.е. инсулин в этом ракурсе является практически исключительно сахароснижающим гормоном. Жесткий контроль гликемии необходим, но он не является единственным показателем, определяющим тяжесть ДКА, особенно у пациентов с ранее диагностированным СД I [4,5,7,12–13]. Декомпенсация течения сахарного диабета всегда будет сопровождаться нарушениями всех видов обмена. Следует отметить, что изолировано метаболизм углеводов, жиров, белков выделены весьма условно, в организме эти виды обменов тесно взаимосвязаны и не существуют отдельно друг от друга [2,4,14,15]. ДКА является неперенным сочетанием нарушений как углеводного, так и липидного и белкового обменов. Иными словами, без нарушений последних (особенно липидного обмена) не будет ДКА. В нашей практике очень часто встречаются пациенты с тяжелым ДКА, но относительно нормальными показателями гликемии (эугликемический вариант). Напротив, у детей с очень высокой (но не очень длительной) гипергликемией, зачастую, не развивается ДКА. Немаловажное значение играют временной фактор, компенсаторные возможности организма пациента, наличие сопутствующей патологии и осложнений течения самого диабета, в особенности (в том числе и по нашим наблюдениям) жирового гепатоза. Показатели углеводного обмена являются наиболее пластичными и наиболее рано вовлекающимися в патологический процесс, но более глубокие нарушения, играющие роль непосредственно в патогенезе ДКА, являются следствиями нарушения именно липидного обмена (повышение содержания свободных жирных кислот, кетоновых тел и, соответственно, ацидоз)[4,7,14,15]. При ДКА имеет место повышение содержания в плазме крови уровня свободных жирных кислот, являющихся, с точки зрения физической и коллоидной химии, поверхностно-активными веществами (при их растворении понижается поверхностное натяжение на границе раздела фаз). С ними очень тесно связаны так называемые поверхностные явления и как интегральный показатель – коэффициент поверхностного натяжения (КПН)[1,3,6,9,10–11]. КПН является жесткой гомеостатической константой, и если рассматривать сыроворотку крови пациента как типичную коллоидную систему, то изучение КПН представляет практический интерес для оценки тяжести состояния пациента при гиперкатаболизме, риска развития у него органических дисфункций, в том числе коматозного состояния [3,6].

Цель исследования – изучить в динамике коэффициент поверхностного натяжения сыроворотки крови у детей с различной степенью тяжести диабетического кетоацидоза.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 45 пациентов в возрасте от 7 до 14 лет, которые были распределены на 3 равные группы, согласно общепринятой европейской классификации: с легким течением ДКА – 15 пациентов, с умеренным ДКА – 15 пациентов, с тяжелым ДКА – 15 пациентов. Всем детям осуществлялся общепринятый клинический и лабораторный мониторинг. КПН оценивался при поступлении в ОРИТ и на 2 сутки от начала терапии. Оценка коэффициента поверхностного натяжения (σ) сыроворотки крови проводилась по высоте капиллярного поднятия (методом пропорции) по формуле:

$\sigma(\text{сывор.}) = h(\text{сывор.})/h(\text{воды}) \times \sigma(\text{воды})$, где $\sigma(\text{воды}) = 73,2 \times 10^{-3} \text{ н/м}$ при $t=23^\circ\text{C}$; $h(\text{воды})$ – высота поднятия воды в стандартном капилляре при $t=23^\circ\text{C}$; $h(\text{сывор.})$ – высота поднятия сыроворотки пациента при $t=23^\circ\text{C}$. Для сравнения определялся КПН детей той же возрастной группы без ДКА ($n=15$). $t=23^\circ\text{C}$. Статистическая обработка данных велась по программе Microsoft Office Excel 2003. Достоверными считались результаты при $p<0,05$.

Результаты. Полученные в ходе исследования данные распределились следующим образом. Значения КПН ($M \pm m$) в контроле составили $63,4 \pm 0,01 \times 10^{-3} \text{ н/м}$; при легком течении ДКА на 1 сутки – $61,1 \pm 0,42 \times 10^{-3} \text{ н/м}$, на 2 сутки – $62,6 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ н/м}$; при умеренном ДКА на 1 сутки – $59,6 \pm 0,58 \times 10^{-3} \text{ н/м}$, на 2 сутки – $61,3 \pm 0,69 \times 10^{-3} \text{ н/м}$; при тяжелом ДКА на 1 сутки – $55,7 \pm 0,77 \times 10^{-3} \text{ н/м}$, на 2 суток – $59,6 \pm 0,88 \times 10^{-3} \text{ н/м}$.

Более наглядно результаты представлены на рис.

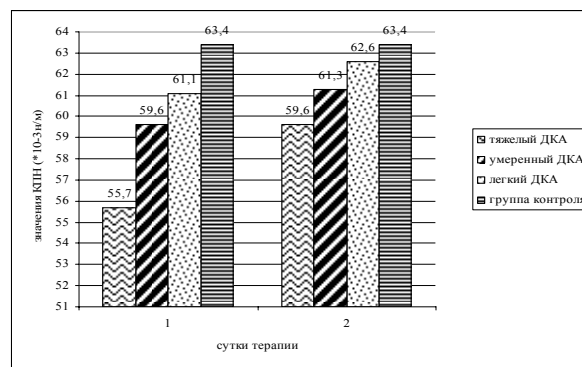


Рис. Значения КПН в зависимости от тяжести ДКА у детей

Наиболее низкие показатели отмечались у пациентов с тяжелым кетоацидозом и на первые и на вторые сутки. Более высокие значения КПН на первые и вторые сутки отмечались у пациентов с умеренным и легким ДКА. По мере купирования патологического состояния отмечалось повышение значений КПН. Экспериментальное определение величины σ показывает, что поверхностное натяжение зависит от природы жидкости, ее температуры, присутствия в ее составе поверхностно-активных веществ и свойств среды, с которой она граничит. КПН зависит от баланса поверхностно-инактивных веществ (ПИН) и поверхностно-активных веществ (ПАВ). Вещества, растворение которых вызывает повышение поверхностного натяжения жидкостей *in vitro*, являются поверхностно-инактивными веществами (ПИН). К группе ПИН веществ относятся растворы сильных неорганических электролитов, особенно Ca^{2+} , а также других двухвалентных металлов, повышающих КПН. Открытым остается вопрос о возможности и целесообразности коррекции именно данного параметра гомеостаза в организме. Можно предположить, что при введении в организм человека растворов ПИН, например раствора кальция хлорида, может происходить омыление жирных кислот, что, в свою очередь, приведет к повышению КПН. Однако, на наш взгляд, это нецелесообразно по следующим причинам: *in vitro* для проведения реакции омыления необходимо создание щелочной среды, что невозможно *in vivo* у пациента с ацидозом и нефизиологично для организма; введение большой дозы хлорида кальция пациенту с гипокальциемией при недоказанной гипокальциемии может привести к усугублению электролитных нарушений. По нашему мнению, единственно возможным вариантом повышения КПН является естественное снижение в плазме крови содержания СЖК посредством ресинтеза липидов.

Наряду с клиническими данными, стандартно используемыми лабораторными показателями (данные КЩС, анионный интервал, значения кетонемии (не кетонурии) посредством определения уровня β -гидроксипировата в крови), определение КПН сыроворотки крови (являющимся достаточно жесткой гомеостатической константой) позволяет достаточно достоверно судить о тяжести состояния пациента с диабетическим кетоацидозом, а также о купировании данного патологического состояния.

Литература

1. Адамсон А. Физическая химия поверхностей. – М.: Мир, 1979. – 568 с.
2. Адо А.Д., Новицкий В.В. Патологическая физиология: уч. для студентов мед. вузов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994. – С. 203–349.
3. Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: курс лекций / Под общей ред. Е.И. Верещагина. – Новосибирск: Сибмедицинский НГМУ, 2006. – С. 107–108.
4. Беляевский А.Д. и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – №1. – С.3–9.

5. Бондарь И.А. и др. Неотложные состояния при сахарном диабете: уч.-метод. пос.– Новосибирск: Сибмедицат НГМА, 2005.– С. 5–13.
6. Верецагин Е.И. и др. // Вестник интенсивной терапии.– 2003.– №4.– С. 23–26.
7. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Избранные лекции по педиатрической анестезиологии-реаниматологии. – СПб.: СПб. мед. изд-во, 2004.– С. 217–228.
8. Дедов И.И., Кураева Т.Л. Сахарный диабет у детей и подростков. – М., 2002.– С. 113–216.
9. Евстратова К.И. и др. Физическая и коллоидная химия.– М.: Высшая школа, 1990. – С. 440 – 446.
10. Измайлова В.Н. и др. // Коллоидный ж.– 1993.– № 3.– С.54–59.
11. Савельев И.В. Курс общей физики.– Т.1.– М.: Наука, 1977.– 416 с.
12. Старостина Е.Г. // В мире лекарств.– 1999.– №3.– С.24.
13. Старых Э.Ф. и др. Диабетология у детей. – Ростов Н/Д: Издательские проекты, 2007.– С.30–44.
14. Потемкин В.В., Троицкая С.Ю. // Рос. мед. ж.– 2007.– №4.– С.54–56.
15. Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. Н. Лавина.– М.: Практика, 1999. – Гл. 40.– С. 426–432.

УДК 618.17-053.6:616.24-002.2

ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Н.С.-М. ОМАРОВ, М.А. РАМАЗАНОВА*

Ключевые слова: менструальная функция, половое развитие

Подростковый возраст – сложный период постнатального онтогенеза человека, когда в организме происходит «скачок» количественного и качественного развития, связанный с активизацией генома и дифференциацией всех процессов, приводящей к резкой перестройке не только всех органов и систем организма, но и образа жизни, отношения к здоровью [1–6]. В период превращения организма ребенка в зрелый организм взрослого ведущая роль принадлежит изменениям в эндокринной, нервной, половой системах, тесно связанных с формированием всех других функциональных систем [2,4,6]. Подростковый возраст относится к критическим периодам детства в силу особенностей функционирования регуляторных систем: нервной, эндокринной, иммунной и репродуктивной, что делает подростков уязвимыми к социопатическим, внешнесредовым факторам риска, способствует манифестации болезней, особенностей поведения, неприятно принципам здорового образа жизни.

Цель – изучение особенностей менструальной функции и полового развития девушек-подростков, проживающих в сельской местности Дагестана.

Материал и методы. В соответствии с целью исследования были обследованы 190 девушек-подростков. Основную группу составили 110 девушек-подростков, жительниц села. В группу контроля вошли 80 девушек-подростков, жительниц города.

Оценку гирсутизма вели по шкале, разработанной D. Ferriman и J. Galwey в 1961г. Интенсивность оволосения оценивали по 4-балльной системе (при общем количестве 36 баллов). Сумма баллов (*гирсутизм* число) от 1 до 7 баллов характеризует нормальное оволосение, от 8 до 12 баллов – пограничное между нормальным и избыточным, >12 баллов – гирсутизм.

Состояние молочных желез оценивалось по шкале Д. Таннера и В.Маршалла. Степень полового развития вычисляли по формуле: $Ma + P + Ax + Me$, где Ma – молочные железы (1–2 балла); P – оволосение лобка (0–3 балла); Ax – аксиллярное оволосение (0–4 балла); Me – менструация (2–1 балла). Далее вычисляли суммарный «балл» полового развития. При вычислении суммарного балла принимался во внимание факт, что имеется строгая последовательность развития вторичных половых признаков у девочек. Вначале развиваются молочные железы

(телархе), затем появляется половое (пубархе) и подмышечное оволосение (адренархе и менструации (менархе)).

Мы исследовали гормональный статус путем определения в сыворотке крови гормонов сексагенной (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон) и метаболической направленности (ТТГ, T_3 , T_4 , кортизол, ДГ A_5). Забор крови проводился натощак с учетом фазы менструального цикла. Концентрацию ЛГ, ФСГ и ПРЛ определяли с помощью радиоиммунологических наборов фирмы «ORION» (Франция); эстрадиола, прогестерона – диагностическими наборами «Immunotech» (Чехия); ТТГ, T_3 , T_4 – при помощи наборов «SIC – International» (Франция). Все полученные данные обрабатывались на компьютере IBM «Pentium IV» с использованием прикладных программ для статистической обработки «Statgraf» и оценкой параметрических и непараметрических критериев уровня достоверности. Для определения достоверности различий между выборками использован критерий Стьюдента для связанных совокупностей. Проведена стандартная статобработка и множественный корреляционный анализ.

Результаты. Оценка морфо-функционального состояния репродуктивной системы девушек-подростков производилась на основании изучения менструальной функции, уровня полового развития с интеграцией в формулу полового созревания $Ma Ax P Me$ и подсчета балла полового развития (БПР). Характерна последовательность развития вторичных половых признаков у девушек. Вначале развиваются молочные железы (телархе), затем появляется половое оволосение (пубархе), после этого появляются менструации (менархе). Отсутствие вторичных половых признаков в 13 лет и менструации в 15 лет говорит о задержке полового развития [6], где показаны данные по стадиям развития вторичных половых признаков в виде средне-взвешенной величины балла каждого признака с учетом коэффициента, его биологической значимости по методике Л.Г. Тумилович и соавт. (1975). При оценке балла полового развития у девушек-сельчанок в возрасте 14-16 лет отмечено его снижение по сравнению с тем же показателем у девушек-горожанок того же возраста (табл. 1).

Таблица 1

Оценка балла полового развития в обследованных группах ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа n = 110		Группа контроля n = 80	
	14-16 лет n = 55	17-19 лет n = 55	14-16 лет n = 40	17-19 лет n = 40
Ma	2,89±0,16*	3,61±0,10**	3,8±0,05	3,82±0,02
P	0,76±0,02*	0,81±0,05	0,81±0,02	0,86±0,11
Ax	0,75±0,10*	1,08±0,10	0,91±0,05	1,1±0,21
Me	5,6±0,05*	5,97±0,09**	6,22±0,12	6,29±0,05
Общий БПР	10,0±0,05*	11,47±0,09**	11,74±0,02	12,07±0,02

* $P < 0,05$ – разница достоверна между основной группой 14-16 лет и группой контроля 14-16 лет; ** $P < 0,05$ – разница достоверна между основной группой 17-19 лет и группой контроля 17-19 лет

Снижение БПР у девушек-сельчанок 14-16 лет обусловлено достоверным меньшим балом развития молочных желез (2,89±0,16 против 3,8±0,05); лобкового оволосения (0,76±0,02 против 0,81±0,02) и подмышечного оволосения (0,75±0,10 против 0,91±0,12), а так же достоверно меньшим баллом менархе (5,6±0,05 против 6,22±0,12). Популяционные исследования показали, что у девушек с дефицитом массы тела в 2 раза медленнее идет формирование вторичных половых признаков [1,2]. Возраст менархе и девушек с дефицитом массы тела составляет 13,89±0,15 лет [2]. Полученные данные коррелируют с популяционными исследованиями и показывают зависимость индекса массы тела и развитием менархе. В группе девушек 14-16 лет – жительниц села ИМТ соответствовал 15,0, что коррелирует с баллом полового развития за счет показателя менархе (5,6±0,05).

Возможно, задержка менархе у девушек с низким ИМТ (<16) является своеобразной защитной реакцией организма, которая, характеризуя недостаточное физическое развитие, реализуется через подкорковые структуры ЦНС [2]).

Не исключается, что более высокий БПР в группе девушек-горожанок с оптимальным индексом массы тела в немалой степени связан с более сбалансированным питанием и комфортными условиями проживания в городе. По достижению девушками 17-19-ти летнего возраста показатели полового развития выравниваются, хотя общий БПР остается достоверно высоким в группе

* Дагестанский научный центр РАМН, г. Махачкала

контроля ($11,47 \pm 0,09$ против $12,07 \pm 0,02$). Для определения степени повышенного роста волос в нетипичных для женщин местах мы определяли гирсутное число по сумме индифферентного (степень оволосения предплечий и голеней) и гормонального числа (степень оволосения остальных 9-ти областей тела), используя шкалу Ferriman и Golvey (табл. 2).

Таблица 2

Балльная оценка оволосения кожных покровов в обследованных группах

Числа оволосения	Основная группа n = 110		Группа контроля n = 80	
	14-16 лет n=55	17-19 лет n=55	14-16 лет n=40	17-19 лет n=40
Индифферентное число	$2,31 \pm 0,02$	$2,37 \pm 0,01^{**}$	$2,01 \pm 0,01$	$2,19 \pm 0,02$
Гормональное число	$8,01 \pm 0,05^{*}$	$8,05 \pm 0,2$	$6,95 \pm 0,05$	$7,91 \pm 0,1$
Общий балл	$10,32 \pm 0,02$	$10,42 \pm 0,05$	$7,98,96 \pm 0,02$	$10,10 \pm 0,05$

* - $P < 0,05$ – разница достоверна между основной группой 14-16 лет и группой контроля 14-16 лет; ** - $P < 0,05$ – разница достоверна между основной группой 17-19 лет и группой контроля 17-19 лет

Как видно из приведенных в табл.2 данных, избыточного гирсутного числа у всех обследованных девушек выявлено не было, хотя имело место приближение его значения к верхней границе нормы. Также имеются достоверные различия показателя гирсутного числа у девушек-селянок по сравнению с жительницами города. Локализаторы ГС в основной группе 14-16 лет в 1,15 раза выше, чем в группе контроля, что отразилось и на более высоком показателе общего балла оволосения, который оказался выше у девушек 14-16 лет проживающих в сельской местности. Усиление оволосения может быть следствием гонадотоксического эффекта окружающей среды, который, по мнению Ю.А. Гуркина (1997), может выражаться в функциональной надпочечниковой гиперандрогении, проявляющейся в виде «стертой» вирилизации. Показатели общего балла оволосения, полученного в результате исследования ($9,95 \pm 0,06$) превышает средние показатели, полученные другими исследователями ($4,45 \pm 0,04$; $4,6 \pm 0,02$ – [3]). Это объясняется вероятностью конституционального оволосения, характерного для южанок (Е.А. Пшеничникова, 1986). Изучению физиологии и патологии полового созревания женского организма посвящены многочисленные исследования. С 14 лет начинается основной период репродуктивной системы в процессе ее созревания: юношеский, который характеризуется активацией функции репродуктивной системы в ее центральном (гипофиз) и периферическом (яичники) звене, происходит повышение концентрации ЛГ, ФСН, пролактина, эстрадиола и прогестерона [3].

Учитывая прогрессирующую активацию всех параметров физического и полового развития, эндокринного статуса, можно считать этот возраст «критическим» в процессе созревания репродуктивной системы. Анализ результатов гормонального скрининга обследованных девушек показал некоторые особенности выработки стероидных гормонов (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация стероидных и пептидных гормонов в крови обследованных девушек-подростков ($M \pm m$)

Гормоны	Основная группа n = 110		Группа контроля n = 80	
	14-16 лет n=55	17-19 лет n=55	14-16 лет n=40	17-19 лет n=40
ЛГ (МЕ/л)	$6,1 \pm 0,02^{*}$	$9,8 \pm 0,01^{**}$	$2,5 \pm 0,01$	$8,1 \pm 0,06$
ФСН (МЕ/л)	$2,8 \pm 0,01^{*}$	$3,6 \pm 0,02^{**}$	$3,2 \pm 0,05$	$4,8 \pm 0,01$
Пролактин (мМЕ/л)	$291,1 \pm 12,2$	$544,5 \pm 12,8^{**}$	$286,8 \pm 12,2$	$399,5 \pm 10,6$
Эстрадиол (пмоль/л)	$159,3 \pm 10,6^{*}$	$201,8 \pm 13,0^{**}$	$275,5 \pm 12,1$	$295,8 \pm 11,1$
Прогестерон (П фаза) (нмоль/л)	$17,9 \pm 0,02^{*}$	$22,5 \pm 1,2^{**}$	$22,7 \pm 10,2$	$61,9 \pm 0,02$
Тестостерон (нмоль/л)	$1,7 \pm 0,01^{*}$	$1,96 \pm 0,05^{**}$	$1,41 \pm 0,01$	$1,61 \pm 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	$321,2 \pm 14,5^{*}$	$549,8 \pm 10,5^{**}$	$296,8 \pm 13,5$	$496,5 \pm 15,8$

* $P < 0,05$ – разница достоверна между основной группой 14-16 лет и группой контроля 14-16 лет; ** $P < 0,05$ – разница достоверна, между основной группой 17-19 лет и группой контроля 17-19 лет

Как видно из приведенных в табл.3 данных, концентрация ЛГ у девушек 14-16 лет превышает таковую в группе контроля – в 1,17 раза, уровень ФСН – в 1,14 раза, ниже, чем в группе контроля, уровень эстрадиола – в 1,73 раза, уровень прогестерона – в 1,27 раза ниже аналогичных показателей у девушек 14-16 лет из группы контроля. Что же касается показателей концентрации тестостерона и кортизола, то они в 1,21 и 1,08 раза соответственно выше показателей девушек 14-16 лет из группы контроля.

Тенденция к достоверному снижению уровня ФСН, эстрадиола, прогестерона сохраняется и в группе девушек-жительниц сельской местности в возрасте 17-19 лет. Концентрация ФСН – в 1,33 раза; эстрадиола – в 1,47 раза и прогестерона – в 2,79 раза ($P < 0,001$) ниже таковой в группе контроля. Показатели концентрации ЛГ, тестостерона и кортизола остаются выше в группе девушек-селянок 17-19 лет. Имеется достоверная тенденция к росту уровня пролактина в 1,36 раза в крови девушек-селянок местности по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$).

Выводы. Стабилизацию негативных тенденций гормонального баланса у девушек-подростков 17-19 лет, проживающих в сельской местности, следует считать неблагоприятным прогностическим признаком дальнейшей реализации репродуктивной системы, так как в данный возрастной интервал формируется цикличность выделения гонадотропных гормонов, закрепляется обратная связь между действием эстрогенов и гонадотропной функцией гипоталамо-гипофизарной системы.

Литература

1. Алиева Н.А., Омаров С.М.А. Репродуктивное здоровье девушек-подростков с ожирением. – Махачкала. – 2006. – 34–56 с.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – МИА. – 2000. – 30–31 с.
3. Коколина В.Ф. Детская гинекология. – МИА, 2001. – 34 с.
4. Кантаева Д.К., Омаров С.М.А. Репродуктивный потенциал девушек-подростков Дагестана. – Махачкала, 2003 – 187–198 с.
5. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков – М., 2004. – 20–54 с.
6. Мамаева С.М. Репродуктивный потенциал девушек-подростков с анемией. – Махачкала, 2007 – 56–61 с.

УДК 616.5-001/002:615.27

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМОКСИПИНА, ВВЕДЕННОГО В СОСТАВ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

О.В. ДИКОВА*

Атопический дерматит (АтД) – заболевание кожи, характеризующееся наличием зуда, часто длительным рецидивирующим течением и резистентностью к проводимой терапии и являющееся медико-социальной проблемой, значимость которой определяется широким распространением дерматоза.

Ключевые слова: атопический дерматит, эмоксипин

По данным ряда авторов, на долю АтД приходится от 5 до 30% всех кожных заболеваний [1, 2, 6, 7]. Несмотря на достигнутый успех в расшифровке механизмов развития аллергических реакций при АтД, проведение его адекватной терапии представляет трудности. Важна проблема поиска новых методов лечения АтД, обеспечивающих коррекцию звеньев патогенеза, имеющих минимум побочных эффектов, экономически доступных для больных из разных слоев населения [4, 5, 8]. Все большее значение в патогенезе АтД в последние годы придается нарушению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитию синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [3].

Цель работы – изучение влияния эмоксипина на клиническое течение и некоторые показатели гомеостаза у больных АтД.

Работа выполнена на базе ГУЗ «Мордовский Республиканский кожно-венерологический диспансер» г. Саранска – клинической базе курса кожных и венерических болезней ГОУВПО «МГУ им. Н.П. Огарева». Обследовано 72 больных АтД (возраст – $21,34 \pm 0,21$ года). Мужчин – 46 (63,9%), женщин – 26 (36,1%).

Все пациенты обследованы в стадии обострения патологического кожного процесса после получения письменного информированного согласия на обследование и лечение, форма которого утверждена локальным этическим комитетом.

Были выделены 2 группы больных. Первая – группа сравнения – 42 пациента, получающих стандартную терапию (СТ) в соответствии с протоколами ведения больных (утверждены Ученым советом ГУ ЦНИКВИ и секцией №14 Ученого совета Минздрава РФ от 4 июля 2000 г.). Группу составили 24 мужчины и 18 женщин в возрасте от 16 до 60 лет (возраст – $24,8 \pm 1,8$ лет).

* Мордовский ГМУ им. Н.П. Огарева, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, 32 (35-46-59)

Средняя продолжительность заболевания составила от 1 года до 59 лет (16,9±1,3 лет). Длительность заболевания от 1 года до 5 лет – у 7 больных (16,7%), 35 больных (83,3%) имели патологию с детства. Диагноз АтД по типу диффузного нейродермита выставлен всем 42 больным. Из анамнеза больных выявлены: заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония, ОРЗ) – у 18 больных (42,9%), желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит, гастродуоденит, дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь 12-перстной кишки) – у 17 (40,5%), сочетанная патология наблюдалась у 7 больных (16,7%). Аллергическая реакция на лекарственные препараты отмечалась у 4 пациентов (19,5%). 36 больных (85,7%) – жители г. Саранска.

Вторая группа – 30 больных, которым на фоне стандартного лечения применяли эмоксипин внутримышечно по 3,0 мл 1%-го раствора один раз в сутки в течение 10 дней. Исследуемую группу составили 22 мужчины и 8 женщин в возрасте от 14 до 40 лет (возраст – 22,1±1,3 лет). Средняя продолжительность болезни – 19,1±1,4 лет. Длительность заболевания у 28 больных (93,3%) – с детства, у двух больных (по 3,3%) – 2 и 5 лет. Диагноз АтД по типу диффузного нейродермита выставлен всем 30 больным. Из анамнеза выявлены: заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония, ОРЗ) – у 9 (30%), желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит, гастродуоденит, дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь 12-перстной кишки) – у 14 (46,7%), сочетанная патология – у 7 пациентов (23,3%). Наследственность отягощена у 5 (16,7%), аллергическая реакция на лекарственные препараты – у 2 больных (6,7%). 25 пациентов (83,3%) – жители г. Саранска.

Патологический кожный процесс носил распространенный характер. Клиническая картина характеризовалась эритематозно-папулезными очагами с мелко- и среднепластинчатым шелушением, инфильтрацией и лихенизацией в местах локтевых и подколенных ямок, на коже заднебоковой поверхности шеи. Наблюдались экскориации, серозно-геморрагические корочки на фоне повышенной сухости кожи. Субъективно больных беспокоил зуд, нарушение сна, раздражительность, повышенная утомляемость.

Для определения степени тяжести и эффективности терапии АтД пользовались международным стандартом – балльной оценкой – индексом SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [6]. Индекс SCORAD определялся формулой, в которой комплексно учитывались распространенность кожных высыпаний, их морфология, степень выраженности проявлений и тяжесть субъективных ощущений пациента. Распространенность (площадь) поражения (0-100%) определялась путем использования «правила ладони» (поверхность одной ладони составляет 1% всей площади кожи) [2]. Интенсивность выраженности объективных симптомов оценивалась по 7 признакам (эритема, отек/образование папул, мокнутие, корки, экскориации, лихенизация, сухость) в средней интенсивности по шкале от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие; 1 – легкая, 2 – средне-тяжелая, 3 – тяжелая выраженность).

Сухость оценивали на невоспаленной коже. Субъективные симптомы оценивались по степени выраженности зуда и нарушения сна (0-10). Индекс SCORAD определялся при поступлении больных в клинику, спустя две недели после начала лечения и по окончании. При числовом значении индекса SCORAD <40 баллов клинические проявления АтД считались легкими, 40–60 – среднетяжелыми и >60 – тяжелыми. Динамика клинических проявлений АтД при лечении анализировалась дифференцированно в каждой группе больных по срокам полного или частичного разрешения объективных и субъективных симптомов болезни и снижения индекса SCORAD.

При оценке терапевтического эффекта учитывались критерии: клиническое выздоровление – полное разрешение основных субъективных и объективных признаков АтД, но при сохранении в бывших очагах поражения сухости, утрированного рисунка кожи и сниженной ее эластичности, индекс SCORAD не превышает 10-12 баллов; улучшение – в очагах поражения сохраняются умеренно выраженные зуд, лихенизация и остаточные признаки воспалительного процесса (легкая эритема, единичные узелковые элементы и экскориации), снижение значения индекса SCORAD по сравнению с исходным на 50%; отсутствие эффекта – существенных изменений в состоянии болезни нет. Большое значение

придавали изучению уровня ПОЛ и антиоксидантной защиты в плазме крови и эритроцитах. Содержание промежуточного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) и Fe-индуцированного МДА (Fe-МДА) в плазме крови и эритроцитах определяли по методу С.Г. Конюховой (1989) (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные методы исследования больных АД

Показатели	Способ определения
МДА в плазме крови и эритроцитах, ммоль/л	по С.Г. Конюховой (1989)
Fe-МДА в плазме крови и эритроцитах, ммоль/л	по С.Г. Конюховой (1989)
Резерв липидов для перекисного окисления (РЛПО) в плазме крови и эритроцитах, %	расчет по формуле $RLO = ((Fe-MDA - MDA) / MDA) \times 100\%$ (Кузьменко Д.И., Лаптев Б.И., 1999)
Активность каталазы (кат) в плазме крови и эритроцитах, мккат/с*л	по М.А. Королюк (1998)
Индекс пероксидации (ИП) в плазме крови и эритроцитах	расчет по формуле $ИП = \text{каталаза} / \text{МДА}$
Отношение каталазы в эритроцитах к каталазе в плазме	каталаза в эритроцитах/каталаза в плазме

Статистическая обработка результатов проводилась по программе «Microsoft Excel» на персональном компьютере IBM/PC. Нормально распределяемые показатели приводились в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой: $M \pm m$. Сравнительная оценка результатов велась по t-критерию Стьюдента (p). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ при условии нормального распределения исследуемых признаков. Оценку достоверности различия групп проводили с помощью критерия соответствия χ^2 . Достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние стандартной терапии и эмоксипина, введенного в комплекс стандартной терапии, на динамику показателей, отражающих характер ПОЛ и антиоксидантной защиты в плазме крови больных АтД (M±m)

Показатель	Доноры (N=15)	Группа больных	До лечения	P ₁	После лечения	P ₂	P ₃
МДА в плазме, ммоль/л	1,71±0,42	I (CT)	2,92±0,33	<0,05	4,14±0,51	<0,05	<0,001
		II (CT + Э)	3,25±0,43	<0,01	2,18±0,18	<0,05	>0,05
Fe-МДА в плазме, ммоль/л	4,74±0,59	I (CT)	6,59±0,47	<0,01	6,24±0,41	>0,05	<0,05
		II (CT + Э)	6,97±0,21	<0,01	3,55±0,12	<0,001	<0,05
РЛПО в плазме, %	177,19±0,22	I (CT)	125,7±0,15	<0,001	50,72±0,20	<0,001	<0,001
		II (CT + Э)	114,5±0,15	<0,001	62,84±0,32	<0,001	<0,001
Активность кат. в плазме, мккат/с*л	0,73±0,02	I (CT)	0,45±0,06	<0,001	0,49±0,06	>0,05	<0,001
		II (CT + Э)	0,43±0,07	<0,001	0,65±0,06	<0,05	>0,05
Индекс пероксидации в плазме	0,43±0,01	I (CT)	0,15±0,06	<0,001	0,12±0,03	>0,05	<0,001
		II (CT + Э)	0,13±0,02	<0,001	0,28±0,05	<0,01	<0,01

Примечание: p₁ – достоверность различия к данным доноров; p₂ – достоверность различия к данным до лечения; p₃ – достоверность различия показателя после лечения к данным доноров

Основное предназначение индекса SCORAD – объективный контроль за течением АтД и оценка эффективности терапии. В группе сравнения индекс SCORAD до лечения менялся от 20 до 71,5 усл. ед., составив в среднем 48,34±1,84 усл. ед. Во II группе пациентов индекс SCORAD составлял от 32,2 до 73,4 усл. ед., в среднем по группе – 48,6±2,34 усл. ед. Через две недели от начала терапии индекс снизился в группе сравнения на 34,4% (p₁<0,001), с применением эмоксипина – на 53,9% (p₁<0,001). За весь период традиционной терапии произошло снижение индекса SCORAD на 53,8% с 48,34±1,14 до 22,32±1,25 (p₂<0,001), в комплексе с эмоксипином – на 70,4% с 48,6±1,34 до 14,4±1,14 (p₂<0,001), что ниже значений в I группе пациентов на 35,5% (p<0,001).

Клиническая эффективность видов терапии АтД нами оценивалась также по длительности стационарного лечения, началу регресса кожных высыпаний и по проценту больных, выписанных с клиническим выздоровлением. Регресс патологического кожного процесса при СТ наблюдался в среднем на 8,42±0,57, при включении в традиционную терапию эмоксипина – на 4,21±0,59 день лечения. Полный регресс кожных эфлюресценций при применении стандартного лечения наступил на 27,5±1,25, в группе больных, получавших эмоксипин – на

22,4±0,75 ($p<0,001$) день. Начало регресса кожных эфлюресценций у пациентов, получающих эмоксипин в составе СТ, произошло на 4,21±0,57 ($p<0,001$) дня быстрее, чем при стандартной терапии; клиническое выздоровление наступило на 5,1±1,31 дней быстрее ($p<0,001$). При проведении стандартной терапии с клиническим выздоровлением выписано 28% больных, при введении эмоксипина – 56% пациентов, что в 2 раза больше.

Изменения показателей, отражающих состояние процессов свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в плазме крови больных АД под воздействием изучаемых вариантов терапии, отражены в табл. 2.

Уровень МДА в плазме крови больных АД до лечения был выше значений доноров в I группе – в 1,7 раза ($p_1<0,05$), во II – в 1,9 раза ($p_1<0,01$). На фоне проведенной СТ показатель вырос на 58,22% с 2,92±0,33 до 4,14±0,51 мкмоль/л ($p_2<0,05$), став в 2,42 ($p_3<0,001$) раза выше значений контроля. Во II группе отмечено снижение показателя соответственно в 1,5 раза с 3,25±0,43 до 2,18±0,18 мкмоль/л ($p_2<0,05$), что в 1,3 раза ($p_3>0,05$) превышает контрольные цифры. Значения Fe-МДА в обеих группах больных были изначально достоверно высокими. На фоне СТ показатель не изменился, оставаясь в 1,3 раза выше контрольных значений (6,24±0,41 мкмоль/л при $p_3<0,05$), во II группе после лечения произошло ($p_2<0,001$) снижение уровня Fe-МДА в 1,9 раза с 6,97±0,21 до 3,55±0,12 мкмоль/л; он стал ниже значения аналогичного показателя контроля в 1,34 ($p_3<0,05$) раза.

Исходно низкий уровень резерва липидов для перекисного окисления в плазме крови (у больных I группы – в 1,4 раза, II – в 1,5 раза) в процессе проводимой терапии снизился в обеих группах больных ($p_2<0,001$): в I – на 59,65% до 50,72±0,20%, во II – на 45,1% до 62,84±0,32%, в результате чего он оказался достоверно ($p_3<0,001$) ниже контрольных значений соответственно на 71,38% и на 64,54% (табл. 3).

Активность каталазы в плазме крови до начала терапии была низкой ($p_1<0,001$). При применении в составе традиционной терапии эмоксипина каталаза возросла на 51,16% с 0,43±0,07 до 0,65±0,06 мкКат/с*л ($p_2<0,05$), однако осталась ниже контрольных значений на 32,8% ($p_3<0,001$) (I группа) и 10,9% ($p_3>0,05$) (II группа). Индекс пероксидации в плазме крови изначально был достоверно ниже контроля: в I группе – в 2,9 раза ($p_1<0,001$); II – в 3,3 ($p_1<0,001$) и составил соответственно 0,15±0,06 и 0,13±0,02. После получения традиционной терапии ИП не имел динамики, при включении в комплекс лечения эмоксипина – возрос в 2,2 раза до 0,28±0,05 ($p_2<0,01$). В результате терапии индекс остался ниже значений доноров: на фоне СТ – в 3,5 раза ($p_3<0,001$), при введении в комплекс лечения эмоксипина – в 1,5 раза ($p_3<0,01$).

(17,68±0,20 мкмоль/л; $p_1<0,01$) и 1% (16,92±0,31 мкмоль/л; $p_1>0,05$) и имелась лишь небольшая тенденция к снижению показателя. Резерв липидов для перекисного окисления в эритроцитах у больных I и II группы изначально был на 20,88% и 31,61% ($p_1<0,001$) ниже, чем у доноров. После лечения в группе больных со стандартной терапией показатель достоверно не изменился, во II – при включении в комплекс лечения эмоксипина – возрос на 48,36% с 17,66±0,19 до 26,20±0,12% ($p_2<0,001$), достигнув контрольных значений (рис. 1).

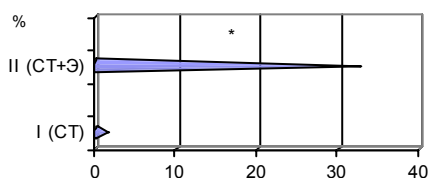


Рис. 1. Динамика роста РЛПО в эритроцитах на фоне изучаемых вариантов терапии atopического дерматита. Примечание: СТ – стандартная терапия; СТ + Э – стандартная терапия + эмоксипин; * – достоверность различия показателя после лечения к данным до лечения

Активность каталазы в эритроцитах больных I и II групп исходно была ниже контроля соответственно на 42,6% и 37,2% ($p_1<0,001$). После проведенной стандартной терапии показатель снизился на 21,5% (с 2,56±0,02 до 2,01±0,02 мкКат/с*л; $p_1<0,001$), во II группе – возрос на 47,9% с 2,80±0,01 до 4,14±0,02 ($p_2<0,001$), что приблизило значения показателя к данным контроля (рис. 2).

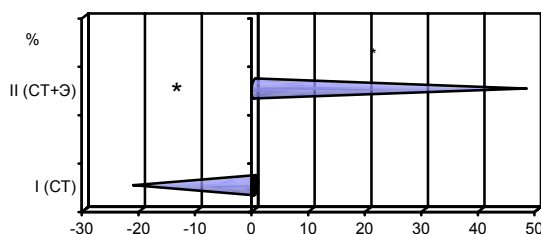


Рис. 2. Динамика активности каталазы в эритроцитах на фоне изучаемых вариантов терапии atopического дерматита. СТ – стандартная терапия; СТ + Э – стандартная терапия + эмоксипин * – достоверность различия показателя после лечения к данным до лечения

Таблица 3

Влияние стандартной терапии и эмоксипина, введенного в комплекс стандартной терапии, на динамику показателей, отражающих характер ПОЛ и антиокислительной защиты в эритроцитах больных АД (M±m)

Показатель	Доноры (N=15)	Группы	До лечения	P ₁	После лечения	P ₂	P ₃
МДА в эритроц., мкмоль/л	13,32±0,21	I (СТ)	14,68±0,17	<0,001	14,52±0,19	>0,05	<0,001
		II (СТ+Э)	14,38±0,22	<0,001	13,32±0,24	<0,001	>0,05
Fe-МДА в эритроц., мкмоль/л	16,76±0,25	I (СТ)	17,68±0,20	<0,01	17,43±0,38	>0,05	>0,05
		II (СТ+Э)	16,92±0,31	>0,05	16,81±0,28	>0,05	>0,05
РЛПО в эритроц., %	25,82±0,07	I (СТ)	20,43±0,39	<0,001	20,04±0,35	>0,05	<0,001
		II (СТ+Э)	17,66±0,19	<0,001	26,20±0,12	<0,001	<0,01
Активность кат. в эритроц., мкКат/с*л	4,46±0,08	I (СТ)	2,56±0,02	<0,001	2,01±0,02	<0,001	<0,001
		II (СТ+Э)	2,80±0,01	<0,001	4,14±0,02	<0,001	<0,01
Индекс кат. в эритроц./кат. в плазме	6,11±0,12	I (СТ)	5,68±0,11	<0,01	4,1±0,12	<0,001	<0,001
		II (СТ+Э)	6,51±0,08	<0,01	6,37±0,09	>0,05	<0,05
Индекс пероксидации в эритроц.	0,33±0,01	I (СТ)	0,17±0,07	<0,05	0,14±0,04	>0,05	<0,001
		II (СТ+Э)	0,19±0,08	>0,05	0,31±0,07	>0,05	>0,05

Примечание: p_1 – достоверность различия к данным доноров; p_2 – достоверность различия к данным до лечения; p_3 – достоверность различия показателя после лечения к данным доноров

Содержание МДА в эритроцитах в изучаемых группах больных до лечения было выше, чем у доноров ($p_1<0,001$) соответственно на 10,21% (14,68±0,17 мкмоль/л) и 7,96% (14,38±0,22 мкмоль/л). На фоне проведенной терапии показатель снизился в I группе незначительно ($p_2>0,05$), во II – на 7,4% до 13,32±0,24 мкмоль/л ($p_3<0,001$). Уровень Fe-МДА в группах больных исходно был выше контрольных значений соответственно на 5,5%

Индекс каталазы в эритроцитах/каталаза в плазме крови у больных atopическим дерматитом в I группе исходно был ниже значений контроля на 7,1% (5,68±0,11; $p_1<0,01$) и дальше снижался на 27,8% (4,1±0,12; $p_2<0,001$). У пациентов II группы значение индекса изначально превышало контрольные цифры на 6,5% (6,51±0,08; $p_1<0,01$), достоверной динамики в процессе лечения не произошло.

Индекс пероксидации в эритроцитах больных исходно был ниже, чем у доноров: у больных I группы – в 1,94 раза ($p_1<0,05$), II – в 1,73 раза ($p_1>0,05$). В результате терапии индекс в I группе больных о не изменился, оставаясь ниже значений контроля в 2,4 раза ($p_3<0,001$), во II – имел тенденцию к росту в 1,6 раз – с 0,19±0,08 до 0,31±0,07 ($p_2>0,05$).

Можно сделать следующие выводы. В плазме крови и эритроцитах больных atopическим дерматитом наблюдается повышение уровня процессов перекисного окисления липидов на фоне низкой активности каталазы и резерва липидов для перекисного окисления.

Введение эмоксипина в состав базовой терапии atopического дерматита способствует снижению активности процессов свободно-радикального окисления липидов на фоне роста активности каталазы в плазме крови и эритроцитах. Включение эмоксипина в комплекс лечения atopического дерматита способствует более быстрому регрессу патологического кожного процесса; снижению индекса SCORAD к концу терапии соответственно на 70%; повышению клинической эффективности лечения (с клиническим выздоровлением выписано 56% пациентов); сокращению сроков пребывания больных в стационаре.

Литература

1. Альбанова В.И. и др. // Вестн. дерматол. и венерол.– 2003.– № 5.– С. 43–46.
2. Волкова Е.Н. // Лечащий врач.– 2006.– № 9.– С. 22–29.
3. Исаков С.А. // Вестн. дерматол. и венерол.– 2002.– № 2.– С. 37–40.
4. Кочергин Н.Г. и др. // Вестн. дерматол. и венерол.– 2008.– № 3.– С. 77–80.
5. Кудрявцева Е.В. и др. // Иммунол., аллергол., инфектол.– 2003.– № 4.– С. 57–62.
6. Мачарадзе Д.Ш. // Лечащий врач.– 2006.– № 9.– С. 30–34.
7. Павлова О.В. // Вестн. последипл. мед. образования.– 2007.– № 1.– С. 24–27.
8. Скрипкин Ю.К. и др. // Вестн. дерматол. и венерол.– 2006.– № 4.– С. 36–39.
9. Юсупова Л.А. и др. // Тер. архив.– 2005.– № 12.– С. 70–74.

THE CLINIC STUDY OF EMOXIPINE EFFECTIVENESS INTRODUCED IN BASE THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

O.V. DIKOVA

Summary

The atopic dermatitis is prevalent diseases having the clinical image, i.e. symptomatic pruritus, long-term relapsing course, resistance to conducted therapy.

Key words: atopic dermatitis, conducted therapy

УДК 615.214.454.2

СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСИ ЦИННАРИЗИНА С КИСЛОТОЙ ЯНТАРНОЙ

А.Н. ВОРОБЬЕВ, Э.Ф. СТЕПАНОВА, В.Е. ПОГОРЕЛЫЙ, О.Н. ОЛЕЙНИКОВА

Ключевые слова: циннаризин, кислота янтарная

Большое значение при нарушениях мозгового кровообращения имеют средства, нормализующие метаболические процессы мозга. Циннаризин обладает выраженным влиянием на кальциевые каналы сосудов головного мозга, ослабляя активность гладких мышц сосудов положительно влияет на мозговое коронарное и периферическое кровообращение, усиливает устойчивость тканей к гипоксии.[1,3] Среди веществ с антигипоксическим действием представляет интерес янтарная кислота, процесс окисления которой в цикле Кребса позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии. В связи с этим в последнее время в медицине достаточно широко применяются препараты янтарной кислоты [1,3].

Материалы и методы. Противогипоксическая активность изучалась на моделях гипобарической, гипоксической и гемической гипоксии. Для исследования противогипоксической активности исследуемые вещества вводили перорально в дозах 10 мг/кг для циннаризина и 40 мг/кг для янтарной кислоты за 30 минут до создания гипоксии. Критерием антигипоксического эффекта являлась продолжительность жизни мышей в опыте в сравнении с контролем. Острую гипобарическую гипоксию воспроизводили путем поднятия белых мышей в условиях специальной герметичной барокамеры на высоту 11 000 м над уровнем моря со скоростью подъема 150–200 м/с. Предварительно у животных определяли устойчивость к гипоксии (исходный уровень). Переносимость оценивали по времени пребывания животных на заданной высоте до наступления судорог: при появлении второго агонального вдоха производили отсчет времени выживания и давление под колоколом постепенно нормализовали.

Острую гемическую гипоксию вызывали путем внутрибрюшинного введения наиболее часто используемого для этой цели метгемоглобинообразователя – нитрита натрия – в дозе 200 мг/кг. Отсчет времени жизни животных начинали сразу после введения маркера до гибели животного. Острую гипоксическую гипоксию вызывали размещением лабораторных животных в банки равного объема с плотно закрывающимися крышками. Отсчет времени вели с момента закрытия крышки. Для исключе-

ния случайных влияний животные содержались в стандартных условиях и поступали на опыт в одно и то же время.

Таблица

Время выживания животных, при воздействии различных видов гипоксий, после введения циннаризина, янтарной кислоты и смеси циннаризина с янтарной кислотой

Исследуемые объекты	Гипобарическая гипоксия t, сек	Гипоксическая гипоксия t, мин	Гемическая гипоксия t, мин
Контрольная группа	21,3±0,3	28,6±1,0	14,2±0,5
Циннаризин	28,4±0,7*	35,4±0,7*	15,4±0,5
Янтарная кислота	33,9±0,4*	37,8±1,1*	15,6±0,5
Смесь циннаризина и кислоты янтарной	39,4±0,7*	46,8±0,9*	18,2±0,5*

* – изменения показателей статистически значимы (P>0,005) относительно контрольной группы.

Результаты. Анализ антигипоксического эффекта смеси циннаризина и янтарной кислоты при моделировании гипоксической гипоксии (рис 1) выявил увеличение времени жизни животных на 23,7 % при отдельном применении циннаризина и на 32,2% после введения янтарной кислоты, а на 63,6% относительно контроля при использовании смеси действующих веществ [4].

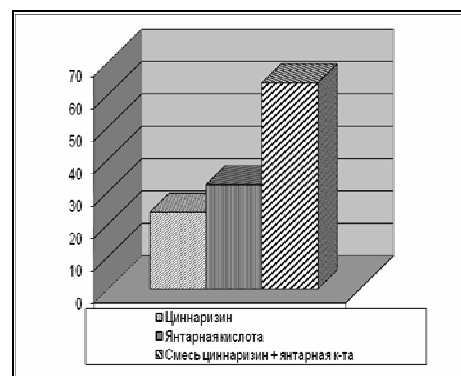


Рис. 1. Выживаемость животных (%), в условиях гипоксической гипоксии, после введения циннаризина, янтарной кислоты и смеси циннаризина с янтарной кислотой

При проведении исследования на примере гипобарической гипоксии установлено увеличение времени нахождения мышей на высоте 11000 м на 59,2% при применении янтарной кислоты на 33,3% после введения циннаризина, а при использовании смеси этих веществ на 84,9% по отношению к контролю. (рис 2).

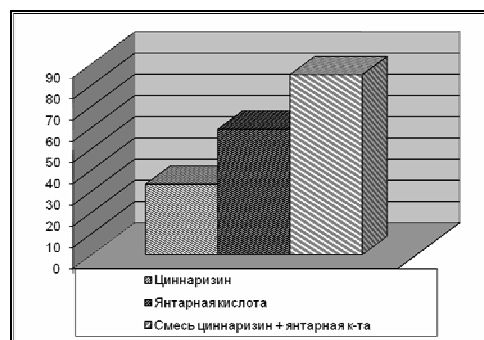


Рис. 2. Выживаемость животных (%), на фоне гипобарической гипоксии, после введения циннаризина, янтарной кислоты и смеси циннаризина с янтарной кислотой в процентах по отношению к контролю

Увеличение времени выживания животных при введении смеси циннаризина и янтарной кислоты наблюдалось также после введения метгемоглобинообразователя (рис 3) на 8% при использовании янтарной кислоты и на 9,9% после введения циннаризина, а при использовании смеси на 28,1% по отношению к контрольной группе животных.

* Кафедра технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии

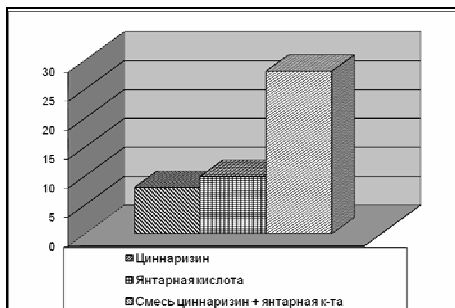


Рис. 3. Выживаемость животных (%), на фоне гемической гипоксии, после введения циннаризина, янтарной кислоты и смеси циннаризина с янтарной кислотой в процентах по отношению к контролю

Заключение. Из проведенной скрининг-оценки антигипоксической активности смеси циннаризина и кислоты янтарной видно, что при пероральном введении в общепринятых дозировках по сравнению с применением указанных веществ по отдельности наблюдается увеличение эффективности по сравнению с контролем, поэтому целесообразно проводить дальнейшие исследования по созданию комбинированной лекарственной формы.

Литература

1. Коваленко А.Л., Белякова Н.В.// Фармация. № 5-6. 2000. С. 40–43.
2. Гусев Е.И. и др. Лекарственные средства в клинике: Руководство для врачей. М.: МЕДПресс-информ, 2003. 416 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая волна, 2006. 1200 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М. Практика, 1998. 459 с.

УДК 616-053.2/5:616.716.1.4

ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЯ ПРИКУСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ Г. СТАВРОПОЛЯ

М.П. ВОДОЛАЦКИЙ*, В.М. ВОДОЛАЦКИЙ*

Ключевые слова: прикус, характер нарушений

Определение характера нарушения прикуса среди детей и подростков подвинуто практической задаче рациональной организации ортодонтического лечения [1–7].

Цель исследования – изучение характера нарушения прикуса у детей и подростков.

Характер нарушения прикуса среди детей и подростков определялся по результатам комплексного стоматологического обследования 2676 дошкольников и школьников г. Ставрополя в возрасте от 4 до 17 лет (1 274 мальчиков и 1 402 девочек). Распространенность нарушения соотношения зубных рядов изменялась с возрастом детей (рис. 1). У $93,72 \pm 0,47\%$ детей и подростков аномалия прикуса была обусловлена деформацией зубоальвеолярного комплекса (рис. 2, А). Нарушение прикуса вследствие изменения размера или формы челюстной кости определялась в $6,28 \pm 0,47\%$ наблюдений (рис. 2, Б).

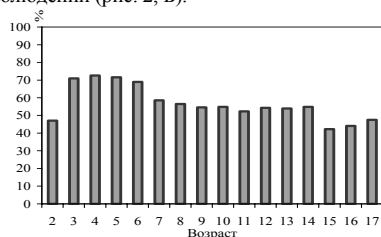


Рис. 1. Распространенность аномалий прикуса в зависимости от возраста детей и подростков

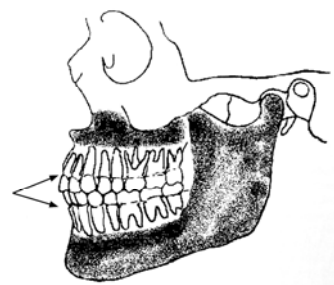


Рис. 2. Нарушение прикуса в результате деформации зубоальвеолярного комплекса – А, изменения размера и формы челюстной кости – Б.

Формирование гнатической (скелетной) формы нарушения соотношения зубных рядов у детей и подростков отмечалось в случае увеличения или уменьшения размера челюстной кости. Чаще всего причиной гнатической формы зубочелюстной деформации являлось изменение размера нижней челюсти – $66,37 \pm 0,91\%$ (рис. 3, 4).



Рис. 3. Аномалия прикуса у ребенка 4 лет в результате недоразвития тела нижней челюсти.



Рис. 4. Нарушение соотношения зубных рядов у подростка 14 лет в результате чрезмерного развития тела нижней челюсти

* Ставропольская ГМА каф. челюстно-лицевой хирургии и стоматологии детского возраста

В процессе проводимого исследования практически не выявлялась изолированная форма патологического прикуса только в одной из трех плоскостей (сагиттальной, орбитальной или горизонтальной). Соотношение зубных рядов у всех обследованных с аномалией прикуса нарушалось по отношению к двум или трем плоскостям (рис. 5).

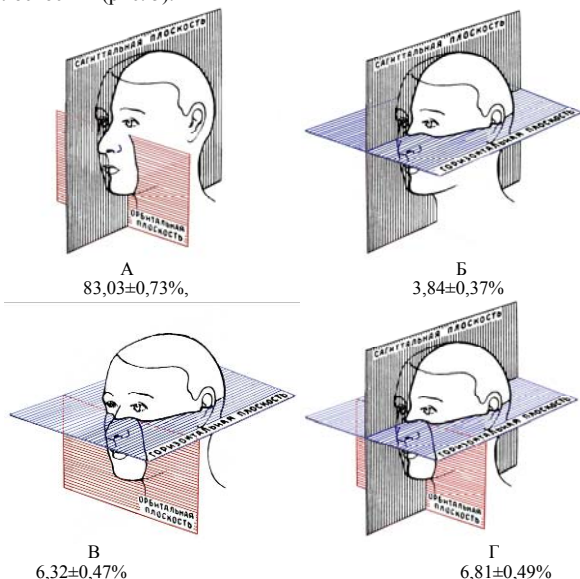


Рис. 5. Частота формирования нарушения прикуса в трех и двух плоскостях у обследованных детей и подростков. Summary

Нарушение соотношения зубных рядов в трех плоскостях имело место у 182 обследованных ($6,81 \pm 0,49\%$) – рис. 5А. У основной группы детей и подростков -2494 ($93,19 \pm 0,49\%$) аномалия прикуса формировалась в двух плоскостях. Возникающие при этом нарушения соотношения зубных рядов развивались в сагиттальной и орбитальной – $83,03 \pm 0,73\%$ (рис. 5В), сагиттальной и горизонтальной – $3,84 \pm 0,37\%$ (рис. 5В), орбитальной и горизонтальной плоскостях – $6,32 \pm 0,47\%$ (рис. 5Г). Клинические проявления сочетанных форм аномалий прикуса, установленные в процессе обследования детей и подростков, изложены в табл. 1.

Таблица 1

Формы сочетанных аномалий прикуса у детей и подростков

Формы аномалий прикуса в плоскости			
Сагиттальной и орбитальной	Сагиттальной и горизонтальной	Орбитальной и горизонтальной	Сагиттальной, горизонтальной и орбитальной
Дистальный и глубокий 1639 $61,25 \pm 0,94\%$ 164	Дистальный и перекрестный 91 $3,40 \pm 0,35\%$ 9	Перекрестный и глубокий 68 $2,54 \pm 0,30\%$ 7	Дистальный, перекрестный и глубокий 88 $3,29 \pm 0,34\%$ 9
Дистальный и открытый 181 $6,76 \pm 0,49\%$ 18	Мезиальный и перекрестный 12 $0,49 \pm 0,13\%$ 1	Перекрестный и открытый 101 $3,77 \pm 0,37\%$ 10	Дистальный, перекрестный и открытый 56 $2,09 \pm 0,28\%$ 5
Мезиальный и глубокий 129 $4,82 \pm 0,41\%$ 13			Мезиальный, перекрестный и глубокий 18 $0,67 \pm 0,16\%$ 2
Мезиальный и открытый 273 $10,20 \pm 0,59\%$ 27			Мезиальный, перекрестный и открытый 20 $0,74 \pm 0,17\%$ 2
Σ 2222 $83,03 \pm 0,73\%$ 222	Σ 103 $3,84 \pm 0,37\%$ 10	Σ 169 $6,32 \pm 0,47\%$ 17	Σ 182 $6,81 \pm 0,49\%$ 18 267

По результатам исследования, представленного в табл. 1, дистальный прикус являлся самой распространенной формой нарушения соотношения зубных рядов у детей и подростков ($76,79 \pm 0,97\%$). Чаще всего он сочетался с глубоким прикусом

($61,25 \pm 0,92\%$). Наиболее редким являлась комбинация дистального прикуса с перекрестным и открытым ($2,09 \pm 0,28\%$).

Глубокий прикус определялся вторым по распространенности среди детей и подростков – $72,57 \pm 0,95\%$. Преимущественно он сочетался с дистальным прикусом $61,25 \pm 0,92\%$. Совсем редко встречалась комбинация глубокого прикуса с перекрестным и мезиальным ($0,67 \pm 0,15\%$). Характерным для мезиального прикуса, который регистрировался у $16,92 \pm 0,48\%$ детей и подростков являлась его комбинация с открытым ($10,20 \pm 0,59\%$) и глубоким ($4,82 \pm 0,41\%$) прикусами. Сочетание мезиального прикуса с перекрестным определялось как редкая форма аномалийного соотношения зубных рядов ($0,49 \pm 0,13\%$).

Перекрестный прикус имел место у $16,96 \pm 0,72\%$ детей и подростков. Преимущественно он сочетался с открытым ($3,77 \pm 0,37\%$) и дистальным ($3,40 \pm 0,35\%$) прикусами. Наиболее редкой формой нарушения соотношения зубных рядов являлось сочетание перекрестного и мезиального прикусов ($0,49 \pm 0,13\%$). Открытый прикус у детей и подростков встречался в $23,56 \pm 0,69\%$ наблюдений. В большинстве случаев он сочетался с мезиальным прикусом ($10,20 \pm 0,45\%$). Наиболее редкой формой нарушения соотношения зубных рядов являлось сочетание открытого прикуса с перекрестным и мезиальным ($0,74 \pm 0,17\%$). Аномалия прикуса у $93,72 \pm 0,47\%$ детей и подростков являлась следствием структурных нарушений в пределах зубочелюстного комплекса и только в $6,28 \pm 0,47\%$ наблюдений отмечалась гнатическая (скелетная) форма патологического прикуса.

Результаты исследования позволили установить у всех обследованных детей и подростков аномалию прикуса в двух ($93,19 \pm 0,49\%$) или трех плоскостях ($6,81 \pm 0,49\%$). Одной из основных форм сочетанного прикуса являлось нарушение соотношения зубных рядов в сагиттальной и орбитальной плоскостях ($83,03 \pm 0,73\%$). Более редкой являлась сочетанная форма нарушения прикуса в орбитальной и горизонтальной ($6,32 \pm 0,47\%$), а также сагиттальной и горизонтальной ($3,84 \pm 0,37\%$) плоскостях.

Среди многообразия возникающих комбинаций нарушения соотношения зубных рядов наибольшую распространенность имело сочетание дистального и глубокого прикусов ($35,23 \pm 0,92\%$), дистального и открытого ($5,75 \pm 0,45\%$), дистального и перекрестного ($3,40 \pm 0,35\%$), открытого и перекрестного ($3,74 \pm 0,37\%$), мезиального и открытого ($2,84 \pm 0,32\%$), мезиального и глубокого ($1,83 \pm 0,30\%$).

Определить в сформировавшейся комбинации основную значимость одного из вариантов нарушения соотношения зубных рядов не представляется возможным без уточнения его доминирующей роли в нарушении функции жевания и речи.

Литература

1. Водлацкий М.П. и др. Ортодонтия. – Ставрополь, 2005.
2. Дистель В.А. и др. Основы ортодонтии. – М., 2001. – 238 с.
3. Зубкова Л.П., Хорошилкина Ф.Я. Лечебно-профилактические мероприятия в ортодонтии. – Киев, 1993. – 342 с.
4. Малыгин Ю.М. Клинико-лабораторное обоснование топоико-морфометрической диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий и совершенствование методов их лечения. – М., 1990.
5. Персин Л.С., Косырева Т.Ф. Оценка гармоничного развития зубочелюстной системы. – М., 1996. – 46 с.
6. Хорошилкина Ф.Я., Персин Л.С. Ортодонтия. – М., 1989. – 267 с.
7. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. – М., 2006. – 541 с.

УДК 616,311,2-02; 616.314-085; 615.838

РОЛЬ ПРИРОДНЫХ КУРОРТНЫХ ФАКТОРОВ КУБАНСКОГО ПРИЧЕРНОМОРЬЯ И ПРИАЗОВЬЯ В ОПТИМИЗАЦИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И СВЕРТЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КРОВОТОЧИВОСТЬЮ ДЕСЕН

И.Ю. КАМАЕВА*

Ключевые слова: реологические и свертывающие свойства крови

По свидетельству [4], население крупных субъектов Российской Федерации массово страдает синдромом кровоточивости десен, т.к. только зарегистрированная в официальных органах медицинской статистики обращаемость взрослых и детей в стоматологические учреждения Урала и Сибири с подобными жало-

* Научно-исследовательский Центр курортологии и реабилитации (г. Сочи) Федерального медико-биологического Агентства.

бами составила за последние 3 года 1203,7 случая на 100 тыс. населения (в среднегодовом исчислении). Одновременно [3] указывают на тот факт, что имеющиеся схемы медикаментозной терапии кровоточивости десен бывают успешны не более, чем в 50-60% наблюдений, а из существующих методик наиболее востребованными при названной патологии в муниципальных стоматологических поликлиниках России являются процедуры тубусного УФО (известные еще с начала XX века) или ординарный электрофорез по классической гингивальной методике. Вместе с тем, [1], анализируя эффективность новых форм немедикаментозной терапии для больных, страдающих кровоточивостью десен, пишут о целесообразности использования для подобных пациентов магнитолазерной фототерапии и талассолечения. Однако наш собственный контент-анализ официальных и литературных источников по поднятой проблеме позволяет констатировать отсутствие утвержденных федеральных рекомендаций по задействию природным курортных факторов в сочетании с современными методами физиотерапии для лечения пациентов, страдающих описываемой патологией десен.

Цель исследования – формирование собственных немедикаментозных схем восстановительного лечения лиц с гингиворагией, отёком и эритемой десен (в части оптимизации реологических и свертывающих свойств крови).

Единицами наблюдения были сформированные методом непреднамеренного отбора 2 группы больных, страдающих кровоточивостью десен, где основная группа проходила в 2003-2008 годах ($n=279$, $p<0,05$) на базе Усть-Лабинской стоматологической поликлиники (поликлинический этап наблюдения) лечение по авторским методикам восстановительной терапии, а затем направлялась в здравницу Сочи (санатории «Волна» и «Ставрополье»). Контроль ($n=294$, $p<0,05$) – лечение только на поликлиническом этапе по стандартам физиотерапевтического лечения (гингивальный электрофорез по ординарным методикам).

Методы лечения. Больным основной группы наблюдения рекомендовались реабилитационные мероприятия в виде: авторских модификаций питьевых режимов (3 раза по 180 мл за 35-40 мин. до еды подогретой на водяной бане до $t^{\circ}=23-25^{\circ}\text{C}$) природной минеральной воды «Хадзыженская» скважины №50-3 (табл. 1); применения названной минеральной воды в виде ультразвуковых ингаляций высокодисперсными омагниченными аэрозолями на отечественном аппарате ингаляционной терапии TUR USI 50 с магнитной насадкой в виде колеблющего магнита при продолжительности вдыхаемой смеси 3 минуты и курсе лечения 10 процедур ч/день; гингивального фонофореза отжима лечебной грязи озера Ханское (курорт Ейск) с содержанием кальциевого и хлоридно-натриевого ионного состава грязевого раствора в пределах 45 г/дм^3 , плотностью тока $0,2-0,4\text{ Вт/см}^2$, курсовой кратностью до 8 процедур, ч/день; магнитолазерной фототерапии на гелиево-неоновом отечественном лазере АГ-201-03 «У» при использовании низкоинтенсивного некогерентного красного света с длиной волны $0,6-0,9\text{ мкм}$ и плотностью потока мощности на пораженные участки десен $30-50\text{ мВт/см}$ по 10-12 процедур на курс; талассопродур (по режиму умеренно-интенсивного воздействия после 2-3-дневной адаптации и однократного использования процедур фонофореза, больным с кровоточивостью десен рекомендовали гингивальный электрофорез с грязевым раствором вышеуказанной лечебной грязи озера «Ханское» (курорт Ейск). Этот грязевой раствор готовился по методике [2], когда грязевой раствор приготавливают способом центрифугирования без добавления посторонних жидких или твердых веществ (сохраняя нативные свойства грязи) либо с добавлением эстрогенов (воды с последующим центрифугированием, а также спирта, персикового или вазелинового масла). Гидрофильные прокладки обоих электродов смачивают грязевым раствором. Плотность тока на стандартном отечественном аппарате «Поток-1» составляет $0,05-0,1\text{ мА/см}^2$, продолжительность процедуры в начале лечения – 15 мин. минеральная вода малой минерализации, гидрокарбонатно-хлоридная натриевая, слабощелочная,

йодная, борная. Основные характеристики: XXVII-б группа, тип – Хадзыженский.

Таблица 1

Химический состав используемой для больных, страдающих кровоточивостью десен, природной минеральной воды «Хадзыженская» (скв. №50-3)

Формула ионного состава	Специфика, мг/дм ³	ДЕБИТ, м ³ /сут.
$\text{M } 3,9 \frac{\text{Cl}78(\text{HCO}_3^- + \text{CO}_3^{2-})21}{\text{Na}98} \text{ pH } 8,3$	$\text{H}_3\text{BO}_3\ 46,7\ 1\ 9,0$	40

Постепенно ее увеличивают до 30 мин., а к концу лечения опять уменьшают до 15 мин. Первые 10 процедур проводят ежедневно, последующие 10 – через день. Для оценки плазменного гемостаза анализировали показатели протромбинового, активированного парциального тромбопластинового, тромбинового времени и фибриногена. При изучении динамики показателей тромбоцитарного гомеостаза исследовали спонтанную агрегацию и агрегацию при воздействии индукторов разных концентраций – АДФ (5; 2,5; 1,25; 0,625 мкмоль), адреналина (5; 2,5 мкмоль), коллагена. Состояние реологических свойств крови оценивалось по следующим показателям: вязкости крови (ВК), определявшейся на капиллярном и ротационном (АРК-2) вискозиметрах (единицы измерения ВК – Спз – сантипуазель); 2) гематокрита (ГТ) по модифицированной А.Г. Аминтаевой и соавт. методике; 3) содержания фибриногена (ФГ), которое исследовалось суховоздушным методом по Р.А. Рутберг; 4) показателей агрегации тромбоцитов, определявшихся по методу G.Born, усовершенствованному J.O'Brien при воздействии АДФ и адреналина; 5) величины протромбинового индекса; 6) фибринолитической активности (ФА) крови по методике E.Bidwell, рассчитывался также индекс фибринолиза (ИФ).

Таблица 2

Состояние реологических и свертывающих свойств крови у больных, страдающих кровоточивостью десен, до и после реализованных схем восстановительного лечения в 2003-2008 годах

Перечень показателей ($p<0,05$)	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после	до лечения	после
ФГ, г/л ($N=2,4-2,6$)	$1,5\pm0,1$	$2,3\pm0,1$	$1,5\pm0,3$	$1,8\pm0,2$
ФА, %, $N=14,5-14,8$	$12,3\pm0,2$	$14,8\pm0,1$	$12,3\pm0,2$	$13,0\pm0,1$
ИФ, $N=0,7-0,9$	$1,3\pm0,04$	$0,86\pm0,02$	$1,3\pm0,05$	$1,1\pm0,01$
ВК $10\text{ с}^{-1}\text{C}_{100}$, $N=4,1-4,2$	$3,5\pm0,2$	$4,1\pm0,05$	$3,5\pm0,3$	$3,8\pm0,09$
ИП, % ($N=40,2-40,4$)	$36,8\pm1,1$	$40,4\pm0,1$	$35,9\pm0,8$	$38,3\pm0,1$
Агрегация тромбоцитов:				
- с адреналином, % ($N=40,3-40,5$)	$35,3\pm0,5$	$40,4\pm0,1$	$35,2\pm0,9$	$38,6\pm0,5$
- с АДФ, % ($N=42,6-42,8$)	$37,2\pm0,6$	$42,7\pm0,1$	$37,3\pm0,6$	$39,3\pm0,2$
Протромбиновый индекс, % ($N=80-100\%$)	$69,9\pm1,3$	$89,3\pm0,3$	$69,6\pm1,1$	$74,8\pm0,5$

Анализируя данные табл. 2 следует остановиться на таком факте: поскольку подавляющее число наблюдаемых пациентов как в основной (76,3%), так и в контрольной группе (75,8%) были в возрасте от 52 до 65 лет, а 23,7-24,15% пациентов из этих же групп наблюдения были старше 65 лет, то предстояло на этапе их восстановительного лечения оптимизировать состояние реологических и свертывающих свойств крови предложенными схемами реабилитационных мероприятий. Это в полной мере удалось для пациентов основной группы наблюдения, когда исходно деформированные у них показатели ФА ($12,3\pm0,2\%$ при $N=14,5-14,8\%$), а также измененный ИФ ($1,3\pm0,04$ при $N=0,7-0,9$) к концу лечения нормализовались до уровня $14,8\pm0,1\%$ и $0,86\pm0,02$ соответственно. Вместе с тем эти же показатели у пациентов из контрольной группы оказались практически стагнированными после поликлинического этапа реабилитации, удержавшись на уровне $13,0\pm0,01\%$ (ФА) и $1,1\pm0,01$ (ИФ). Вязкость крови, определявшаяся на капиллярном и ротационном вискозиметрах, у лиц основной группы, изначально составлявшая $3,5\cdot10\text{ с}^{-1}$ ед. Спз при $N=4,1-4,2\cdot10\text{ с}^{-1}$ ед. Спз оптимизировалась до уровня $4,1\pm0,05\cdot10\text{ с}^{-1}$ ед. Спз, а у пациентов из контрольной группы остановилась на отметке $3,8\pm0,09\text{ с}^{-1}$ ед. Спз, т.е. была на 12,2% ниже нормы. Последнее затрудняло прогнозирование состояния этих пациентов, т.к. вышеуказанная деструкция показателей вязкости крови протекала на фоне изначально сниженного уровня агрегации тромбоцитов наблюдаемых пациентов как при пробе с адреналином (35,3% при $N=40,3-40,5\%$), так и с АДФ (37,2% при $N=42,6-42,8\%$). Естественно, что вязкость крови и агрегация тромбоцитов солидаризировались в своей первичной деструкции (при поступлении на восстановительное лечение) еще с одним значимым реологи-

ческим показателем, каковым является протромбиновый индекс. Этот маркер, составляющий в норме 80-100%, в контроле был изначально снижен до 69,6%, а в основной – до 69,9%. После предложенных схем восстановительного лечения протромбиновый индекс возрос у лиц основной группы наблюдения до уровня 89,5±1,2%, оставшись у больных из контрольной группы на уровне 74,8±0,5%, т.е. не достигнув процентной нормы.

Выводы. Предложенные схемы немедикаментозной терапии (с обязательным задействованием вышеперечисленных природных курортных факторов кубанского Причерноморья и Приазовья) эффективны для коррекции реологических и свертывающих свойств крови у лиц, страдающих кровоточивостью десен. Природная минеральная вода «Хадыженская» вместе с отжимом лечебной грязи озера Ханское особо эффективны для купирования кровоточивости десен в рамках: применения названной минеральной воды в виде ультразвуковых ингаляций высокодисперсными омагниченными аэрозолями; гингивального фонофореза отжима лечебной грязи озера Ханское (курорт Ейск) с содержанием кальциевого и хлоридно-натриевого ионного состава грязевого раствора в пределах 45 г/дм³, плотность тока 0,2-0,4 Вт/см², курсовой кратностью до 8 процедур, ч/день.

Литература

1. Ануфриев У.П., Жжёнв В.С. // Мед. вест. здравниц Северного Кавказа. – 2009. – №1. – С.5-7.
2. Быкова Т.В. и др. Пеллоидотерапия. Метод. пос. для ведомств. здравниц ОАО «Российские железные дороги». – М.: РЖД, 2006. – 51 с.
3. Лютченко А.К., Столбов М.Р. // Блокнот практ. стоматолога. – 2009. – №1. – С.59-61.
4. Реутова Н.Н., Гипкало Л.П. // Сибирский стоматол. ж. – 2008. – №2. – С.72-74.

УДК 616.316.1-002

ВНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С.С.КИРЕЕВ*, В.А.АСЛАНЯН*, В.Н.ГУРГЕНИДЗЕ*, А.А.АСЛАНЯН*, О.В.АНТОШИНА**

Ключевые слова: брюшная инфекция, гемодиализ

Гнойно-септические заболевания, сопровождающиеся эндотоксикозом в 60-80% случаев, осложняются развитием полиорганной дисфункции [1,4,5,6]. В случае развития системного воспалительного ответа летальность достигает 65-90% [2,3], несмотря на совершенствование хирургических технологий и применение современных антибактериальных средств. За рубежом, а в последние годы и в клиниках РФ, в комплексном лечении больных с хирургическим эндотоксикозом и полиорганной недостаточностью широко используются: гемодиализ (ГД), пролонгированная гемофильтрация (ГФ) и гемодиализация (ГДФ). Эти методы являются высокотехнологическими, достаточно эффективны в элиминации токсичных лигандов, и наиболее физиологичны для организма больного [2,6]. В клиниках РФ эти методы (ПРИСМА-технологии) в настоящее время применяются весьма ограничено вследствие недостаточного оснащения дорогостоящей диализной аппаратурой (аппараты «ПРИСМА», «МУЛЬТИФИЛЬРАТ» и др.).

Цель работы – обосновать методику пролонгированной низкпоточной веновенозной гемодиализации в комплексном лечении хирургических эндотоксикозов. Задачи исследования: оптимизировать методику проведения НПВВГДФ применительно к лечению эндотоксикоза у больных с острым панкреатитом (объем, показание, продолжительность и частота сеансов); оценить возможности неинвазивного мониторинга центральной гемодинамики и жидкостного баланса на фоне проводимого лечения.

Материалы и методы. Исследование баланса водных секторов проводилось по методу спектральной биоимпедансометрии с использованием анализатора водных секторов АВС-01 НТЦ МЕДАСС и гемодинамики на аппарате «Симона».

Измерение импеданса проводится при частоте тока 50 КГц по стандартной четырехполюсной схеме, в соответствии с кото-

рой одна пара электродов служит для пропуска зондирующего тока, а другая – для регистрации разности потенциалов. Модуль импеданса равен частному от деления величины напряжения на силу тока. Основной вклад в активное сопротивление вносят ткани с высоким содержанием жидкости, а реактивное сопротивление является характеристикой клеточных мембран. Жировая ткань содержит не более 5-10% воды и плохо проводит электрический ток. Одночастотные анализаторы используются для оценки состава тела у лиц с незначительными нарушениями гидратации, для оценки липидного, белкового и водного обмена. Из параметров водного обмена при этом используется лишь интегральная оценка объема воды в организме (ОВО). Режим процедуры непрерывной вено-венозной гемофильтрации: комплект «Prisma Set M100» (AN69), гепарин – 10 ЕД/кг/массы тела в час, скорость кровотока – 100-150 мл/мин, объем замещения: 40-45 мл/кг/массы тела в час, длительность – 10-40 часов, доступ – двухпросветный ЦВ-катетер (11,5-12,5 F). В качестве критерия эффективности детоксикации исследовались некоторые показатели гуморального гомеостаза: мочевины, креатинина, амилазы, билирубина, электролитный состав крови, глюкоза.

Результаты первичного измерения водных секторов представлены в табл. При исходном измерении у больных отмечался дефицит воды по секторам (средние значения): общая вода организма – 75% от нормы, внеклеточная вода организма – 94%, внутриклеточная вода организма – 72%, ОЦК – 96%, ОЦП – 96%, объем интерстициальной жидкости – 92% от нормы.

Таблица

Мониторинг водных секторов у больных во время проведения во время проведения интенсивной терапии

Показатель	н о р м а	До начала диализной терапии	5 часов диализной терапии	10 часов диализной терапии	Через 1 час после диализной терапии
Общая вода организма (ОВО), л		75%	96%	99%	99%
Внутриклеточная жидкость (ВнКЖ), л		72%	94%	98%	99%
Внеклеточная жидкость (ВнеКЖ), л		94%	100%	101%	102%
ОЦК, л		96%	100%	102%	103%
ОЦП, л		96%	100%	102%	103%
Объем интерстици- альной жидкости (ОИЖ), л		92%	99%	101%	101%

У 18 больных проведено по одному сеансу, а у 5 пациентов – по 2 сеанса, при этом нами проведено 18 гемофильтраций и 5 гемодиализаций. Умер один пациент на фоне панкреонекроза и полиорганной недостаточности. У всех больных после процедуры отмечалась клиническая положительная динамика, двух больных удалось отлучить от искусственной вентиляции легких, у 9-ти пациентов существенно снижена инфузия симпатомиметиков. Лабораторно отмечена также положительная динамика – снизились маркеры эндотоксикоза, улучшились лабораторные показатели функции печени и почек.

При исследовании водных секторов через четыре часа процедуры регистрировалось выравнивание показателей по всем водным секторам, но дефицит еще удерживался на уровне 5-8% от средневозрастных показателей, через 8-10 часов экстракорпоральной детоксикации у всех больных отмечена нормализация показателей водных секторов, а у 3-х больных эти данные превышали средневозрастные показатели на 3-5%.

Следует отметить, что исходно наиболее выраженные сдвиги в водном обмене отмечены в клеточном секторе, зоне наибольшей метаболической ответственности и «медленных диффузионных процессов». Проводимая процедура у всех больных не вызвала «водной перегрузки», позволяла плавно выравнивать показатели водного обмена. Естественно, это давало возможность стабилизировать показатели гемодинамики и отказаться от использования симпатомиметиков у 85% пациентов, у которых до сеанса использовался допамин для поддержания гемодинамики. Нельзя исключать и того фактора, что у всех больных существенно снизились маркеры эндотоксикоза. Метод пролонгированной вено-венозной гемофильтрации, согласно клинико-функциональным и лабораторным показателям, обладал многофакторным положительным эффектом – детоксикацией и коррекцией водного обмена. В процессе работы нами определены положительные стороны методики: комплексное детоксикационное и

* Медицинский институт ТулГУ.

** Больница скорой медицинской помощи им. Д.Я.Ваныкина, г. Тула.

корректирующее гомеостаз лечение приводит к улучшению общего состояния больных, способствует снижению воспалительного процесса в брюшной полости, ускорению репаративных процессов. Экстракорпоральные методы оказывают выраженный лечебный эффект по детоксикации и коррекции гомеостаза. При нестабильной гемодинамике у больных в состоянии эндотоксемии процедуры низкотоочной гемофильтрации и гемодиализа становятся методами выбора.

Выводы. Применение фильтрационных методов детоксикации у больных с острым деструктивным панкреатитом в фазе токсемии уменьшает эндотоксикоз, гиподинамию, улучшает микроциркуляцию, корректирует электролитные и метаболические расстройства и тем самым препятствует развитию полиорганной недостаточности и достоверно снижает летальность.

Литература

- 1 Ватазин А.В. и др. // Анестезиология и реаниматология. Москва. Медицина.– 1997.– № 3.– С. 45–49.
- 2 Гельфанд Б.Р. // Вест. интенс. тер.– 1997.– № 1–2.– С. 73.
- 3 Гологорский В.А. и др. // Актуальные вопросы современной хирургии: Труды Всерос. науч. конфер. хирургов.– Астрахань, 1992.– С. 14–15.
- 4 Федоровский Н.М. и др. // Вестник интенсивной терапии. 2006. № 5 С. 348–349.
- 5 Чаленко В.В. // Анестезиол. и реаниматол.– 1998.– № 2.– С. 27–28.
- 6 Ямпольский А.Ф. Современные мембранные технологии в оптимизации интенсивной и заместительной терапии почечной и полиорганной недостаточности: Дис...д.м. н.– М., 2001.– С. 374.

УДК 159.9; 612

СИСТЕМНЫЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА

Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, Г.О. САМСОНОВА, С.В.АНТОНЕНКО*

Ключевые слова: психология, физиология, особенности

Мышление – ключевое звено познавательной активности, интегральный когнитивный процесс, обеспечивающий на информационном уровне отражение параметров окружающего мира и построение многообразия адаптивной деятельности человека. Внешним проявлением мыслительной деятельности являются специфические эмоциональные реакции и поведение, включая произнесение или написание речевой фразы [4].

В соответствии с логикой системной организации когнитивного звена жизнеобеспечения в акцепторе результатов действия происходит оценка степени соответствия конкретных параметров полученного результата обобщенным принципам априорно сформированной концептуальной модели. Доминирующая мотивация формирует комплекс (систему) принципов в составе акцептора результатов действия, которым должны соответствовать удовлетворяющий исходную потребность результат, а также способ его достижения и программа действия. Это согласуется с представлениями, в соответствии с которыми обобщенная модель функциональной структуры регуляторных процессов является необходимым концептуальным средством содержательного воплощения идей саморегуляции [1,6].

С точки зрения системного подхода одна из крайностей континуума: «хаос – детерминизм» – рассматривается как состояние, характеризующееся множеством степеней свободы взаимосвязанных элементов и максимальной неопределенностью их состояния. С позиции наблюдателя хаос характеризуется невозможностью описать или достоверно предсказать положение (состояние) каждого отдельного элемента. Напротив, упорядоченность отражает снижение степеней свободы, ограничение и уменьшение возможных взаимосвязей элементов, образование эффективных фиксированных и обратных связей, организацию системы, появление саморегуляции. Такая упорядоченность дает возможность предсказания и описания взаимодействия и положения отдельных элементов системы [5].

Интерпретация полученных в ходе исследования данных согласуется с идеей К.В. Судакова (1999), заключающейся в том,

что одним из главных практических достижений теории хаоса является получение количественных характеристик процессов, указывающих на наличие патологии, которая не обнаруживается другими методами анализа [2].

Цель – изучение уровней адаптации по итогам психофизиологического исследования студентов 1 курса 2-х учебных лет.

Объект исследования. Для изучения различий уровня адаптации у студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», был проведен сравнительный анализ результатов комплексного психофизиологического обследования молодых людей, поступивших на 1 курс мединститута, в осенних семестрах 2007-2008 и 2008-2009 учебного года. Было обследовано 257 человек (87 юношей, 170 девушек).

Результаты. В результате обследования было выявлено, что в текущем году увеличилось количество студентов и студен-

Таблица 1

Сравнительные данные по группам адаптации студентов 1 курса специальности «Лечебное дело» в 2007-08 и 2008-09 учебном году, n=257 (87 юношей, 170 девушек)

Группа адаптации	Юноши (n = 37), осень 2007 г.		Юноши (n = 50), осень 2008 г.		Изменения, %	Девушки (n = 90), осень 2007 г.		Девушки (n = 80), осень 2008 г.		Изменения, %
	чел.	%	чел.	%		чел.	%	чел.	%	
З	10	27,0	16	32,0	> 5	36	40,0	47	58,7	>18,7
Ж1	3	8,2	3	6,0	2,2	16	17,8	3	3,7	14,1
Ж2	18	48,6	26	52,0	> 3,4	36	40,0	25	31,3	8,7
К	6	16,2	5	10,0	6,2	2	2,2	5	6,3	>4,1

Примечание: З – зеленая зона, Ж1 – напряженная адаптация (желтая зона), Ж2 – хронический стресс (желтая зона), К – срывы адаптации (красная зона) (по Р.М. Баевскому)

ток, принадлежащих к группе оптимальной адаптации. Однако большее количество юношей, чем при предыдущем обследовании, находятся в состоянии предболезни, а девушек – в состоянии срыва адаптации (табл. 1). Самооценка здоровья в основном снизилась как у юношей, так и у девушек: если в 2007 году свое здоровье как «хорошее» оценивали 59% девушек и 46% юношей, то в 2008 – 43,9% девушек и 38% юношей; при этом 6,2% девушек и 4% юношей оценивают свое здоровье как «плохое», тогда как в 2007 году такую оценку дали только 2,2% девушек. Увеличилось число студентов, оценивающих свое здоровье как «удовлетворительное»: 36% юношей и 37,4% девушек (в 2007 году соответственно 20,7% и 24,4%). При этом все студенты отрицательно оценивают динамику своего здоровья: если ранее только 8,1% юношей и 15,6% девушек считали, что их здоровье после поступления в университет ухудшилось, то теперь так считают уже 67,5% девушек и 28,0% юношей.

Изменилось качество жалоб на состояние здоровья, предъявляемых студентами: в 2007 году жалобы, относящиеся к разным функциональным системам, предъявляли 24,3% юношей и 40% девушек, а в 2008 – соответственно 32% и 35%; по одной жалобе предъявляют в текущем году только 4% юношей.

Субъективные проявления напряженности адаптации также различны за исследуемые периоды. Так, сниженный уровень активированности был характерен для 25,7% девушек в 2007 году и 30,4% – в 2008, однако, в отличие от предыдущего обследования, 2,4% девушек отметили у себя наиболее высокий уровень активированности. У юношей в целом отмечено снижение этого показателя: если ранее преобладали средние и высокие значения, то теперь – оптимальные и средние. При этом увеличилось количество студентов, предъявляющих жалобы на утомляемость (13,5% и 24%) и снижение работоспособности (5,4% и 8%); студенты при прежнем количестве жалоб на утомляемость (15,6% и 16,2%) также в большей степени отмечают снижение работоспособности (7,8% и 13,7%).

Увеличился процент студентов, которых беспокоит повышение артериального давления (АД): в 2007 году их было 5,4%, в 2008 – 10%; на снижение АД в основном жалуются юноши (6%). Характерно, что юноши стали проявлять большее беспокойство по поводу своего здоровья: в 2007 году этот показатель составил 24,3%, а в 2008 – 32%, тогда как у девушек, напротив, снизился с 40 до 35%.

При этом риск артериальной гипертензии (АГ) выявлен в обеих подгруппах: увеличилось число юношей, у которых отмечен уровень систолического АД (САД) свыше 140 мм рт.ст. – 22,0% по сравнению с 5,4%; у 18% показатели САД составили свыше 130 мм рт.ст. по сравнению с 10,8% в 2007 г. У девушек

* Тульский государственный университет, г. Тула

эти показатели остались на прежнем уровне, составив 16% студентов с уровнем САД >140 мм рт.ст. и 11% – >130 мм рт.ст.

Можно отметить, что в текущем году меньшее количество студентов и студенток жаловались на боли в области сердца в покое (у юношей 5,4% и 2%; у девушек 11,1% и 2,5%), при физической нагрузке (у юношей 8,1% и 2,0%; у девушек 12,2% и 7,5%), а также на аллергические проявления (девушки не предъявили ни одной жалобы по сравнению с 8,9% в 2007 г.). Однако молодые люди стали значительно больше жаловаться на боли при мочеиспускании (у юношей 5,4% и 14,0%; у девушек 12,2% и 18,7%), головные боли (16,2% и 20% юношей, 24,4% и 33,7% девушек), плохое зрение (10,8% и 20% юношей, 14,4% и 20% девушек). Можно найти тенденцию уменьшения длительности задержки дыхания на выдохе у девушек: если ранее это было характерно только для 31,1% студенток, то теперь – для 35%.

Юношей стали больше беспокоить боли в спине (5,4% и 12,0%), боли в пояснице и проблемы желудочно-кишечного тракта (2,7% и 10,0%). Но при этом они больше удовлетворены качеством своего сна: сон как хороший оценили 8,1% и 54% юношей и 74,5% и 56,3% девушек.

По данным психофизиологического тестирования (табл.2), показатель избирательности внимания у юношей остался неизменным, а у девушек улучшился: снижение уровня избирательности внимания теперь отмечено у 26,2% студенток по сравнению с 38,9% в 2007 г. Однако уровень концентрации внимания снизился у всех: рост числа ошибок в корректурной пробе в 2008 г. выявлено у 50% юношей по сравнению с 43,2% при предыдущем обследовании и у 46,2% девушек по сравнению с 41,1%. У юношей увеличилось время выполнения пробы; достоверно большее количество студентов (12% по сравнению с 5,4%) и студенток (7,5% по сравнению с 4,4%) не поняли задания.

У юношей отмечено снижение функции зрительной памяти (37,8% и 42%), снижение функции логического мышления (18,9% и 34%), а у девушек эти показатели улучшились. При этом снижение выносливости нервных процессов (рост числа ошибок в последней трети корректурной пробы) выявлено только у студенток (20% и 26,2%).

Таблица 2

Показатели психофизиологического тестирования

Показатель	Юноши		Девушки	
	2007	2008	2007	2008
Снижение способности (увеличение числа ошибок в корректурной пробе)	43,2	50,0	41,1	46,2
Снижение выносливости нервных процессов (увеличение числа ошибок в последней трети корректурной пробы)	35,1	26,0	20,0	26,2
Не поняли задания в корректурной пробе	5,4	12,0	4,4	7,5
Увеличено время выполнения пробы	13,5	26,0	20,0	13,7
Снижение функции зрительной памяти	37,8	42,0	44,4	30,0
Снижение функции логического мышления	18,9	34,0	23,3	20,0
Снижение избирательности внимания	29,7	30,0	38,9	26,2
Укорочение ИМ	48,6	46,0	40,0	40,0
Удлинение ИМ	10,8	16,0	17,8	13,7

Точность отсчета внутреннего времени у юношей обнаружила разнонаправленные тенденции: укорочение индивидуальной минуты (ИМ) выявлено у 46% студентов по сравнению с 48% ранее, однако с 10,8% до 16% увеличилось количество студентов с удлиненной ИМ, что говорит о нарушении хода внутренних биологических часов. У девушек показатель укороченной ИМ не изменился (40%), а удлиненной – снизился с 17,8% до 13,7%.

В среднем длительность ИМ оставалась в границах физиологического коридора: в группе юношей она составила 54,8±2,3 с по сравнению с 56,6±2,3 с в 2007 году, у девушек – 56,5±1,6 с по сравнению с 55,4±2,0 с. Интересно, что у юношей изменилась самооценка циркадианного хронотипа в сторону выраженности утренних черт: если раньше к четко выраженному утреннему хронотипу (ХТ) не относил себя ни один студент, то теперь «жаворонками» себя считают 12% юношей. При этом большее количество юношей стали причислять себя к аритмичному (52% по сравнению с 44,3%) и слабо выраженному вечернему ХТ (13,5% по сравнению с 20%), тогда как девушки в большей степени отнесли себя к четко выраженному вечернему ХТ (21,2% по сравнению с 16,7%).

Показатели поведенческого и психосоциального здоровья юношей и девушек за различные периоды также различались. Например, увеличился объем и продолжительность

курения у юношей: курят 28% по сравнению с 10,8%, из них 10% – регулярно, 6% – дольше 5 лет и 8% – свыше 10 сигарет в день, используя курение как способ снятия напряжения, хотя 24% считают, что могут бросить курить.

Студентки в большей степени отмечают дефицит времени, и для снятия напряжения прибегают к курению (7,5%). Они чаще работают за компьютером в ночные часы, что, возможно, стало причиной снижения зрения у 47,5% девушек по сравнению с 33,3% при предыдущем обследовании.

В 2008 году с 12,2% до 18,7% увеличилось количество студентов, не имеющих желания учиться, и с 62,2% до 72% – студентов, отмечающих трудности в учебе. При этом девушки меньше удовлетворены отношениями как в учебной группе, так и с преподавателями, а у юношей, напротив, произошли позитивные изменения в этих отношениях (табл. 3).

Таблица 3

Психосоциальные показатели

Показатель	Юноши		Девушки	
	2007	2008	2007	2008
Не имеют желания учиться	16,2	14,0	12,2	18,7
Отмечают трудности в учебе	62,2	72,0	65,6	68,8
Не удовлетворены отношениями в учебной группе	5,4	4,0	3,3	8,7
Не удовлетворены отношениями с преподавателями	16,2	4,0	6,7	13,7

Уровень психологического здоровья характеризовался следующими особенностями: нормативный цветовой выбор в цветовом тесте М. Люшера показали 46% юношей и 46,7% девушек по сравнению с 32,4% и 41,1% в 2007 году; при этом уменьшилось количество студентов и студенток в состоянии психологической уравновешенности и увеличилось – в состоянии психологического дискомфорта. У большего количества юношей (6% по сравнению с 2,7%) было выявлено состояние психологической дизадаптации.

Интересно, что девушки в текущем году в большей степени проявили склонность к активным протестным реакциям, а юноши – к выраженной тревожности с риском соматизации.

Можно отметить, что несколько изменились предпочитаемые студентами способы коррекции стресса и снятия утомления. Больше студентов теперь выбирают сон (56,8% и 64% юношей; 61,1% и 67,5% девушек) и водные процедуры (2,7% и 20% юношей; 22,2% и 33,7% девушек). Традиционно пользуется популярностью метод музыкотерапии (56,8% и 52% юношей; 51,1% и 50% девушек). Повысилась заинтересованность в методах массажа и ароматерапии; девушки проявили интерес к медитации, а юноши к аутогенной тренировке и кристаллотерапии.

Выводы. Ежегодно растет риск развития артериальной гипертензии. Снижена самооценка здоровья у юношей и девушек, увеличилось число жалоб на деятельность различных функциональных систем, утомляемость, плохое зрение, головные боли, боли в пояснице. Снижается уровень концентрации внимания, функции зрительной памяти, логического мышления у юношей. У большего числа – состояние психологической дизадаптации. У девушек – снижение выносливости нервных процессов. Выявлена тенденция к нарушению хода внутренних биологических часов. Увеличился объем и продолжительность курения.

Литература

1. Конопкин О.А. // Вopr. психологии.– 1995.– №1.– С. 5–12.
2. Судаков К.В. // Развитие теории функциональных систем: Тр. Межвед. науч. Совета по эксперим. и приклад. физиологии / Под ред. К.В. Судакова.– М., 1999.– Т. 8.– С. 219–230.
3. Судаков К.В. // Журнал высшей нервн. деятельности им. И.П. Павлова.– 2003.– Т. 53, № 2.– С. 249–252.
4. Умрюхин Е.А. // Известия Академии наук. Теория и системы управления.– 2003.– № 3.– С. 114–124.
5. Юматов Е.А. // В кн.: Информационные медико-биологические технологии / Под ред. К.В. Судакова.– М.: ГО-ЭТАРМЕД, 2002.– С. 197–220.
6. Mischel H.N // Hum Dev.– 1984.– Vol. 217, № 3–4.– P. 124.

УДК 543.21

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ПОЗДНИХ ГЕСТОЗОВ И
ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

К.А. ХАДАРЦЕВА, В.М. МОРОЗОВ, Ю.В. КАРАСЁВА,
А.А. ХАДАРЦЕВ³

Ключевые слова: анализ, гестоз, предупреждение

Токсикоз периода гестации – сокращённый перевод с немецкого «Gestationstoxi-cose», gestos, гестоз. Поздний гестоз (ПГ) называют также (по основным симптомам) ОПГ-гестоз (О – отёки, П – протеинурия, Г – гипертония), относя его возникновение к 22–24 неделе беременности. Важным является представление о ПГ, как об осложнении беременности, связанном с нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока, снижением перфузии головного мозга, печени, почек, гиперкоагуляцией. Это приводит к преждевременной отслойке плаценты, коагулопатическим кровотечениям, гипоксии плода. Оптимизация маточно-плацентарно-плодового кровотока в норме обеспечивается ранней (с первого триместра беременности) активацией выработки простагландина Е, и простаглицина, торможением тромбоксана А₂. Определено место простаглицина Е, F, простаглицина, тромбоксана и др., образующихся из полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидных клеточных мембран, арахидоновой кислоты, а также – адреналина, норадреналина, прогестерона и эстрадиола, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), допамина [9]. Их разнонаправленное действие обусловлено участием в процессах управления деятельностью функциональных систем организма человека.

С позиций теории функциональных систем [1], ПГ развивается по механизму дизадаптации, из-за дефицита в организме матери гликодефинов и невозможности адекватного обеспечения организмом матери потребностей плода. Главным в процессе гестации является сохранение плода, находящегося под контролем синтоксических программ адаптации (СПА), под которыми понимается комплекс реакций, запускаемых возбуждением холинореактивных структур мозга, и проявляющийся активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуносупрессии. Возможно включение иных механизмов, обеспечивающих отторжение плода. Это кататоксические программы адаптации (КПА), которые являются антагонистическим СПА комплексом реакций, запускаемых возбуждением адренореактивных структур мозга, с депрессией антиоксидантных и антисвертывающих систем крови и явлениями иммуноактивации [7]. Гетерохронное доминирование СПА или КПА при беременности является отражением процесса адаптации организма матери к развивающемуся плоду. При ПГ нарушается баланс взаимодействия этих программ в пользу КПА. В течение нормальной беременности 1-й триместр характеризуется преобладанием СПА. При плацентарной недостаточности, гипопункции плаценты снижается продукция специфических белков беременности и гормонов белковой природы: α₂-микроглобулина фертильности (АМГФ), трофобластического β₁-гликопротеина (ТБГ), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), плацентарного α₁-микроглобулина (ПАМГ-1), плацентарного лактогена (ПЛ) и др. Это обуславливает недостаточную активацию СПА с ростом активности адренореактивных структур мозга и преобладанием КПА, с развитием симптоматики ПГ.

При выявлении первопричины нарушений мозговой гемодинамики с активацией КПА нельзя исключить гипотезу вертеброгенного компонента в генезе ПГ [8]. Увеличение размеров и массы беременной матки ведёт к изменению конфигурации позвоночника, нестабильности межпозвонковых соединений, дестабилизации шейных позвонков, сдавливанию межпозвоночных вен и артерий, к ухудшению вертебро-базиллярного кровотока. Это обуславливает гипоксию задних ядер гипоталамуса, задней доли гипофиза, стволовых структур (при недостаточности базиллярных анастомозов), выходу электролитов и воды в межклеточное пространство (гипокалиемии, отекам), активации КПА. Поступление в кровотоки симпатомиметиков ведёт к субтотальному неравномерному спазму периферических пре- и посткапилляров, повышению артериального (преимущественно – диастолического) давления. Снижение вертебро-базиллярного кровотока приводит также к ангиопатии сетчатки, повышению внутричерепного давления, психонейроиммунологическим нарушениям. При отсутствии трансформации мышечного слоя спиральных артерий (из-за неполной инвазии трофобласта) возникает

их спазм, ведущий к гипоперфузии и гипоксии трофобласта, снижению синтеза простаглицлинов, простаглицина Е, повышению синтеза простаглицина Е, тромбоксана, повреждению эндотелия с выделением эндотелина, – с последующей активацией перекисного окисления липидов, агрегации тромбоцитов, перехода фибриногена в фибрин с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови.

Цель работы – объяснение развития позднего гестоза с позиций системного анализа и синтеза, значимости различных механизмов адаптации, что важно для перспективной разработки способов предупреждения этого осложнения беременности.

Объект и методы исследования. Для решения поставленной задачи нами было обследовано 120 беременных женщин с поздним гестозом и 20 женщин с нормально протекающей беременностью в третьем триместре беременности. Все женщины детородного возраста (18-30 лет). О позднем гестозе судили по данным инструментального обследования (УЗИ, КТГ и др.), концентрации специфических белков беременности (АМГФ, ТБГ, ХГЧ и ПАМГ-1), а также по состоянию антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови. У всех женщин проводилось комплексное обследование состояния психофизиологического статуса, изменений антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови с определением концентрации адреналина, норадреналина и серотонина, а также иммунологического статуса. Биохимические показатели измерялись на анализаторе FP-901 фирмы «Labsystems» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия), а также стандартными наборами реактивов фирмы «Lahema» (Чехия). В плазме исследовали следующие биохимические показатели систем – свертывания и противосвертывания, окислительной и антиокислительной, гормонов и медиаторов. Концентрация альфа-2-микроглобулина и альфа-1-антитрипсина по методам, описанным в методических рекомендациях к соответствующим наборам реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия) на анализаторе фирмы «Labsystems» (Финляндия).

Результаты обрабатывали методами статистического анализа по критерию Стьюдента на компьютере IBM PC/XT с применением прикладных программ «Statgraphics 2.6» [2]. Функциональная активность маточно-плацентарного комплекса (МПК) оценивали по содержанию в крови специфических белков беременности (ТБГ и ХГЧ) и фертильных факторов (АМГФ и ПАМГ-1). Коэффициент активности фертильных факторов (КАФФ) определялся по формуле [7]:

$$\text{КАФФ} = (\text{АМГФ}\% + \text{ТБГ}\%): (\text{ПАМГ}\% + \text{КОР}\%),$$

где: АМГФ – концентрация α₂-микроглобулина фертильности, ТБГ – концентрация трофобластического β₁-гликопротеина, ПАМГ – концентрация плацентарного α₁-микроглобулина, КОР – концентрация кортизола.

Результаты. Исследование уровня биоактивных аминов показало, что у женщин с поздним гестозом в третьем триместре беременности, отмечается рост концентрации катехоламинов со снижением концентрации серотонина, что является симптомом гипопункции СПА. Реципрокно возрастает активность адренореактивных структур мозга с доминированием КПА, клинически проявляющейся симптоматикой повреждения организма матери (табл. 1).

Таблица 1

Содержание биологически активных аминов у женщин с поздним гестозом в третьем триместре беременности

Показатели	Основная группа	Контроль	Контроль норма 21 день м.ц.	Контроль патология 21 день м.ц.
Адреналин, нмоль/л	4,12±0,16	2,55±0,31	1,96±0,21	3,10±0,22
Норадреналин, нмоль/л	85,7±4,63	48,7±30,14	40,7±0,59	41,3±4,17
Серотонин, мкмоль/л	0,21±0,01	0,58±0,15	0,98±0,09	0,50±0,03
Число наблюдений	60	20	40	40

Примечание: Здесь и далее – ГП – гидроперекиси липидов; МДА – малоновой диальдегид; АОА – антиокислительная активность плазмы; ВРП – время рекальцификации плазмы; ФГ – фибриноген; РФ – растворимый фибрин; ПДФ – продукты деградации фибрина; α₂-МГ – альфа-2-микроглобулин; α₁-АТ – альфа-1-антитрипсин, м.ц. – месячный цикл.

У женщин с поздним гестозом отмечается резкое увеличение концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида. Снижалась общая антиокислительная активность плазмы,

³300600, Тула, пр-т Ленина, 92, ТулГУ, мединститут

катализ. Эти данные указывают на слабое включение СПА с резким доминированием КПА, в противоположность нормально протекающей беременности. На подобную закономерность указывают изменения в антисвертывающем потенциале крови, развитие коагулопатии потребления из-за активации фибринолиза. У больных с ПГ отмечается потребление факторов противосвертывающей системы крови (уровень гепарина и антитромбина III снижены), и факторов свертывающей системы крови (концентрация фибриногена снижена), развивается фибринолиз, активность которого возрастает. На резкую тромбопению указывает такой показатель, как растворимый фибрин. Резко возроста- ла концентрация антиплазминов, являющихся свидетелем пере- хода на стадию фибринолиза (табл. 2).

Таблица 2

Показатели агрегатного состояния крови и перекисного окисления липидов у женщин с поздним гестозом в 3-м триместре беременности

Показатели	Основная группа	Контроль 3 триместр	Контроль норма 21 день м.ц.	Контроль патология 21 день м.ц.
ГП, ОЕ/мл	3,3±0,07*	1,8±0,02	1,2±0,04	1,5±0,02
МДА, мкмоль/л	8,7±0,24	5,3±0,21	4,1±0,02	4,3±0,05
АОА, %	12,6±0,12	21±1,24	34,8±0,21	27,6±1,12
Активность катализ, мкат/л	5±0,51	8±0,26	10,6±0,22	9,4±0,4
ВРП, сек	59±2,45	75±4,62	91±1,26	73,5±3,34
ФГ, мкмоль/л	6,9±0,31	13,7±0,23	11±0,09	10,6±0,18
РФ, мкмоль/л	0,68±0,04	0,36±0,02	0,16±0,01	0,24±0,01
ПДФ, мкмоль/л	240±8,98	42±7,82	83±2,18	57±4,41
Гепарин, Е/мл	0,15±0,01	0,35±0,02	0,71±0,01	0,58±0,03
Антиромбин III, %	61±2,61	80±2,53	94,8±0,66	86,8±1,52
Протенин С, %	65±1,87	82±1,46	105±2,36	74±1,21
Активность плазмина, мм ²	72±5,21	6±1,04	16,8±0,8	11,4±0,6
α ₂ -МГ, мкмоль/л	2±0,34	6±0,31	3,8±0,03	4,2±0,13
α ₁ -АГ, мкмоль/л	22±2,83	59±2,61	38,4±0,66	42,8±0,8
Число наблюдений	60	20	40	40

Примечание: * – достоверность различия с контролем p<0,05

Исследуемые параметры иммунной системы зависят от доминирования КПА, что проявляется в увеличении концентрации лимфоцитов в основном за счет CD3⁺, CD20⁺, CD16⁺ и CD4⁺, в то время как концентрация Т-супрессоров CD8⁺ снижалась, что сопровождалось увеличением синтеза иммуноглобулинов G, A, и M. Резко активизировалась и неспецифическая иммунная резистентность с нарастанием титра комплемента. Одновременно увеличивался % фагоцитоза и количество активных фагоцитов, гемолитическая активность комплемента (табл. 3).

Таблица 3

Данные об изменении иммунологического статуса у женщин с плацентарной недостаточностью в третьем триместре беременности

Показатели	3 триместр норма	3 триместр плацентарная дисфункция	21 день измененного цикла	21 день нормального цикла
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,8±0,62	9,45±0,71	7,8±0,62*	5,0±0,72
Лимфоциты, %	24,0±1,27	28,0±2,11	24,2±1,41*	30,0±1,46
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,87±0,03	2,64±0,05	1,89±0,16*	1,50±0,12
CD3 ⁺ , %	62,0±0,84	61,7±1,28	64,8±1,77*	72,4±0,91
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,15±0,04	1,62±0,07	1,22±0,21	1,08±0,07
CD20 ⁺ , %	20,0±0,41	19,3±0,32	13,2±0,07*	9,6±0,28
CD20 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,37±0,01	0,50±0,02	0,24±0,02*	0,14±0,07
CD16 ⁺ , %	18,0±0,32	19,0±0,41	12,5±0,19*	15,0±0,12
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,34±0,02	0,49±0,17	0,42±0,04*	0,22±0,01
CD4 ⁺ , %	43,1±0,98	47,0±1,13	52,4±2,82*	30,4±1,06
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,50±0,04	0,76±0,03	0,53±0,06*	0,32±0,06
CD8 ⁺ , %	21,5±1,42	12,6±0,65	25,4±0,27*	38,0±1,75
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24±0,01	0,20±0,01	0,30±0,03*	0,41±0,03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,1±0,06	3,8±0,07	2,06±0,13*	0,80±0,09
IgG, мкмоль/л	77,5±1,12	86,9±1,54	77,0±1,09*	68,1±0,98
IgM, мкмоль/л	7,5±0,13	9,4±0,21	7,9±0,24*	7,1±0,32
IgA, мкмоль/л	1,64±0,02	0,94±0,03	0,85±0,04*	0,99±0,01
% фагоцитоза (30')	80,5±2,12	91,7±2,43	89,8±2,18*	71,0±1,76
Кол-во активных фагоцитов, 10 ⁹ /л	3,2±0,13	5,7±0,25	2,7±0,13*	2,0±0,17
НСТ-тест, спонтан- ный, %	7,0±0,12	12,0±0,27	9,7±0,32*	4,0±0,09
НСТ-тест, стимулиров., %	42,0±2,62	84,0±0,52	46,9±2,72*	15,0±1,12
Индекс стимуляции	6,0±0,13	7,0±0,16	4,8±0,38*	3,7±0,28
ЛБК-тест, Ед	1,3±0,01	1,6±0,02	1,0±0,02	0,98±0,01
Гемолитическая активность комплемента	70,0±2,86	94,0±3,17	70,2±2,69*	40,0±1,48
Число наблюдений	20	60	40	40

Примечание: * – достоверность различия с контролем p<0,05

Функциональную активность плаценты оценивали по синтезу специфических белков зоны беременности (ХГЧ и ТБГ) и фертильных факторов (АМГФ и ПАМГ-1). Установлено, что в процессе развития нормальной у женщин меняется соотношение фертильных факторов в разные триместры беременности: снижение синте- за специфических белков зоны беременности, которые запускают СПА (АМГФ, ТБГ, ХГЧ), и повышение белков, запускающие КПА. Так, концентрация АМГФ снижалась с 391,7±32,5 мкг/л до 50,7±4,92 мкг/л, ПАМГ рос с 16,9±1,82 мкг/л до 31,5±0,42 мкг/л, ТБГ снижался с 196,1±8,12 мкг/л до 35,0±0,48 мкг/л, и, концентра- ция ХГИ снижалась с 164,2±4,62 МЕ/мл до 35,6±1,74 МЕ/мл. Коэффициент КАФФА повышался с 2,13±0,06 в первом триместре до 3,12±0,10, постепенно снижаясь к моменту родов. В контроле на 21 день нормального менструального цикла он составлял 1,95±0,08.

В развитии плацентарной недостаточности большое значе- ние имеет снижение секреторной функции плаценты, в частности уменьшение выработки плацентарных белков беременности. Снижение их секреции отражается на активности СПА, которые в нормальных условиях необходимы для опереживания организма матери с плодом. При этом реципрокно возбуждаются КПА, которые с одной стороны, ускоряют процесс созревания плода, а с другой, нарушая обменные процессы в виде активации гидро- перекисного окисления, приводят к его повреждению, вплоть до внутриутробной гибели с одновременным развитием патологиче- ских процессов у матери (О, П, Г, то есть к развитию гестоза).

Плацентарные белки являются теми факторами в организме беременной женщины, которые запускают СПА по механизму об- ратной связи в организме матери. Возрастание их концентрации в процессе гестации компенсируется постепенно активизирующимися КПА, начиная с второго триместра. Организм матери начинает готовиться к родам, что ведет к запуску соответствующих программ адренореактивными структурами мозга, компонентами которых являются психофизиологические, оксидантные, свертывающие механизмы с активацией иммунного ответа. При нарушении процес- сов адаптации, то есть возникновения дизадаптации, происходит изменение психофизиологического статуса, который через адреноре- активные структуры мозга запускает КПА, способствующие удале- нию плодного яйца. При беременности у пациенток с плацентарной недостаточностью в 3-м триместре отмечаются характерные измене- ния психофизиологического статуса, которые связаны с параметрами антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови, и являются целостной адаптивной реакцией, направленной на поддержание энантиостаза и удаление плода [4].

В системе «плод – плацента – мать» реализуются адаптивные программы синтоксического и кататоксического типов, направлен- ных на создание относительного постоянства внутренней среды и физиологических функций матери в процессе вынашивания плода. Возникающие интегративные процессы необходимы для поддержа- ния функционального единства организма матери и плода.

Важную роль в формировании адаптивных реакций играют психофизиологические компоненты, которые через адреноре- активные структуры мозга запускают КПА. В основе сложных психофизиологических изменений, обеспечивающих этот процесс, лежат известные нейрогуморальные реакции, являющиеся физиоло- гической сущностью эмоционального стресса, и, прежде всего – это возбуждение нейромедиаторных систем головного мозга и гипотала- мо-гипофизарно-надпочечниковой системы [11,5,10].

Информация из задних и передних ядер гипоталамуса, по- падая в вентромедиальное ядро, интегрируется и выдается в виде результирующей. В течение нормальной беременности первый триместр характеризуется доминированием СПА [2,3,5,6].

Плацентарная недостаточность, как и гиподисфункция плаценты, сопровождается снижением выделения специфических белков бере- менности, таких как АМГФ, ТБГ, ХГЧ, ПАМГ-1 и др., что ведет к недостаточной активации СПА с ростом реактивности адренореактив- ных структур мозга. Конечным результатом является включение программ на удаление плода за счет доминирования КПА, которые при длительном течении повреждают организм матери, клиническим проявлением чего являются симптомы развития позднего гестоза [7].

Выводы. Содержание биологически активных аминов, со- стояние агрегатного состава крови, иммунологического статуса при ПГ – соответствует активации КПА с определенными прояв- лениями. Плацентарную недостаточность в 3-м триместре можно рассматривать как гиподисфункцию плаценты, по сравнению с плацентарной дисфункцией в 1-м и 2-м триместрах, сопровождающуюся дисфункцией специфических белков бере-

менности, ведущих к развитию симптомокомплекса угрожающего прерывания беременности. Течение беременности находится под контролем гипоталамуса, что определяется запуском СПА.

Литература

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. – М.: Наука, 1980. – 196 с.
2. Григорьев С.Г. и др. Пакет прикладных программ Statgraphics персонального компьютера. – СПб, 1992. – 132 с.
3. Гусак Ю.К. и др. // ВНМТ. – 1999. – Т.6, №2. – С.91–95.
4. Гусак Ю.К. и др. // ВНМТ. – 2000. – Т.7, №1. – С.97–101.
5. Зюлов В.Г. // Вестник РАМН. – 1997. – №12. – С. 49–52.
6. Карасева Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщин. – Автореф. докт. дис., Тула, 2003. – 42 с.
7. Лазарева Ю.В. Роль психофизиологических особенностей личности в процессе адаптации. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Тула, 1999. – 25 с.
8. Лазарева Ю.В. //Клин. лаб. диагностика. – 2000. – №10. – С.40–41.
9. Морозов В.Н. и др. Депрессия синтоксических программ адаптации, как одна из причин развития патологических процессов: Монография. – Тула: ТулГУ, 2005. – 215 с.
10. Садовский А.К. Вертеброгенная теория позднего гестоза // <http://medinf.ru/>
11. Сидорова И.С. Поздний гестоз. – М., 1996. – 222 с.
12. Судаков К.В. // ВНМТ. – 1998. – Т.5. – №1. – С. 12–19.
13. Филоретов А.А. // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т.24, №2. – С. 70–83.

УДК: 618.33-02

ЦЕРВИЦИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В.Г. ВОЛКОВ*, Т.В. ЗАХАРОВА*

Ключевые слова: эндоцервицит, органы малого таза

Несмотря на значительные успехи клинической микробиологии и фармакологии антибактериальных препаратов, воспалительные заболевания нижнего отдела половой трacts занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической патологии. Значительную долю воспалительные заболевания нижнего отдела половой трacts составляют воспалительные процессы шейки матки – эндо- и экзоцервициты.

Наличие эндоцервицита имеет большое значение, поскольку при этом повышается риск инфицирования амниона, хориона, околоплодных вод и плода, преждевременного прерывания беременности, осложнений в родах, послеродовом периоде, высокой заболеваемости новорожденного. Ряд авторов относит больных с хроническим эндоцервицитом специфической и неспецифической этиологии к группе риска в отношении развития рака шейки матки [1, 2]. Воспалительный процесс в цервикальном канале считают одним из этиологических факторов бесплодия [3, 4].

Фоном для развития воспалительного процесса микоплазменной этиологии является частота эктопии шейки матки (10–15%) у женщин и девушек-подростков. Факторами, способствующими развитию цервицита, являются отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез (хроническая патология органов мочевыделительной системы – 46,9%) [3–5].

По данным исследований, проведенных на базе научно-поликлинического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии, в структуре патологических изменений шейки матки при микоплазменной инфекции ведущее место занимают воспалительные процессы (экзо- и эндоцервициты) – 92,2%, из них эндоцервициты фоне эктопии – 73,2% на [5].

Высокая частота латентного бессимптомного течения воспалительного процесса при микоплазменной инфекции ведет к локальному снижению иммунитета, на фоне чего возможно более легкое присоединение любой специфической или неспецифической инфекции с быстрым развитием клинических проявлений, трудно поддающихся терапии, что является предрасполагающим фоном для развития рака шейки матки

Цель – изучение роли урогенитальных микоплазм в развитии цервицита у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено клинико-микробиологическое обследование 220 пациенток в возрасте 18–45 лет, обратившихся в кабинет «Патологии шейки матки» женской консультации №1 г. Тулы с проявлениями цервицита и 30 клинически здоровым женщинам.

Скрининг включал клиническое обследование, предусматривающие анализ анамнестических данных, гинекологический осмотр, pH-метрию влагалищной среды, цитологический мазок, расширенную кольпоскопию, бактериоскопическое, бактериологическое и молекулярно-биологическое (ПЦР) исследование вагинального отделяемого. Выявление и количественную оценку *U.urealyticum* и *M.hominis* осуществляли культуральным методом с помощью питательных сред, выпускаемых в НИИ ЭМ им. Пастера г. Санкт-Петербурга. Клинически значимые считали выявление *U.urealyticum* и *M.hominis* в количестве более 10⁴ КОЕ/мл. Для выявления *M. genitalium* использовали молекулярно-биологический метод – ПЦР. По результатам скрининга исключили следующие заболевания: инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз); ВИЧ-инфекцию; бактериальный вагиноз; кандидоз; уретрит; генитальный герпес. Клинический диагноз цервицита устанавливали в соответствии с современными рекомендациями [6]. Цервицит диагностировали при сочетании двух признаков: наличие слизисто-гнойного отделяемого из цервикального канала при осмотре в зеркалах; выявление в мазках цервикальной слизи, окрашенных по Граму, 10 лейкоцитов и более при просмотре не менее 5 полей зрения. Мазки брали во внеменструальный период, в первую фазу цикла. В основную группу включили больных цервицитом. В контроль вошли 30 клинически здоровых женщин, выявленные при профилактическом осмотре.

Данные, статистически обработанные с помощью пакета программ Statistica 6.0, представлены в виде средних значений и стандартного отклонения или абсолютных и относительных частот. Для сравнения количественных признаков использовали непарный критерий Стьюдента, для сравнения долей – критерий χ^2 . Уровень статистической значимости различий был принят равным $p < 0,05$. Характеристики пациенток основной и контрольной групп представлены в табл.1.

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	Основная группа, n=220	Контроль, n=30
Возраст	27,5 ± 4	28 ± 5
Состоящие в браке	127 (57,7%)	16 (53,3%)
ИППП в анамнезе	132 (60%)	13 (43%)

При осмотре в зеркалах и кольпоскопии учитывали слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, гиперемию шейки матки, отек и рыхлость слизистой, наличие эктопии.

Результаты. Все больные в основной группе предъявляли различные жалобы. Основными из них были следующие: белей, слизисто-гнойные выделения из половых путей (n=198); дизурические расстройства (дискомфорт при мочеиспускании, рези, боли или учащение мочеиспускания, ощущение переполненности мочевого пузыря) (n=52); боли внизу живота (n=108); зуд (n=89); жжение (n=75); диспарения (n=64). При осмотре в зеркалах у всех пациенток наблюдались гиперемия и/или рыхлость, а также отечность слизистой оболочки цервикального канала. Диагноз цервицита в соответствии с вышеуказанными критериями был подтвержден у всех 220 больных. В цитологических мазках у 204 (92,7%) больных основной группы были признаки воспаления: многочисленные лейкоциты с примесью гистиоцитов и лимфоцитов, клетки плоского эпителия с дистрофическими изменениями ядер (анизонуклеоз, пикноз и кариорексис) и цитоплазмы (слабая эозинофилия, вакуолизация, цитоллиз), клетки высокого цилиндрического эпителия с гипертрофированным ядром и вакуолями в цитоплазме. При расширенной кольпоскопии у 188 (85%) больных выявили эктопию шейки матки с зоной трансформации.

У 201 (91%) пациентки были выраженные признаки эктоцервицита: отек, рыхлость тканей шейки матки, с резко увеличенными, легко кровоточащими сосудами, при пробе Шиллера – немые йоднегативные участки. У 19 (8,6%) пациенток имелась слабо выраженная воспалительная реакция: мелкоточечные вкрапления по типу «манной крупы» после пробы Шиллера. В

* Тульский областной роддом, Тульский родильный дом №1

контроле, по данным осмотра в зеркалах, кольпоскопии и бактериоскопии мазка цервикальной слизи, воспалительные заболевания генитального тракта отсутствовали. Урогенитальные микоплазмы выявлены у 165 (75%) больных цервицитами, причем у 127 (77%) больных цервицит был на фоне эктопии шейки матки, что совпадает с данными других исследователей (73,2%) [5,7]. *U. urealyticum* чаще выявлялась у больных цервицитом (в 67% случаях), чем у клинически здоровых лиц в 17% случаях ($p < 0,001$). *M. hominis* с одинаковой частотой имела в основной и контрольной группах. Сочетание *U. urealyticum* и *M. hominis* у пациенток с цервицитом было чаще, чем у здоровых, но различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота обнаружения урогенитальных микоплазм

Возбудитель	Основная группа, n=220	Контроль, n=30
<i>U. urealyticum</i>	151 (67%)	5 (17%)
<i>M. hominis</i>	5 (2,8%)	1 (3,3%)
<i>U. urealyticum</i> и <i>M. hominis</i>	8 (3,6%)	0
<i>M. genitalium</i>	1 (0,5%)	0

M. genitalium в основной группе обнаружена лишь у 1 больных, в контрольной группе не обнаружена. Полученные данные о четкой ассоциации инфекции и *U. urealyticum* с проявлениями цервицита согласуются с результатами немногочисленных исследований других авторов [2, 7]. Вместе с тем низкая частота сочетанного выявления *U. urealyticum* и *M. hominis* у больных цервицитом позволяет предположить, что моноинфекция *U. urealyticum* имеет большее значение в развитии цервицита, чем ее сочетание с *M. hominis*. Частота выявления *M. hominis* практически не отличалась от таковой в контрольной группе. Полученные результаты в сопоставлении с данными [7] позволяют говорить об отсутствии взаимосвязи между *M. hominis* и цервицитом. Несмотря на наличие работ, продемонстрировавших значение *M. genitalium* в развитии цервицита и других воспалительных заболеваний органов малого таза [4], в данном исследовании этот возбудитель обнаружен у одной пациентки. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о четкой ассоциации *U. urealyticum* с цервицитом. Этиологическое значение *M. genitalium* требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Краснополский В.И. и др. // Патология влагалища и шейки матки. – М.: Медицина. – 1997. – 272 с.
2. Кисина В.И. и др. // Вест. дерматол. и венерол. – 2001. – №2. – С. 40–45.
3. Немченко О.И., Уварова Е.В. // Consilium medicum. – 2007. – № 1. – С. 45–50.
4. Прохоренко В.И., Шапран М.В. // Вест. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 2. – С. 59–61.
5. Прилепская В.Н. и др. // Гинекол. – 2007. – Т9, №1. – С. 31.
6. Соколовский Е.В. и др. // Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Медпресс-информ. – 2006. – 256 с.
7. Карамова А.Э. и др. // Рос. ж. кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 69–71.

УДК 618.39-021.3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

П.Г. МАРТЫНЕНКО, В.Г. ВОЛКОВ, Н.Н. ГРАНАТОВИЧ*

Ключевые слова: смертность недоношенных новорожденных

Младенческая смертность является показателем, характеризующим не только уровень развития государства в целом, но и уровень развития здравоохранения, в частности системы акушерской и педиатрической помощи. Медицинской наукой достигнуты значительные успехи, что привело к стойкому снижению младенческой смертности. Наибольших значений этот показатель достигает среди недоношенных новорожденных. Поэтому представляет интерес изучение структуры смертности недоношенных новорожденных на территории Тульской области. В то же время

для дальнейшего снижения младенческой смертности по причине преждевременных родов необходим эпидемиологический подход к анализу недонашивания беременности, что позволит разработать эффективные профилактические программы.

Цель исследования – изучение основных эпидемиологических характеристик преждевременных родов в Тульской области: распространенность, причины, факторы риска, исходы.

Материалы и методы. Материалами для анализа стали: отчетные формы №32 государственного статистического наблюдения за 2000-2008 гг.; данные регионального регистра смертности «MEDSS» за 2000-2008 г.; данные регионального регистра рождаемости населения «MEDRDN» за 2006-2008 гг., журнал поступления больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ИТ) ГУЗ «Тульский областной родильный дом» за 2003-2008 гг. Метод исследования: эпидемиологический на уровне популяции Тульской области.

Для математической обработки данных медицинского регистра рождаемости населения «MEDRDN» было использовано программное обеспечение «Analitic», специально разработанное для этих целей (разработчик В.А. Хромушин). Учитывая отсутствие официальных статистических данных по количеству преждевременных родов в различные сроки беременности, анализ проведен в зависимости от массы тела при рождении: 500-999 г, 1000-1499 г, 1500-1999 г и 2000-2499 г

Результаты. Всего за исследуемый период в Тульской области родилось 114016 новорожденных, в т.ч. с низкой массой тела при рождении – 6984 (6,12%).

Таблица 1

Количество родившихся живыми с низкой массой тела при рождении в динамике за исследуемый период

	2000-2004	2005-2008	Динамика, %	p
Родилось живыми в т.ч. с массой тела:	61,978	52,038		
500-2499 г.,	3,852 (6,21%)	3,132 (6,02%)	- 0,19	0,2
500-999 г.	220 (0,35%)	173 (0,33%)	- 0,02	0,5
1000-1499 г.	302 (0,49%)	274 (0,53%)	+ 0,04	0,4
500-1499 г.	522 (0,84%)	447 (0,86%)	+ 0,02	0,8
1500-1999 г.	814 (1,31%)	711 (1,37%)	+ 0,06	0,5
2000-2499 г.	2,516 (4,06%)	1,974 (3,79%)	- 0,27	0,03
1500-2499 г.	3,330 (5,37%)	2,685 (5,16%)	- 0,21	0,1

Наибольшее число новорожденных в структуре маловесных родилось с массой тела 2000-2499 г, а наименьшее количество – с массой тела 500-999 г (табл. 1). В динамике за исследуемый период не отмечено статистически достоверного изменения количества родившихся новорожденных с низкой массой тела при рождении за исключением группы, родившихся с массой 2000-2499 г, количество которых снизилось с 5,37% до 5,16%. Основными причинами, приведшими к преждевременным родам, стали спонтанное начало родовой деятельности (65,8%), преждевременный разрыв плодных оболочек (25,8%), а также медицинские вмешательства, направленные на досрочное прерывание беременности из-за развившихся осложнений (8,4%) (табл. 2).

Таблица 2

Основные причины преждевременных родов в зависимости от массы тела при рождении

Причина (код МКБ X)	Масса 500-1499 г (n=149)	Масса 1500-2499 г (n=1243)	Разница между группами, % / p	Всего 500-2499 г (n=1392)
Спонтанное начало родовой деятельности	81(54,4%)	835(67,2%)	12,8 / 0,2	916(65,8%)
Преждеврем. разрыв плодных оболочек (O42)	43(28,8%)	316(25,4%)	3,4 / 0,5	359(25,8%)
Среднетяжелая преэклампсия (O14.0)	6 (4,0%)	58(4,7%)	0,7 / 0,9	64(4,6%)
Тяжелая преэклампсия (O14.1)	12 (8,1%)	14(1,1%)	7 / <0.001	26(1,9%)
Кровотечение до родов (O44, O45, O46)	7 (4,7%)	20(1,6%)	3,1 / 0,03	27(1,9%)

Всего нами проанализировано более 60 факторов, с целью оценки их влияния на развитие преждевременных родов (табл. 3).

На основе полученных данных для спонтанных преждевременных родов была выстроена прямая и обратная алгебраическая модель, основанная на конструктивной логике, которая выявила ведущее значение таких факторов риска, как многоплодие, а также осложнений состояния плаценты и плодных оболочек [2].

* Тульский областной роддом, Тульский родильный дом №1

Стало очевидным, что прогнозирование преждевременных родов, основанное только на выявлении факторов риска, не приведет к снижению их числа на уровне популяции и является не перспективным. Это обусловлено тем, что факторы, значимо влияющие на число преждевременных родов, в популяции встречаются редко, а факторы, имеющие значительное распространение, слабо увеличивают риск преждевременных родов [2].

Таблица 3

Основные факторы риска преждевременных родов

Фактор риска	Отношение шансов	
	500-1499 г. (n=149)	1500-2499 г. (n=1243)
Масса тела при рождении	0,7	2,1
Возраст матери <17 лет	1,7	1,3-2,6
Возраст матери >30 лет	2,0	2,2
Отсутствие зарегистрированного брака	1,8-3,3	1,2-4,5
Низкий уровень образования	1,7	1,4-2,0
Мультипаритет (3 и более)	75,8	38,2
Многоплодие	3,4	4,2
Гипертензия из-за беременности	6,2	5,2*
Врожденные аномалии матки	1,3*	2,0
Недостаточность питания	0,8	1,6
Послеоперационный рубец матки	54,9	3,2
Истмико-цервикальная недостаточность	16,2	39,0
Недостаточный рост плода	2,1	2,4
Дисфункция плаценты	14,3	0,8
Предлежание плаценты без кровотечения	14,5	н.д.
Лейомиома матки	9,4	0,7
Эрозия и эктропион шейки матки		

* – не достигло статистической достоверности при 95% конфиденциальном интервале

В отличие от числа преждевременных родов, младенческая смертность недоношенных имеет тенденцию к снижению (табл. 4). Но динамика снижения смертности не одинакова в различных массовых группах новорожденных и периодах жизни. Менее всего снизилась смертность новорожденных с массой тела <1000 г., причем уменьшение показателя достигнуто из-за снижения ранней неонатальной смертности, а нео- и постнеонатальная смертность выросли. Рост последней отмечается у новорожденных, родившихся с массой тела 1000-1499 г.

шися в более ранние сроки беременности. Настораживает достаточно большое число смертей из-за травм и несчастных случаев.

Нами проанализирована рождаемость и младенческая смертность недоношенных новорожденных в Тульской области за последние девять лет. Анализ продемонстрировал, что количество преждевременных родов достоверно не изменилось за исследуемый период, за исключением группы новорожденных, родившихся с массой тела 2000-2499 г. Это свидетельствует о сложности проблемы и недостаточной эффективности предлагаемых профилактических стратегий. Надо сказать, что в некоторых развитых странах имеется тенденция к росту количества преждевременных родов. В США отмечается рост доли недоношивания беременности, что обусловлено множеством факторов, в первую очередь, развитием вспомогательных репродуктивных технологий и увеличению количества многоплодных беременностей [6]. Являясь мощнейшим фактором риска преждевременных родов, частота многоплодных беременностей в США составляет 15-20% при преждевременных родах [7]. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий в нашей стране также скажется на количестве случаев недоношивания беременности.

Младенческая смертность недоношенных младенцев в Тульской области имеет тенденцию к снижению. Общее изменение этого показателя характеризуется различиями в массовых группах и периодах. Снижение во всех массовых группах отмечено лишь в раннем неонатальном периоде, в то время как отмечается рост поздней неонатальной и постнеонатальной смертности в группах новорожденных, родившихся с массой тела <1500 г. Это обусловлено качественным улучшением помощи в условиях родильных домов и перинатальных центров, имеющих в своем составе отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных. На результат оказало положительное воздействие и применение новых технологий выхаживания: введение сурфактанта, высокочастотная и неинвазивная вентиляция легких и пр. Дооснащение родильных домов стало возможным благодаря национальному проекту «Здоровье» на территории региона.

Таблица 4

Количество умерших младенцев в различные периоды жизни в зависимости от массы тела при рождении в динамике за исследуемый период

Масса, г	Из них умерло/на 1000 родившихся 2000-2004 гг.				Из них умерло/на 1000 родившихся 2005-2008 гг.							
	0-6 сут.	7-27 сут.	28 сут. – 1 год	Всего до 1 года	0-6 сут.	Дин.**	7-27 сут.	Дин.	28 сут. – 1 год	Дин.	Всего до 1 года	Дин.
500-2499	415/107,7	108/28,0	84/21,8	607/157,6	200/63,8	-43,9	64/20,4	-7,6	59/18,8	-3,0	323/103,1	-54,5
500-999	182/827,3	6/27,3	5/22,7	193/877,3	133/768,8	-58,5	10/57,8	+30,5	8/46,2	+23,5	151/872,8	-4,5
1000-1499	70/231,8	37/122,5	14/46,3	121/400,7	24/87,6	-144,2	23/83,9	-38,6	19/69,3	+23,0	66/240,9	-159,8
500-1499	252/482,7	43/82,4	19/34,4	314/601,5	157/351,2	-131,5	33/73,8	-8,6	27/60,4	+26,0	217/485,4	-116,1
1500-1999	92/113,0	35/43,0	26/31,9	153/187,9	22/30,9	-82,1	19/26,7	-16,3	10/14,1	-17,8	51/71,7	-116,2
2000-2499	71/28,2	30/11,9	39/15,5	140/55,6	21/10,6	-17,6	12/6,1	-5,8	22/11,1	-4,4	55/27,9	-27,7
1500-2499	163/48,9	65/19,5	65/19,5	293/88,0	43/16,0	-32,9	31/11,5	-8,0	32/11,9	-7,6	106/39,5	-48,5

** - динамика за исследуемый период

Среди причин ранней неонатальной смертности преобладают респираторный дистресс-синдром (РДС), нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), а также ателектазы легких (табл. 6). Доля ВЖК уменьшается по мере увеличения массы тела при рождении, смертность от РДС встречается одинаково часто при всех преждевременных родах. По мере роста срока беременности увеличивается в структуре количество смертей по причине врожденных пороков развития плода (ВПР) и инфекций перинатального периода. Родовому травматизму больше подвержены менее доношенные плоды. В позднем неонатальном периоде основной причиной смертности новорожденных, родившихся с массой тела <1500 г являются ВЖК и инфекции перинатального периода, составляя вместе >50% смертей. Структура смертности младенцев, родившихся с массой тела 1500-2499 г, в позднем неонатальном периоде более размытая и представлена ателектазами легких, ВЖК, эндокардиальным фиброэластозом, ВПР, легочным кровотечением и пр. РДС встречается в структуре смертности в этом периоде реже.

Структура смертности недоношенных новорожденных в постнеонатальном периоде представлена ВПР и инфекциями, среди которых преобладают поздние, т.е. приобретенные. От врожденных инфекций чаще погибают новорожденные, родив-

Эффективность организационного решения, по которому все беременные с угрожающими и начавшимися преждевременными родами перегоспитализируются в стационары третьего уровня была доказана в [3]. Анализ показал, что надо повысить уровень оказания медпомощи недоношенным младенцам в более поздние периоды, характеризующиеся ростом смертности. Младенческая смертность в регионе остается на высоком уровне, превышая показатели в развитых странах (табл. 6) [5, 8]. Это требует совершенствования акушерской и неонатальной помощи.

Анализ причин младенческой смертности в различных массовых группах и периодах жизни выявил основные из них: нетравматические ВЖК, РДС, ателектазы легких. Смертность от этих причин имеет место во всех группах, причем если число смертей по причине ВЖК уменьшается по мере роста срока беременности, в котором произошли роды, то смертность от РДС и ателектазов встречается одинаково часто во всех группах. Число ВЖК в структуре причин младенческой смертности снижается в позднем неонатальном периоде и почти не встречается в постнеонатальном. Инфекции перинатального периода имеют значимую долю в структуре младенческой смертности во все периоды, причем смертность из-за перинатальных инфекций больше характерна для новорожденных с массой тела <1500 г.

Инфекционное поражение более характерно для ранних преждевременных родов, что надо учитывать при выяснении их причин.

повышенный интерес исследователей. Это связано, в первую очередь, с прогрессом в изучении основы возникновения этой патологии [5-7] во-вторых, с детализацией основных клинических проявлений [4,5,7], и, в третьих, – с высокой частотой выявления патологии среди женщин детородного возраста. С учетом частоты недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) она составляет от 30 до 80% [5-7] чрезвычайно актуальной становится проблема по изучению течения беременности и исхода родов у женщин с различными клиническими вариантами НДСТ. Особенности течения гестационного процесса при данной патологии вообще мало изучены, до настоящего времени не выделены критерии диспансерного наблюдения беременных, группы риска, нет публикаций, посвященных морфологическим характеристикам плаценты при НДСТ у рожениц. Заслуживает серьезного внимания взаимосвязь этой патологии с состоянием внутриутробного плода и новорожденного в неонатальном периоде. В доступной литературе отсутствуют сведения об организации лечебно-профилактической помощи этому контингенту беременных, остается открытым вопрос и о необходимости разработки специальных мероприятий по перинатальной профилактике.

Таблица 5

Основные причины младенческой смертности недоношенных новорожденных

Основная причина смерти	0-6 суток		7-27 суток		28 суток – 1 год	
	г (n=158)	г (n=206)	г (n=76)	г (n=96)	г (n=45)	г (n=96)
НВЖК	48 (30,4)	15 (7,3)	23 (30,3)	11 (11,4)	4 (8,9)	2 (2,1)
РДС	29 (18,3)	41 (19,9)	4 (5,3)	4 (4,2)	-	-
Ателектазы легких	26 (16,5)	28 (13,6)	2 (2,6)	20 (20,8)	-	-
Врожденные пороки развития	7 (4,4)	50 (24,3)	7 (9,2)	3 (3,1)	14 (31,1)	25 (26,0)
Инфекции перинат. периода	16 (10,1)	29 (14,1)	17 (22,4)	3 (3,1)	10 (22,2)	7 (7,3)
Родовая травма	10 (6,3)	7 (3,4)	4 (5,3)	-	1 (2,2)	1 (1,0)
Асфиксия при рождении	13 (8,2)	21 (10,2)	2 (2,6)	3 (3,1)	-	-
Аспирация мекония	1 (0,6)	-	-	-	-	-
Некротизир. энтероколит	1 (0,6)	-	6 (7,9)	2 (2,1)	1 (2,2)	2 (2,1)
Абстиненция	2 (1,3)	-	-	1 (1,0)	-	-
Эндокард. фибрилляций	1 (0,6)	-	-	7 (7,3)	-	2 (2,1)
Бронхо-легочная дисплазия	-	1 (0,5)	4 (5,3)	-	1 (2,2)	2 (2,1)
Церебральная лейкомаляция	-	2 (1,0)	3 (3,9)	-	1 (2,2)	1 (1,0)
Легочное кровоотечение	-	2 (1,0)	1 (1,3)	6 (6,2)	-	-
Кишечная непроходимость	-	-	1 (1,3)	2 (2,1)	-	1 (1,0)
Инфекции поздние	-	-	2 (2,6)	-	8 (17,8)	26 (27,1)
Травмы, несчастные случаи	-	-	-	1 (1,0)	3 (6,7)	14 (14,6)
Гидроцефалия	-	-	-	2 (2,1)	1 (2,2)	-
Внезапная смерть	-	-	-	-	1 (2,2)	8 (8,3)
Гемолитическая болезнь	-	2 (1,0)	-	-	-	-
Задержка роста плода	-	5 (2,4)	-	-	-	-
Геморрагическая болезнь	-	1 (0,5)	-	-	-	-
Кровоизлияние в надпочечник	-	1 (0,5)	-	-	-	-
Плодово-плацентарная трансфузия	-	1 (0,5)	-	-	-	-
Кишечный фиброз	-	-	-	-	-	1 (1,0)
Спазматический церебральный паралич	-	-	-	-	-	1 (1,0)
Сердечно-легочная недостаточность	-	-	-	-	-	1 (1,0)
Заболевания крови	-	-	-	-	-	2 (2,0)

Таблица 6

Структурные составляющие младенческой смертности новорожденных с низкой массой тела при рождении. Тульская область 2008 г., США 2005 г.

Масса тела при рождении	500-999 г.		1000-1499 г.		1500-1999 г.		2000-2499 г.	
	ТО, 2008	США, 2005	ТО, 2008	США, 2005	ТО, 2008	США, 2005	ТО, 2008	США, 2005
Смертность	442,0	247,9	133,9	40,9	36,6	17,03	8,4	5,52
Неонатальная	33,1	56,2	57,3	17,0	23,6	9,8	13,6	5,37
Младенческая	745,1	304,2	191,2	57,9	60,2	26,9	22,04	10,89

Примечание: ТО – Тульская область

Перспективами снижения младенческой смертности по причине недоношенности считаем усовершенствование системы прогнозирования и профилактики преждевременных родов и фатальных осложнений, таких как РДС и ВЖК, а также увеличением доступности квалифицированной педиатрической помощи.

Литература

1. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 448 с.
2. Мартыненко П.Г. и др. // ВММТ. – 2009. – Т. XVI, № 1. – С. 210–213.
3. Мартыненко П.Г. Причины и факторы риска перинатальной смертности в Тул. обл. и мероприятия по ее профилактике: Автореф. дис. ... к. мед. н. – 2004. – 23 с.
4. Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. National vital statistics reports. Vol 57, № 2. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2008.
5. Callaghan W.M. et al. // Pediatrics. 2006. Vol. 118, № 4. P. 1566.
6. Tucker J., William M. // BMJ 2004; 329: 675–678.
7. Goldenberg R.L. et al. // Lancet. 2008 Jan 5; 371 (9606): 75–84.
8. Monaghan et al. // Obstet Gynecol 2000; 95: 752–5.

УДК 616-007.18

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Т.С. ФАДЕЕВА*

Ключевые слова: экстрагенитальная патология, роды

Важным остается изучение влияния экстрагенитальной патологии у женщин на течение беременности и родов, на развитие плода и новорожденного, его адаптационные возможности, заболеваемость и смертность. В настоящее время отмечается

Цель исследования – выявление особенностей течения беременности и родов у женщин с НДСТ и возможностей профилактики осложнений пренатального и перинатального периодов.

Материал и методы. Было проведено проспективное наблюдение за течением исходов беременности и родов у 160 женщин в возрасте от 20 до 30 лет. Сформировано II группы: I группа (основная) с маркерами НДСТ (n=98), II группа (контрольная) без маркеров НДСТ (n=62). Для выявления маркеров НДСТ использовали подометрический метод Фридлянда, тест на гипермобильность в трех из пяти представленных пар суставов, метод Бейтона, индекс Варги, тест на повышенную растяжимость кожи, УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ. Также проводился анализ течения беременности, особенностей родов, раннего и позднего послеродового периодов, анализ анамнестических данных, исследование соматического профиля. Достоверность различий в частоте анализируемых осложнений в указанных группах пациенток оценивалась по критерию χ^2 , при анализе количественных признаков использовался критерий Стьюдента, порядковых – критерий Манна – Уитни.

Таблица 1

Распространенность некоторых висцеральных фенотипических маркеров у женщин с дисплазией соединительной ткани

Признак	Распространенность, %
Астеник	90,5
Повышенная растяжимость кожи	70,8
Очаги депигментации	60,7
Стрии	58,9
Гипермобильность суставов	50,7
Холестит	40,8
- нефроптоз	20,7
- гипоплазия	15,6
Сколиоз	17,8
Кифоз	10,7
Миопия	60,8
Пролапс сердечных клапанов	
- митрального	5,8
- трикуспидального	4,2
Варикозное расширение вен	30,7

Результаты. Возраст женщин основной группы составил 20±30 лет, контрольной – 23±27. При обследовании основной группы отмечены признаки признаков НДСТ. К внешним проявлениям «слабости» соединительной ткани относились астеническое телосложение, особенности строения скелета и связочного аппарата (аномалии прикуса, искривленные мизинцы, сколиоз, плоскостопие, миопия). За висцеральные фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани принимались аномалии развития сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, диагностированные УЗИ, и варикозное расширение вен нижних конечностей. Распределение ряда висцеральных фенотипических маркеров НДСТ в основной группе представлены в табл. 1.

У женщин с НДСТ чаще отмечалось осложненное течение беременности и родов (88,3% против 50,2%, p<0,001) достоверно чаще осложнялось развитием поздних гестозов (включая отеки,

* ТулГУ, медицинский институт, Тула, пр. Ленина, 92. 300600

нефропатию, преэклампсию и эклампсию), анемию беременных. Распространенность патологических состояний пре- и перинатального периода у лиц обследуемых групп отражена в табл. 2.

Таблица 2

Распространенность осложнений беременности и родов (%)

Осложнения	I группа (n=98), %	II группа (n=62), %
Поздний гестоз (все формы), в т.ч. преэклампсия и эклампсия	70,7*	12,7*
Анемия беременных	78,9*	40,8*
Предлежание плаценты	43,7*	15,9*
Преждевременный и ранний разрыв плодных оболочек	20,4**	10,3**
Слабость родовой деятельности (первичная, вторичная)	75,2**	10,8**
Стремительные и быстрые роды	16,8**	5,5**

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Эти осложнения явились причиной более высокой потребности в оперативных пособиях. Родоразрешение путем кесарева сечения было предпринято в 15% случаев в основной группе и в 5% – в контроле, амниотомия – соответственно в 8% и 2,3%, эпизио- и перинеотомия – в 10% и 5,5%. Все роды завершились рождением живых детей. Случаи приведены в табл. 3.

Таблица 3

Распространенность патологии плода и новорожденного (%)

Патологическое состояние	I группа (n=98), %	II группа (n=62), %
Задержка развития плода	20*	8*
Хроническая гипоксия плода	57*	27*
Недоношенность	10*	7*

* - $p < 0,05$

У женщин с НДСТ чаще развивались осложнения беременности и родов и имела патология плода и новорожденного. Одним из объяснений акушерских осложнений может быть эндокринный дисбаланс. Показана распространенность нейроэндокринных расстройств в виде нарушений менструального цикла и предменструального синдрома, высокая частота гипозестрогенного гормонального фенотипа и овариальных дисфункций у лиц с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани [5–7]. Несмотря на наличие микроаномалий сердца или почек, ни у кого не было недостаточности кровообращения, почечной недостаточности или признаков активного воспаления мочевыводящих путей. Эти осложнения не могут быть связаны с соматической патологией и являются висцеральными проявлениями НДСТ. Женщин с признаками дисплазии включают в группу риска по акушерской патологии и перинатальной патологии плода. Это исследование показало, что при ДСТ у матери показано проведение лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Прелепская М.А., Макарова Л.И. // Клин.мед. 2002. Т.80, № 4. С.48–51.
2. Куликов А.М., Медведев В.П. // Рос. семейный врач.2000; Т.4, №1. С. 37–51.
3. Стенура О.Б. и др. // Рос. мед. вестн. 2007.Т 8, №2. С. 64.
4. Голикова Т.М. и др. // Педиатрия. 2004. Т8, №11. С. 134.
5. Гордон И.Б. и др. // Кардиология. 2006.Т3, № 1. С. 63–67.
6. Jana N. et al. //Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 2006.Vol.19, № 1. P. 61–65.
7. Chia Y.T. et al. //Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 2004; Vol4, № 120. P 383–388.

УДК 612.63.01; 664.161.24

ОЗОНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

А. М. ТОРЧИНОВ, С. Г. ЦАХИЛОВА, С. А. ПАРАСКЕВОВА*

Ключевые слова: озон, невынашивание беременности

Проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее актуальных в акушерстве и гинекологии. Частота этой патологии составляет 10–25% [1, 3, 4]. Недоношенные новорожденные в структуре перинатальной смертности составляют 40–

80%, при этом на их долю приходится 50% случаев мертворождений, 60–70% ранней неонатальной и 65–75% детской смертности [2, 4]. Все это говорит о необходимости поиска новых подходов к решению проблемы. Медицинский озон нашел применение в хирургии, терапии, реаниматологии, дерматологии и других областях, однако до сих пор имелись лишь единичные сообщения об его использовании для лечения акушерской патологии.

Материал и методы. Нами проведено обследование и лечение 74 женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре возрасте от 17 до 38 лет. Из них 47 пациенток составили основную группу, которым в комплексе лечебных мероприятий применяли медицинский озон и 27 больные составили контрольную группу, их лечили традиционными методами. Тщательный анализ клинической характеристики больных продемонстрировал наличие у большинства из них сочетание нескольких факторов невынашивания беременности (инфекционно-воспалительные, гормональные, иммунологические и др.), что затрудняет выделение групп пациенток в соответствии с этиологией заболевания.

В качестве аппаратного обеспечения озонотерапии была использована медицинская озонотерапевтическая установка «Медозон». Проводилось парентеральное капельное введение 0,9% озонированного раствора хлорида натрия с концентрацией озона 2–3 мкг/мл со скоростью 30 капель первые 5 мин и далее 40–50 капель в мин. Первые 5 суток озонотерапия проводилась через день, затем 2 раза в неделю (всего на курс лечения 6–8 процедур). Для оценки эффективности лечения беременных с угрозой прерывания беременности учитывали следующие клинические критерии: жалобы, интенсивность болевого синдрома, данные гинекологического исследования, патологические выделения из половых путей. Оценивали изменения гематологических, иммунологических, биохимических, микробиологических и данные инструментальных методов исследования.

Результаты. Влияние озонотерапии на клинику угрожающего выкидыша убедительно продемонстрировало улучшение состояния больных. Об этом говорит купирование болевого синдрома внизу живота и пояснице в течение первых двух суток у 43 (91,4%) пациенток основной и у 19 (70,3%) – контрольной подгруппы. Это позволило в основной группе сократить прием беременными спазмолитиков, снижению общей нервной возбудимости, улучшению сна, повышению аппетита. При изучении оценки эффективности лечения раннего токсикоза в I половине беременности выявлено, что при озонотерапии уменьшились или полностью исчезли тошнота и рвота у 38 (80,9%) пациенток основной группы, а в контроле – только у 20 (74,0%) женщин. Критерием, определяющим безопасность и эффективность тех или иных дозировок озона, служило снижение уровней молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и усиление общей антиокислительной активности сыворотки крови. Основанием для этого является объективность и информативность данных показателей, значение их для прогноза различной акушерской патологии, в т.ч. и невынашивания беременности [4]. Исследование уровня диеновых конъюгатов (ДК) в крови обследованных показало, что исходный уровень в основной группе составлял $0,56 \pm 0,09$ ед. опт. плот./мг, в контрольной – $0,52 \pm 0,08$ ед. опт. плот./мг, что достоверно превышает нормальные значения в 2,4 и 2,6 раза соответственно. При изучении оснований Шиффа (ОШ) исходный уровень концентрации в основной группе составил $5,2 \pm 0,6$ усл. ед./г, в контрольной – $5,5 \pm 0,9$ усл. ед./г, что достоверно повышает норму ($2,5 \pm 1,0$ усл. ед./г). В основной группе на фоне озонотерапии минимальные уровни от первоначальных концентраций ДК ($2,28 \pm 0,05$ ед. опт. плот./мг) и ОШ ($3,3 \pm 0,4$ усл. ед./г) достигаются после пятой процедуры, в то время как в контрольной группе эти показатели соответствовали $0,44 \pm 0,07$ ед. опт. плот./мг и $4,8 \pm 0,3$ усл. ед./г.

По собственным наблюдениям, наиболее распространенной причиной неэффективности озонотерапии в I триместре беременности оказалась гиперандрогения. Из 6 (12,8%) наблюдений неудач терапии озоном 3 (6,3%) пациентки страдали синдромом поликистозных яичников, причем у 1 (2,1%) из них (с привычным невынашиванием) заболевание было выявлено впервые и ранее не корректировалось, у 2 (4,2%) – беременность наступила после лапароскопической электрокаутеризации и индукции овуляции. Во всех 3 наблюдениях отмечались нестабильные уровни 17-КС в анализах суточной мочи, что затрудняло подбор адекватных доз глюкокортикоидов. Среди причин досрочного прерывания беременности в контрольной группе в I триместре фигурировали

* Московский государственный медико-стоматологический университет

наряду с гиперандрогенией инфекционные заболевания. При сравнении течения беременности у больных контрольной группы обнаружено, что наиболее частым осложнением была повторная угроза выкидыша. Однако у женщин, получавших озонотерапию, она отмечалась в 1,9 раза реже, чем у пациенток, лечившихся без применения озона (19,1 и 29,6% соответственно).

У 1 (2,1%) женщины, леченной озоном в I триместре, беременность прервалась из-за неустраненной истмико-цервикальной недостаточности, когда отсутствовали условия для хирургической коррекции патологии. При анализе течения родового акта оказалось, что у больных основной группы, которые получали медицинский озон в комплексе лечебных мероприятий, слабость родовой деятельности была в 2,3 раза реже, чем у лиц контрольной группы. В остальном течение родов и раннего послеродового периода у женщин основной и контрольной не имело отличий. Обратил на себя внимание факт, что состояние новорожденных было более благоприятным у женщин, получивших в I триместре беременности озонотерапию, чем у лечившихся без озона. В основной группе на 7-10 баллов по шкале Апгар оценено 37 (78,8%) новорожденных, в контроле – 16 (59,2%) детей.

У 43 (91,4%) женщин, получавших озонотерапию в комплексе лечения в I триместре беременности, и у 24 (88,9%) – в контрольной группе роды закончились через естественные родовые пути, у 4 (8,6%) и 3 (11,1%) больных соответственно путем кесарева сечения. При использовании медицинского озона мы не выявили каких-либо его побочных действий или осложнений.

Приведенные данные показывают, что озонотерапия, используемая в лечении невынашивания беременности, оказывает не только непосредственное положительное влияние на клиническую картину угрожающего выкидыша. Достигается пролонгирование беременности до физиологических сроков родоразрешения, уменьшается риск таких осложнений гестационного процесса, как повторная угроза выкидыша, поздний гестоз, снижается вероятность развития аномалий родовой деятельности.

Способность озона положительно воздействовать на уровень перекисного окисления липидов при угрожающем выкидыше, снижая концентрацию ДК и стимулируя рост антиоксидантной активности плазмы крови, является объективной предпосылкой известных мембраностабилизирующих эффектов озонотерапии. Значение последних для восстановления нормального функционирования фетоплацентарной системы трудно переоценить.

Таким образом, озонотерапия, благодаря своим лечебным эффектам, способна, повышая результативность лечения, избежать применения целого ряда препаратов, традиционно используемых при угрожающем выкидыше. Уменьшение лекарственной нагрузки на организм женщины и плода является дополнительным мотивом для широкого внедрения медицинского озона в практику невынашивания беременности.

Литература

1. Агаджанова А. А. // РМЖ. Т 11, №1. 2003. С. 3–6.
2. Малышкина А. И. и др. // Междун. инф. ж. по акуш. и гин. 1998. №1. С.53.
3. Сотникова Н. Ю. и др. // Мед. иммун. 2000. Т.2, №2. С. 196.
4. Сидельникова В. М. Привычные потери беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.

УДК 618.14-002-02; 618.7

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ (ОБЗОР)

В.Г. ВОЛКОВ, О.О. РОСТОВЦЕВА, О.С. ДАВЫДОВ*

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, бесплодие

Актуальность проблемы эндометриоза связана с возрастающей частотой этого заболевания (на 10% в последние годы) и увеличением бесплодия при нем, а также формированием стойкого болевого синдрома [1,5,6,12,20,21]. Заболевание поражает от 12 до 50% женщин репродуктивного возраста [1,6,18,21].

Одно из основных и социально значимых клинических проявлений эндометриоза – болевой синдром [1,5,21,30]. Его составляющими являются дисменорея, тазовые боли, не имеющие связи с менструациями, диспареуния, а также редкие болевые симптомы – дисхезия и дизурические расстройства, цисталгии, поясничные боли. Имеются отдельные сообщения о положительной корреляции между распространенностью эндометриоза и интенсивностью болевых ощущений, между локализацией и иррадиацией болей и расположением гетеротопий. Абсолютно прямой зависимости между этими показателями нет: пациентки, имеющие единичные гетеротопии, могут страдать от значительных по интенсивности болей, а больные с распространенным и инфильтративным эндометриозом – не предъявлять никаких жалоб [5,21,30,33]. Причины развития болевого синдрома при эндометриозе до конца не ясны [14,15,17]. Восприятие боли обеспечивается сложноорганизованной ноцицептивной системой, включающей в себя группу периферических рецепторов и центральных нейронов, реагирующих на повреждающее воздействие. Экзогенное или эндогенное повреждение вызывает выброс вазоактивных веществ, ведущих к воспалению [2,7,11,14,15,28]. Множество медиаторов воспаления, как плазменных, так и клеточных, присутствующих в эндометриозных имплантатах, оказывают воздействие на сенсорные нервные окончания [1,2,11,15,26,29,34]. Существуют доказательства, что эндометриоз меняет характеристику ноцицепторов: в 2007 году группой австралийских ученых получены данные о наличии множества малых немиелинизированных волокон в функциональном слое эндометрия у пациенток с перитонеальным эндометриозом [22, 31].

При эндометриозе имеет место «неонейрогенез», патологический «спраутинг» нервных волокон, поддерживаемый экспрессией факторов роста нервной ткани [17,18]. Изучены виды нервных волокон в очагах эндометриоза. Доказано присутствие сенсорных А дельта, С, холинергических и адренергических нервных волокон в эндометриозных гетеротопиях, полученных при интраоперационной биопсии брюшины малого таза. Плотность распределения нервных волокон значительно выше в биоптатах брюшины, пораженной эндометриозом, чем в контрольных образцах, а также имеется прямая зависимость между гипералгзией и экспрессией фактора роста нервной ткани, который выступает в роли аллогена и стимулирует выработку нейромедиаторов (субстанции П, кальцитонин-ген-связанного пептида) [14,15]. Патологический процесс, в частности инвазивный рост эктопического эндометрия, глубоко инфильтрирующий в ткани, ведет к ишемизации нервов и их демиелинизации. Дегенеративные изменения нервной ткани описаны еще в 1984 г. российскими учеными Ждановой В.И., Ладыгиной З.И. Они изучили состояние нервных элементов матки при аденомиозе и выяснили, что патологические изменения носили реактивный, пролиферирующий и дегенеративный характер. В ряде пучков нервных волокон были выявлены периаксональные изменения в виде распада миелина.

Вслед за дегенеративными изменениями начинается регенерация нервных волокон, которая сопровождается формированием невroma. Структура нервного волокна становится неоднородной, и в нем появляются локусы эктопических нейрональных пейсмекеров [8,11]. Коллатеральный спраутинг – возникновение атипично направленных отростков нейрона – представляет условия для генерации патологической электрической активности регенерирующими аксональными ветвлениями [9,10,18,24].

Изменение порога возбудимости ноцицепторов, активация «спящих» ноцицепторов, эктопические разряды из участков аксональной атрофии и сегментарной демиелинизации, формирование агрегатов гиперактивных нейронов в различных отделах ЦНС наряду с дефицитом тормозных реакций, является механизмом формирования нейропатического болевого синдрома [3,11,19,25,26,28]. Так как боль при эндометриозе носит длительный, тягостный характер, она утрачивает физиологическую защитную функцию и ведет к патогенному воздействию и адаптации систем организма. Боль, которая вызывает нарушение психоэмоционального состояния, поведения, аффективные расстройства, симптомы дисфункции вегетативной нервной системы, называют патологической [3,8,10,11,16,18,28]. На современном уровне развития медицины, психологии и патофизиологии объективизация боли невозможна. По-прежнему, наиболее информативным является словесное заявление больного. Попытки объективизации боли привели к разработке балльных и аналоговых шкал оценки болевых ощущений [5,23,24].

* Каф. акушерства и гинекологии, мединститут, Тульский госуниверситет

Терапия хронической боли является одной из наиболее актуальных задач, комплексной междисциплинарной проблемой.

Результаты исследований, основанных на современных взглядах на гисто- и патогенез эндометриоза, послужили основой для разработки и внедрения в практику концепции двухэтапного лечения эндометриоза, включающее комбинацию хирургического и медикаментозного методов [1,4,5,13].

Для хирургического лечения стойкого болевого синдрома при эндометриозе, наряду с деструкцией имплантов, используется абляция крестцово-маточных связок (LUNA) и пресакральная нейрэктомия. Но так как восприятие боли обеспечивается сложноорганизованной системой, ее иерархическая, многоуровневая организация соответствует представлениям о динамической локализации мозговых функций и отвергает понятие о «болеом центре», как морфологической структуре. Данное утверждение подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями, что нейрохирургическое разрушение какой-либо ноцицептивной структуры приносит только временное облегчение [3,7,9,10,11].

Анальгетический эффект препаратов, назначаемых для достижения состояния псевдоменопаузы, при эндометриозе со стойкими болевыми ощущениями обусловлен влиянием на метаболизм простагландинов [4,5,13]. Так как результат прогрессирования эндометриоза – сенсибилизация ноцицепторов простагоидами, то применяются нестероидные противовоспалительные средства и ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ). Спектр сенсибилизирующих агентов шире, поэтому блокада синтеза ЦОГ обуславливает недостаточную их эффективность, и, помимо этого, они обладают широким спектром побочных действий, связанных с влиянием на сердечно-сосудистую деятельность и слизистую ЖКТ.

Ингибиторы ЦОГ неэффективны у пациенток с болевым синдромом, вызванным эктопической возбудимостью, связанной с патологической активностью кальциевых каналов в результате повреждения нервного волокна – нейропатической болью [11,19,25,26,28]. В этой связи представляется возможным использовать антиконвульсанты и/или анксиолитики [7,24,25,27], обладающие еще анксиолитическим и модулирующим нарушенный сон действием. Ведутся научные эксперименты по изучению анальгетического влияния блокаторов фактора роста нервной ткани, фактора некроза опухоли, антагонистами натриевых каналов и т.д. Полный противоболевой эффект комбинированной терапии эндометриоза наблюдается в 10-73%, частота рецидивов при наблюдении до 7 лет достигает 80% [5,6,12,20,21]. Поэтому проблема лечения наружного эндометриоза, ассоциированного с синдромом хронической тазовой боли, далека от разрешения.

Сходный клинический эффект разнообразных подходов к лечению говорит о сложности и мультифакториальности патогенеза хронической тазовой боли при эндометриозе. В каждом конкретном случае преобладает один из механизмов ее развития, что требует максимально индивидуального подхода к лечению.

Литература

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 320 с.
2. Адамьян Л.В. и др. // Ж. акушерства и женских болезней. 2002. № 3. С. 19–24.
3. Болевой синдром / Под ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатов. Л.: Медицина, 1990. 336 с.
4. Адамьян Л.В. и др. Проблемы репродукции. 2006. № 5. С. 11–16.
5. Андреева Е.Н. Распространенные формы генитального эндометриоза: медико-генетические аспекты, диагностика, лечение и мониторинг больных: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1997. 48 с.
6. Волков Н.И. // Гинекология. 2005. № 5. С. 75–77.
7. Глазкова О.Л. Клиническая эффективность гормональной терапии качество жизни больных с наружным генитальным эндометриозом с синдромом хронической тазовой боли: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1996. 24 с.
8. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, 2003. 60 с.
9. Калужный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Медицина, 1984. 210 с.
10. Крыжановский Г.Н. // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99. С. 4–7.
11. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // В Кн: «Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции)», под ред. Б.Б. Мороза. М.: Медицина. 2001. С. 35.
12. Стрижаков А.Н., Дивыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.

13. Al-Jefout M. et al. // Am obst. Gynecol. 2007. Vol. 197. № 6. P. 5781–5784.
14. Anaf V. et al. // Hum Reprod. 2002. Vol. 17. № 7. P. 1895–900.
15. Anaf V. et al. // Fertil Steril. 2006. Vol. 86. № 5. P. 1336–1433.
16. Bajaj P. et al. // J Pain. 2003. Vol. 4. № 7. P. 372–380.
17. Berkley K.J. et al. // Proc Natl Acad Sci USA. 2004. Vol. 101. № 30. P. 11094–11098.
18. Berkley K.J. et al. // Science. 2005. № 308. P. 1587–1589.
19. Cummins T.R., Rush A.M. // Expert Rev Neurother. 2007. Vol. 7. № 11. P. 1597–1612.
20. Farquhar C. // BMJ. 2007. Vol. 334. № 7587. P. 249–253.
21. Fauconnier A., Chapron C. // Hum Reprod Update. 2005. Vol. 11. № 6. P. 595–606.
22. Fraser I. // Am J Obstet Gynecol. 2007. Vol. 197. № 6. P. 578.
23. Horowitz S.H. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. // Anesthesiol Clin. 2007. Vol. 25. № 4. P. 699–708.
24. Lund L., Lundberg T. // Acupunct Med. 2008. Vol. 24. № 3. P. 109–117.
25. Million M. et al. // Gut. 2007. Vol. 56. № 10. P. 1482–1484.
26. Moalem G., Tracey D.J. // Brain Res Rev. 2006. Vol. 51. № 2. P. 240–64.
27. Sator-Katzenschlager S.M. et al. // Wien Klin Wochenschr. 2005. Vol. 117. № 21–22. P. 761–768.
28. Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. // Nat Neurosci. 2007. Vol. 10. № 11. P. 1361.
29. Sommer C., Kress M. // Neurosci Lett. 2004. Vol. 361. № 1–3. P. 184–7.
30. Szendei G. et al. // Gynecological Endocrinology. 2005. № 21. P. 93–100.
31. Tokushige N. et al. // Hum Reprod. 2006. № 213. P. 782–787.
32. Tokushige N. et al. // Hum Reprod. 2006. Vol. 21. № 11. P. 3001–3007.
33. Vercellini P. et al. // Hum Reprod. 2007. Vol. 22. № 1. P. 266.
34. Wu M. et al. // Expert Rev Mol Med. 2007. Vol. 9. № 2. P. 1–20.

УДК 616.31; 617.52-089

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОГО ПОДХОДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА У ДЕТЕЙ ПЕРЕД ТРАНСФАЦИАЛЬНЫМИ ДОСТУПАМИ

А.В.ЛОПАТИН, Ю.В.ОРЛОВА, С.А.ЯСОНОВ*

Показаны преимущества краниофациального доступа при хирургическом лечении объемных образований лицевого скелета у детей, описана техника выполнения операций, клинически и анатомически обоснована целесообразность данного подхода.

Ключевые слова: трансфасциальный доступ, лицевой скелет

К 60-м годам прошлого столетия в онкологии царил классическая догма: маленькая опухоль – большая операция, большая опухоль – никакая операция. Чтобы ее опровергнуть, надо было пересмотреть целый ряд частных доктрин. Менялась идеология онкохирургии. Теперь она выглядела как «маленькая опухоль – адекватная операция». Академик В.И. Чиссов выдвинул концепцию – «вмешательство должно быть радикальным по своему биологическому смыслу, но не уродующим в анатомо-функциональном отношении» [4]. Это относится к злокачественным процессам. Что же остается на долю доброкачественных опухолей и диспластических состояний? К сожалению, в большинстве случаев мы видим тот же необоснованный всеразрушающий подход по принципу неважно как, лишь бы удалить.

А ведь в структуре онкологической заболеваемости у детей, новообразования головы и шеи составляют 3–6%, при этом опухоли околоносовых пазух и орбиты составляют 8–10% всех опухолей головы и шеи [5]. К сожалению, данные о заболеваемости детей новообразованиями краниофациальной области далеко не достоверны, так как в органы, ведающие статистикой, не поступают точные сведения (иногда не фиксируются до 50% заболеваний), а единого детского регистра в нашей стране нет. Поэтому наиболее точные цифры представлены лишь выборочными исследованиями в городах, где точный учет ведется (Москва, Санкт-Петербург). В Москве на 100 тысяч детского населения заболевает мальчиков – 14,5, девочек – 13,5 в год. В абсолютных цифрах это составляет 220–250 детей в год. В Санкт-Петербурге заболеваемость среди мальчиков составляет от 13,9 до 22,9 на 100 тысяч детского населения, среди девочек – от 12,3 до 15,5 [1]. Но это касается только злокачественных новообразований. Доброкачественные процессы и диспластические состояния остаются за

* Каф. детской хир., РГМУ Отделение челюстно-лицевой хирургии, РДКБ

рамками статистической отчетности, поэтому в изученной нами литературе мы встретили разброс цифр, отражающих частоту выявления доброкачественных новообразований. В частности, фиброзная дисплазия составляет 2–45% опухолей костей, из них 20% случаев относится к челюстно-лицевой локализации [8].

Черепно-лицевая хирургия детского возраста, как новое направление в хирургии, определила необходимость разработки и внедрения специальных подходов для хирургического лечения детей с опухолями и диспластическими процессами верхней и средней зон лица, которые, по современной классификации, подразделяют на краниоорбитальные и краниофациальные. Клинические их проявления разнообразны. Условно их можно разделить на 3 группы: симптомы поражения внутричерепных структур – головного мозга, черепных нервов, проявляющихся нарушением обоняния, снижением зрения, нарушением его полей, движений глазных яблок, повышением внутричерепного давления; симптомы поражения образований глазницы, проявляющихся выпячиванием или смещением глазного яблока, отмечаются зрительные нарушения, боли в области глаза, отек век; симптомы, связанные с поражением анатомических структур лица, с лицевыми болями различной локализации, с деформацией лицевого скелета, с затруднением носового дыхания, часто наблюдается выбухание опухоли в полость рта или носа.

Время появления этих симптомов и их выраженность индивидуальны в каждом конкретном случае. А поздняя диагностика и несвоевременное лечение связаны не столько с ограниченностью научных разработок этих вопросов, сколько с отсутствием должной организации и неполным использованием на практике имеющихся достижений в данной области.

В силу анатомических особенностей лицевого скелета больные часто находятся под наблюдением врачей смежных специальностей: офтальмологов, челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, нейрохирургов действия которых, как правило, не согласованы в вопросах объема и выбора хирургического доступа для удаления новообразования. Все доступы можно разделить на 3 группы: через естественные пути (полость рта, полость носа); наружные и комбинированные доступы.

Среди множества хирургических доступов, используемых для удаления опухолей и диспластических процессов верхней и средней зон лицевого скелета, мы отдаем предпочтение черепно-лицевому подходу по Тессье. Этот доступ широко применяется в черепно-челюстно-лицевой хирургии при реконструктивных операциях у больных с черепно-мозговыми грыжами, фронто-назальной и черепно-фронтально-назальной дисплазиями и более 130 генетически зависимыми синдромами [2,3,10]. Он может показаться технически сложным и травматичным, но, на наш взгляд, является самым целесообразным и оптимальным, т.к. позволяет радикальное удаление новообразования и одномоментное восстановление утраченных структур, возникших при удалении опухоли, что важно для больных детского и подросткового возраста.

Распределение больных по группам

Общее количество прооперированных детей 40 (100%)			
Основная группа: краниофациальный доступ по Тессье 25 (62,5%)		Контрольная группа: трансфациальный доступ по Муру 15 (37,5%)	
мальчики	девочки	мальчики	девочки
15 (37,5)	10 (25%)	9 (22,5%)	6 (15%)

Соотношение количества мальчиков и девочек с разбивкой по возрастным группам представлено на рис. 1.

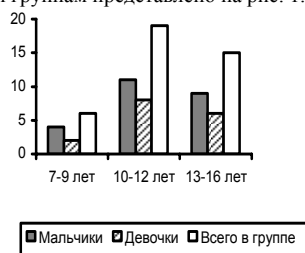


Рис. 1. Распределение больных детей по полу и возрастным группам

Цель исследования – научное обоснование и внедрение в клиническую практику черепно-лицевого подхода при хирургии

ческого лечения объемных образований лицевого скелета у детей для улучшения эстетического и функционального результатов лечения данной группы пациентов.

Материалы и методы. На базе РДКБ в период с 2003 по 2008 гг. прооперировано 40 детей в возрасте от 7 до 16 лет с опухолями и диспластическими состояниями верхней и средней зон лица. 25 (62,5%) детей были оперированы с использованием краниофациального подхода (основная группа), 15 (37,5%) детей составили контрольную группу. В нее вошли дети, которым предпринято удаление новообразований с использованием трансфациальных доступов (табл.). В исследование включались только те дети, которым проведено минимум одно контрольное обследование не менее чем через год после выполненной операции. Все больные распределены на группы по полу, возрасту, нозологическим формам опухолевого процесса.

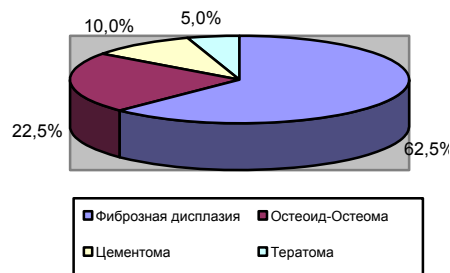


Рис. 2. Распределение больных по нозологическим формам опухолевого процесса

Среди диспластических процессов и опухолей костей лица и черепа фиброзная дисплазия занимает 1-е место (62,5%). Часто патологический процесс выявляется у детей в возрасте 10–12 лет (30,0%) и 13–16 лет (27,5%), что соответствует периоду пика роста и формирования лицевых костей, активации деятельности эндокринных органов и полового созревания (рис. 2,3)

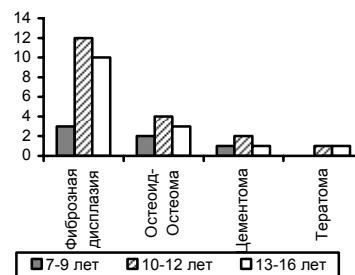


Рис. 3. Распределение больных по возрасту в зависимости от нозологической формы опухолевого процесса

Предоперационные и контрольные обследования выполнялись по схеме с использованием рентгенографии, компьютерной томографии с трехмерной реконструкцией и последующим компьютерным биомоделированием костей черепа, фотографированием ребенка в стандартных положениях.

Краниофациальный доступ по Тессье. Приступая к описанию методики, используемой в ходе операции, обратим внимание на то, что конечной целью является не только радикальное удаление новообразования, но и одномоментное восстановление утраченных структур, возникших при удалении опухоли. После предварительного гидропрепарирования мягких тканей 0,9% раствором хлорида натрия, отступив назад на 6–8 см. от линии роста волос, производят фестончатый разрез скальпа от уха до уха (бикоронарный доступ). Коронарный, или битемпоральный разрез, – универсальный хирургический доступ к верхним и средним областям лицевого скелета, включая скуловую дугу. Он обеспечивает доступность этих областей при минимуме осложнений. Одно из преимуществ его в том, что большая часть хирургического шрама скрыта, т.к. находится за линией роста волос.

Мягкие ткани отсепаровываются до уровня верхней трети обеих орбит. Кзади при необходимости кожный лоскут может низводиться до затылочных бугров. Надкостница рассекается на 1–1,5 см. выше верхнеглазничных краев. Разрез доводится до места прикрепления височной мышцы, далее он идет параллельно прикреплению этой мышцы. При выделении верхней и боко-

вой стенок орбиты требуется особая тщательность, т.к. велика опасность повреждения лобной ветви лицевого нерва. С помощью распатора надкостница отслаивается вместе с мягкими тканями до нижнего края орбит. Это делается осторожно, чтобы не повредить в латеральных отделах п. Infraorbitalis, а в медиальных – слезный мешок и назолакримальный проток. Пирамидка носа освобождается от мягких тканей до костного края. Чтобы свободно манипулировать в области лобных пазух, глазницы, передних, средних и особенно задних клетках решетчатого лабиринта основной кости вплоть до клиновидной пазухи, мы выполняем костнопластическую резекцию лобной кости со снятием верхнелазничного комплекса путем двусторонней резекции супраорбитального блока по линии сочленения отростков верхнечелюстной и лобной костей. По верхней стенке глазницы распил проходит параллельно фронтосфеноидальному шву и доходит до границы с решетчатой костью, соединяясь с распилом на противоположной стороне. После удаления новообразования и в результате резекции патологически измененных тканей образуется костный дефект. В краниофациальной хирургии «золотым стандартом» для устранения дефектов и деформаций черепно-челюстно-лицевой области является аутоотрансплантация костей свода черепа [6,11]. Аутоотрансплантация костей свода черепа часто используется в педиатрической практике [7].



Рис. 4. Схема выполнения бикоронарного доступа

В качестве донорской зоны мы использовали теменную и лобную области, т.к. именно в них толщина кости позволяет выполнить расщепление поднятого костного трансплантата на наружную и внутреннюю кортикальные пластинки. После скелетизации зоны интереса нейрохирургическим бором формировали четыре трепанационных отверстия. Остеотомию выполняли по линиям намеченного четырехугольного лоскута. Последующее расщепление аутоотрансплантата на наружную и внутреннюю кортикальные пластинки вели при помощи пилы Servotronics Medicon (Германия). Во время распила подавалось водяное охлаждение, чтобы не произошло термического повреждения кости. Окончательное отделение внутренней пластинки от наружной проводили изогнутыми и прямыми долотами. После расщепления аутоотрансплантата наружная пластинка была использована как трансплантат, а внутренняя служила пластическим материалом для донорского дефекта. Затем все костные лоскуты, включая супраорбитальный, устанавливались в анатомически правильное положение и фиксировались при помощи биодеградируемых или титановых минипластин и минишурупов. Рана ушивалась послойно с оставлением резиновых выпускников.



Рис. 5. Забор костного аутоотрансплантата теменной области и закрытие донорского дефекта свода черепа

В противоположность описанному выше доступу большинство хирургов, в особенности ЛОР-врачи, при удалении опухолей лицевого скелета у детей используют трансфациальный подход

по Муру и его модификации. Операцию начинают с разреза кожи, который проходит от середины брови, огибает внутренний край глазницы и идет вниз вдоль боковой поверхности носа до нижнего края его крыла. Отслаиваются мягкие ткани в области лобного отростка верхней челюсти, носовой и слезной костей, при этом слезный мешок вместе с мягкими тканями смещают кнаружи и вниз. Следующим этапом вмешательства является резекция грушевидного отверстия, лобного отростка верхней челюсти, передней и медиальной стенки верхнечелюстной пазухи на стороне поражения. После чего производят удаление опухоли.



Рис. 6. Доступ по Муру

Результаты. Для оценки клинической эффективности результатов операций, нами проведен сравнительный анализ исходов лечения объемных образований черепно-лицевого скелета у детей краниофациальным и трансфациальным доступами. Всем 15 (37,5%) детям, оперированным трансфациальным доступом, были выполнены вторичные операции черепно-лицевым доступом с целью замещения костных дефектов, образовавшихся после удаления опухоли. Троим больным (7,5%) не удалось удалить новообразование целиком чрезкожным лицевым доступом, и как следствие – продолженный рост опухоли.



Рис. 7. Нерадикальное удаление опухоли трансфациальным доступом по Муру

Остаточная рубцовая деформация на лице и дефекты костей имеются у детей (37,5%), прооперированных трансфациальным методом, и отсутствует у прооперированных краниофациальным доступом (62,5%). Анатомические особенности локализации новообразований оценивались с точки зрения косметической значимости областей лицевого скелета. Косметически значимые области – спинка носа, глабелла, скуловая, лобная, лобно-орбитальная (77,5%); менее значимые – внутренняя стенка орбиты, лобно-теменно-височная, лобно-височная (22,5%). Косметический результат признавался отличным – дополнительных вмешательств не требуется; хорошим – деформация минимальна и не оказывает значительного влияния на внешний вид больного; удовлетворительным – имеется значительное улучшение внешнего вида, но остаточная деформация четко определяется; неудовлетворительным – деформация не исправлена или результат хуже, чем до проведенного лечения. Косметический результат отражает преимущества краниофациального доступа: отличный – 50%, хороший – 10%, удовлетворительный – 2,5% по сравнению с трансфациальным: отличный и хороший – 0%, удовлетворительный – 7,5%, неудовлетворительный – 30,0%.

Выводы. У всех больных, которым лечение проводилось с использованием краниофациального доступа, получен стойкий положительный результат, который выражается в радикальном удалении новообразования, в восстановлении утраченных костных структур, возникших в ходе операции, и в отсутствии послеоперационных рубцов на лице.

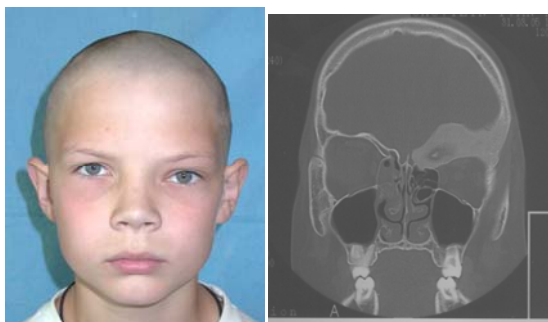


Рис. 8. Ребенок с очагом фиброзной дисплазии до операции



Рис. 9. После операции краниофациальным доступом с одномоментной реконструкцией лицевого скелета

При выполнении операций черепно-лицевым доступом функциональных нарушений близлежащих органов не отмечалось, сохранялась эстетика лица, что важно для детей и подростков, когда недостатки внешности переживаются как трагедия. А когда еще и болезнь вносит свои пагубные коррективы, ситуация может стать критической. Поэтому соблюдение вышеизложенных принципов является залогом успешного лечения детей не только с медицинской точки зрения, но с социальной.

Литература

1. Дурнов Л.А. // Мед. вестник. 2001. № 3. С. 166.
2. Лопатин А.В. Краниосиностозы. М.: Медицина, 2003. 112 с.
3. Лопатин А.В. и др. // Детская хир. 2004. №3. С. 39–41.
4. Чиссов В.И. и др. // Рос. онколог. ж. 1998. №3. С. 8–21.
5. Чиссов В.И. и др. // Рос. онколог. ж. 2002. №3. С. 39–44.
6. Ясонов С.А. и др. // Мат-лы VII Всерос. научн. форума. М., 2005. С. 296–297.
7. David L.R. et al. // J Craniofac Surg. 1996. Vol.7 (2). P. 151.
8. Hsissen M.A. et al. // Rev. Stomatol. Chir. maxillofac. 1997. Vol.98 (2). P. 96–99.
9. Salyer K., Taylor D. // Clin. Plast. Surg.. 1987. Vol.14. P. 27.
10. Tessier P. // Plast. Reconstr. Surg.. 1971. Vol. 48. P. 419.
11. Tessier P. // Clin. Plast Surg. 1982. Vol. 9. № 4. P 531–538.

THE ADVANTAGE OF CRANIUM-FACIAL APPROACH OVER SURGICAL TREATMENT OF THE VOLUMETRIC FORMING OF THE FACE SKELETON IN CHILDREN BEFORE TRANS-FACIAL ACCESSES

A.V. LOPATIN, YU.V. ORLOVA, S.A. YASONOV

Summary

Despite of the fact that the craniofacial approach has been successfully used for over forty years in our country as well as abroad, in some manuals and teaching aids – especially ones about ENT diseases – outdated methods for treatment of tumors and dysplastic processes of upper and middle face areas are still being advocated; at the best those obsolete approaches enable removal of tumors but leave scars and deformations for which reconstruction additional plastic surgery is needed. In our article we tried to expound the advantages of the craniofacial approach for surgical treatment of space-occupying lesions of children's facial skeleton, describe the operative techniques and substantiate the practicability of this approach clinically as well as anatomically.

Key words: craniofacial approach, surgical treatment of space-occupying lesions of children's facial skeleton

УДК 616.721-002.77

О ПРОГНОЗИРОВАНИИ УГЛА РОТАЦИИ АПИКАЛЬНОГО ПОЗВОНКА В УСЛОВИЯХ НАЛИЧИЯ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА

Л.Г. ВАРФОЛОМЕЕВА *

Среди рентгенологических показателей сколиоза существенную роль наряду с самым углом деформации позвоночника играет показатель угла ротации вершинного (апикального) позвонка. Так, например, ранее было показано (S.Weinstein(1986)), что прогностически значимой границей при оценке интенсивности прогрессирования сколиотической деформации является угол ротации апикального позвонка более 30°.

Ключевые слова: сколиоз, позвоночник, угол ротации.

Накопленный нами большой архив рентгенограмм 652 пациентов с диагнозом сколиоза II-IV степени, оперировавшихся в клиниках Москвы, Тулы и ряда других регионов России мы подвергли корреляционно-регрессионному анализу с целью выявления статистической взаимосвязи между углом Кобба деформации позвоночного столба и углом ротации апикального позвонка при С-образном или S-образном сколиозе. В случае S-образного сколиоза число коэффициентов и статистик удваивается. Также следует учесть, что мы не затрагивали статистику по врожденным сколиозам, кифозам и кифо-сколиозам, т.к. протекание данных заболеваний имеет ряд особенностей и может неблагоприятно сказаться на вычислении соответствующих оценок.

В период 1996–2008 г. нами получена статистика по 652 пациентам, среди которых 345 чел. с диагнозом С-образный сколиоз, и 308 чел. с диагнозом S-образный сколиоз (табл.1).

Таблица 1

Распределение пациентов, прооперированных по поводу сколиоза

№ группы	Вид сколиоза	Характер волны	Число наблюдений
1	С-образный сколиоз	Грудно-поясничная	345
2	S-образный сколиоз	Поясничная	307
		Всего:	652

Распределение угла деформации позвоночного столба и угла ротации апикального позвонка в зависимости от вида сколиоза и характера волны можно признать нормальными, о чем свидетельствуют критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова на уровне значимости $p=0,01$. (рис. 1-6).

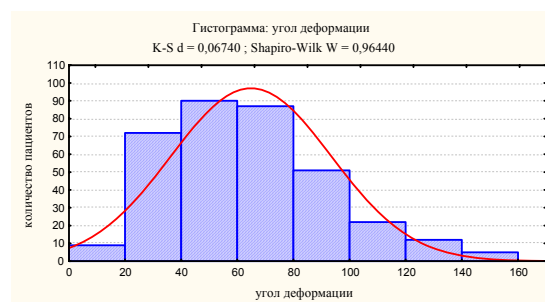


Рис.1. Проверка нормальности распределения угла деформации позвоночного столба при С-образном сколиозе (груднопоясничная волна) $m_x \approx 64,9$ $\sigma_x \approx 28,6$

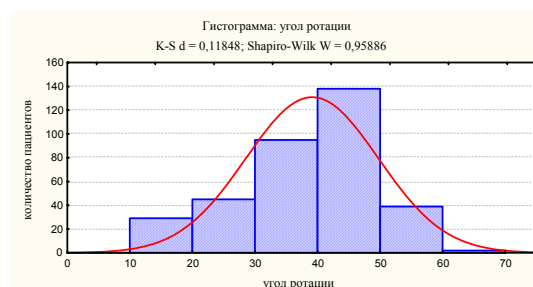


Рис.2. Проверка нормальности распределения угла ротации апикального позвонка при С-образном сколиозе (груднопоясничная волна) $m_x \approx 39,1$ $\sigma_x \approx 10,6$

* Тульский государственный университет



Рис. 3. Проверка нормальности распределения угла деформации позвоночного столба при S-образном сколиозе (грудная волна) $m_x \approx 71,4$, $\sigma_x \approx 27,4$

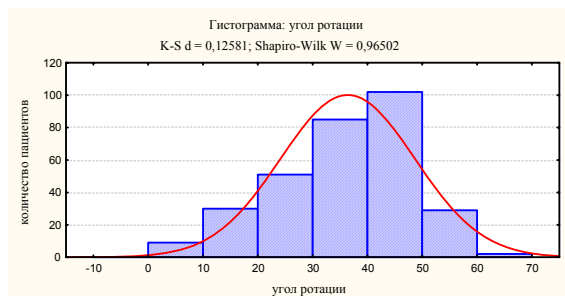


Рис. 4. Проверка нормальности распределения угла ротации апикального позвонка при S-образном сколиозе (грудная волна) $m_x \approx 36,4$, $\sigma_x \approx 12,3$

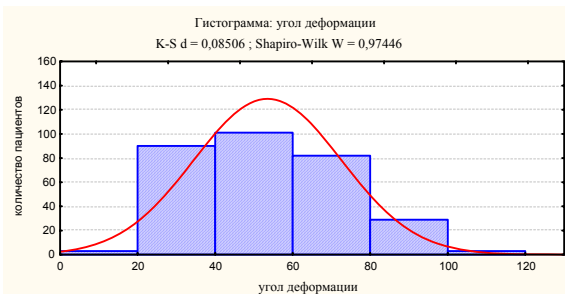


Рис. 5. Проверка нормальности распределения угла деформации позвоночного столба при S-образном сколиозе (поясничная волна) $m_x \approx 53,5$, $\sigma_x \approx 19,1$

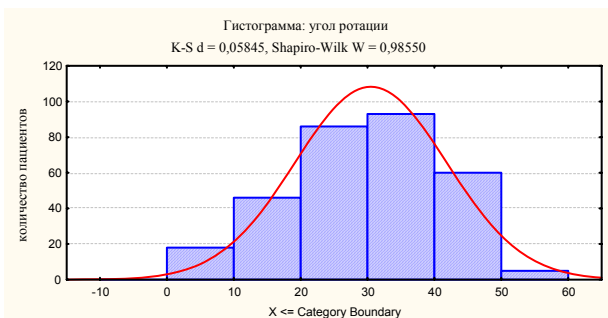


Рис. 6. Проверка нормальности распределения угла ротации апикального позвонка при S-образном сколиозе (поясничная волна) $m_x \approx 30,5$, $\sigma_x \approx 11,4$

В силу нормальности исследуемых выборочных показателей мы применили методы классического (параметрического) корреляционного анализа. Оценен линейный коэффициент корреляции, теоретическое и выборочное корреляционное отношение и определена их статистическая значимость на уровне значимости $p > 0,01$. Методика проведения классического корреляционного анализа представлена, например, в [1–3]. Наряду с вычислением линейного коэффициента корреляции и теоретического корреляционного отношения построены линейные и нелинейные регрессионные модели, дана интерпретация численных значений оценок линейного коэффициента корреляции r_{xy} , и теоретического корреляционного отношения ρ_{xy} . По введенным обозначениям в коэффициентах и регрессионных моделях независимая пере-

менная x – это значения угла деформации позвоночного столба, y – значение угла ротации апикального позвонка (табл. 2).

Таблица 2

Расчет линейной зависимости между углом деформации позвоночного столба и углом ротации апикального позвонка при $p > 0,01$

Вид сколиоза	Характер волны	Число наблюдений	Линейный коэф-т корреляции	Интерпретация связи по шкале Чеддока [3]	Уравнение регрессии
C	Грудно-поясничная	345	0,7392	высокая	$y(x) = 21,95 + 0,27x$
S	Грудная	307	0,7758	высокая	$y(x) = 11,72 + 0,35x$
S	Поясничная	307	0,7309	высокая	$y(x) = 7,05 + 0,44x$

Следует отметить, что в качестве нелинейной модели нами исследовались не только логарифмические зависимости, но и другие модели, в т.ч. показательные, экспоненциальные, полиномиальные (степени 2 и 3). Но вычисленное по данным моделям выборочное корреляционное отношение и коэффициент детерминации показал наибольшие значения и наименьшую дисперсию именно для логарифмической модели. Расчет нелинейной логарифмической модели представлен в табл. 3.

Таблица 3

Расчет линейной зависимости между углом деформации позвоночного столба и углом ротации апикального позвонка при $p > 0,01$

Вид сколиоза	Характер волны	Число наблюдений	Теоретическое корреляционное отношение	Интерпретация связи по шкале Чеддока [3]	Уравнение регрессии	Выборочное корреляционное отношение
C	Грудно-поясничная	345	0,8593	высокая	$y(x) = -30,02 + 17,04 \ln(x)$	0,8101
S	Грудная	307	0,8745	высокая	$y(x) = -63,84 + 23,91 \ln(x)$	0,8022
S	Поясничная	307	0,8376	высокая	$y(x) = -56,21 + 22,14 \ln(x)$	0,7556

Ниже на рис. 7-11 представлены выборки данных и соответствующая регрессионная модель. Представленные модели не единственные в наших исследованиях. Можно продолжить уточнять их характер и максимизировать коэффициент детерминации, который в нашем случае лежит в пределах от 0,54 до 0,65 и составляет квадрат от линейного коэффициента корреляции или выборочного корреляционного отношения. Вместе с моделью определили относительную ошибку аппроксимации данных.

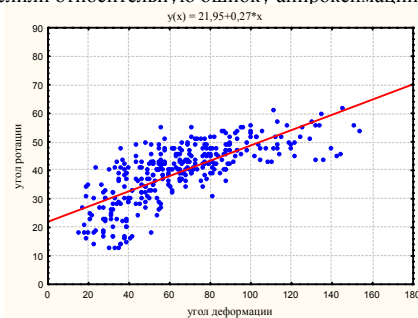


Рис. 7. Линейная регрессионная модель связи углов деформации и ротации для груднопоясничной волны (C-образный сколиоз).

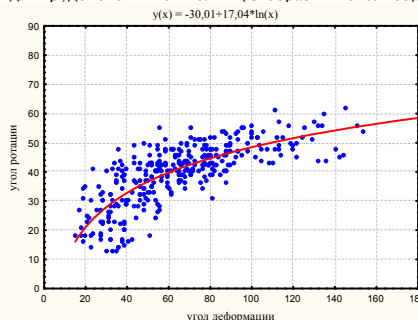


Рис. 8. Логарифмическая регрессионная модель связи углов деформации и ротации для груднопоясничной волны (C-образный сколиоз)

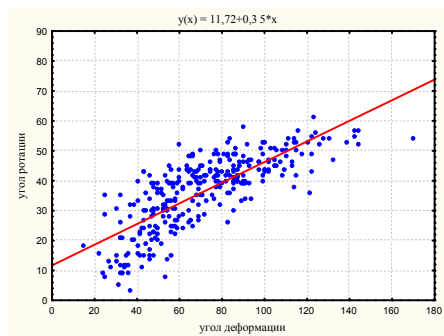


Рис. 9. Линейная регрессионная модель связи углов деформации и ротации для грудной волны (S-образный сколиоз)

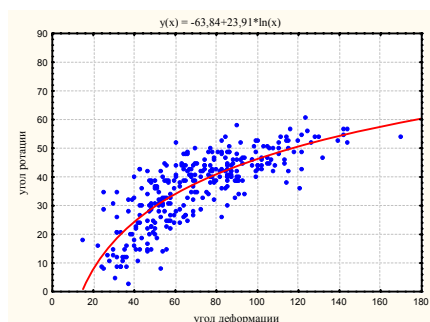


Рис. 10. Логарифмическая регрессионная модель связи углов деформации и ротации для грудной волны (S-образный сколиоз)

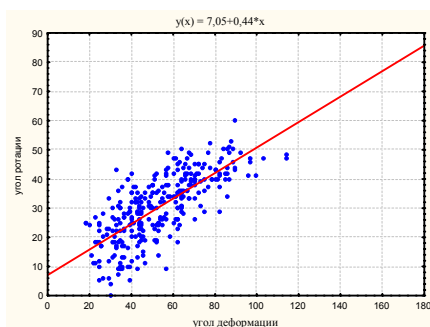


Рис. 11. Линейная регрессионная модель связи углов деформации и ротации для поясничной волны (S-образный сколиоз)

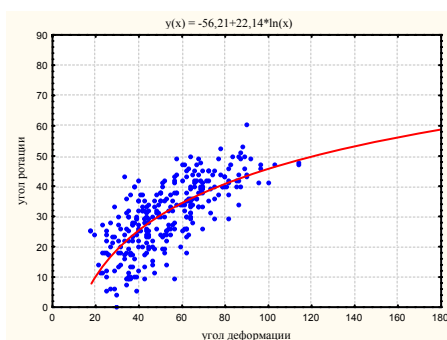


Рис. 12. Логарифмическая регрессионная модель связи углов деформации и ротации для поясничной волны (S-образный сколиоз)

Таблица 4

Коэффициент детерминации, относительная ошибка прогноза при использовании регрессионных моделей

Аналитический вид модели	Коэффициент детерминации	Относительная ошибка прогноза, %
$y(x) = 21,95 + 0,27x$	0,546417	10,2
$y(x) = 11,72 + 0,35x$	0,601866	11,5
$y(x) = 7,05 + 0,44x$	0,534215	10,7
$y(x) = -30,02 + 17,04 \ln(x)$	0,656262	9,7
$y(x) = -63,84 + 23,91 \ln(x)$	0,643525	8,4
$y(x) = -56,21 + 22,14 \ln(x)$	0,570931	9,3

Какую модель предпочесть? Ответ на этот вопрос не однозначный. Поэтому проанализировали полученные результаты.

1. Высокая нелинейная и линейная корреляционная связь между исследуемыми показателями позволяет с уверенностью говорить, что существует объективная прямая нелинейная взаимосвязь между показателями.

2. Можно построить (в 1-м приближении) форму этой взаимосвязи. Полученные с использованием регрессионного анализа аналитические модели можно использовать при прогнозировании значений угла ротации пхпх для любого угла деформации.

3. Полученные модели не являются абсолютными. Их можно уточнять, вводя большее количество коэффициентов регрессии. Критерием выбора лучшей модели будет естественно модель с большим коэффициентом детерминации. Но превысить величину квадрата теоретического корреляционного отношения коэффициенту детерминации не удастся. И этому есть причины в инструментальном измерении и классификации данных.

4. С самого начала мы отметили объективную инструментальную ошибку измерения данных по углам в 5-6° относительно истинного значения. Поэтому существует объективный разброс ретроспективных данных угла ротации по каждому уровню угла деформации. Он составляет почти до 12-15% от максимума в 90°. Но, как показывает теория регрессионного анализа, такая относительная ошибка допустима для регрессионных моделей. И наш расчет по уже введенным моделям показывает ту же ошибку.

5. Хорошо ли это сказывается на выборе модели? Есть вероятность, что при высоких или низких углах деформации позвоночного столба угол ротации окажется не вполне предсказуемым: надо выявить интервалы, где можно прогнозировать величину угла ротации в зависимости от угла деформации или еще более детализировать выборку и увеличить число моделей.

6. Более высокий коэффициент детерминации при неизменной ошибке прогноза не может гарантировать лучшую модель. Можно использовать и другие модели, даже с меньшим коэффициентом детерминации. Это связано с объективными причинами: отсутствием при формировании отклика отдельных, выделяющихся по своему влиянию факторов. То есть необходимо найти скрытые факторы, воздействующие на ротацию и детализировать выборку с использованием факторного и других анализов.

Исходя из этого, можно сделать математический вывод о том, что выявлена устойчивая нелинейная взаимосвязь между углом деформации позвоночного столба и углом ротации апикального позвонка. В первую очередь надо снизить инструментальную погрешность вычисления углов ротации и деформации; провести факторный анализ на предмет выявления скрытых латентных факторов, воздействующих на ротацию. Расчеты вели по программам Statistica (версия 7.0) и SPSS (версия 15.0).

Литература

1. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрики. Уч-к для вузов. М.: ЮНИТИ, 1998. 1022 с.
2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. 816с.
3. Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007. 800с.
4. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 187с.

ABOUT PROGNOSIS OF ANGLE ROTATION OF APICAL VETEBRA IN CONDITIONS OF OF SCOLIOTIC DEFORMATION OF SPINAL COLAMN

L.G. VARFOLOMEEVA

Summary

It is revealed the non-line interaction between angle deformation of spinal colamna and angle rotation of apical vertebra. It is necessary to reduce the instrumental error of calculation of angles rotation and deformation, also to conduct the factor analysis for revelation of latent factors in influencing on rotation.

Key words: scoliosis, spinal colamna, angle rotation

УДК 616.711-007.53

ИССЛЕДОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ УГЛА ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ СКОЛИОЗА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХФАКТОРНОГО НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА

А.В.ГАЕВ*, Н.Г. ВАСИН*, Л.Г. ВАРФОЛОМЕЕВА,
А.И. ТЕРЕЩЕНКО**

Ключевые слова: сколиоз, дисперсионный анализ

Исследованиям этиологии идиопатического сколиоза, тактике его лечения посвящено большое много работ. Прогнозирование течения сколиоза ведется по ряду клинических и рентгенологических критериев [3]. Несмотря на большой объем прогностически ценных критериев, анализ прогрессирования деформации часто строится по величине угла деформации по Cobb.

Применение новых пластинчатых эндокорректоров типа «Медилар» и «L.S.Z.» позволяет произвести высокоэффективную одномоментную коррекцию сколиотической деформации у пациентов с растущим позвоночником и сохранить достигнутый результат коррекции в отдаленном периоде (от 2-х до 5-ти лет и более) [3]. Разработанная конструкция и хирургический инструментарий «L.S.Z.» превосходят по эффективности (уровень значимости $p=0.05$) 3-плоскостной коррекции и сохранению результата коррекции в отдаленном периоде динамический эндокорректор «МЕДИЛАР». Причем различие зависит от степени деформации (II, III, IV) и роста позвоночника. При этом выделялись 2 периода роста позвоночника: незавершенный или завершенный, определявшиеся по тесту Risser при значениях R0-R5 (методика его определения изложена в [5]). Рассматривался угол деформации позвоночного столба, измеренный по Cobb.

Однако проведенные ранее сравнения основных характеристик сколиотической деформации позвоночника при лечении с использованием конструкций «Медилар» и «L.S.Z.» произведены в условиях действия следующих факторов: степени (II, III, IV) и вида (С-образной, S-образной) сколиотической деформации позвоночника. Мы исследовали динамику основных характеристик данной деформации не только в условиях действия этих факторов, но и в условиях различного типа деформации, измеренного по классификации по King. При этом ставилась цель исследования – доказать/опровергнуть статистическую гипотезу о том, что этот фактор, отвечающий за возникновение и развитие сколиотической деформации, влияет на динамику основных характеристик при операции в условиях применения новых пластинчатых эндокорректоров типа «Медилар» и «L.S.Z.»

Нами проведен анализ информации ретроспективных данных 645 пациентов с диагнозом «сколиоз III, IV степени», прооперированных в клиниках Москвы, Тулы и др. регионах России в 1997–2008 г. При этом III степень деформации позвоночника составляют деформации от 31 до 60°. Для увеличения точности и достоверности анализа клинического материала группу лиц с IV степенью деформации мы разделили на 3 подгруппы по величине исходной фронтальной деформации. Подгруппу А составили деформации от 61 до 80 градусов по Cobb. Подгруппу В составляют деформации от 81 до 100° по Cobb. Наиболее тяжелые деформации >101° по Cobb составляют группу С деформаций.

Виды деформации составили 1–4 тип. Пятый тип деформации по классификации [5] не наблюдался. Табл.1 и 2 показывают распределение пациентов с тяжелыми формами сколиоза по виду, типу и степени деформации.

Таблица 1

Распределение пациентов с диагнозом: С-образный сколиоз, которым проведена хирургическая коррекция

Тип	Степень				Всего
	III	IVA	IVB	IVC	
3	111	64	47	33	255
4	40	25	8	7	80
Всего	151	89	55	40	335

Таблица 2

Распределение пациентов, с диагнозом: S-образный сколиоз, которым проведена хирургическая коррекция

Тип	Степень				Всего
	III	IVA	IVB	IVC	
1	22	13	7	4	46
2	92	65	60	47	264
Всего	114	78	67	51	310

Для достижения поставленной математической цели хорошо подходит инструментальный двухфакторный дисперсионный анализ, подробно изложенный в [2]. Однако существует ряд проблем, связанных с таким исследованием. Классические методы дисперсионного анализа основываются на следующих предпосылках: распределение исходных случайных величин нормально; дисперсии экспериментальных данных одинаковы на различных уровнях изучаемого фактора. Поэтому при проведении дисперсионного анализа следует предварительно проверить нормальность распределения изучаемой случайной величины и неразличимость дисперсий изучаемых совокупностей.

Также в практике часто могут быть случаи, когда часть требуемых значений может по тем или иным причинам отсутствовать: например, когда в эксперименте не все сочетания факторов могут быть реализованы. Замена отсутствующих данных средними наблюдениями или средними рангами, вычисленными по некоторому множеству наблюдений, может приводить к ошибкам. Также на применяемую методику оказывает влияние равенство наблюдений в каждой ячейке дисперсионной таблицы.

При 3-факторном дисперсионном анализе и более [4], вычисление соответствующих статистик существенно усложняется, и еще более детализированная выборка может привести к статистической несостоятельности соответствующих выводов.

Именно поэтому нами был выбран непараметрический двухфакторный дисперсионный анализ критерий Лемана – Мака для проверки совместного влияния степени и типа деформации (качественные факторы) на коррекцию угла деформации, измеренному по Cobb (количественный показатель). Этот ранговый критерий нечувствителен к закону распределения наблюдаемой количественной величины, выполняется в условиях неравного числа наблюдений на уровнях и допускает полное отсутствие. Этот метод сочетает в себе проверку сдвига в наблюдаемых рангах с использованием статистики Крускала – Уоллиса. Мы не будем подробно останавливаться на методиках критерия Лемана – Мака и Крускала – Уоллиса, т.к. они изложены в [1–2].

Остановимся на выполнении основных этапов применительно к нашей статистике. Проведены отдельные расчеты для С-образного сколиоза и S-образного сколиоза, т.к. во втором случае число расчетов удваивается (отдельно для каждой волны).

Рассмотрим выполнение дисперсионного анализа по С-образному сколиозу. Мы имеем 2 фактора: фактор А – степень деформации с четырьмя уровнями по столбцам; фактор В – тип деформации с двумя уровнями (1 и 2 тип для S-образного сколиоза, 3 и 4 тип для С-образного сколиоза) по строкам.

1 Этап. Была составлена дисперсионная таблица (из-за ее громоздкости приводить здесь ее не будем), в которую поместили наблюдения абсолютной коррекции угла деформации:

$$x_{ijv} = x_{ijv}^{(1)} - x_{ijv}^{(2)},$$

где $x_{ijv}^{(1)}$ – значение угла деформации позвоночного столба по Cobb до операции, $x_{ijv}^{(2)}$ – значение угла деформации позвоночного столба по Cobb после операции, $i = \overline{1,2}, j = \overline{1,4}, v = \overline{1,2}, \dots, n_{ij}, n_{ij}$ – количество наблюдений в соответствующей ячейке (i,j) .

Данная таблица будет выглядеть аналогично табл. 1 за исключением того, что в каждой ячейке (i,j) будет n_{ij} наблюдений, количество которых представлено в следующей табл. 3.

Таблица 3

Количество наблюдений n_{ij} при С-образном сколиозе

i	j				Всего по строкам
	1	2	3	4	
1	111	64	47	33	255
2	40	25	8	7	80
Всего по столбцам	151	89	55	40	335

2 Этап. Проранжированы все $n_i = \sum_{j=1}^4 n_{ij}$ наблюдения внутри

i-ой строки и обозначены через R_{ijv} ранг наблюдения x_{ijv} .

Вычислена сумма (табл. 4) и средний ранг (табл.5) наблюдения над j-м столбцом в i-й строке.

Таблица 4

Сумма рангов $\sum_{v=1}^{n_{ij}} R_{ijv}$ при С-образном сколиозе

i	1	2	3	4
1	2684	2445	2163	1508
2	713	781	277	241

Таблица 5

Средний ранг $R_{ij} = \frac{1}{n_{ij}} \sum_{v=1}^{n_{ij}} R_{ijv}$ при С-образном сколиозе

i	1	2	3	4
1	24,18	38,20	46,02	45,70
2	17,83	31,24	34,63	34,43

3 Этап. Вычислено значение статистики Крускала – Уоллиса [2]:

$$H = \sum_{i=1}^2 H_i = \sum_{i=1}^2 \frac{12}{n_i(n_i+1)} \sum_{j=1}^4 D_{ij} = \sum_{i=1}^2 \frac{12}{n_i(n_i+1)} \sum_{j=1}^4 n_{ij} \left(R_{ij} - \frac{n_i+1}{2} \right)$$

Для этой цели нам приведена табл. 6.

Таблица 6

Вычисление статистики Крускала – Уоллиса при С-образном сколиозе

i	D _{ij}				Сумма	Н _i
	1	2	3	4		
1	1196419,60	516062,64	315864,02	223535,03	2251881,30	413,95
2	20566,23	2143,69	276,13	258,04	23244,08	43,04
Статистика Крускала-Уоллиса H						456,99

4 Этап. Проверка статистической гипотезы. Т.к. числа наблюдений по строкам не равны, то гипотеза о совместном влиянии факторов принимается, если $H \geq \chi_p^2(f_1)$, где $\chi_p^2(f_1)$ – р – квантиль распределения хи-квадрат с f₁ степенями свободы. Число степеней свободы в нашем случае $f_1 = \sum_{i=1}^2 (l_i - 1) = 3 + 3 = 6$, l_i – число

непустых ячеек в i-й строке. При р=0,01 $H > 16,81$ и мы принимаем гипотезу о том, что величина абсолютной коррекции угла деформации после операции при С-образном сколиозе зависит не только от степени деформации позвоночного столба или типа деформации, но и от совместного влияния этих факторов. Аналогично можно вести расчеты для грудной (или верхней) волны и поясничной (нижней) волны при S-образном сколиозе.

Таблица 7

Количество наблюдений n_{ij} при S-образном сколиозе

i	1	2	3	4	Всего по строкам
1	22	13	7	4	46
2	92	65	60	47	264
Всего по столбцам	114	78	67	51	310

Таблица 8

Сумма рангов $\sum_{v=1}^{n_{ij}} R_{ijv}$ при S-образном сколиозе для первой волны

i	1	2	3	4
1	192	208	120	89
2	2157	2172	2207	1915

Таблица 9

Средний ранг $R_{ij} = \frac{1}{n_{ij}} \sum_{v=1}^{n_{ij}} R_{ijv}$ при S-образном сколиозе для первой волны

i	1	2	3	4
1	8,73	16,00	17,14	22,25
2	23,45	33,42	36,78	40,74

Таблица 10

Вычисление статистики Крускала – Уоллиса при S-образном сколиозе для первой волны

i	D _{ij}				Сумма	Н _i
	1	2	3	4		
1	4801,14	731,25	282,89	6,25	5821,53	32,31
2	1094142,27	638154,47	549700,82	395694,81	2677692,37	459,30
Статистика Крускала – Уоллиса H						491,61

Таблица 11

Сумма рангов $\sum_{v=1}^{n_{ij}} R_{ijv}$ при S-образном сколиозе для второй волны

i	1	2	3	4
1	223	289	129	111
2	2110	1992	2107	1605

Таблица 12

Средний ранг $R_{ij} = \frac{1}{n_{ij}} \sum_{v=1}^{n_{ij}} R_{ijv}$ при S-образном сколиозе для второй волны

i	1	2	3	4
1	10,14	22,23	18,43	27,75
2	22,93	30,65	35,12	34,15

Таблица 13

Вычисление статистики Крускала – Уоллиса при S-образном сколиозе для первой волны

i	D _{ij}				Сумма	Н _i
	1	2	3	4		
1	3928,91	20,94	180,04	72,25	4202,14	23,32
2	1104417,39	674323,39	569010,82	454627,79	2802379,39	480,68
Статистика Крускала – Уоллиса H						504,01

Проверка гипотезы при р=0,01 показывает, что статистические различия (сдвиг) величины абсолютной коррекции угла деформации после операции при S-образном сколиозе для двух волн также зависят не только от степени деформации позвоночного столба или типа деформации, но и от совместного влияния этих факторов. С большой долей вероятности можно говорить о том, что абсолютная величина коррекции угла позвоночного столба после операции при тяжелых формах сколиоза зависит не только от степени деформации позвоночного столба, но и совместного влияния типа и степени деформации (по крайней мере по сдвигу рангов соответствующих измерений угла деформации).

Этот математический и статистический вывод позволяет сформировать статистические группы для детального исследования формы зависимостей коррекции угла деформации позвоночного столба от угла деформации до операции. Возможно, что эти зависимости будут также различаться и в послеоперационном периоде (через 6 месяцев, 1 год, 2 года и более).

Выполненные расчеты помогут в математическом прогнозировании показателей абсолютных и относительных величин коррекции позвоночного столба при выполнении операционного вмешательства в сложных хирургических случаях при лечении сколиотической деформации позвоночника.

Литература

1. Диттл Р.Дж., Рубин Д.Б. Статистический анализ данных с пропусками. М.: Финансы и статистика, 1991. 356 с.
2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. 816 с.
3. Лака А.А. Сколиоз. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. 144 с.
4. Пустыльник Е.И. Статистические методы анализа и обработки результатов наблюдений. М.: Наука, 1968. 670 с.
5. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 187 с.

УДК 617.584-002.44-02:616.14-007.64-08

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

Д.С. ЧИГЛАШВИЛИ, Д.А. МОЛЧАНОВ*

Ключевые слова: венозные трофические язвы, флебология

Несмотря на очевидные достижения клинической флебологии, методики диагностики и лечения заболеваний вен нижних конечностей далеки от совершенства [1, 2].

Особое место занимают декомпенсированные формы заболевания, чаще наблюдаемые в пожилом возрасте, но начальные проявления нарушений трофики кожи и подкожной клетчатки

* Каф. хирургических болезней №1 медицинского университета ТулГУ

появляются у большинства пациентов в более молодом возрасте. Распространенность трофических язв (ТЯ) венозного генеза остается на достаточно высоком уровне и охватывает около 2% взрослого населения [1, 3]. Трофические язвы нижних конечностей представляют собой угрозу многим аспектам качества жизни пациентов. Язва – дефект кожи или слизистой оболочки, характеризующийся хроническим течением без склонности к заживлению или периодически рецидивирующий [1].

Общими для всех ТЯ является нарушение питания (трофики) тканей и их распад (некроз). Известно, что наиболее радикальным методом устранения флебогипертензии является хирургическая операция. Оперативное вмешательство рационально выполнять после заживления ТЯ или после санации ее поверхности и уменьшения площади [2, 3].

Цель исследования – выработать комплекс современной терапии ТЯ венозного генеза.

Материал и методы. Нами проанализированы результаты диагностики и лечения 67 больных с ТЯ за период 2005-2008 гг., получивших лечение на базе кафедры хирургических болезней №1 – МУЗ «Горбольница №8 г. Тулы». Возраст больных – 37–76 лет (57±10,5 лет). Мужчин было 10 (20,8%), женщин – 57 (79,2%).

Для определения протяженности и глубины деструкции тканей стопы производились осмотр, пальпация и рентгенография костей голени. Проводились ультразвуковое триплексное сканирование магистральных вен нижних конечностей, с отметкой на коже конечностей места перфорантных вен, бактериологическое исследование отделяемого из раны с качественной оценкой микроорганизмов. Для определения эффективности терапии больные подразделены на 2 группы: 1-я, основная группа, включала 38 больных, где больным проводилась терапия с применением атрауматических повязок и местная лазеротерапия. В основной группе 4 больным проведена флебэктомия с диссекцией перфорантных вен + иссечение язвы + аутодермопластика.

У 3 больных флебэктомия с диссекцией перфорантных вен произведена после заживления язв на амбулаторном этапе консервативным путем, у 3 больных язвы самостоятельно зажили после диссекции перфорантных вен. 9 больным выполнено иссечение язвы + аутодермопластика. У 19 больных язвы зажили вторичным натяжением. 2-ю (контрольную) группу составили 29 больных, получающих традиционное лечение с проведением хирургического вмешательства. Бактериологические исследования ТЯ проводилось до и в процессе лечения. Антибактериальная терапия проводилась всем больным с учетом динамики общего состояния пациента и гнойно-некротического очага, а также полученных данных видового состава микрофлоры и чувствительности их к антибиотикам. В динамике изучена морфологическая картина у больных 1-й и 2-й групп после взятия биоптата из ран. По показаниям больным с учетом сопутствующей патологии проводилась инфузионная и дезинтоксикационная терапия. В лечении большинства применялась местная лазеротерапия.

В 1-й группе после механической, использовали неадгезивные повязки: инадин, актисорб плюс, ургосорб, гидроальгинатную повязку Silversel с серебром. Во второй фазе раневого процесса для стимуляции репаративного процесса на этапе подготовки раны к пластическому ее закрытию применяли гидрополимеры – тиелле, тиелле плюс, метуракол, липидоколлоидные повязки урготул, повязки на основе коллагена – промогран, гемостатические губки. В контрольной группе, включающей 29 больных, применяли традиционную местную терапию без применения атрауматических повязок с учетом фаз раневого процесса.

Результаты. Одним из факторов, определяющих эффект лечения и сроки заживления ран и язвенных дефектов, является адекватная флеботоническая терапия, а также эластическая компрессия. Анализ данных бактериологического исследования показал, что на поверхности дефектов и в толще тканей, образующих дно венозных ТЯ, вегетировали грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*) и грамотрицательные палочки (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuarti*, *Alcaligenes faecalis*, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter* spp.).

Сравнительное изучение морфологической картины у больных обеих групп принципиальных различий не выявило, поэтому проанализирована морфологическая картина. Гистологические

исследования биоптатов ТЯ, взятых до лечения, подтверждали наличие вялотекущего воспалительного процесса.

Ткани на краях дефектов были отечны, инфильтрированы лейкоцитами. Выявлялись эпителиальные разрастания в подлежащую соединительную ткань. Имелось нарушение микроциркуляции по типу стаза форменных элементов и образования эритроцитарных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла.

В наших исследованиях важным критерием эффективности проводимой терапии считали устранение гнойного воспалительного процесса. Как показали результаты применения комплексной терапии у больных основной группы, эффект проявляется уже к концу 1-й недели.

Доказательством положительной динамики являлось уменьшение болевого синдрома, снижение ведущих признаков интоксикации как субъективных, так и объективных. На 7–10 сут. применения наблюдалось исчезновение или уменьшение боли и зуда в ране, нормализовался сон, улучшался аппетит.

Завершение некролиза у больных 1-й группы, которым проводилось комплексное лечение с атрауматическими повязками, наступало на 7–12-е сут, а у больных в контрольной группе, у которых было традиционное лечение, этот процесс наступал лишь на 15–18-е сут. после начала лечения.

Применение комплексной терапии позволило сократить длительность 1 фазы раневого процесса, что способствовало более активному переходу в репаративную фазу и давало возможность выполнения пластических операций.

Терапия с применением атрауматических средств вела к уменьшению продолжительности экссудативной фазы воспаления, быстрому появлению грануляций и позволяло в 1,5 раза ускорить ее заживление.

Анализ проведенных оперативных вмешательств позволяет констатировать тот факт, что после иссечения трофических язв до фасции, купирование венозной гипертензии оперативным или консервативным путем, ведение раны с учетом фаз раневого процесса даёт возможность своевременно закрыть ее. У 53,5% больных удалось заживить язву вторичным натяжением, у 39,4% – выполнением кожной пластики, а у 7,1% язвы значительно уменьшились в размере и купировались болевой синдром, что соответствует современным требованиям течения гнойных ран.

Таким образом, комплекс адекватных медикаментозных, хирургических и других методов лечения является залогом успеха в лечении больных с длительно незаживающими ТЯ.

Выводы. Выбор оптимальной тактики лечения венозных ТЯ должен базироваться на результатах диагностики сосудистых и местных тканевых изменений, причем в диагностический комплекс необходимо включать дуплексное ангиосканирование с цветным картированием кровотока, морфологические (цитологические и гистологические), а также качественные и количественные бактериологические методы исследования.

У больных с ТЯ, окруженными индурированными тканями, коррекцию венозного кровотока необходимо применять в сочетании с радикальным иссечением всех измененных тканей и аутодермопластикой раневых дефектов.

Оперативную коррекцию венозного кровотока нижних конечностей необходимо выполнять в точном соответствии с данными дуплексного ангиосканирования, причем хирургические разрезы следует производить за пределами зоны трофических нарушений. Сроки заживления язв можно сократить только при том условии, что гнойные и гнойно-некротические язвы подлежат раннему иссечению до фасции.

При невозможности выполнения хирургической операции показано консервативное лечение венозных ТЯ, заключающееся в применении медикаментозных средств и эластической компрессии мягких тканей в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением.

Литература

1. Никитин Г.Д. и др. Пластическая хирургия хронических и нейротрофических язв. – СПб: Спектр. – 2001. – 191 с.
2. Leigh J.M. et al. // Br J Dermatol. – 1987. – Vol.117. – P.591–597.
3. Phillips T. et al. // J Am Acad Dermatol. – 1994. – №31. – P. 49.

УДК 616.15: 616.728.2-002

ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И КОМПОНЕНТЫ
ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА СУСТАВНОГО ХРЯЩА У
БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО
ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА СУСТАВОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

А.Д. АХМЕТЖАН*, З.А. БОГОУТДИНОВ**, И.А. БОЛОТОВА**,
С.О. ДАВЫДОВ*, Д.Д. ЦЫРЕНДОРЖИЕВ***

Деформирующий остеоартроз (ДОА) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний взрослого населения. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте числа больных с остеоартрозом различного генеза. Данное заболевание поражает от 6,4 до 12% населения, причем вызванная им нетрудоспособность возросла в 3–5 раз [3].

В структуре ДОА особое место принадлежит поражению суставов нижних конечностей, в частности голеностопного и коленного суставов. Известно, что на всех стадиях ДОА, имеет место явно и скрытно протекающий синовит. Появление компонентов разрушающегося суставного хряща (протеогликанов, коллаген, ферменты хондроцитов), образование костных фрагментов и остеофитов, наличие кристаллов дигидропирофосфата кальция и гидроксиапатита являются пусковыми факторами ДОА. Развивающийся синовит способствует разрушению суставного хряща благодаря лизосомным факторам, катаболитам и цитокинам пролиферирующих синовиоцитов, клеток воспалительного инфильтрата и фибробластов капсулы [7].

Остеоартроз характеризуется двумя параллельными процессами: дегенерацией и синтезом экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща и субхондральной кости, и основная роль в регуляции этих процессов принадлежит системе цитокинов. Именно с цитокинами, в частности интерлейкином-1 (ИЛ-1), фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), тканевыми трансформирующими факторами роста- β (ТФР- β), синтезируемыми хондроцитами, клетками эффекторами воспаления многие связывают развитие иммунопатологических реакций при ДОА [2, 6].

Цель – исследование про- и противовоспалительных цитокинов и компонентов экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща в синовиальной жидкости для выявления их патогенетической значимости в механизме развития посттравматического деформирующего артроза суставов нижней конечности.

Материал и методы. Всего обследовано 145 больных с посттравматическим ДОА суставов нижней конечности, из которых у 79 пациентов диагностировано поражение голеностопного, а у 66 – коленного сустава. (табл. 1).

Таблица 1

Число и возраст обследованных больных с посттравматическим ДОА суставов нижней конечности (M $\pm$ m)

Стадии ДОА	Посттравматический ДОА			
	Голеностопного сустава		Коленного сустава	
	N	Возраст (лет)	N	Возраст (лет)
0	22	35,82 $\pm$ 1,74	17	34,29 $\pm$ 2,08
I	19	42,74 $\pm$ 2,13	16	43,00 $\pm$ 2,51
II	21	48,24 $\pm$ 1,78	19	48,68 $\pm$ 1,94
III	17	51,88 $\pm$ 1,27	14	52,86 $\pm$ 1,34
Контроль	18 (33,61 $\pm$ 1,48 лет)			

Для распределения больных по стадиям посттравматического ДОА использовали артроскопическую (Bandi) и рентгенологическую (Kellgren) классификации. В исследование включали больных с ДОА с 0 (артроскопическая стадия), I, II и III стадиями (рентгенологические стадии) заболевания, развившегося вследствие травмы. Исследования проводили при поступлении в стационар до начала проведения лечебных мероприятий. Синовиальную жидкость коленного и голеностопного суставов получали в ходе проведения лечебно-диагностической пункции строго по показаниям. Определение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β (кат. №K050) и ФНО- α (кат. №K020), а также противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (кат. № K080) в синовиальной жидкости коленного и голеностопного суставов обследованных лиц, выполнялось иммуноферментным методом с использованием наборов ProCep («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Трансформирующий фактор роста- β_1 (ТФР- β_1 , Кат. № EIA 1864) в синовиальной жидкости указанных суставов опреде-

ляли методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «DGR International inc.» (Германия). Иммуноферментный анализ цитокинов проводился в неразбавленных образцах синовиальной жидкости пациентов, замороженных при температуре -20°C. Непосредственно перед анализом неразбавленные образцы синовиальной жидкости размораживали посредством тепловой обработки в водяной бане при температуре 37°C, чтобы предотвратить осаждение фибриногена. Все измерения проводились с помощью автоматического вертикального фотометра «Multiscan MCC 340» при длине волны 450 нм, устанавливая нулевое поглощение по лунке со стандартом 0. Количественное содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в синовиальной жидкости выражали в пкг/мл. Содержание сульфатированных гликозаминогликанов (с-ГАГ) и уроновых кислот в синовиальной жидкости суставов определяли по методу [4]. Коллагенолитическую активность синовиальной жидкости определяли по методу предложенной П.Н. Шараевым с соавт. (1987) [5].

Статобработка результатов включала вычисление средних арифметических величин (M) и ошибку репрезентативности средней арифметической (m). Использовали методы непараметрической статистики. Достоверным считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% (p<0.05).

Результаты определения содержания про- и противовоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости коленного и голеностопного суставов больных с посттравматическим ДОА представлены в табл. 2. В раннем посттравматическом периоде (0 ст.) содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в синовиальной жидкости голеностопного и коленного суставов было достоверно выше, чем у пациентов с различными стадиями ДОА. При этом практически на всех стадиях заболевания уровень провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости коленного сустава был выше, чем в голеностопном суставе.

Таблица 2

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости больных с посттравматическим ДОА суставов нижней конечности (M $\pm$ m)

Стадии ДОА	Посттравматический ДОА	
	Голеностопного сустава	Коленного сустава
ИЛ-1 β		
0	460,53 $\pm$ 37,56	590,26 $\pm$ 49,35
I	323,75 $\pm$ 9,18*	399,69 $\pm$ 13,30*/ χ^2
II	79,18 $\pm$ 2,36*	99,46 $\pm$ 2,92*/ χ^2
III	123,14 $\pm$ 4,06*	155,01 $\pm$ 5,51*/ χ^2
ФНО- α		
0	172,96 $\pm$ 10,24	225,41 $\pm$ 9,79*/ χ^2
I	145,65 $\pm$ 5,89	182,18 $\pm$ 8,20*
II	62,98 $\pm$ 2,46*	79,20 $\pm$ 3,31*/ χ^2
III	76,37 $\pm$ 2,92*	96,32 $\pm$ 4,31*/ χ^2
ИЛ-4		
0	93,62 $\pm$ 2,52	116,85 $\pm$ 3,78*/ χ^2
I	74,69 $\pm$ 2,46*	94,53 $\pm$ 3,25*/ χ^2
II	83,46 $\pm$ 2,39	104,31 $\pm$ 3,25*/ χ^2
III	68,05 $\pm$ 2,28*	84,98 $\pm$ 3,04*/ χ^2
ТФР- β_1		
0	93,20 $\pm$ 2,07	115,60 $\pm$ 2,99*/ χ^2
I	106,24 $\pm$ 2,86	133,77 $\pm$ 3,68*/ χ^2
II	208,77 $\pm$ 4,86*	260,65 $\pm$ 6,62*/ χ^2
III	160,84 $\pm$ 4,14*	201,17 $\pm$ 5,62*/ χ^2

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с больными с посттравматическим артритом (0 стадия); χ^2 – по сравнению с больными с посттравматическим ДОА голеностопного сустава.

Дальнейшие исследования показали, что по мере прогрессирования стадии (I-III) посттравматического ДОА голеностопного и коленного суставов уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в синовиальной жидкости постепенно снижается. Подобные результаты получены при определении уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Уровень противовоспалительного и/или профиброзного цитокина ТФР- β_1 в синовиальной жидкости растет при прогрессировании посттравматического ДОА, достигая максимальных значений к поздним стадиям заболевания, особенно, у пациентов со II стадией болезни (табл. 2). В табл. 3 представлены результаты определения содержания сульфатированных гликозаминогликанов (с-ГАГ), уроновых кислот (УК) и их соотношение в синовиальной жидкости голеностопного и коленного суставов больных с посттравматическим ДОА. Результаты исследования свидетельствуют об одностороннем изменении содержания с-ГАГ и УК в синовиальной жидкости голеностопного и коленного суставов в зависимости от стадии ДОА. Наибольшее содержание с-ГАГ и УК в синовиаль-

*Новосибирский государственный медицинский университет

** Читинская государственная медицинская академия

*** ГУ Научный центр клинической и эксперимент. медицины СО РАМН (г. Новосибирск)

ной жидкости суставов выявлены у больных в раннем посттравматическом периоде (0 ст.), затем по мере прогрессирования (I-III ст.) заболевания их уровень постепенно снижается.

Итоги расчета соотношения концентраций с-ГАГ и УК в синовиальной жидкости лиц с посттравматическим ДОО показали, что при I и II стадиях заболевания преобладает уровень с-ГАГ, говорящий о нарушении биосинтетических процессов в экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща (табл. 3).

Анализ результатов оценки коллагенолитической активности синовиальной жидкости больных с посттравматическим ДОО голеностопного и коленного суставов выявил максимальную активность у пациентов в раннем посттравматическом периоде (0 ст.), затем по мере прогрессирования (I-III ст.) заболевания этот показатель постепенно снижается, что отражает усиление склеротических процессов в суставах (табл. 3).

Таблица 3

Содержание с-ГАГ и УК в синовиальной жидкости и их коллагенолитическая активность у лиц с посттравматическим ДОО суставов нижней конечности (M±m)

Стадия ДОО	Посттравматический ДОО	
	Голеностопного сустава	Коленного сустава
Сульфатированные гликозаминогликаны (мкг/мл)		
0	381,12±5,41	383,24±6,48
I	331,85±8,96	329,49±10,19
II	215,86±3,54*	217,25±3,72*
III	165,33±3,05*	162,56±2,84*
Уровневые кислоты (мкг/мл)		
0	296,19±5,99	297,97±6,95
I	195,65±4,47*	194,91±4,80*
II	130,69±2,69*	129,66±2,85*
III	123,37±2,81*	123,37±3,21*
Соотношение с-ГАГ/УК (усл.ед.)		
0	1,30±0,04	1,30±0,04
I	1,71±0,07*	1,71±0,07*
II	1,67±0,05*	1,69±0,05*
III	1,35±0,04	1,33±0,05
Коллагенолитическая активность (мкмоль/л ч)		
0	6,83±0,08	6,80±0,09
I	5,48±0,07*	5,48±0,08*
II	2,90±0,03*	2,90±0,04*
III	2,38±0,04*	2,34±0,03*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с больными с посттравматическим артритом (0 стадия); X – по сравнению с больными с посттравматическим ДОО голеностопного сустава.

Таким образом, содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α у больных в раннем посттравматическом периоде достоверно превышали эти же значения у больных с различными стадиями ДОО на фоне постепенного повышения уровня противовоспалительного и/или профиброзного цитокина ТФР-β1. Результаты исследования свидетельствуют о том, что на начальных стадиях развития посттравматического ДОО провоспалительные цитокины играют ключевую роль в запуске деструктивного процесса в пораженных суставах. При снижении активности воспаления в суставах на поздних стадиях ДОО, вероятно, усиливаются фиброгенез и/или склерогенез за счет действия ТФР-β1 с нарушением биосинтетических процессов в экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща, о чем свидетельствуют результаты оценки уровня с-ГАГ и УК в синовиальной жидкости больных.

Подтверждением этих данных могут служить данные Леонтьевой Ф.С. (1997) [1]. По ее мнению, появление хондроитинсульфатов в синовиальной жидкости может служить ранним признаком вовлечения хряща в патологический процесс. Многие авторы развитие и течение иммунопатологических реакций при ДОО суставов связывают с цитокинами – ИЛ-1, синтезируемым хондроцитами, ФНО-α, ТФР-β [2, 8]. Их наличие в суставном хряще свидетельствует о патологической перестройке внеклеточного матрикса и его утрате [6]. Цитокины представляют собой растворимые медиаторы, обеспечивающие взаимодействие между иммунокомпетентными и кроветворными клетками и между иммунной и нейроэндокринной системами; они проявляют свое биологическое действие посредством связывания с соответствующими рецепторами на клетках-мишенях [9]. В работе [2] так описывают протекающий процесс. Названные цитокины индуцируют выделение ферментов, в том числе металлопротеаз, которые разрушают коллаген II типа и протеоглики. Одновременно угнетается нормальный синтез матрикса хондроцитами. На молекулярном уровне это выражается в снижении содержания протеогликанов в матриксе, разрушении сшивок между гликозаминогликанами и коллагеном II типа и в увеличении содержания воды в матриксе. Подобные биохимические изменения хрящевого

матрикса уменьшают его прочность на сжатие и растяжение, ухудшают амортизирующую функцию хряща, препятствуют поддержанию гомеостаза хондроцитами, защите субхондральной кости. На основании изложенного цитируемые авторы выдвигают следующую концепцию происхождения артроза. Начальным звеном патогенеза является нарушение гомеостаза хряща, вызванное одним или рядом факторов, среди которых решающую роль играет фактор неадекватных механических нагрузок (повышенных или пониженных). В результате этого происходит изменение фенотипа хрящевых клеток, что проявляется в снижении синтеза ими связывающих белков, участвующих в образовании протеогликановых агрегатов, и начале синтеза коллагена I и III типов, несвойственного для нормального зрелого хряща. Синтез коллагена этих двух типов начинает преобладать над продуцированием коллагена II типа, нужного для постоянного обновления органоспецифического для хряща фибриллярного остова. Нарушение агрегации протеогликанов приводит к их потере хрящом и к его обводнению. Формируется неполноценная основа, не способная в полной мере выполнять функцию суставного хряща.

Результаты исследования свидетельствуют о прямом участии про- и противовоспалительных цитокинов в механизмах инициации и развития посттравматического ДОО суставов нижней конечности.

Литература

1. Леонтьева Ф.С. // Ортопед., травматол. 1997. № 3. С. 30.
2. Миронов С.П. и др. // Вестн. травматол. и ортопед. 2001. № 2. С. 96–99.
3. Насонова В.А., Халтаев Н.Г. // Тер. архив. 2001. № 5. С. 5.
4. Пауль Г.А., Русова Т.В. // Клиническая лабораторная диагностика. 1995. № 2. С. 13–14.
5. Шараев П.Н. и др. // Лаб. дело. 1987. № 1. С. 60–62.
6. Lotz M. // Clin. Orthop. 2001. Vol.391, Suppl. P. S108–S115.
7. Pelletier J.P., et al. // J Rheumatol. 1995. Vol. 43, Suppl. P. 109–114.
8. Scully S.P. et al. // Clin. Orthop. 2001. №39, Suppl. P. S72.
9. Vuolteenaho K., et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2001. Vol. 9, №7. P. 597–605.

УДК612.877; 618.39-021.3

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИСЧИСЛЕНИЯ ПРОГНОЗА ИСХОДОВ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПРИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОМ СДАВЛЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. КЛИМАШ*, Е.Н. КОНДАКОВ*, А.К. БАХТИЯРОВ*, О.А. КЛИЦЕНКО**

Представлена технология прогнозирования исходов тяжелой черепно-мозговой травмы, основанная на анализе 287 клинических наблюдений с супратенториальным сдавлением головного мозга.

Ключевые слова: прогнозирование исходов тяжелой черепно-мозговой травмы, супратенториальное сдавление головного мозга.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) имеет широкую распространенность, сопровождается высокой инвалидизацией и летальностью среди лиц трудоспособного населения, что придает большое значение прогнозированию исходов при данной патологии. В частности, прогноз ЧМТ представляет интерес с медицинской (в том числе деонтологической), экономической, юридической и социальной точек зрения [12]. Определенная часть предложенных способов прогнозирования исходов ЧМТ предназначена для группового прогноза [5, 9]. Способы индивидуального прогноза предполагают: учет результатов дополнительных методов обследования, использование большого числа клинико-неврологических признаков, сложных формул, полученных чаще на основании методов логистической регрессии, регрессионного и факторного анализов [3, 6, 7, 11, 13]. Это делает расчеты трудоемкими, удлиняет время их проведения и затрудняет применение способов прогноза на практике. Разработка способов прогнозирования исхода ЧМТ, отличающихся точностью и простотой, является актуальной на данный момент проблемой.

Цель исследования – разработать точный и простой в использовании способ прогнозирования исхода ЧМТ.

* Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л.Полынова, 191104, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12
** Санкт-Петербургская академия последилового образования

Материал и методы. Работа основана на анализе 287 клинических наблюдений тяжелой ЧМТ с супратенториальным сдавлением головного мозга. Среди них было 238 (82,9%) мужчин и 49 (17,1%) женщин в возрасте 46,2±0,9 лет.

Таблица 1

Клинические признаки стадий травматического дислокационного синдрома

Клин. признаки	Варианты изменений признаков				
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	V стадия
Сознание	Оглушение	Сопор-кома I	Кома II	Кома II	Кома III
Размер зрачков	1-3 мм	1-3 мм	3-5 мм	3-5 мм	>5 мм
Фотореакции	+	±	–	–	–
Корнеальный рефлекс	+	+	±	–	–
Вертик. компонент ОЦР	В полном объеме	Ограничен	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Горизонт. компонент ОЦР	В полном объеме	Ограничен на стороне мидриаз	Ограничен с двух сторон	Отсутствует	Отсутствует
Двигательные реакции на боль	Локализация, целенаправлен	Декартикации	Децебрации	Сгибание НК Разгибание ВК и сгибание НК	Отсутствуют
АД	Нормотензия	Нормотензия	Гипертензия	Гипотензия	Гипотензия
Пульс	60 - 90	60 - 90	Брадикардия	Тахикардия	Тахикардия
Вегетативный индекс Кердо в %	+10 – 10	+15 – 20	–35 – 85	+20 +40	+35 +60

Примечания: НК – нижние конечности, ВК – верхние конечности, ОЦР – окулоцефалический рефлекс, АД – артериальное давление, I - V – стадии травматического дислокационного синдрома

Таблица 2

Статистические показатели исследуемых признаков

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Диагност. точность
Травматический дислокационный синдром	85,4%	60%	73,1%
Процент снижения сАД до и во время операции	60,9%	91,9%	75,6%
Процент снижения сАД после операции	25,2%	95,6%	58,5%
Осложнения (менингит, пневмония)	32,5%	92,6%	61,0%
Возраст больных*	66,9%	48,5%	58,2%
Смещение срединных структур мозга*	71,5%	67,7%	69,7%
Деформация четверохолменных цистерн	88,9%	35,1%	50,6%
Сдавление четверохолменной цистерны с одной стороны	64,3%	84,8%	80,0%
Сдавление четверохолменных цистерн с обеих сторон	92,6%	76,5%	85,7%
Деформация охватывающих цистерн	86,7%	46,8%	56,5%
Сдавление охватывающих цистерн с одной стороны	75,0%	75,9%	75,7%
Сдавление охватывающих цистерн с обеих сторон	94,9%	66,7%	82,1%

*Представлены наиболее высокие прогностические показатели полученные: для возраста – в группе старше 40 лет; для смещения срединных структур головного мозга – в группе со смещением ≥ 8 мм

Использовали банк данных в программе Statistica 5.11, составленный на основе формализованной истории болезни [1]. Были исследованы следующие признаки: возраст больных, выраженность супратенториальной компрессии головного мозга, процент снижения среднего артериального давления (сАД) в дооперационный и операционный периоды по отношению к исходному сАД, процент снижения сАД в послеоперационный период по отношению к исходному сАД, выраженность смещения срединных структур головного мозга и компрессии базальных цистерн по данным КТ, наличие или отсутствие таких осложнений как пневмония и менингит. Выраженность супратенториальной компрессии головного мозга оценивали на основании клинко-неврологических признаков, отражающих стадии травматического дислокационного синдрома [8] (табл 1).

Среднее артериальное давление определяли по формуле $sAD = AD_{диастолическое} + 0,33 \text{ пульсового } AD$, где $AD_{пульсовое} = AD_{систолическое} - AD_{диастолическое}$. Инструментальное обследование включало КТ головного мозга и рентгенографию органов грудной клетки. При летальных исходах выполняли судебно-медицинское вскрытие с изучением причин смерти. Из многообразия возможных методов (регрессионный анализ, факторный анализ, логистическая регрессия и т.п.) для выявления параметров, позволяющих прогнозировать исход ЧМТ на высоком уровне значимости, был использован метод построения классификационных деревьев, т.к. он позволяет эффективно сочетать в алгоритме качественные и количественные характеристики состояния пациентов [1, 4]. Для сравнения количественных параметров, удовлетворяющих требованиям нормальности распределения, использовались t-критерий Стьюдента, критерии Манна – Уитни, Крускала – Уоллеса, медианный χ^2 . Для оценки частотных показателей нами использовались критерии Фишера (односторонний и двухсторонний), χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты. Все изученные параметры имели достоверные различия ($p < 0,001$ для всех параметров за исключением возраста, для возраста – $p < 0,05$) по всем соответствующим статистическим критериям между группами выживших и умерших, что свидетельствовало об устойчивости полученных нами выводов.

Были определены чувствительность, специфичность и достоверность каждого из выбранных признаков (табл 2).

Несмотря на достоверные различия, качественной диагностики ни один из параметров не дает. Таким образом, по отдельным показателям результатов проведенного обследования или регрессионным уравнениям на основе корреляций качественный алгоритм получить не удалось. В связи с этим для разработки удобного и надежного алгоритма оценки риска смертности была использована совокупность выявленных значимых показателей с последующим расчетом суммарного балла риска (SUM). Трафарет алгоритма оценки риска смертности представлен в табл. 3.

Таблица 3

Трафарет алгоритма оценки риска смертности при прогнозировании исходов ЧМТ

Параметр	Градация параметра	Оценочный балл	Факт. балл
Стадии травматического Дислокационного синдрома	1 стадия	1	
	2 стадия	2	
	3 стадия	3	
	4 стадия	4	
	5 стадия	5	
Процент снижения сАД до и во время операции	0 - до 10 %	0	
	10 - 24 %	1	
	25 - 40 %	2	
	Более 40 %	6	
Процент снижения сАД после операции	≤ 10 %	0	
	11 - 20%	1	
	> 20%	2	
	Отсутствуют	0	
Осложнения	Пневмония	1	
	Менингит	2	
Всего	Теоретический максимум	15	

Как видно из табл.3, диагностическая балльная оценка может находиться в пределах 0 ÷ 15, хотя в нашем случае мы имели максимальный фактический балл 10. Тем не менее, получено достоверное ($p < 0,001$) различие для количества баллов риска тех пациентов, у которых были измерены все показатели, включенные в алгоритм, что показано на рис. 1.

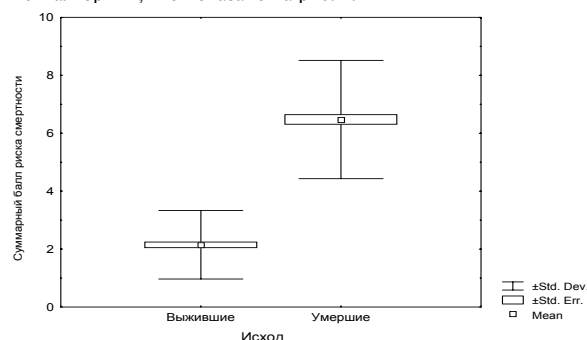


Рис 1. Выявление достоверности значения суммарного балла риска в группе выживших и умерших больных с ЧМТ

Как видно из рис., имеется существенное достоверное ($P < 0,001$) увеличение SUM в группе умерших (до $6,5 \pm 0,2$ баллов) по сравнению с группой выживших, где SUM составляет $2,1 \pm 0,1$ балла. В дальнейшем было выявлено пороговое значение SUM, необходимое для формулирования решающего правила в отношении балльной оценки риска госпитальной смертности, на основе которого можно делать вывод об исходе ЧМТ в каждом конкретном случае. Получили следующее распределение для SUM (табл 4) по данным тех пациентов, у которых были измерены все показатели, включенные в алгоритм.

Таблица 4

Распределение суммарного балла риска для умерших и выживших больных с ЧМТ

SUM	К-во случаев среди выживших	К-во случаев среди умерших
1	51	0
2	33	0
3	39	6
4	11	23
5	1	32
6	0	22
7	0	17
8	0	13
9	1	28
10	0	10
Итого	136	151

Далее стояла задача определить пороговое значение SUM, позволяющее с высокой долей вероятности оценивать риск смертности. По методу построения классификационных деревьев получено значение 3,5. Графическая интерпретация этого результата, формируемая системой Statistica, представлена на рис 2.

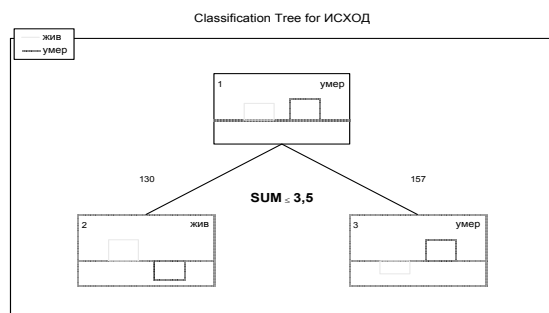


Рис 2. Выявление порогового значения SUM госпитальной смертности.

Важным элементом в графике (рис. 2) является полученное для SUM смерти решающее правило « $SUM \leq 3,5$ », которое напечатано между расходящимися линиями. Система Statistica выводит это решающее правило для блока, находящегося слева от сообщения об этом правиле. Округление до целого значения SUM дает нам окончательное значение решающего правила:

Если $SUM < 4$, то статистически достоверным будет прогноз выживания в 130 случаях, указанных слева от соответствующей линии; Если $SUM \geq 4$, то статистически достоверным будет прогноз смертельного исхода в 157 случаях, указанных справа от соответствующей линии. Таким образом, суммарный балл риска – SUM, определяющий прогноз исхода ТЧМТ при супратенториальном сдавлении головного мозга рассчитывают по формуле:

$$SUM = X1 + X2 + X3 + X4, \text{ где}$$

X1 – стадия травматического дислокационного синдрома, определяемая по 5 градациям со следующими цифровыми значениями: I стадия – 1 балл, II – 2 балла, III – 3 балла, IV – 4 балла, V – 5 баллов; X2 – процент снижения САД в дооперационный и операционный периоды по отношению к исходному САД, по 4 градациям: менее 10% – 0 баллов, 10 - 24 % – 1 балл, 25 - 40 % – 2 балла, более 40 % – 3 балла; X3 – процент снижения САД в послеоперационный период по отношению к исходному САД, по 3 градациям: $\leq 10\%$ – 0 баллов, 11 - 20 % – 1 балл, 21% и более – 2 балла; X4 – наличие гнойных осложнений (менингоэнцефалит и пневмония), по 3 градациям: нет – 0 баллов, пневмония – 1 балл, менингоэнцефалит – 2 балла. Благоприятный исход лечения прогнозируют при $SUM < 4$, летальный – при $SUM \geq 4$. Используя традиционную методику В.В. Власова (2001) [2] мы получили достаточно убедительные результаты чувствительности и досто-

верности предлагаемого к клиническому использованию метода прогноза исходов ЧМТ (табл. 5).

Предлагаемый способ прогнозирования супратенториального сдавления головного мозга при ЧМТ позволяет упростить расчет прогноза и сократить время его проведения за счет того, что вычисление SUM, определяющего исход, требует простое арифметическое сложение четырех цифр от 0 до 5. Достаточно высокие диагностическая точность, чувствительность и специфичность способа обусловлена тем, что в статистическую обработку включена однородная группа больных – больные с супратенториальным сдавлением головного мозга, а не больные со всей ТЧМТ, включающей в себя как сдавление головного мозга, так и первичную диффузную его травму. Таких показателей как 100% чувствительность при 100% диагностической точности в реальной ситуации достичь невозможно, т.к. у пациентов с вероятным выживанием возможны обострения уже имеющейся хронической патологии и возникновение новых осложнений (тромбозы крупных ветвей легочной артерии, острые эрозивные язвы желудка и т.д.) на фоне ЧМТ, ведущие в итоге к летальному исходу. С другой стороны, совершенствование реанимационного и нейрохирургического пособий приводит к формированию незначительной группы больных (вегетативное состояние), которые выживают вопреки неблагоприятному прогнозу.

Таблица 5

Основные статистические показатели способа прогнозирования исходов ЧМТ

№ п/п	Основные показатели	Значения
1	Диагностическая точность	93,7 %
2	Чувствительность	96 %
3	Специфичность	91,2 %
4	Положительная прогностичность	92,4 %
5	Отрицательная прогностичность	95,4 %

Такие факторы, как угнетение сознания, двухстороннее отсутствие фотореакций, наличие артериальной гипотензии, возраст, состояние базальных цистерн мозга (по данным КТ) доказательно влияют на исход у больных с ЧМТ [10]. Часть этих прогностически значимых факторов учтены в представленном способе прогнозирования исходов ЧМТ. Оценка выраженности угнетения сознания, неврологического дефицита и состояния витальных функций является обязательной у больных с ТЧМТ. Изменения данных признаков отражены нами в стадиях травматического дислокационного синдрома. Артериальная гипотензия также учтена в следующих признаках: процент снижения САД в дооперационный и операционный периоды по отношению к исходному САД, процент снижения САД в послеоперационный период по отношению к исходному САД. Сочетание этих признаков друг с другом, с возрастом больных и состоянием базальных цистерн по данным КТ не дали таких высоких показателей диагностической точности, как в сочетании с осложнениями.

Выводы. Использование метода построения классификационных деревьев для формирования алгоритма прогноза ЧМТ при супратенториальном сдавлении головного мозга позволяет получить индивидуальный прогноз исхода с высокими показателями чувствительности (96%), специфичности (91,2%) и диагностической точности (93,7%). Предлагаемый способ прогнозирования выражается формулой суммарного балла риска, содержит минимально достаточный набор признаков, не трудоемок, требует малых затрат времени, что делает доступным его применение.

Литература

1. Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер. 2001.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера. 2001.
3. Дзяк Л.А., Зозуля О.А. // Украинский нейрохир. ж. 2002 – № 4. С. 55–58.
4. Дюк В.А., Самоиленко А. В. Data mining: учебный курс. СПб.: Питер. 2001.
5. Зотов Ю.В., Щедренок В.В. Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов разможения головного мозга. Л.: Медицина. 1984.
6. Клименко Н.Б. // Нейрохирургия. 2001. № 2. С. 19–23.
7. Кондаков Е.Н. Диагностика и дифференцированная тактика хирургических вмешательств при тяжелой черепно-мозговой травме. Дис. ... докт. мед. наук. Л., 1993.
8. Кондаков Е.Н. и др. // Неврологический вестник (Ж. им. В.М. Бехтерева). 2008. Т. XL. Вып. 3. С. 19–24.

9. *Нейротравматология* / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: ИПЦ Вазар-Ферро. 1994.
10. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. Т. III. М.: Антидор. 2002.
11. *Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов* / Под ред. Л.Б. Лихтермана и др. М.: КНИГА ЛТД. 1993.
12. Boake C. // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1996. Vol. 77, № 8. P. 765–772.
13. Boto G.R., Gomez J De La Cruz, Lobato R.D. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77. P. 1054–1059.

THE NEW TECHNOLOGY OF THE CALCULUS OF THE PROGNOSIS OF THE OUTCOMES OF SEVERE HEAD INJURY WITH SUPRATENTORIAL CEREBRAL COMPRESSION

A.V. KLIMASH, E.N. KONDAKOV, A.K. BAKHTIYAROV,
O.A. KLITSENKO

Summary

Clinical material in 287 patients was processed statistically to devise the technology of prognosing of the outcome of severe head injury with supratentorial brain compression. The method incorporates minimal sufficient number of clinical signs, is practically simple, highly informative and statistically significant.

Key words: technology of prognosing of the outcome of severe head injury, supratentorial brain compression.

УДК 616.2:616.151.5-053.22

ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Г.Н. КУЗЬМЕНКО, С.Б. НАЗАРОВ, В.В. ЧЕМОДАНОВ*

На основании анализа влияния гуморальных факторов уточнены механизмы гемостатических нарушений у недоношенных новорожденных с РДС, которыми являются выраженность гипоксии, развитие иммуновоспалительных реакций, усиление интенсивности СРО.

Ключевые слова: гемостаз недоношенных новорожденных

Актуальность исследований определяется значительной частотой респираторного дистресс-синдрома (РДС) среди недоношенных новорожденных, сочетающимся с тяжелыми формами неонатальной патологии, в том числе с тромбогеморрагическими расстройствами. В Российской Федерации рождается около 30000 детей с РДС, летальность при котором достигает 12,4% [1]. Если в его лечении достигнуты значительные успехи, то причины, механизмы и наиболее значимые факторы развития тяжелых геморрагий у этой категории детей остаются до конца невыясненными. Известно, что легкие являются центральным органом регуляции гемостаза, контроля и предупреждения тромбогенеза [2], они богаты тромбопластином [3] и обладают уникальным фибринолитическим потенциалом [4], в них образуются простациклины [5]. При прохождении крови через легкие в ней снижается активность ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI- I) на 26% [6], увеличивается содержание антитромбина III [2]. Легкие являются местом гибели мегакариоцитов [7], а альвеолярные макрофаги, активно участвующие в коагуляции, составляют 14,9% всех макрофагов организма [7]. Учитывая локальные механизмы развития гемостатических нарушений у детей с РДС, нельзя недооценивать вклад гуморальных изменений на уровне всего организма в развитие данной патологии.

Цель исследования – уточнение механизмов гемостатических нарушений у недоношенных новорожденных с РДС.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования и наблюдения 550 недоношенных новорожденных с РДС. Для суждения о степени тяжести РДС мы использовали шкалу Downes, данные исследований кислотно-основного состояния крови (КОС), газового состава крови, рентгенологических методов, согласно которым выделили РДС легкой, средней и тяжелой степени. Выделены 3 группы наблюдения. Первую (I) составили 159 (28,9%) недоношенных новорожденных детей с легким, вторую (II) – 284 (51,6%) – со среднетяжелым, третью (III) – 107 (19,5%) – с тяжелым РДС. Средние показатели массы тела у новорожденных с РДС I составили 2310,9±39,46 г

при сроке гестации 34,9±0,12 недель; у детей с РДС II – 1827,1±31,6 г при сроке гестации 32,5±0,14 недель; масса тела у детей с РДС III составила 1611,8±62,50 г, срок гестации 30,6±0,31 недель. Контрольную группу представляли 89 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации 35,6±0,42 недель и средней массой тела 2493,0±29,1 г, которые не нуждались в проведении лечебных мероприятий, а течение раннего неонатального периода у них проходило без осложнений.

Клинические и функциональные и лабораторные методы исследования выполнены на 1-3 и 5-8 дни жизни. 35,8% детей проводилась оксигенотерапия с концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе более 0,6, всем детям с тяжелым РДС – ИВЛ. Клинические признаки дыхательных нарушений (выраженность цианоза, признаки ригидности грудной клетки, изменение характера дыхания, его частоты и ритма, кислородозависимость, втяжение уступчивых мест грудной клетки и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, западение грудины, данные перкуторного и аускультативного исследования, распространенность ателектазов) оценивали по сумме баллов.

Аналогичным образом анализировали неврологические нарушения (состояние сознания, двигательная активность, мышечный тонус, выраженность безусловных рефлексов, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, наличие судорог и признаков внутричерепной гипертензии). Кроме того, учитывалась суммарная балльная оценка геморрагического синдрома (петехии, экхимозы, гематомы, легочные, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из мест инъекций и висцеральные геморрагии). Проведено комплексное лабораторное обследование детей, включавшее гемостатические – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПВ), уровни протеина С (ПС) и антитромбина III (АТ III), плазминогена, факторов VIII, V, VII, X, фактора Виллебранда, содержание растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) и Д-димера, выполненные на приборе «STA Compact» с использованием реактивов фирмы «Diagnostika Stago», иммунологические исследования – уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6) методом хемилюминесцентного анализа на автоматической системе «IMMULITE» (фирма DPC), интерлейкина 8 (ИЛ 8) методом ИФА при помощи поликлональных антител реактивами фирмы «Cytimmune sciences inc.» на автоматическом ридере EL 808, фирмы «БИО-ТЕК» (США), компонентов комплемента C3 и C4, белков α1-антитрипсина, C1 инактиватора и α2-макроглобулина, α 1-кислого гликопротеина на биохимическом анализаторе «Cobas Mira Plus». Исследовали интенсивность реакций свободно-радикального окисления (СРО) – метаболиты оксида азота (NO), уровни малонового диальдегида (МДА), антиокислительную активность крови (АОА) и уровни церулоплазмينا (ЦП). Содержание малонового диальдегида определяли в сыворотке методом Jagi K., Nishigaki I., Chama H. (1968), суммарную антиоксидантную активность оценивали по методу Al-Timitt D.L., Doimandy T.U. (1974) в модификации М.Ш. Промыслова и М.Л. Дамчука. Определение метаболитов оксида азота (нитритов) в сыворотке крови выполнено фотометрическим методом (1989), основанном на измерении интенсивности окраски соединения розово-малинового цвета, образующегося в реакции нитритов с α-нафтиламином и сульфаниловой кислотой (реактив Грисса) в кислой среде. Определение уровней церулоплазмينا выполняли с использованием реактивов фирмы «Sentinel CH» (Италия) на биохимическом анализаторе «Merg Vitalab» при длине волны 340 нм (микрометод). Методами вариационного и корреляционного анализа, t-критерия Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, многофакторного дисперсионного, множественного регрессионного анализов, оценки силы влияния по Н.А. Плохинскому (1990) – выполнен многоаспектный анализ влияния гуморальных факторов на развитие нарушений гемостаза у новорожденных с РДС.

Результаты. Оценка индивидуальных параметров фибринолитического, про- и антикоагулянтного статусов позволили выявить наиболее характерные гемостазнологические профили. В частности, гемостазнологический профиль у детей с РДС характеризуется при легком течении: нормо- и гиперкоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов в сочетании с признаками тромбинемии, неизменным или усиленным фибринолизом; при среднетяжелом течении – гиперкоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов, дефицитом антикоагулянтов АТ-III и протеина С, выраженными

* ФГУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Росмедтехнологий, 153731, г.Иваново, ул. Победы, д. 20; факс (0932) 33-62-56; e-mail: ivniimid@ivnet.ru, ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, г. Иваново, адрес: 153000, г. Иваново, пр.Ф.Энгельса,8

признаками тромбинемии, повышенным (реже – сниженным) и неадекватным фибринолизом; при тяжелом течении – гипокоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов, дефицитом основных субстратов свертывания, антикоагулянтов, высокой степени тромбинемии, усилением фибринолиза с нарушением равновесия последнего с коагуляционными реакциями. При легком и среднетяжелом РДС имеет место достаточно высокий уровень прокоагулянтов, обуславливающий развитие общего гиперкоагуляционного потенциала, тогда как при тяжелом РДС скоротечность коагуляционных фаз ведет к развитию гипокоагуляции и геморрагий. Дефицит основных прокоагулянтов (VII, V, VIII и X факторов) отмечен у 1/3 детей с тяжелыми РДС, а физиологические механизмы, обеспечивающие гемостатическое равновесие, становятся недостаточными, что связано с недоношенностью, замедленным удалением прокоагулянтов из циркуляции или с их усиленным поступлением при гипоксии, инфекции и нарушении гемостатической функции легких.

Геморрагические проявления, выявленные у 18,2% детей с легким РДС, в 13,8% случаев развивались по сосудисто-тромбоцитарному типу (рис. 1). Дети этой группы имели наименьшую частоту (27,0%) внутрисерпных кровоизлияний (ВЧК). Частота геморрагических расстройств недоношенных новорожденных средней степени тяжести составляла 37,3% и наряду с сосудисто-тромбоцитарными (10,6%), имели место кровоизлияния гематомного типа (5,7%), желудочно-кишечные, легочные и другие висцеральные геморрагии (рис.1), а ВЧК развивались достоверно чаще (63,4%), чем при легком РДС. Геморрагии сосудисто-тромбоцитарного характера выявлены у 32,8% новорожденных, гематомного – у 18,7% детей с тяжелым РДС. Высокую частоту (56,1%) составили висцеральные геморрагии, отечно-геморрагический синдром установлен в 44,9% случаев, а ВЧК – почти у всех новорожденных.

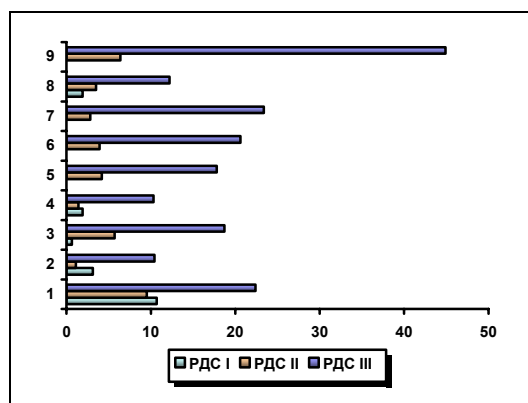


Рис. 1. Частота геморрагических признаков у недоношенных новорожденных с РДС различной тяжести (%). 1 – петехии, 2 – экхимозы, 3 – гематомы, 4 – кровотечения из мест инъекций, 5 – гематурия, 6 – локальные геморрагии (печень, надпочечники), 7 – легочные кровотечения, 8 – желудочно-кишечные кровотечения, 9 – отечно-геморрагический синдром

Изменения гемостаза развивались на фоне усиления свободно-радикальных процессов. У детей с РДС отмечено нарастание липидной перекисидации, которая является одним из механизмов повреждения сурфактанта. Увеличение содержания МДА в сыворотке у недоношенных новорожденных, отмеченное нами, было максимально выражено при тяжелом течении РДС. В остром периоде показатели МДА коррелировали с такими показателями гемостаза, как АЧТВ в первые три дня жизни ($r=0,43$), α -1-антитрипсин ($r=0,52$), фибриноген ($r=0,23$). Кроме того, на 5-8 дни прослежена взаимосвязь МДА с длительностью тромбинового ($r=0,62$) и протромбинового времени ($r=0,34$), что указывает на взаимообусловленность липидной перекисидации с коагуляцией. Сила влияния (по Н.А.Плохинскому) показателей МДА на уровни фибриногена (21,5%) также подтверждает сопряженность коагуляционных и свободно-радикальных нарушений. Сила влияния концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (F_{IO_2}) на балльную оценку гемостатических расстройств составила 39,0%, церулоплазмина – 44,5%, сочетанных изменений PH и парциального давления кислорода (PO_2) – 30,2%, уровней МДА и АОА – 86,8%, нитритов – 32,7%, инфекционных проявлений – 11,6%, что позволяет заключить, что нарушения коагуляции взаимосвязаны с выраженностью гипоксии, интенсивностью свободно-радикальных реакций, антиоксидантами и инфекцией.

Протеолитически активируемые рецепторы тромбина (PAR) обеспечивают механизмы коагуляции. По-видимому, они, как все мембранные структуры, чувствительны к перекисидации. Образование нитритов у детей с нарушениями гемостаза при тяжелом течении РДС являлось негативным фактором, поскольку избыточное образование NO может оказывать прооксидантный эффект с поражением белковых компонентов мембран [8]. Гипернитритемия способствует развитию нитризового стресса, образованию токсичного для клеток пероксинитрита [9]. Гипернитритемия, возрастающая при тромбообразовании, оказывает повреждающее действие на клетки, что наряду с их выраженным антиагрегантным эффектом может инициировать гемостазологические расстройства. Уровни нитритов коррелировали с F_{IO_2} ($r=0,36$), индексом оксигенации (ИО) ($r=0,37$) и парциальным давлением углекислого газа (PCO_2) ($r=0,31$), с инфекционными проявлениями ($r=0,43$), отражая связи нитритообразования, гипоксии и инфекции. Показатели нитритов коррелировали с балльной оценкой дыхательных и гемостазологических нарушений ($r=0,44$ и $r=0,38$). По-видимому, имеется смешанный генез усиления СРО – гипоксический и инфекционный, этот механизм реализуется в коагуляционных нарушениях. Выраженность гипероксии позитивно взаимосвязана с коагуляционными тестами ($r=0,40$). Корреляционные связи показателей индекса оксигенации и F_{IO_2} с нитритами при развитии ДВС-синдрома у детей с РДС ($r=-0,43$ и $r=-0,46$) подтверждают роль гипоксии и реоксигенации в избыточном накоплении NO. Нами прослежены многочисленные корреляции, отражающие взаимосвязь нарушений коагуляции и нитритообразования. У детей в первые трое суток жизни выявлены достоверные связи между показателями нитритов и тромбинового времени ($r=0,32$), длительностью свертывания в АЧТВ-тесте ($r=0,27$). Кроме того, выявлена слабая обратная корреляция между уровнями нитритов и АТ III ($r=-0,22$) и более сильная – между уровнями протейна С и нитритов ($r=-0,41$). Взаимосвязь показателей нитритов и Д-димера ($r=0,30$) иллюстрирует зависимость фибринолиза и нитритемии. Уровни нитритов коррелировали со степенью тромбинемии, определяемой по уровням РФМК ($r=0,28$), а также с показателями плазминогена ($r=-0,29$). Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи NO и гемостатических расстройств у недоношенных новорожденных, причем увеличение нитритов в крови сопровождается декомпенсированными нарушениями гемостаза и более тяжелым течением РДС.

Тромбин активирует свертывание и гиперпродукцию NO макрофагами через нуклеарный фактор (NF- κ B) [10]. В то же время, чрезмерная активация свертывания фактором Ха может инициировать 5-кратный рост продукции оксида азота и ИЛ-6 [11]. В системе микроциркуляции эндотелиальные рецепторы PAR-2, активируемые коагуляционными факторами VIIa и Ха, стимулируют вазодилатацию, опосредованную азотной оксидом, что ведет к гипотензии [12]. При использовании жестких режимов ИВЛ усиление интенсивности СРО способствует нарушениям коагуляции. Результаты множественного регрессионного анализа подтверждают связь гипероксии (F_{IO_2}) с нарушениями коагуляции (ТВ), протейном С и гипернитритемией ($r=0,35$, $r=-0,43$ и $r=0,68$ соответственно), а также связь гипероксии (F_{IO_2}) с гипернитритемией и усилением фибринолиза (Д-димером) ($r=0,55$, $r=0,33$ соответственно). Являясь эффективным методом лечения РДС, ИВЛ способствует интенсификации СРО и нарушениям гемостаза, что диктует поиск щадящих режимов оксигенотерапии.

Активация свертывающей системы у новорожденных (возможно, через протеиназ-активируемые рецепторы) взаимосвязана с усилением экспрессии NO, который в высоких концентрациях инициирует коагуляцию. Поэтому одним из путей регуляции свертывания при РДС является достижение стабилизации продукции оксида азота. Антиоксиданты препятствуют усилению СРО, сохраняя стабильность последних.

У детей с тяжелым и среднетяжелым течением РДС выявлено снижение суммарной АОА сыворотки крови, которая коррелировала с антикоагулянтом АТ III ($r=0,24$) и плазминогеном ($r=0,33$). В динамике на 5-8 дни жизни у недоношенных новорожденных с тяжелым РДС наиболее низкий уровень антиоксидантной защиты, а АОА и длительность конечного этапа коагуляции были взаимосвязаны ($r=-0,39$). У детей с гипокоагуляцией (в сравнении с группой с нормокоагуляцией) выявлены более низкие значения АОА ($52,8 \pm 4,42\%$ и $63,3 \pm 2,15\%$ соответственно, $p < 0,05$). Корреляции индекса оксигенации и АОА ($r=0,30$), указывают на взаимосвязь нарушений равновесия в цепи «СРО – антиоксиданты» с процессами гипоксии и реоксигенации, то есть на кислородозависимость.

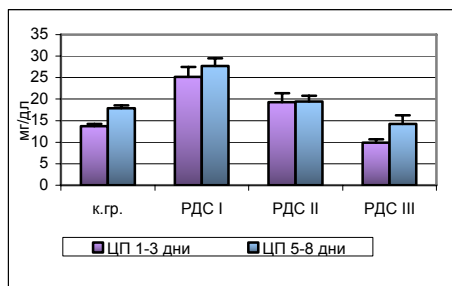


Рис. 2. Уровни ЦП у недоношенных новорожденных с РДС в зависимости от тяжести и периода заболевания (мг/дл).

В первые три дня жизни уровни ЦП у новорожденных с легким РДС, по сравнению со здоровыми детьми, были компенсаторно повышены, при среднетяжелом РДС имелось достоверно значимое снижение уровней данного антиоксиданта, при тяжелой респираторной недостаточности новорожденных повышения уровня ЦП при усилении процессов СРО не отмечено, что служит доказательством нарушения функционального равновесия системы «интенсивность СРО – антиоксиданты» (рис. 2). В динамике в конце раннего неонатального периода у новорожденных выявлены изменения показателей, аналогичные первым трём дням жизни.

В остром периоде заболевания уровни ЦП находились в обратной корреляционной взаимосвязи с показателями МДА в сыворотке крови ($r=-0,48$), подтверждает разнонаправленность изменений данных показателей. Уровни ЦП коррелировали с показателями гемостаза протеином С ($r=0,33$) и фибриногеном ($r=0,30$). Полученные данные согласуются с экспериментальными, в которых показано, что липидная пероксидация вызывает экспрессию тканевого фактора, уменьшающуюся при действии ЦП, предотвращая развитие ДВС [13]. Корреляции клинических признаков нарушений гемостаза с уровнями ЦП подтверждают участие антиоксидантной системы в их развитии. Уровни ЦП коррелировали с выраженностью гемостатических нарушений ($r=-0,30$), с индексом оксигенации ($r=0,49$) и с F_{io} , характеризующего степень кислородозависимости ($r=-0,58$), а также с эндогенными нитритами ($r=-0,58$). Сила влияния суммарной балльной оценки гемостатических расстройств на уровни ЦП составила 30,2% в первые дни и 40,5% на 5-8 дни жизни. Учитывая антиоксидантный эффект ЦП, в синтезе которого участвуют эпителиоциты легких, нарушение равновесия системы «ЦП – СРО» является значимым механизмом нарушений гемостаза при данном заболевании. Результаты множественного регрессионного анализа подтверждают связь гипероксии (F_{io}) с нарушениями коагуляции (ТВ), снижением уровней ЦП и гипернитритемией. При жестких режимах ИВЛ преобладают процессы СРО и снижение антиоксидантной защиты.

Итак, усиление процессов СРО у детей сопровождается отклонениями показателей антиоксидантной защиты, о чем косвенно говорит спад суммарной АОА сыворотки крови при тяжелом и среднетяжелом РДС, причем гипокоагуляция сопряжена с низкой АОА. Корреляции клинических признаков нарушений гемостаза с уровнями ЦП ($r=-0,30$) и АОА ($r=-0,39$) подтверждают роль антиоксидантной системы в их развитии. Выраженность нарушений коагуляции у новорожденных с ДВС-синдромом взаимосвязана с дефицитом антиоксидантов, снижением АОА в 1,2 раза и ЦП в 1,6 раза. АОА коррелировала с ТВ ($r=-0,30$), АТ III ($r=0,24$), плазминогеном ($r=0,33$), а ЦП – с АЧТВ ($r=-0,27$), ТВ ($r=-0,34$), плазминогеном ($r=0,32$), С1 ингибитором ($r=0,30$), нитритами ($r=0,30$). Показатели СРО у детей без и с ДВС-синдромом (II-III фаза) по уровням нитритов составили соответственно $13,7 \pm 0,33$ мкмоль/л и $18,9 \pm 1,11$ мкмоль/л ($p<0,05$), церулоплазмина $19,2 \pm 0,75$ мг/дл и $12,9 \pm 1,71$ мг/дл ($p<0,05$), МДА $6,77 \pm 0,10$ нмоль/мл и $8,15 \pm 0,77$ ($p<0,05$), АОА $61,0 \pm 0,67\%$ и $53,4 \pm 4,90\%$ ($p<0,05$). При гипофибриногенемии имелись достоверные различия компонентов системы «СРО-антиоксиданты» (рис.3).

Представленные данные иллюстрируют связи между степенью нарушения гемостаза и дефицитом антиоксидантов. Поскольку активация свертывания связана с воспалением, исследованы показатели иммуновоспалительных реакций у детей с РДС, характеризующие цитокиновый ответ, реакции системы комплемента, С1-инактиватора, изменения белков острой фазы воспаления (α -1-кислого гликопротеина, α -1-антитрипсина), относящихся к «медленным» белкам «острофазных реакций» и иммуномоду-

лятора α -2-макроглобулина. Составляющие системы гемостаза и иммунные факторы (компоненты системы комплемента, цитокины) многофункциональны, а их изменения связаны одновременно с модулированием коагуляционных и иммунных механизмов. При РДС снижение С4 сочеталось со спадом С1-ингибитора ($r=0,53$), а недостаточность последнего может способствовать усилению свертывания, активации иммунных реакций.

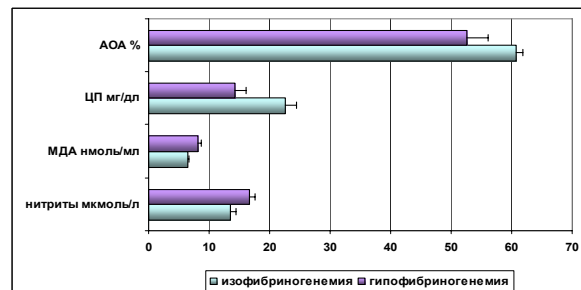


Рис. 3. Уровни показателей системы «СРО антиоксиданты» у детей с приобретенной гипофибриногенемией.

Компоненты комплемента, способствующие росту сосудистой проницаемости, взаимосвязаны с уровнями «острофазных белков». По нашим данным, уровни α 1-кислого гликопротеина достоверно повышались у детей с РДС, различаясь с показателями контрольной группы при среднетяжелых и тяжелых вариантах, в том числе в динамике заболевания, что подтверждало наличие воспалительного компонента при РДС, оказывающего регулирующее влияние на агрегацию тромбоцитов и иммунореактивность. Его показатели в течение всего периода наблюдения коррелировали с параметрами ИВЛ, свидетельствуя о нарастании острофазных реакций при более жестких режимах оксигенотерапии. У новорожденных установлены стабильно повышенные показатели α -2-макроглобулина, который является резервным механизмом защиты при нарушениях гемостаза и повреждении легких при РДС, при отсутствии достоверных различий степени тяжести заболевания. При исследовании показателей α -1-антитрипсина выявлен их рост у больных со среднетяжелым и тяжелым РДС в течение всего периода наблюдения. Повышение α -1-антитрипсина является защитной реакцией при повреждении легких и нарушениях гемостаза при РДС, коррелирует с параметрами ИВЛ и её длительностью, что связано с ростом воспалительных изменений и протеолиза, ассоциированных с её применением.

При систематизации изменений индивидуальных параметров с учётом тяжести и фазы РДС нами выявлены различные варианты. Для детей с легким течением РДС характерны адаптивные реакции со стороны системы комплемента, С1-инактиватора, ИЛ-6, α -2-макроглобулина при отсутствии повышения ИЛ-8 и таких белков острой фазы, как α -1-кислый гликопротеин и α -1-антитрипсин. Мы трактовали полученные изменения как слабый иммуновоспалительный ответ. Для новорожденных с РДС средней тяжести свойственно повышение С1 ингибитора, С3 с компонента, ИЛ 6, уровней α -2-макроглобулина, α -1-кислого гликопротеина, α -1-антитрипсина, отсутствие реакции С4 и ИЛ-8. Полученные изменения рассматривали как выраженный иммуновоспалительный ответ, включающий реакции комплемента, белков острой фазы без изменений уровней ИЛ-8. При тяжелом РДС установлено отсутствие адекватной реакции компонентов системы комплемента, С1-инактиватора, рост уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, α -2-макроглобулина, α -1-кислого гликопротеина и α -1-антитрипсина. Эти данные мы трактуем как декомпенсированный, тяжелый иммуновоспалительный ответ, обусловленный неадекватными реакциями системы комплемента, повышением уровней «белков острой фазы» и «цитокиновым взрывом».

У недоношенных с РДС были признаки иммуновоспалительных реакций, характеризующиеся дифференцированным изменением уровней острофазных белков, цитокиновых реакций, отдельных компонентов системы комплемента и ингибиторов протеолиза. Высокие уровни цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в периферической крови у детей с РДС свидетельствуют о нарушении принципа локальности их функционирования и генерализованной активации клеток иммунной системы, запускающей весь каскад провоспалительных цитокинов и связанные с ними эффекты гиперкоагуляции [14] и нарушения сосудистого тонуса [15].

Важным источником цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) служат эндотелиоциты легочных капилляров, а их эффекты связаны с расширением сосудов, увеличением проницаемости и накоплением жидкости в ткани легкого [16]. Повышение уровней фактора Виллебранда, ИЛ-6 и ИЛ-8 верифицирует наличие воспалительного компонента в развитии гемостатических расстройств у детей с РДС. Корреляции ИЛ-8 с балльной оценкой дыхательных и гемостазиологических нарушений составили $r=0,42$ и $r=0,39$ соответственно. Существование достоверной корреляции нитритов и ИЛ-6 ($r=0,46$) отражает связь нитритообразования и цитокинемии. Интенсивность нитритообразования и липидной перекисидации у новорожденных были взаимосвязаны с выраженностью иммунновоспалительных реакций. Выявлены корреляции С4 компонента комплемента с уровнями фактора Виллебранда ($r=-0,39$), нитритов и ИЛ-6 ($r=0,46$), МДА и ИЛ-8 ($r=0,53$), а также МДА и $\alpha 1$ -антитрипсина ($r=0,57$), $\alpha 1$ -кислого гликопротеина и МДА ($r=0,57$), ИЛ-8 и МДА ($r=0,53$). Активированный протеин С является не только антикоагулянтом, он уменьшает воспаление благодаря подавлению NF- κ B-сигнального пути и снижению высвобождения цитокинов макрофагами [17]. Однако у детей с высокими уровнями данного ингибитора не выявлено спада уровня цитокинов, что обусловлено приобретенной резистентностью к данному протеину.

Иммунные нарушения являются одним из факторов формирования коагуляционных нарушений у недоношенных с РДС в раннем неонатальном периоде, и одновременно следствием респираторного дистресса. Цитокинемия запускается гипоксией, способствуя нарушению гемостатического равновесия и активации свертывания. Поврежденные легкие могут быть источником цитокинов, а при жестких режимах вентиляции липополисахаридные комплексы могут поступать в систему микроциркуляции и дополнительно активировать гемостаз. У детей, находящихся на ИВЛ уровни цитокинов были достоверно выше, чем у детей без ИВЛ. Наличие многочисленных корреляций компонентов плазменного звена с иммунологическими показателями подтверждает связь коагуляции с цитокиновым ответом, а также с параллельной активацией системы комплемента при РДС. Выброс цитокинов, сопровождаемый активацией СРО, инициируют воспаление и коагуляционные каскады. Иными словами, у новорожденных имеет место коагуляционно-воспалительный ответ, в реализации которого существенная роль принадлежит недостаточности протеина С.

Связь коагуляции и воспаления у детей с РДС реализуется затем через образование оксида азота. Тромбин вызывает активирование свертывания и избыток продукции NO, который на ранних этапах экспрессируется на эндотелии, а при снижении запаса антиоксидантов и нарастании СРО является признаком усиления иммунновоспалительных реакций. На этом этапе NO усиливает коагуляцию, способствует замедлению капиллярного кровотока, вызывая дилатацию. Высокая активность иммунновоспалительных и свободно-радикальных реакций замыкает порочный круг гемостатических нарушений. Тромбин индуцирует реакции воспалительного ответа, регулирует проницаемость сосудов, способствуя синтезу NO, секреции фактора Виллебранда [18]. Усиленное образование нитритов коррелировало с ростом уровня ИЛ-6 ($r=0,46$), регулирующего синтез прокоагулянтов в печени, и активировало свертывание.

У детей с легким РДС увеличение метаболита NO носит компенсаторный характер. При избыточном синтезе NO у детей с тяжелым РДС происходит активация свертывания, которая, в свою очередь, усиливает образование NO. При легких респираторных нарушениях и компенсированных гемостатических изменениях у новорожденных оксиду азота принадлежит стабилизирующая роль, поскольку он является ингибитором свертывания, регулирует сосудистый тонус и проницаемость. При тяжелых респираторных нарушениях эндогенная гипернитритемия приводит к декомпенсированным нарушениям гемостаза, нарушениям регуляторных механизмов коагуляции, что ведет к манифестации геморрагий. Иными словами, циркуляторная гипернитритемия участвует в механизмах развития нарушений коагуляции при РДС. По видимому, инициирование процессов СРО на ранних стадиях воспалительного ответа сопровождается активацией коагуляции, а затем усиление коагуляции при дефиците антиоксидантов инициирует усиление СРО. На этом этапе процесс становится не управляемым и приводит к манифестации ДВС-синдрома. Гипернитритемия ведет к нарушениям микроциркуляции, а через антиагрегантный эффект на тромбоциты – к геморрагиям.

Заключение. С учетом полученных в нашем исследовании и экспериментальных данных других авторов мы пришли к мнению,

что триггерными механизмами коагулопатии при РДС являются: гипоксия, развитие иммунновоспалительных реакций, активация СРО при недостаточности антиоксидантной защиты. Обобщая результаты исследования, можно определить следующую последовательность развития тромбгеморрагических расстройств: во-первых, активация свертывания через усиление СРО при гипоксии и реоксигенации, во-вторых, усиление иммунновоспалительных реакций активирует свертывание и СРО при недостаточности антиоксидантов, в-третьих, наблюдается манифестация коагуляционных нарушений, усиливающих воспаление и СРО. Данный порочный круг на органном (легочном) и системном уровнях способствует утяжелению РДС (рис.4).

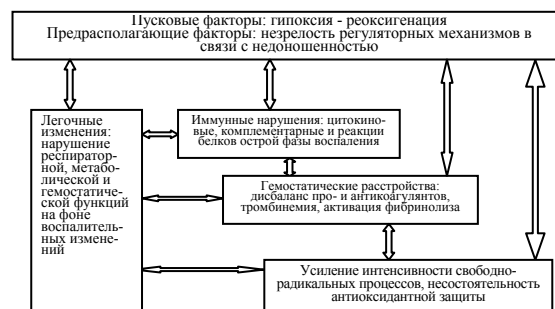


Рис. 4. Ведущие механизмы гемостатических нарушений у недоношенных новорожденных с РДС.

Результативность терапии тромбгеморрагических расстройств определяется эффективностью лечения основного заболевания. Иными словами, терапия гемостатических нарушений не должна быть узконаправленной, а включать, наряду с лечением РДС, воздействие на все патогенетические механизмы.

Литература

1. Саркисян Е.А., Антонов А.Г., Мазмзян П.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. №3. С. 7–10.
2. Балуда В.П. и др. Физиология системы гемостаза / Под ред. В.П. Балуды. М.: Медицина, 1995. 243 с.
3. Wasi S., Burrows C.E., Hay J.B., Movat H.Z. // Thromb. Res. 1983. Vol. 30. (Suppl. 1). P. 27–45.
4. Hechtman H.B., Shepro D. // Circ Shock. 1982. Vol. 9 (Suppl.4). P.457–467.
5. Hokama Y., Matsuo M., Seto D.S. // Res Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1983. Vol. 42. (Suppl. 1). P. 145–148.
6. Kloboves-Prevodnik V., Sabovic M., Keber D. // Heart Vessels. 2004. Vol. 19. P. 33–37.
7. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И.Козинца и В.А.Макарова. М.: Триада-X.1997. 480 с.
8. Alexander R.W. // Hypertension. 1995. Vol. 25. P. 155–161.
9. Tsukahara H. // Curr. Med. Chem. 2007. Vol. 14. P. 339.
10. Kang K.W., Choi S.Y., Cho M.K. et al. // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. (Suppl. 19). P. 17368–17378.
11. Papapetropoulos A., Piccardoni P., Cirino G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1998. Vol. 95. (Suppl.8). P. 4738–4742.
12. Kawabata A., Kuroda R., Nakaya Y. et al. // Biochem Biophys Res Commun. 2001. Vol. 282. (Suppl. 2). P. 432–435.
13. Crutchley D.J., Que B.G. // Circulation. 1995. Vol. 15. (Suppl. 2). P. 238–343.
14. Mann D.L., Young J.B. // Chest. 1994. Vol. 105. P. 897–904.
15. Katz S.D. et al. // Circulation. 1994. Vol. 90. P. 12–16.
16. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K. et al. // Chest. 1998. Vol. 113. N.6. P.1632–1639.
17. Hooper W.C., Phillips D.J., Renshaw M.A. // Thromb. Res. 2001. Vol. 103. (Suppl. 3). P. 209–219.
18. Макацария, А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. [и др.] Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: Триада М., 2007. 456 с.

SEPARATE MECHANISMS OF DEVELOPMENT HEMOSTASILOGIC DISORDERS IN NEWBORNS WITH A RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

G.N. KUZ'MENKO, S.B. NAZAROV, V.V. CHEMODANOV

Summary

On the basis of the analysis of influence of the humoral factors the mechanisms hemostasiologic disorders in premature newborns with respiratory distress are improved which are an expressiveness of a hypoxia, development immunoinflammatory reaction, amplification of intensity free-radical oxidations.

Key words: hemostasis premature newborn

УДК 618.15-007.21

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОГРАММАМ РЕАБИЛИТАЦИИ НО-
ВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Л.И. ИЛЬЕНКО, Л.А. БАХМУТОВА, Е.Н. ГУЖВИНА *

Показано улучшение клинических показателей течения и исхода беременности и родов, оптимизация уровней специфических для беременности железосодержащих протеинов, данных доплерографии сосудов пуповины и офтальмоскопии, а также более гладкое течение раннего неонатального периода и снижение тяжести неврологических осложнений у детей, матери которых получили в программе коррекции комплексные антигемотоксические препараты.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает проблема профилактики и коррекции хронической внутриутробной гипоксии (ХВГ) плода и новорожденного, в основе которых лежит фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и ее клиническое проявление – задержка развития плода (ЗРП). Данные о патогенезе плацентарной недостаточности, сущности изменений метаболизма, микроциркуляции при различных видах акушерской и соматической патологии представляют значительный интерес в свете разработки новых методов и средств коррекции возникающих нарушений.

К настоящему времени известны ставшие уже классическими схемы лечения ФПН (2,14–17). Несмотря на успехи в изучении проблемы ФПН, остается ряд трудностей, с которыми столкнулась перинатология. Во-первых, многофакторность этиологии и патогенеза этой патологии определяет ее широкую распространенность; во-вторых, остается проблема ее своевременной диагностики, и, в третьих, остается актуальной разработка новых методов лечения ФПН и ЗРП. Однако следует учесть, что лечение ЗРП после 32-34 недель беременности, по мнению большинства исследователей, является малоэффективным, и речь может идти только об улучшении плацентарной гемодинамики и создании наиболее благоприятных условий для внутриутробного метаболизма [10]. Необходимо отметить, что фармакотерапия ЗРП остается актуальной и проблематичной. С одной стороны нет убедительных данных об эффективности применяемых медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики и коррекции этого осложнения беременности. С другой стороны, лекарственные препараты, используемые практически во всех схемах лечения небезвредны для беременной и плода, не доказана их фармакологическая безопасность. Известны отрицательные стороны медикаментозного воздействия на плод [7]. Это существенно ограничивает перечень используемых лекарственных препаратов во время беременности. Кроме того, при плацентарной недостаточности (ПН) резко возрастает проникновение применяемых медикаментов к плоду, что ухудшает выведение шлаков из организма плода и матери и приводит к эндогенной интоксикации. При проведении медикаментозной коррекции ПН у матери и плода появляется дополнительная нагрузка по метаболизму и экскреции лекарств, что обуславливает нарастание интоксикации, гипоксии плода, нарушение темпов его развития с формированием различных фетопатий [7].

С этой точки зрения, огромный интерес акушеров и неонатологов привлекает применение препаратов природного происхождения, к которым, в частности, относятся комплексные гомеопатические препараты. Последнее десятилетие ознаменовалось циклом работ, посвященных применению этих препаратов в различных отраслях медицины, в первую очередь, в педиатрии [5,6]. Несколько меньше исследовалась эффективность применения препаратов природного происхождения в акушерстве и неонатологии. Их привлекательность для практики в этих отраслях медицины объясняется несколькими аргументами. Во-первых, это препараты природного происхождения (растительные, животные, минеральные субстраты), которые метаболизируются физиологическим путем без дополнительного образования шлаков и лишены побочных эффектов. Во-вторых, эти средства находятся в гомеопатических препаратах в малых и сверхмалых дозах, лишенных даже гипотетических токсических эффектов. В-третьих, их действие многокомпонентно и, в основном, определяется регулирующей составляющей. Все это предопределяло безвредность препаратов природного происхождения для применения в перинатологии и послужило поводом для наших

исследований по оценке их эффективности в коррекции хронической внутриутробной гипоксии и ЗРП плода и новорожденного.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование беременных с ФПН, ХВГ и ЗРП в сроках 28-32 недели и 36-40 недель с применением клинических, биохимических и инструментальных методов исследования. Под клиническими подразумевалось наблюдение в женской консультации акушером-гинекологом и другими специалистами. Биохимические методы включали в себя исследование сыворотки крови на трофобластический β -глобулин (ТБГ), α -2- гликопротеин, связанный с беременностью (СБАГ), иммуноглобулин Е (Ig E), сывороточный ферритин у рожениц (ФМ), тканевой (плацентарный) ферритин (ФП), инструментальные методы – УЗИ с доплерометрией сосудов плаценты, осмотр офтальмологом сосудов глазного дна. Проведено амбулаторное лечение беременных с ФПН, ХВГ и ЗРП по общепринятым схемам лечения и с добавлением препаратов природного происхождения. Предварительно у женщин было получено письменное информированное согласие на эксперимент.

Изучена эффективность коррекции ХВГ плода по результатам обследования беременных в сроках 28-32 и 38-40 недель и оценке течения родов, а также состояния при рождении и течения постнатальной адаптации новорожденных детей. Нами проведено комплексное обследование 88 беременных женщин с ФПН, ХВГ и ЗРП, наблюдавшихся в ж/к МУЗ Клинический родильный дом в 2006-2007гг, а также 59 их новорожденных детей, родившихся в указанном родовспомогательном учреждении (табл. 1).

Таблица 1

Распределение беременных и рожениц с ФПН, ХВГ и ЗРП в зависимости от методов исследования

Группы обследованных женщин	Методы исследования							
	Клини.	Биохимические					Инструментальные	
		ТБГ	СБАГ	IgE	ФМ	ФП	УЗИ с доплерометрией	Офтальмоскопия
Беременные, 28-32 нед.	88	88	64	49	-	-	88	46
Контроль	15	10	10	18	-	-	46	14
Беременные, 36-40 нед.	67	67	44	43	-	-	49	42
Контроль	14	14	12	18	-	-	16	18
Роженицы	62	-	-	-	62	50	-	-
Контроль	14	-	-	-	18	12	-	-

Результаты. Все обследованные нами женщины находились под наблюдением акушера-гинеколога в ж/к и 42 из них получали базовую терапию по классическим схемам по поводу ФПН, ХВГ и ЗРП, как амбулаторно, так и в отделении патологии беременности. 46 беременным после комплексного обследования в сроках 28-32 недели назначалось комбинированное лечение: классическая терапия + препараты природного происхождения по следующим показаниям и схемам (табл.2, 3).

Таблица 2

Показания к применению комплексных гомеопатических препаратов в качестве дополнения к классической терапии ФПН, ХВГ и ЗРП

	Комплексные гомеопрепараты					
	Траумель С	Лимфомиг-зот	Стае-куптель	Эскулюс	Кралони	Хель
О-гестоз	+	+				
ОГ-гестоз	+	+			+	
Снижение плац.-плод. Кровотока	+	+	+			+
Угроза преждевременных родов	+	+	+			
Ангиопатия сетчатки по венозному типу	+	+		+		
Ангиопатия сетчатки по артериальному типу	+	+			+	
СЗРП	+	+	+			+

При разработке показаний к назначению средств природного происхождения учитывались, по крайней мере, три важнейших аспекта комплексных биологических (гомеопатических) препаратов – это регуляторное воздействие на открытую биологическую систему,

* Российский ГМУ, г. Москва; Астраханская ГМА

связывание и выведение токсичных для организма веществ, стимуляция его защитных сил.

Таблица 3

Схема лечения беременных с ФПН, ХВГ и ЗРП комплексными гомеопатическими препаратами

Препараты	Курс лечения	Форма преп.	Кратность приема
Траумель С	6-8 нед.	Амп., табл.	2 р/нед. в/м по 2,2 мл., 5 раз в нед. по 1 таб. 3 р/д. сублингвально
Лимфомиозот	6-8 нед.	капли	15 кап. 3 р/д., per os
Спаскупрель	6-8 нед.	табл.	по 1 таб. 3 р/д. сублингвально
Эскулюс	2 нед.	капли	15 кап. 3 р/д., per os
Кралонин	2-4 нед.	капли	15 кап. 3 р/д., per os
Хепель	6-8 нед.	табл.	по 1 таб. 3 р/д. сублингвально

Одним из наиболее эффективных средств природного происхождения является комплексный биологический препарат «Траумель С» (фирма «Биологише Хаймиттель Хель ГмбХ» Германия). Его применение в спортивной травматологии, при ревматических заболеваниях, при лечении ожогов, заболеваний лимфоглоточного кольца, поражений кожи, хронических заболеваний печени и т.д., позволило сделать вывод о том, что комплексный ангиомотоксический препарат «Траумель С» является высокоэффективным лечебным средством, не обладающим токсичностью, и безопасным для применения в лечебных программах различных острых и хронических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Состав и механизм действия «Траумель С» характеризуется наличием арники, аконита, календулы, беладонны, гепар сульфур, эхинацеи, хамоиллы, гиперикума, миллефолиума, и сочетанием эффектов: обезболивающего, противовоспалительного, противовирусного, стабилизацией тонуса сосудов, активацией клеточного дыхания, стимуляцией защитных сил, остановкой кровотечений [5]. Эти качества препарата послужили показанием для его назначения при ФПН, ХВГ и ЗРП.

Лимфомиозот – не менее уникальный комплексный ангиомотоксический препарат, чем Траумель С. Его действия – дезинтоксикационное, противоаллергическое, лимфодренажное, противоэкссудативное. Первые сведения о его применении касаются лечения тонзиллита, лимфаденита, но в дальнейшем появились данные о его использовании в педиатрии, дерматологии, оториноларингологии, пульмонологии, геронтологии [12]. Состав лимфомиозота включает в себя 17 компонентов природного происхождения. Учитывая наличие эндотоксикоза при ФПН, ХВГ и ЗРП, а также наличие отеков у беременных мы сочли возможным назначение лимфомиозота в нашем эксперименте. Противопоказанием для назначения лимфомиозота служило наличие заболеваний щитовидной железы.

Спаскупрель имеет спазмолитическое, обезболивающее, седативное и противосудорожное действие. При осложнениях беременности регистрируются повышенный тонус матки, болезненные ощущения и беспокойство беременной по этим поводам [14]. Учитывая отсутствие противопоказаний и ожидаемый эффект, спаскупрель мы назначали при снижении плацентарно-плодового кровотока, угрозе преждевременных родов и ЗРП.

Эскулюс обладает флбодинамическим, вентонизирующим, спазмолитическим, анальгезирующим, сосудорасширяющим и гемостатическим действием. Входящие в состав комплексного гомеопатического препарата природные компоненты – *Secale comutum*, *Viscum album*, *Nicotiana tabacum*, *Arnica Montana* – показаны при спастических состояниях матки, высоком или низком артериальном давлении, заболеваниях артерий и вен [12]. Назначение Эскулюс композитум мы обосновывали наличием варикола, нарушением плацентарно-плодового кровотока и ангиопатией сетчатки по венозному типу. Кралонин обладает седативным, спазмолитическим метаболическим фармакологическим действием. Одним из показаний к его назначению были нарушения артериального давления (*Crataegus*). А *Kalium carbonicum* и *Spigelia anthelmia*, входящие в состав кралонина поддерживают регуляцию кровяного давления [12]. Противопоказаний к назначению кралонина нет. Хепель обладает гепатопротективным, спазмолитическим, желчегонным, противовоспалительным, вяжущим и вентонизирующим действием [12]. Показание к его назначению – ЗРП. Оценка эффективности комбинированного лечения беременных с ФПН, ХВГ и ЗРП мы проводили с применением клинических, биохимических и инструментальных методов.

Наиболее информативными биохимическими показателями течения беременности являются так называемые специфические протеины, ассоциированные с беременностью, а также ряд железосодержащих белков [3,11,13]. В Астраханской медицинской академии исследования в этом направлении являются приоритетными. Родоначальником этих научных достижений является лауреат Государственной премии, профессор Ю.С.Татаринов. К настоящему времени известны клиническое и диагностическое значения этих белков, определенных в различные сроки беременности [11,13]. Поэтому в качестве лабораторного контроля эффективности предлагаемой нами терапии, мы сочли целесообразным исследовать ТБГ, СБАГ, иммуноглобулин Ig E – чувствительный индикатор реакций клеточного иммунитета, отражающий степень сенсибилизации организма, в частности, при гестозе [1], и железосодержащие белки – ферритины: сывороточный и тканевой (плацентарный). Ферритины отражают обмен железа и в некоторой степени гипоксию плода [3] (табл. 4).

Таблица 4

Концентрации ТБГ, СБАГ, Ig E, ФМ и ФП ферритинов у беременных и роениц в зависимости от вида коррекции ФПН и ХВГ плода

Исследуемые белки	Средние концентрации (M ± m)		
	Вид коррекции ФПН		Контроль III гр.
	Классич. тер. I гр.	Комбин. Тер. II гр.	
ТБГ, мг/л	130,43±10,14	174,1±12,4	186±11,91
СБАГ, мг/л	68,7±2,85	77,39±1,86	100,08±6,9
Ig E, МЕ/л	192,7±27,8	114,2±12,9	88,1±12,9
ФМ, МЕ/л	9,74±0,25	13,2±1,12	16,9±1,19
ФП, мг/л	7,5±0,25	18,9±1,8	30,1±2,51

Примечание: ТБГ: P_{I-III} < 0,01, P_{I-II} < 0,05, P_{II-III} > 0,05; СБАГ: P_{I-III} < 0,01, P_{I-II} < 0,05, P_{II-III} > 0,05; IgE: P_{I-III} < 0,001, P_{I-II} < 0,001, P_{II-III} > 0,01; ФМ: P_{I-III} < 0,01, P_{I-II} < 0,05, P_{II-III} > 0,05; ФП: P_{I-III} < 0,001, P_{I-II} < 0,01, P_{II-III} > 0,01

Если при физиологически протекающей беременности ТБГ, определяющий функцию плаценты, составляет 186,00 мг/л, то при базовой терапии ХФПН – 130,43, а при предлагаемой нами схеме – 174,1 мг/л. Эта же тенденция выявлена при анализе динамики уровней других белков: СБАГ, IgE, ФМ и ФП ферритинов. Т.е. при использовании нашей схемы лечения к концу беременности значения белков тяготеют к уровням физиологической беременности.

Есть основание полагать, что уровень белков беременности ТБГ и СБАГ отражает состояние маточно-плацентарного комплекса (МПК), причем ТБГ – маркер плодовой части МПК, и его низкие концентрации свидетельствуют о нарушении белково-синтетической функции синцитиотрофобласта. Концентрация СБАГ при ФПН также имеют низкие практически на 30% ниже, чем при нормальной беременности значения. По-видимому, более высокие уровни этих специфических для беременности протеинов на фоне комбинированного лечения с включением препаратов природного происхождения отражают улучшение внутриутробного метаболизма.

Особый интерес привлекло изучение средних концентраций иммуноглобулина Ig E в обследованных нами группах беременных с ФПН, ХВГ и ЗРП. Мы уже отмечали, что высокие уровни Ig E в сыворотке крови беременных связывают, в том числе, со степенью сенсибилизации организма, в нашем случае, организма беременной, к различным раздражителям (пищевым, медикаментозным, инфекционным и стрессовым). Н.И. Ахмина (2005) отмечает, что высокие уровни IgE встречаются при позднем гестозе. В наших исследованиях, несмотря на самые различные причины ФПН, а не только гестоз, мы обнаружили у беременных с этим осложнением беременности довольно высокие концентрации этого белка – почти в 2,5 раза выше, чем в контроле. Можно предположить, что не только гестоз, но и другие патологические акушерские и соматические состояния обуславливают повышенную продукцию IgE у беременных. Возможно, это показатель защитной реакции организма, отражение реакций клеточного и гуморального иммунитета. Высокие концентрации IgE говорят об осложненном течении беременности, а его низкие уровни, наоборот, о благополучной гестации. По результатам наших исследований, в сыворотке крови беременных I и 2 групп выявлены достоверные различия в средних концентрациях IgE, причем при комбинированной терапии эти значения наиболее приближены к физиологическим.

Изучение железосодержащих белков, прежде всего ферритина, в сыворотке крови и тканях связывают с индикацией обмена железа в организме, а также эти белки рассматривают как острофазовые. Однако есть данные о связи уровней ферритина в сыворотке

крови беременных и рожениц с массой тела их детей при рождении [3]. Другими словами, есть и другой аспект изучения ферритина: низкая масса при рождении часто подразумевает перенесенную внутриутробно хроническую гипоксию. Следовательно, уровни ферритинов в системе «мать – плацента – новорожденный» могут отражать наличие и степень ХВГ, а значит и ЗВУР. В нашей работе мы изучали ферритины комплексно. В ней представлены уровни ферритинов в сыворотке крови и тканях плаценты у рожениц, получавших во время беременности различные виды коррекции ФПН, ХВГ и ЗРП. Особенно большие различия обнаружены в уровнях ФП у женщин с ФПН и у здоровых беременных (7,5 МЕ/л против 30,1 МЕ/л). Этот интересный факт, с одной стороны, подтверждает функциональную неполноценность плаценты при ФПН, ХВГ и ЗРП в плане обменных процессов между матерью и плодом; с другой стороны, этот факт иллюстрирует позицию плаценты как концевой точки приложения воздействия самых различных факторов как эндогенных, так и экзогенных, включая лекарственные средства. Оказалось, что средние концентрации плацентарного ферритина при комбинированном лечении ФПН оказались на 40% выше, чем при классических схемах лечения, хотя и ниже нормальных показателей. Несколько менее ярко эта тенденция видна при сравнении значений сывороточного ферритина рожениц.

Сведения об изучении тканевого (плацентарного ферритина) малочисленны. Научные работы, проведенные в Астраханской ГМА по идентификации этого белка и разработке методов получения тест-систем, позволили нам выполнить эти исследования.

Дополнение классических схем лечения ФПН препаратами природного происхождения приводит не только к клиническому улучшению течения беременности, но и к положительной динамике информативных биохимических показателей, что свидетельствует об оптимизации обменных процессов в МПК и улучшению состояния плода, выступающего в роли внутриутробного пациента.

На современном этапе развития методов исследования в акушерстве и перинатологии наиболее информативными и доступными широкой практике являются методы УЗИ. Нас особенно интересовало состояние плацентарно-плодового кровотока, отражающего в наибольшей степени «морфо-функциональные изменения при ФПН с уменьшением васкуляризации терминальных ворсин, что влечет за собой повышение сосудистого сопротивления в сосудах пуповины» [18] и регистрируется при их доплерометрии. Известно, что в зависимости от степени выраженности сосудистых осложнений при беременности происходят те или иные нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного и фето-плацентарного бассейна.

У беременных основной и контрольной групп мы проводили доплерометрию сосудов плаценты до начала и по окончании лечения ФПН, ХВГ и ЗРП по классическим и комбинированным схемам лечения. В качестве критерия изменения гемодинамики мы считали заключение врача кабинета УЗИ по 2 вариантам: нормальный и сниженный плацентарно-плодовый кровоток (рис. 1, 2).

Таблица 5

Динамика изменений плацентарно-плодового кровотока у беременных при использовании классической схемы лечения ФПН, ХВГ и ЗРП

Плацентарно-плодовый кровоток	Сниженный		Нормальный	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Классическая схема лечения ФПН, ХВГ и ЗРП	37,3	30,8	62,7	69,2
Классическая схема + комплексные гомеопатические препараты	38,4%	12,5	61,6	87,5

И при классической терапии ФПН, ХВГ и ЗРП и при предлагаемой нами схеме отмечается уменьшение удельного веса сниженного плацентарно-плодового кровотока после лечения. Однако при классических схемах лишь на 6,5%, а при комбинированном лечении уменьшается в 3 раза (38,4% против 12,5%). Полученные нами результаты доплерометрии требуют определенной трактовки. С одной стороны, при ФПН с ХВГ и ЗРП на 28-32 неделе гестации имеет место некая завершенность морфо-функциональных изменений в маточно-плацентарном комплексе (МПК). Улучшение питания плода, снабжение его кислородом обязательно должно предварительно иметь снижение сосудистой резистентности в

артерии пуповины, что невозможно без адекватной васкуляризации ворсин и формирования сосудистого русла плодовой части плаценты. Однако многокомпонентное регулирующее воздействие препаратов природного происхождения может вызвать улучшение, как метаболизма, так и гемодинамики, особенно в микроциркуляторном русле. Нельзя забывать, что живой организм – это саморегулирующаяся система, стремящаяся к достижению равновесия с окружающей средой. Особое положение при беременности, генетически детерминированное стремление к компенсации патологических процессов, как для матери, так и для плода, делает их особенно чувствительными к малым и сверхмалым дозам субстратов природного происхождения. По-видимому, не требует доказательств положение о различных эффектах обычных и малых доз препаратов: если обычные дозы подавляют реактивность организма, то малые, наоборот, оказывают мощное стимулирующее воздействие на органы и системы живого организма (закон Арндта – Шульца) [19]. В нашем случае положительные результаты комбинированного лечения ФПН, ХВГ и ЗРП получили объективное подтверждение улучшением показателей плацентарно-плодового кровотока.

Сосудистые нарушения являются звеньями патогенеза ФПН (2,14–16). Наиболее доступной для исследования является сосудистая система сетчатки глаза. При соматической и акушерской патологии имеют место патогномоничные для конкретных заболеваний изменения на глазном дне. Для получения информации о состоянии сосудистой системы мы включили в обследование беременных осмотр офтальмолога, причем осмотр глазного дна вели в 2 этапа: до начала лечения и после (табл. 6).

Таблица 6

Состояние сосудов глазного дна у беременных с ФПН, ХВГ и ЗРП в зависимости от вида лечения

Заключение офтальмолога	Вид лечения							
	Классическая терапия (n=42)				Базовая терапия + комплексные гомеопатические препараты (n=46)			
	до (n=22)		после (n=20)		до (n=24)		после (n=22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ангиопатия сетчатки по артериальному типу	5	22,7	3	15,0	6	24,0	1	4,5
Ангиопатия сетчатки по венозному типу	8	36,4	6	30,0	8	33,3	2	9,0
Нормальный кровоток	9	40,9	11	55,0	10	41,6	19	86,4

Оказалось, что при ФПН, ХВГ и ЗРП превалирует ангиопатия сетчатки по венозному типу, проще говоря – венозный стаз. Таковой регистрировался у 36,4% обследованных нами беременных, а у 22,7% определялась ангиопатия сетчатки по артериальному типу, у остальных отмечался нормальный кровоток. При венозном стазе дополнительно к классической схеме назначали Эскулол, при ангиопатии по артериальному типу – Кралонин. При дополнении классической схемы указанными препаратами нормализация состояния сосудов сетчатки происходила в 3 раза чаще, чем только при классической терапии.

На заключительной стадии нами проведена клиническая оценка течения родов у обследованных и пролеченных нами беременных с ФПН, ХВГ и ЗРП (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика родового акта в зависимости от вида коррекции ФПН

	1 группа (n=42)	2 группа (n=46)
Роды:		
- срочные	37 (88,0%)	45 (97,8%)
- преждевременные	4 (9,52%)	1 (2,17%)
- запоздалые	4 (9,52%)	2 (4,34%)
- стремительные	6 (14,2%)	3 (6,52%)
- быстрые	8 (19,0%)	4 (8,69%)
- физиологические	20 (47,6%)	36 (78,26%)
Безводный период более 6 часов	17 (40,4%)	12 (26,8%)
Кровотечения в родах	7 (16,6%)	1 (2,17%)
Слабость родовой деятельности	19 (45,2%)	11 (23,9%)
Акушерские пособия (щипцы)	2 (4,76%)	
Кесарево сечение	12 (28,5%)	7 (15,2%)

Данные таблицы убедительно показывают значительно меньшее количество осложнений в родах у рожениц, получавших по поводу ФПН, ХВГ и ЗРП комбинированное лечение по сравнению с женщинами, лечившимися по классическим схемам. Особенно важно, что кровотечения в родах встречались в восемь

раз реже, слабость родовой деятельности в 2 раза реже и вдвое реже пришлось прибегнуть к оперативному родоразрешению (15,2 % против 28,5%). Особый интерес представляло состояние новорожденных при рождении и течение у них ранней адаптации при различных видах коррекции ХВГ до рождения (табл.8).

Таблица 8

Характеристика состояния при рождении и течения раннего неонатального периода новорожденных при различных видах коррекции

Патологические состояния	Методы коррекции ФПН, ХВГ и ЗРП			
	Классическая терапия		Комбинированная терапия	
	Абс.	%	Абс.	%
Асфиксия при рождении	2	4,76	-	-
Транзиторное тахипноэ	3	7,14	1	2,17
ЗВУР	27	64,2	18	39,4
Патологическая первоначальная убыль массы	23	54,7	17	36,9
Пролонгированная желтуха	25	59,5	4	8,6
Церебральная ишемия I степени	3	7,1	12	26,0
Церебральная ишемия II-III ст.	18	42,8	5	10,0
Реализация внутриутробной инфекции	9	21,4	3	6,52
Анемический синдром	12	28,5	8	17,3

При получении матерями комбинированного лечения практически отсутствовало такое грозное осложнение ранней адаптации, как респираторные расстройства. Более благоприятное течение родов позволило осуществить раннее прикладывание к груди и совместное пребывание матери и ребенка, что, по-видимому, объясняет более редкую встречаемость патологической первоначальной убыли массы тела (36,9% против 54,7%). Нормальное течение родов и отсутствие необходимости их медикаментозной коррекции значительно ослабили фармакологическую нагрузку на мать и плод и привели к значительно более редкой пролонгированной желтухе в группе новорожденных от матерей, получивших комбинированное лечение до родов. В обеих группах новорожденных встречалось перинатальное гипоксически – ишемическое поражение ЦНС. В качестве критерия тяжести неврологических поражений у новорожденных мы использовали их нейросонографическую характеристику – церебральную ишемию I степени и церебральную ишемию 2-3 степени. Анализ показал качественное отличие церебральных нарушений при различных видах антенатальной коррекции ФПН, ХВГ и ЗРП. При комбинированном лечении матерей с применением препаратов природного происхождения у их новорожденных значительно реже выявлялись тяжелые ишемические изменения в нейросонограмме (НСГ). Кроме этого, в этой группе детей также значительно реже отмечались реализация внутриутробной инфекции и анемический синдром. А самый главный аргумент в пользу применения препаратов природного происхождения в комплексной терапии ФПН, ХВГ и ЗРП – это уменьшение удельного веса детей с ЗВУР в экспериментальной группе (39,4% против 64,2%). Очевидно, что течение раннего неонатального периода протекало более гладко в группе новорожденных от матерей с ФПН, ХВГ и ЗРП, получавших в дополнение к классической терапии средства природного происхождения, и, что особенно важно, снижалась тяжесть неврологических последствий нарушений внутриутробного развития.

Заключение. Таким образом, включение средств природного происхождения в программу лечения ФПН, ХВГ и ЗРП у беременных женщин позволяет значительно улучшить качество их жизни и показатели здоровья, а также течение и исход родов, не оказывая токсического воздействия на плод. Дети, рожденные от этих матерей, имеют более высокие индексы физического развития и зрелости. Ранний период адаптации у детей от матерей, получавших средства природного происхождения, характеризуется более гладким течением пограничных состояний и снижением тяжести неврологических осложнений.

Литература

1. Ахмина Н.И. Антенатальное формирование здоровья ребенка // М.: Медпресс-информ, 2005, С.45–9.
2. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т.3. С. 7–13.
3. Горячев В.В. // Сборник трудов АГМА. Т.15. 1999. С.20.
4. Грищенко О.В. и др. // Провизор. 2001. №2. С. 34.

5. Ильенко Л.И. и др. Комплексный биологический препарат «ТраумельС» и его использование в педиатрии// Информационное письмо. М., 2004. 50 с.

6. Ильенко Л.И. и др. // Биологическая медицина. 2006. № 2. С. 34–39.

7. Кирюченко А.П., Тараховский М.Л. Влияние медикаментозных средств на плод. М. 1988. 370 с.

8. Логвинова И.С., Емельянова А.Е. // Рос.педиатрический ж. 2000. №3. С.50–52.

9. Макаров О.В. и др. // Рос.вестник акушера-гинеколога. 2003. Т.3. № 6. С.18–22.

10. Малевич Ю.К., Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность. Минск, Беларусь. 2007

11. Никулина Д.М. // Мат-лы научно-практ. конф. с междуна. участием «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины», Астрахань – Волгоград – Москва. 2006. С.17–18.

12. Общая терапия 2006-2007. Спр-к по препаратам фирмы «Биологише Хайльмиттель Хеель», С.214–284.

13. Петрова О.В. и др. // Мат-лы научно-практ. конф. с междуна. участием «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины», Астрахань – Волгоград – Москва. 2006. С.75–77.

14. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности. МИА. 2005. С.34–39.

15. Савельева Г.М. и др. Плацентарная недостаточность. М. Медицина. 1991. С.14–19.

16. Серов В.Н. // РМЖ. 2005. Т.13. №1. С.31–33

17. Серов В.Н. // РМЖ. 2002. Т.10. С.7–10.

18. Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и в родах. М.: Медпресс-информ. 2005. С.69–76.

19. Хайне Х. // Биологическая медицина. Т.10. №2. С.4–9.

MODERN APPROACH TO REABILITARY PROGRAM OF NEWBORNS WITH DELAY OF INTRAUTERINE DEVELOPMENT

L.I. IL'ENCO, L.A. BACHMUTOVA, E.N. GYZHVINA

Summary

There was shown the improvement of clinical data of course and outcome of pregnancy and delivery, level optimization of specific pregnant ferrous proteins, data of dopplerography of umbilical cord vessels and ophthalmoscopy, at the same time soft course of early neonatal period and decrease of severity of neurologic complications in children mothers of whom received antihomotoxic drugs in the correction program.

Key words: delay of intrauterine development

УДК 617.55-007.43

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ЭВЕНТРАЦИЙ

А.А. ПЕЧЕРОВ, Ю.В. КУЧИН, И.У. ЛЕЧИЕВ, И.З. КИТИАШВИЛИ *

Ключевые слова: эвентрация, гнойная рана, релапаротомия

Эвентрация является не только частым, но и опасным для жизни больного осложнением. Особую опасность она представляет возникновением таких осложнений, как кишечные свищи, кишечная непроходимость, летальность при которых возрастает и составляет 20-86% [1,2,4]. Проблема несостоятельности краев послеоперационной раны и трудности, возникающие при повторном ее ушивании, говорят о необходимости совершенствования имеющихся хирургических методов. Существующие способы ушивания лапаротомной раны создают чрезмерное натяжение и сдавление сшиваемых тканей шовным материалом или разного рода протекторами, что ведет к некрозу кожи, подкожной клетчатки и мышечно-апоневротического слоя с последующим прорезыванием швов, возникновением повторных эвентраций, образованием послеоперационных грыж в отдаленном периоде [3].

Материалы и методы. Учитывая особенности анатомического строения передней брюшной стенки, ее кровоснабжение и иннервацию, для создания менее травматичного и достаточно герметичного способа ушивания операционной раны, нами разработаны 2 способа ушивания лапаротомной раны на металлических спицах Киришнера и Илизарова. Выбор спиц Киришнера или Илизарова зависел от длины операционной раны.

* Астраханская ГМА. Кафедра госпитальной хирургии

Суть методик заключалась в следующем. Спица проводилась, отступив на 1 см от края раны, вниз и латерально, путем прокалывания кожи, под контролем руки интрамускулярно (между передним и задним листком влагалища прямой мышцы живота) параллельно краю операционной раны снизу вверх и выводилась через кожу на 1 см выше и латерально от верхнего угла операционной раны. Вторую спицу проводили таким же образом с противоположной стороны. После этого накладывали отдельные сквозные швы через все слои передней брюшной стенки с захватом спиц. Швы затягивались до полного соприкосновения краев операционной раны. Количество швов соответствовало 5:1 (где 5 длина спицы). При этом отдельных кожных швов не накладывали. На выступающие концы спиц надевали полихлорвиниловые трубки в качестве ограничителей для предупреждения их миграции под кожу. При послойном ушивании спицы проводили аналогично, отдельно накладывались швы на апоневроз за спицы. Кожная рана ушивалась отдельными узловыми швами.

Разработанный нами способ, мы сравнили с ушиванием раны П-образными швами на резиновых протекторах по способу Литтманна. Были проведены сравнительные манометрические исследования. Опыт показывает, что при ушивании раны на металлических протекторах (спицы Киршнера или Илизарова) наиболее удобным углом, под которым хирург натягивает нить, является угол $\alpha=30^\circ$. При этом по экспериментальным данным средняя сила натяжения $F=24,5\text{Н}$, поэтому горизонтальная составляющая F_x , которая сближает края раны, равна $F_x=F \cdot \cos \alpha$; $F_x=24,5 \times \cos 30^\circ=24,5 \times 0,7=17(\text{Н})$.

Площадь, на которую действует спица при натяжении нити, равна $S = 25(\text{см}^2)$, а давление на ткани при этом методе ушивания операционной раны равно $P1 = F_x/S = 7(10-5 \text{ Па})$.

При ушивании лапаротомной раны П-образными швами на резиновых протекторах сила, прикладываемая для натяжения нити $F=32,3(\text{Н})$, горизонтальная составляющая этой силы для сопоставления краев раны равна $F_x=22,6\text{Н}$. Площадь, на которую действует нить и протектор, равна $S=0,6(\text{см}^2)$, а давление на ткани равно $P2 \text{ Па}$. Соотношение $P2/P1 = 60$, т.е. ушивание операционной раны на металлических спицах создает в 60 раз меньшее давление на прилегающие ткани, чем при ушивании раны П-образными швами на резиновых протекторах. Это определено тем, что спица является жесткой металлической конструкцией, и давление на ткани идет равномерно по всей длине спицы.

Патоморфологические исследования тканей при ушивании на металлических спицах в сроки 3,7,10,14 суток показали, что изменения тканей, в первые 3-7 суток после операции представлен рядом стереотипных изменений воспалительной реакции, без грубых деструктивных процессов во всех слоях брюшной стенки. Отмечалась сохранность гистологических структур передней брюшной стенки, кровеносных сосудов, волосных луковиц. К 10 суткам наблюдались участки уплотнения подкожно-жировой клетчатки с появлением коллагеновых волокон, которые к 14 суткам составляли соединительно-тканную основу формирующегося рубца. Гистоструктура слоев передней брюшной стенки не претерпевала изменений с сохранением кровоснабжения.

При патоморфологическом исследовании зоны операции при ушивании П-образными швами на резиновых протекторах отмечалась выраженная гиперемия и отек по всей длине раны, где имела мацерация эпидермиса с серозным отделяемым. На 7 сутки наблюдали нагноение послеоперационной раны с образованием пролежней практически под всеми резиновыми протекторами. Эти участки представляли собой пролежни, повторяющие форму и величину протекторов, и располагались глубоко в подкожно-жировой клетчатке. Вид операционной раны после снятия швов и удаления резиновых протекторов на 14 сутки представлял собой рубец с идущими параллельно ему дефектами брюшной стенки. Нами проведена сравнительная клиническая оценка способов ушивания лапаротомной раны при эвентрациях и релапаротомиях у 150 больных, оперированных по поводу различных острых хирургических заболеваний в период 1997–2007 г.

Полученные положительные результаты ушивания эвентраций с применением металлических спиц Киршнера или Илизарова позволили нам применить этот метод у 26 больных при программированных релапаротомиях и 25 случаях первичной эвентрации в гнойную рану рис.1



Рис.1. Вид операционной раны после ушивания эвентрации в гнойную рану на металлических протекторах.

При выполнении программированной релапаротомии, после снятия швов, разводилась рана без удаления спиц (рис.2). После чего проводилась санация брюшной полости и операционной раны, и накладывались сквозные швы со смещением места вкола. Спицы удаляли в сроки от 10 до 14 суток в зависимости от степени воспалительного процесса в ушитой ране.



Рис.2 Вид операционной раны после неоднократного ушивания на металлических протекторах при программированной релапаротомии.

В ближайшем послеоперационном периоде повторных эвентраций мы не наблюдали. Отдаленные результаты ушивания лапаротомной раны на металлических спицах прослежены у 41 больного, в сроки от 3 до 10 лет после операции. В 4-х случаях выявлена послеоперационная грыжа, так как дренирование абсцесса брюшной полости проводилось через срединную рану, без удаления спиц. Считаем немаловажным отметить, что ушивание лапаротомной раны сквозными швами на металлических спицах занимает 5-7 минут, а при релапаротомии доступ в брюшную полость не превышает 1-3 минуты.

Клиническая оценка различных способов ушивания ран при лапаротомиях, релапаротомиях и эвентрациях показала преимущество использования металлических спиц в качестве протекторов для ушивания лапаротомной раны. Ни в одном случае мы не имели эвентраций и резэвентраций. При выполнении программированной релапаротомии не имели некроза краев раны, прорезывания швов. Редкие сквозные швы позволяли осуществлять адекватную санацию и дренирование раны при ее нагноении.

Результаты клинических наблюдений позволили применить разработанную методику для пластики гигантских послеоперационных грыж передней брюшной стенки, где обычные методы вызывали большое натяжение тканей с прорезыванием швов.

Литература

1. Савельев В.С., Савчук Б.Д. // Хирургия. 1976. №3. С. 121–125.
2. Савельев В.С. Рук-во по неотложной хирургии органов брюшной полости. М.:Триада-Х. 2004. 640 с.
3. Ульрих Э.В., Акоева Г.Н. //Вестн. хир.1979. №5. С. 87–91.
4. Жебровский В.В., Мохамед Том Эльбашир. Хирургия грыж живота и эвентраций. Симферополь: Бизнес-Информ. 2002. 438 с.

УДК 616.366-002

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ СКРЫТЫХ ФОРМ
ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

А.А. АБРАМОВ, Э. А. КЧИБЕКОВ, А.Г. СЕРДЮКОВ*

Ключевые слова: холецистит, биохимический маркер

Разработка надежных методов диагностики скрытых форм острого холецистита является актуальной проблемой [1–3]. Большое значение имеет создание лабораторных панелей оценки степени тяжести и остроты патологического процесса при обострении хронических или скрыто протекающих форм [4].

Для оценки функционального состояния печени, желчных путей в клинической лабораторной диагностике применяется достаточно много биохимических тестов и маркеров [5,6]. Однако избыток индикаторов отдельных функций печени не решил проблем качественной лабораторной диагностики в абдоминальной хирургии. В этой связи в хирургической клинике возобновился интерес к иммунохимическим маркерам воспаления, в том числе лактоферрину (ЛФ), играющему важную и разностороннюю роль в его патогенетических механизмах.

Цель работы – изучение динамики уровня ЛФ в сыворотке крови у больных с острой и хронической формами холецистита в до- и послеоперационном периоде, определение его значения в диагностике скрыто протекающего деструктивного холецистита.

Материал и методы. Клиническому обследованию подвергли 508 чел. в возрасте 22–76 лет с острым холециститом (ОХ) и хроническим холециститом (ХХ), поступивших в хирургическое отделение «Клиническая больница №2 ЮОМЦ» г. Астрахани.

Контрольную группу составили 180 практически здоровых людей (доноров СПК, медработников, студентов, рабочих и служащих государственных предприятий). Анализ заболеваемости острым и ХХ по возрасту показал, что на возрастной период (15–20 лет) приходится около 0,6–0,7% с постепенным ростом процента заболеваемости в старших возрастных группах, особенно старше 50 лет – до 44,1% при ОХ, 27,3% – при ОП и 20% – при ХХ. В группе больных с ОХ (335 больных) количество оперированных составило 170 (50,7%) больных. Из 173 больных с ХХ оперированы 153 (88,4%), (табл. 1). Остальным больным проводилось консервативное лечение. Из 153 оперированных больных с ХХ у 40 (30%) диагностированы деструктивные формы ХХ.

В сыворотке крови и слюне больных дважды: за сутки до оперативного лечения или непосредственно в день операции и повторно через 3–5 дней после оперативного вмешательства методом иммуноферментного анализа (нг/мл) исследовались концентрация ЛФ. Лечение больных, поступивших с диагнозом ОХ и острый панкреатит, проводилось следующим образом: стол № 0, холод на эпигастрий и правое подреберье. Назначались спазмолитики: р-р папаверина 2% – 2,0×2 р. в/м, р-р атропина 0,1% – 1,0×1р. в/м, инфузионная терапия: глюкозо-новокаиновая смесь, гемодез, р-р Рингера, проводилась параумбиликальная блокада: раствором новокаина 0,25% – 80,0 или паранефральная двухсторонняя блокада раствором новокаина 0,25% – 60 мл.

При появлении температуры и возникновении инфильтрации к лечению добавлялись антибиотики аминогликозидного, тетрациклинового ряда. При отсутствии положительного эффекта и появлении клиники перитонита больные подвергались оперативному лечению. Кровь для клинического исследования сыворотки получали пункцией кубитальной вены. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови методом центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 часа после взятия крови, консервировали 1% раствором азида натрия и хранили до исследования при температуре -18° С. В качестве контрольных объектов использовали сыворотку крови здоровых людей (доноров).

Полученные результаты исследований обработаны с помощью пакета статистического анализа Statistica 6, SPSS V 10.0.5, программ «STATLAND», «EXCEL-97», «Basic Statistic» с учетом стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление критерия t Стьюдента для оценки достоверности различий. Данные представлены в виде M±m, достоверные различия обсуждались при t ≤ 0,001.

За период с 2005 по 2008г.г. в «Клинической больнице №2 ЮОМЦ» г. Астрахани по поводу ОХ 42,3% оперированных больных приходится на катаральную, 49,5% – на флегмонозную и 8,3% – на гангренозную формы. Как видно из табл. 1, 2, в исследуемой группе больных лейкоцитоз наблюдали в 9,5% – как при ОХ. А уровень СОЭ был повышен у 12,2% больных ОХ.

Таблица 1

Лейкоцитоз при деструктивных формах острого холецистита и панкреатита

Флегмонозный холецистит	34	23	20	4
Гангренозный холецистит	1	5	6	2
Лейкоцитоз	< 8,0	8,0 – 11,0	11,1 – 15,0	15,1 – 20,0

Таблица 2

СОЭ при деструктивных формах острого холецистита и панкреатита

СОЭ мм/час	< 7	7 – 15	16 – 25	26 – 35	36 – 45	46 – 55	56 – 65
Флегмонозный холецистит	18	30	24	7	2	1	2
Гангренозный холецистит	2	2	1	3	1	0	0

Температурная реакция на воспаление наблюдалась у 9,8% больных ОХ. Анализ вышеуказанных традиционных клинических показателей свидетельствует, что СОЭ, лейкоцитоз, температура не являются достоверными критериями оценки воспалительного процесса и контроля лечения наблюдаемых больных (рис).

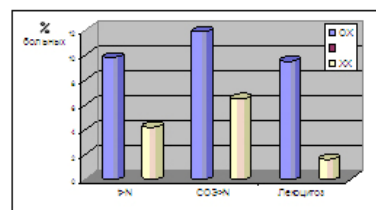


Рис. Частота выявления клинико-лабораторных показателей воспаления

Результаты иммунохимического тестирования ЛФ сопоставлены с данными общеклинического обследования (табл. 3, 4). У больных с ОХ концентрация ЛФ в сыворотке крови выше, чем у больных с ХХ. Уровень ЛФ в крови пациентов с ХХ составляет 1752 нг/мл до операции и 610 нг/мл после операции, что достоверно ниже, чем их концентрация у больных с ОХ 4175 нг/мл до- и 2220 нг/мл – в послеоперационном периоде.

Таблица 3

Частота обнаружения и концентрации (M±m) ЛФ в сыворотке крови доноров и больных с ОХ и ХХ в до- и послеоперационном периоде

Белок	ОХ n=205		ХХ n=103		доноры n=180
	n=109 до	n=96 после	n=58 до	n=45 после	
ЛФ, (ИФА)	78,9%	50,0%	77,6%	37,8%	0,6%
Сыв-ка, нг/мл	4175±1676	2220±730	1752±607*	610±320	960±160

Примечание: * – P<0,05 P-достоверность различий между группами больных с ОХ и ХХ

Таблица 4

Частота обнаружения и концентрации (M±m) ЛФ в сыворотке крови доноров и больных с различными формами ОХ

Белок	ОХ n=205		ХОЛЕЦИСТИТ					
			катаральный ОХ, n=85		флегмонозный ОХ, n=101		гангренозный ОХ, n=19	
	n=109 до	n=96 после	n=46 до	n=39 после	n=51 до	n=50 после	n=12 до	n=7 после
ЛФ, (ИФА)	78,9%	50,0%	58,7%	41,0%	94,1%	58,0%	91,7%	42,9%
Сыв-ка, нг/мл	4175±1676*	2220±730	3600±942	1778±505*	4540±1217	2550±961	4828±1459	2325±1453

Примечание: * – P<0,05 P – достоверность различий между значениями до- и после лечения

* Астраханская ГМА Росздрава, НУЗ МСЧ

Повышение концентрации ЛФ в крови отражает наличие более тяжелых форм воспалительного процесса, в частности, деструктивных форм ОХ, при таких формах ОХ концентрация ЛФ в 91% случаев доходит до 4828 нг/мл, а при катаральных формах частота выявления ЛФ составляет 58,7%, концентрация – 3600 нг/мл. В процессе лечения (в том числе оперативного) регистрировалось снижение уровня ЛФ. Мы обнаружили рост уровней ЛФ в сыворотке крови, коррелирующее со степенью выраженности воспаления, деструкции нагноения. При этом частота случаев положительных тестов на ЛФ достоверно выше при деструктивных формах, чем такие общепринятые лабораторные показатели, как лейкоцитоз, СОЭ. При лечении отмечается спад уровня ЛФ до нормальных цифр у большинства больных.

Приведенные примеры показывают достаточно высокую информативную ценность иммунохимических тестов на ЛФ по сравнению с обычными лабораторными анализами. Определение этого белка в сыворотке крови больных холециститом, позволяет более точно судить о выраженности воспалительного процесса, наличии деструкции и гнойного осложнения в брюшной полости, а также прогнозировать исход заболевания. Своевременное использование методов клинико-лабораторной диагностики с применением иммунохимической диагностики скрытых форм ОХ, прогнозирования гнойно-септических осложнений при острой хирургической патологии поджелудочной железы и желчного пузыря позволит добиться улучшения тактики и результатов лечения.

Рост концентрации ЛФ в крови отражает наличие более тяжелых форм воспалительного процесса, в частности скрытых деструктивных форм ОХ, что дает возможность применять данный тест в оценке степени деструкции ткани желчного пузыря, выборе тактики лечения и прогнозировании осложнений.

Литературы

1. Гербов В.В. и др. / В сб. Мининвазивные технологии в неотложной хирургии. Краснодар, 2002. С. 30–31.
2. Коровин А.Я. и др. // Эхография. 2003. Т.4, №2. С. 192.
3. Кулиш В.А. и др. / В сб. Мининвазивные технологии в неотложной хирургии. Краснодар, 2002. С. 55–56.
4. Лиценко А.Н. и др. // Вопросы оказания экстренной и неотложной помощи: Мат-лы юбил. конф., посв. 35-летию Краснодарского городского центра скорой мед. помощи. Краснодар, 1999. Т.1. С. 39–44.
5. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: «Наука», 2001. С. 401–403.
6. Ломакин М.С. Иммунологический надзор. М.: Медицина, 1990. С. 256.

УДК 616.316.1-002; 618.14-006.6

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

В.М. ИВАНОВ, В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ, О.В. ИВАНОВА *

Ключевые слова: мукозит, остеомиелит, цитостатики.

Лучевая терапия злокачественных новообразований полости рта, особенно в сочетании с лекарственной терапией, сопровождается развитием лучевых реакций со стороны нормальных тканей в зоне облучения и более выраженными реакциями слизистых оболочек. Цитостатический эффект от лучевого воздействия и химиотерапии у этого контингента больных может вести к мукозиту с вовлечением в этот процесс всех составных компонентов ротовой полости: самой слизистой, малых и больших слюнных желез, костных структур с обязательными изменениями в зубах [4]. Наличие же различной микрофлоры, способной в любой момент привести к серьезным осложнениям патологии со стороны зубов, обостряющейся при проведении химиотерапии, заставляет постоянно проводить специальные осмотры ротовой полости с профилактическими лечебными мероприятиями, изучать и совершенствовать методы прогнозирования оральных осложнений.

Операция заключается в радикальном удалении пораженной слизистой оболочки и мягких тканей полости рта, а также краевой, либо сегментарной резекции нижней челюсти. Для замещения дефекта тканей полости рта используются различные виды кожно-мышечных либо кожно-жировых лоскутов. Предоперационная лучевая терапия или полихимиотерапия, сам характер операции, во

время которой происходит обсеменение раны микрофлорой полости рта, сообщение с раневой поверхностью костных опилок нижней челюсти увеличивают риск развития местных гнойных осложнений. Исходя из этих предпосылок, представляется важным оценить влияние вида предоперационного противоопухолевого лечения, объема оперативного вмешательства и схемы антибактериальной терапии на частоту и характер местных гнойных осложнений.

В исследование были включены 119 больных с опухолевой патологией: 58 больных – рак слизистой оболочки дна полости рта; 29 – рак языка; 17 – рак альвеолярного отростка нижней челюсти; 15 – рак слизистой оболочки ретромолярной области. У 60 пациентов диагностирован местно-распространенный опухолевый процесс, у 24 – опухоль соответствовала символу T₂. В 19 случаях имели место остаточные опухоли после неэффективного курса лучевого лечения и у 16 – были рецидивы. Клинически у всех больных был гиперпластический гингивит, который проявлялся гиперемией и отеком, отмечалась атрофия слизистой оболочки с геморрагией, нередко были эрозивно-язвенные изменения. Изменение всех составляющих полости рта определялось путем ежедневного мониторинга специалистом-стоматологом. Такие симптомы, как изменение цвета слизистой оболочки, ее отечность и нарушение слюноотделения были у всех пациентов. Достаточно характерным симптомом была атрофия слизистой оболочки полости рта, которая отмечена у 93,1% больных. В 85,1% случаев приводило к эрозивно-язвенным изменениям.

Ангулярный стоматит отмечен у 12 (13,8%) больных. В основном это были ослабленные пациенты, обремененные сопутствующей патологией или с распространенными формами основного заболевания. Все остальные симптомы отмечались у подавляющего большинства из них. Характерными жалобами больных при эрозивно-язвенных процессах были: болезненность (самостоятельная и при пережевывании пищи), ограниченное открывание рта. Иногда больных беспокоило чувство онемения слизистой оболочки, извращение вкусовых ощущений.

Как правило, с первых же дней назначения лучевой терапии больные ощущали сухость и жжение в полости рта. Для увеличения слюноотделения кратковременно назначали полоскания полости рта 0,1-0,2% раствором йодистого калия, особенно в тех случаях, когда наблюдался радиационный паротит, который проходил у большинства пациентов в течение 2-3 суток.

В период формирования деструктивных процессов сухость в полости рта сменялась обильным выделением вязкой и трудно эвакуируемой слюны, количество которой у некоторых пациентов доходило до 0,5-0,8 литров в сутки.

Предоперационно 55 больным проведена лучевая терапия в дозе 40 Гр., 31 – в дозе 60-70 Гр. и 33 больным – 2 курса полихимиотерапии по схеме (5-фторурацил суммарно 3,0 г за курс, производные платины 120мг/м²). Все оперативные вмешательства в зависимости от вида резекции нижней челюсти разделены на 3 группы:

1 группа – 83 больным сделана краевая резекция нижней челюсти с закрытием дефекта слизистой оболочки и опила нижней челюсти кожно-жировым или кожно-мышечным лоскутом;

2 группа – 22 больным проведена срединная мандибулотомия для создания оптимального операционного доступа при опухолях, поражающих подвижную часть языка или при распространении новообразования на корень языка или ротоглотку;

3 группа – 8 больным произведена сегментарная резекция нижней челюсти с одномоментным замещением дефекта: в 4 случаях – титановой пластиной и в 2 – кожно-мышечным лоскутом. Инфекционные осложнения в результате проведенного лечения отмечены у 66 пациентов (55,4%) и обусловлены в основном частичным некрозом кожно-мышечного или кожно-жирового лоскута после перенесенных различных форм мукозита. Остеомиелит нижней челюсти диагностирован у 16 больных (13,4%). При этом отмечена тенденция роста случаев остеомиелита нижней челюсти при увеличении дозы лучевой терапии.

Методика соединения фрагментов нижней челюсти влияет на частоту послеоперационных осложнений. Применение прочного костного шва при срединной мандибулотомии в 3 случаях привело к развитию подвижности фрагментов челюсти и, как следствие, – к остеомиелиту и формированию ложного сустава; при использовании титановых минипластин осложнений не было.

Из 4 случаев пластики дефекта нижней челюсти кожно-мышечным лоскутом осложнения в виде некроза лоскута отмечены у 2 больных. После произведенной некрэктомии заживление раны проходило вторичным натяжением.

* Астраханская государственная медицинская академия

С целью профилактики этих осложнений нами предложен комплекс профилактических мероприятий, который определялся совместно со стоматологом, проводившим мониторинг в процессе лечения этого контингента больных. В основе всех профилактических мероприятий лежит правильная диагностика имеющихся нарушений со стороны составных компонентов полости рта, которая предусматривает индивидуальное планирование лечебно-профилактического воздействия на организм в целом и на слизистую оболочку в частности.

Пациентам, поступающим для проведения химио- и лучевой терапии, как правило, удавалось предварительно осуществить санацию полости рта с удалением зубных отложений, пломбированием кариозных полостей, удалением некачественных протезов, а при необходимости – экстракции зубов. В комплексе профилактических мероприятий, помимо общеизвестных препаратов и методов стоматологического и общего лечения больных, мы использовали гипохлорит натрия 0,03%, который применяли местно в виде полоскания от 3 до 6 раз в сутки. А при выраженных клинических проявлениях вводили его однократно внутривенно непосредственно до применения химиопрепаратов и лучевой терапии.

Местно также использовали препарат иммуностимулирующего действия «Алфит» и аэрозольный антибиотик «Биопарокс», действующим началом которого является фузафунжин, обладающий двойными свойствами антибиотика и противовоспалительного средства. Анализ непосредственных результатов лечения показал, что при обширных комбинированных операциях мы получили достаточно высокий процент послеоперационных осложнений. Однако эти осложнения были связаны с тяжелым контингентом больных, имеющих, помимо основного заболевания, сопутствующие патологии, отягощённые большим объемом удаляемых тканей, проведением высоких доз лучевой терапии на зоны хирургического вмешательства, последствиями полихимиотерапии и рядом других причин. Определенную роль играли осложнения, связанные с воспалением слизистой оболочки, возникающие при проведении цитостатической и лучевой терапии. Правильное проведение профилактических и лечебных мероприятий способствовало снижению явлений мукозита и купированию основных его проявлений на более ранних стадиях развития.

Ретроспективный анализ историй болезней и осмотр больных в раннем послеоперационном периоде позволил нам выявить определенную закономерность в развитии гнойных осложнений со стороны послеоперационной раны в зависимости от состояния слизистой оболочки полости рта. При развитии мукозита после лучевой и цитостатической терапии эти осложнения возникали значительно чаще. Для профилактики остеомиелита мы вводили антибиотики непосредственно в нижнюю челюсть 12 больным.

При использовании внутрикостного введения антибиотиков мы руководствовались концепциями об особенностях распространения опухоли и инфекционного процесса на нижнюю челюсть. Примерно у половины здоровых людей лимфатический отток со слизистой оболочки дна полости рта осуществляется через надкостницу нижней челюсти. Это является частой причиной раннего прирастания опухоли к челюсти, хотя прорастание в кость в большинстве случаев не наблюдается.

При разрушении надкостницы очень быстро происходит перфорация нижнего альвеолярного канала, особенно при вторичной полной адентии, когда наступает атрофия альвеолярного отростка и канал располагается в непосредственной близости от жевательной поверхности и находится примерно на уровне дна полости рта. В последующем образуется единая непрерывная связь между опухолью, слизисто-надкостничным слоем нижней челюсти и костно-мозговым пространством в местах, где имеются кортикальные микродефекты. Указанные анатомические особенности диктуют необходимость местного использования антибиотиков с созданием больших концентраций препарата в костно-мозговом пространстве и надкостнице. При внутрикостном введении лекарственных веществ создаются высокие терапевтические концентрации препарата в очаге поражения, включая и костную ткань.

Для этих целей нами предложено и внедрено «Устройство для внутрикостного введения лекарственных веществ в нижнюю челюсть» (рис. а, б). (Патент на изобретение №2203100 по заявке № 2001106724/14 от 11.03.2001г.)

Эта система состоит из специально подобранных игл различных по диаметру и конфигурации, а также проводника-фиксатора. Рабочая часть иглы имеет резьбу для ввинчивания ее в костную ткань, что позволяет плотно фиксировать иглу и исключает подтекание препарата. Головка иглы своей внутренней частью строго подго-

нана к канюле шприца и сделана в виде конуса. Верхняя часть головки имеет 2 паза, куда входят «лопасти» проводника фиксатора, который работает как отвертка.

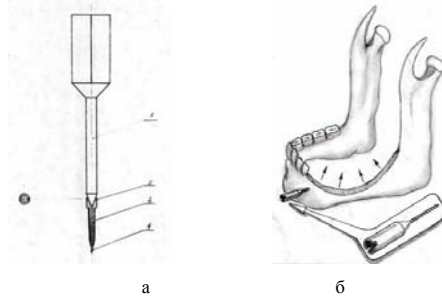


Рис.1 (а,б). Устройство для внутрикостного введения лекарственных веществ в нижнюю челюсть

При вращении проводника происходит вворачивание иглы на нужную глубину. Проводник-фиксатор на конце имеет шилообразный мандрен, плотно входящий в просвет иглы. Кончик мандрена выступает из просвета иглы на 0,2-0,3 см и остро заточен, что позволяет одновременно выполнять функцию сверла. За счет этого игла свободно входит в костную ткань. При вворачивании иглы на нужную глубину проводник-фиксатор извлекается, а игла остается в нижней челюсти на необходимое время. Учитывая длительное (до 5-7 дней) и стойкое нахождение иглы в кости, возможно многократное введение антибиотиков в течение дня. Можно полагать, что при внутрикостном введении антибиотиков концентрация препарата в очаге поражения увеличивается в десятки, а то и сотни раз. При введении раствора в губчатое вещество кости цитостатик проникает не только в кровяное русло, но и в самые истоки лимфатического аппарата, а через них в лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы. Внутрикостное введение антибиотиков в растворе новокаина отвечает принципам нейротропно-патогенетической и этиотропной терапии.

Осложнений в этой группе больных не было. Таким образом, анализ непосредственных результатов показал целесообразность проведения адекватной индивидуализированной предоперационной подготовки в комплексе с внутрикостным введением антибиотиков. Всем больным проводилась профилактическая антибиотикотерапия в следующих режимах: линкомицин (клиндамицин) внутримышечно + цефалоспорины внутрикостно 12 больным (1 группа), карбапенемы (меронем) 24 больным (2 группа) и полусинтетические пенициллины 83 больным (3 группа) с аминогликозидами или без них. Частота местных раневых осложнений была следующей: в первой группе – 25% случаев, во второй – в 45,8% случаях, и в третьей группе – 53,0% случаях. Разница статистически недостоверна ($p > 0.05$). Остеомиелит нижней челюстей не был диагностирован ни в одном случае в 1 группе, в 3 случаях (12,5%) во 2 группе и в 17 случаях (20,5%) в 3 группе ($p > 0.05$).

Таким образом, использование внутрикостного введения антибиотиков было наиболее эффективно в профилактике раневой инфекции у данной категории больных.

Выводы. Для профилактики инфекционных осложнений при лечении больных раком слизистой полости рта рекомендуется постоянный мониторинг стоматологом в процессе всего лечения этого контингента больных. Профилактика и лечение мукозита после лучевой и цитостатической терапии у больных, готовящихся к операции, способствует снижению инфекционных осложнений со стороны послеоперационной раны. Пролонгированное внутрикостное введение антибиотиков в нижнюю челюсть позволяет снизить число гнойных осложнений.

Литература

1. Матякин Е.Г., Кропотов М.А. // Сб. тез. «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы». М., 1999. С. 231
2. Пачес А.И. и др. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1998. 304с.
3. Бурлаков А.С. // Высокая технология в онкологии: Мат-лы 5 Всерос. съезда онкол. Казань, 2000. Т. 3. С.365–366.
4. Понович В.И. // Рос. онкол. ж. 2000. №6. С.7–10.
5. Ristic J. // J of Cranio-Maxil Surg. 1996. P.276–279.
6. Presas F.S. et al. // J of Cranio-Maxil Surg. 1997. P.39–45.

УДК 611.132

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ РАССЛОЕНИЯ
АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.Б. КИНАШЕВА, А.В. ЗОТОВА, М.Н. ВАЛИАХМЕТОВ*

Ключевые слова: аорта, расслоение, причины, варианты.

Выживаемость больных, перенесших расслоение аорты, может быть значительно увеличена благодаря своевременной диагностике и лечению этого грозного состояния. Раннее клиническое распознавание и диагностические методики, позволяющие визуализировать аорту, являются неотъемлемой частью ведения этих больных.

Расслоение аорты впервые было описано в 1761 г. Morgagni, а затем в 1802 г. Maunoz. В 1819 г. французской школой Laennec в клиническую практику был введен термин «*aneurysme dissequant*» (расслаивающая аневризма). В 1876 г. Вильямс описал синдром Марфана, как одну из причин формирования аневризмы аорты и ее расслоения. В 1928 г. O. Gsell, а затем в 1929 г. J. Erdheim описали патологическое изменение меди аорты в виде некроза и кистозной дегенерации гладкомышечного слоя аорты, названное «медионекрозом». В 1913 году Н.Н. Аничков и С.С. Халатов опубликовали учение о атеросклерозе, который, как было показано позже, является основной причиной расслоения аорты у пожилых пациентов.

Расслоение аорты – это внезапное образование вследствие различных причин дефекта внутренней оболочки стенки аорты с последующим проникновением потока крови подинтимально с формированием ложного просвета, образованием интритеночной гематомы и продольным расслоением стенки аорты чаще в дистальном или реже – в проксимальном направлении.

Основной причиной расслоения аорты у лиц до 40 лет является патологическое изменение ее меди, что может быть вызвано различными этиологическими факторами. Показано, что в 20% случаев причиной расслоения аорты является идиопатический кистозный медионекроз, в 10% случаев выявляются дегенеративные изменения меди, связанные с генетическим дефектом (синдромы Марфана, Эллера – Данло, Тернера). В этой возрастной группе часто обнаруживаются воспалительные изменения стенки аорты и дистрофические перестройки на фоне гормональных изменений, характерных, например, для последнего триместра беременности или болезни Кушинга. При этом артериальная гипертензия, встречающаяся у 84% больных с данной патологией, является лишь отягчающим фактором. У пациентов >40 лет расслоение аорты чаще происходит на фоне атеросклероза и длительной артериальной гипертензии. Предшествующие операции на сердце и сосудах увеличивают риск расслоения аорты.

Практически всегда расслоение аорты начинается с разрыва внутренней оболочки. Также первичным может быть спонтанное образование интрамуральной гематомы из-за разрыва *vasa vasorum*, что может вести к образованию гематомы без дефекта интимы (составляет до 13% всех расслоений аорты) или с последующим разрывом интимы при клинической картине классического расслоения. Изредка расслоению аорты может способствовать пенетрирующая атеросклеротическая язва, наиболее часто ведущая к формированию псевдоаневризмы с разрывом аорты. Независимо от первичного механизма расслоения формируется обширная интритеночная гематома и стеноз аорты. Стеноз просвета аорты приводит к повышению давления в левом желудочке, развитию артериальной гипертензии. Это увеличивает размеры гематомы и способствует процессу расслоения аорты с переходом на дистальные отделы, что резко нарушает условия как центральной, так и регионарной гемодинамики. Сдавление ветвей аорты интрамуральной гематомой ведет к острой ишемии органов и нарушению их функции. Сдавление венечных артерий может вызвать развитие инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, аритмии. Расслоение, захватывающее сонные артерии, может вызвать внезапную церебральную недостаточность преходящего или постоянного характера. Кроме того, обширная интритеночная гематома вмещает значительный объем циркулирующей крови, создавая «олигемический синдром» и утяжеляя шоковое состояние больного.

Выделяют клинические синдромы расслоения аорты.

– Болевой синдром встречается в 90-96% случаев. Характерным является внезапно возникающая интенсивная боль (кроме больных с

нарушением сознания), максимально выраженная в начале расслоения. Боль имеет раздражающий, разрывающий, простреливающий характер, может мигрировать от места возникновения по направлению расслоения (у 17-70% больных). Локализация боли зависит от места начала расслоения. Боль за грудиной, спереди грудной клетки, имитирующая инфаркт миокарда, характерна для проксимального расслоения (>90% случаев). Боль в шее, глотке, челюсти, лице, зубах указывает на вовлечение восходящей аорты и дуги. Боль в грудной клетке сзади, спине, нижних конечностях характерна для дистального расслоения, при этом она первоначально локализуется в межлопаточном пространстве. Отсутствие боли в межлопаточном пространстве – достаточное свидетельство против дистального расслоения. При распространении расслоения на брюшную аорту боль локализуется в эпигастрии, гипогастрии, пояснице, имитируя острые заболевания желудочно-кишечного тракта, урологические заболевания. Боль часто сопровождается вегетативной симптоматикой: тошнотой, рвотой, потливостью.

– Изменение артериального давления наблюдается в 80-90% случаев: снижение – при проксимальном расслоении, повышение – при дистальном расслоении. При распространении расслоения на почечные артерии наблюдается развитие рефрактерной к терапии артериальной гипертензии

– Асимметрия пульса и артериального давления на верхних и/или нижних конечностях выявляется в 15-50% случаев и является следствием сдавления подключичных артерий или развития стеноза аорты ниже их отхождения.

– Церебральный синдром, проявляющийся головокружением, обмороками или появлением очаговой мозговой симптоматики связан с распространением расслоения на сонные артерии и сужением их просвета. Неврологическая картина может быть связана с уменьшением объема циркулирующей крови на фоне нарастающей кровопотери в стенку аорты, в перикардальную или плевральную полость (у 4-5% пациентов).

– Появление новых сердечных шумов может говорить о расслоении аорты. У 50-75% больных отмечается появление диастолического шума аортальной регургитации во 2 межреберье по правой окологрудной линии. Реже выслушивается систолический шум, связанный с сужением просвета аорты интрамуральной гематомой. Иногда выявляется шум трения перикарда, являющийся, как правило, предвестником тампонады сердца.

– Достаточно редко наблюдаются явления левостороннего плеврального выпота вследствие либо вторичной экссудативной реакции вокруг пораженной аорты, либо в результате разрыва или просачивания крови в плевральную полость. Основной жалобой больных в данном случае может быть одышка.

– Синдром сдавления примыкающих органов проявляется осиплостью голоса, появлением надсадного кашля, кровохарканья, дисфагией, тошнотой, сдавление верхней полой вены проявляется набуханием шейных вен, одутловатостью лица, отеком верхних конечностей и т.д. Данные симптомы чаще наблюдаются при подостром и хроническом течении расслоения аорты.

Дополнительными методами обследования являются:

– рентгенография органов грудной клетки, позволяющая выявить расширение тени верхнего средостения при расслоении грудной аорты, обнаружить выпот в полости перикарда и плевральной полости;

– электрокардиография позволяет провести дифференциальный диагноз с инфарктом миокарда;

– ультразвуковая доплерография позволяет определить распространенность расслоения на сонные и позвоночные артерии;

– эхокардиография позволяет достаточно четко фиксировать двойной просвет восходящей аорты, а также состояние аортального клапана и наличие перикардального выпота. Чувствительным методом является чреппищеводная эхокардиография;

– компьютерная томография с рентгеноконтрастным усилением позволяет определить расслоение аорты, интрамуральную гематому, гемоперикард и гемоторакс;

– аортография позволяет зафиксировать деформацию и расширение тени аорты, диагностировать уровень расслоения и его протяженность. Запоздывание или отсутствие контрастирования ветвей аорты может свидетельствовать об их отрыве;

– лабораторная диагностика не специфична: анемия при значительной длительной кровопотери, лейкоцитоз до 12-14 10/9/л, повышение активности ЛДГ и билирубина из-за гемолиза в ложном канале аорты, возможно нарушение свертываемости крови и развитие ДВС-синдрома.

*ТулГУ, мединститут, ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина, г. Тула

Все больные с подозрением на расслоение аорты должны быть госпитализированы в палату интенсивной терапии. Летальный исход при расслоении аорты обусловлен окклюзией ветвей аорты и ее разрывом. Основные лечебные мероприятия направлены на купирование болевого синдрома и снижение артериального давления. В качестве анальгетиков рекомендуют использовать морфин, а с гипотензивной целью надо применять средства, снижающие сердечный выброс и скорость изгнания – β -блокаторы, а при наличии противопоказаний – антагонисты кальция типа верапамила. При отсутствии эффекта использовать нитропруссид натрия и ингибиторы АПФ.

В качестве примера приводим два клинических случая расслоения аорты с летальным исходом.

Больной К. 29 лет поступил в кардиологическое отделение ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина 24 апреля 2009 г. с жалобами на чувство дискомфорта за грудиной, общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациент считал себя здоровым человеком, хорошо переносил физические и нервно-эмоциональные нагрузки. Не служил в армии, т.к. обучался на военной кафедре в институте. Вредные привычки отрицал. Наследственный анамнез отягощен по артериальной гипертензии. Ухудшение состояния возникло 20 апреля 2009 г., когда внезапно появилась сильная ноющая боль в поясничной области. Начал прием кеторола, нимесулида, ортофена, местно использовал финалгон. На фоне этих мероприятий почувствовал некоторое облегчение. 24 апреля 2009 г. внезапно почувствовал головокружение, потемнело в глазах, появилось чувство нехватки воздуха, утратил сознание. Прибывшая бригада скорой медицинской помощи зафиксировала снижение артериального давления до 70/40 мм рт.ст.

При осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Больной умеренного питания. Кожные покровы лица и верхней половины туловища и верхних конечностей – серо-синюшного цвета, на остальных участках – обычной окраски, сухие. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 92 в мин, АД 100/60 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Язык чистый влажный, живот мягкий, безболезненный.

По данным лабораторных исследований было выявлено: лейкоцитоз до $14,8 \times 10^9$ /л, гемоглобин 137 г/л, ускорение СОЭ до 29 мм/ч, повышение уровня АЛТ до 3Н и АСТ до 2,5Н, рост уровня креатинина до 157 мкмоль/л, мочевины до 10,8 ммоль/л. В общем анализе мочи – микроальбуминурия, лейкоциты 3-4 в п/з.

На ЭКГ 24.04.09: синусовый ритм, отклонение ЭОС влево, признаки гипертрофии левого желудочка. 25.04.09: в динамике появилась элевация ST в I, aVL, V1-V5 отведениях до 1 мм.

На рентгенограмме органов грудной клетки 24.04.09: расширение тени верхнего средостения за счет восходящего отдела аорты. При ЭхоКГ: аорта уплотнена, расширена в восходящем отделе до 54 мм, в просвете прослеживается движущаяся линейная тень (отслоившаяся интима) от переднебоковой стенки с распространением на дугу аорты. Брюшная аорта уплотнена в супраренальном отделе, визуализируется линейная тень. Гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки до 14 мм, задней стенки – до 14 мм. Сократительная функция удовлетворительная (ФВ 63%), диастолическая дисфункция I типа. Сепарация листков перикарда до 10 мм.

24.04 на фоне проводимого лечения состояние пациента оставалось стабильным, жалоб не было, АД сохранялось в пределах 100-110/60 мм рт.ст. Ст. 25.04.09 в 18-00 больной внезапно утратил сознание, наблюдалась остановка сердечной деятельности, дыхания, проводимые реанимационные мероприятия – без эффекта, была констатирована смерть больного.

При аутопсии обнаружен надклапанный разрыв аорты, расслоение восходящего отдела аорты. Микроскопически в аорте: в меди – разволокнение эластиновых волокон, с образованием кистозных полостей и бесструктурных некротических участков, расслоение стенки – идиопатический медионекроз.

Больной К. 70 лет поступил в кардиологическое отделение ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина 28 мая 2009 г с жалобами на одышку, сухость во рту, общую слабость.

Из анамнеза известно, что около 10 лет страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением АД до 220/110 мм рт.ст, адаптирован к АД 160/90 мм рт.ст., регулярно не принимает гипотензивные средства. Физические нагрузки переносил хорошо. Работал до пенсии военнослужащим. Курит более 50 лет, алкоголем не злоупотреблял. Хронических заболеваний в анамнезе нет. Наследственный анамнез: отец больного умер от инфаркта миокарда. Ухудшение состояния около 10 дней назад, когда после интенсивной

работы (выкосил 10 соток) появилась ноющая боль в левой лопатке, принимал корвалол, диклофенак с небольшим эффектом. Сегодня в 8-00 после пробуждения внезапно утратил сознание, что сопровождалось непроизвольной дефекацией. Вызвана бригада СМП, было констатировано АД 90/60 мм рт.ст.

При поступлении состояние больного тяжелое. В сознании, оглушен, ориентирован, но на вопросы отвечает с задержкой, многое не помнит. Неврологической симптоматики не выявлено. Положение активное. Повышенного питания, ИМТ 33. Кожные покровы бледноваты с желтушным оттенком, сухие, субиктеричность склер. Небольшой акроцианоз, цианоз губ. Отеков нет. Грудная клетка правильной формы, симметрична. Перкуторно – притупление легочного звука ниже 4 ребра слева, справа ясный легочный звук над всей поверхностью. Дыхание везикулярное, слева ниже 4 ребра не проводится. ЧДД 22 в мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до среднеключичной линии. Тоны сердца глухие, ритм правильный, ЧСС 92 в мин, АД 110/70 мм рт.ст. Язык влажный, чистый.

Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

По данным лабораторного исследования: гемоглобин 85 г/л, эритроциты $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,1 \times 10^9$ /л, СОЭ 58 мм/ч, АЛТ, АСТ, ЛДГ в пределах нормы, креатинин 153 мкмоль/л, мочевины 15 ммоль/л, холестерин – 3,9 ммоль/л, СРБ резко положительный. В анализах мочи – без патологии. Проведена рентгенография органов грудной клетки от 28.05.09: левосторонний экссудативный плеврит, пневмосклероз. ЭхоКГ 29.05.09: сердце смещено вправо из-за большого выпота в плевральной полости. Левое легкое коллабировано. Выпот в полости перикарда нет. Аорта уплотнена. Нормокинез стенок сердца. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Незначительная легочная гипертензия.

УЗИ органов брюшной полости 26.05.09: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, жидкость в левой плевральной полости. Проводилась плевральная пункция (три раза) в результате было эвакуировано до 3000 мл геморрагической жидкости (крови?), однако экссудат образовывался вновь.

РКТ органов грудной клетки 09.06.09: ателектаз левого легкого, гидроторакс слева, эмфизема справа. Расширение дуги и грудного отдела аорты. РКТ органов грудной клетки после плевральной пункции 15.06.09: аневризматическое расширение дуги и нисходящей аорты, расслоение грудного отдела аорты в нисходящем отделе. Гемоторакс. На фоне лечения (антибактериальные препараты, пентоксифиллин, мексидол, лизиноприл, эгилон, симло, оксигенотерапия) стабилизировалось АД, одышка и проявления энцефалопатии уменьшились. Больной направлен в РНЦХ им. Б.В. Петровского для операции по экстренным показаниям.

Литература

1. Алексеева И.Л. и др. Клинические маски расслаивающей аневризмы аорты.
2. Атьков О.Ю. и др. // Периодика. Визуализация в клинике. – 1998. – № 13. – С. 2–6.
3. Белов Ю.В. и др. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм и расслоений восходящего отдела и дуги аорты // Рос. кардиол. ж. 2004; №5
4. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. // Сердечно-сосудистая хирургия. – 2003; 3, 5–7.
5. Громнацкий Н.И. Руководство по внутренним болезням. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 812 с.
6. Константинов Б.А. и др. // Кардиология 1999; 11:4–8.
7. Svensson L.G., Crawford E.S. Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta. Philadelphia, «W.B. Saunders Company», 1997.

УДК 618.3-008.6

СИСТЕМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ДЕТЕРМИНАЦИИ ГЕСТОЗА

О.Г. ПАВЛОВ*

Ключевые слова: системный, медико-социальные факторы, гестоз

Существует множество теорий возникновения гестоза, однако ни одна из теорий не является всеобъемлющей. К факторам риска развития гестоза относятся: первая беременность, возраст

* Курский областной перинатальный центр

женщины, наследственная отягощенность, экстрагенитальная патология, социальные и экологические факторы. Гестоз в два раза чаще возникает в течение первой беременности, в три раза чаще при беременности в возрасте до 20 лет, более часто у беременных женщин старше 30 лет и при наличии продолжительного интервала между беременностями, что объясняется отсутствием длительного предшествующего контакта со спермой отца будущего ребенка. Вероятность развития гестоза выше у женщин, матери которых страдали аналогичной патологией. Осложнение беременности не зависит от его наличия по отцовской линии, но риск его развития повышается, если мужчина в прошлом уже становился отцом ребенка, беременность которым сопровождалась гестозом [5]. К наследственным факторам также можно отнести различные формы патологии трофобласта и отягощенность родителей женщины гипертонической болезнью [10–12,14]. Риск развития гестоза возрастает в несколько раз при наличии у женщины сопутствующей экстрагенитальной патологии, особенно при гипертонической болезни, ожирении, эндокринопатиях, почечной патологии, хронических заболеваниях легких, анемии беременных [5,8,15]. Гипертоническая болезнь является наиболее частым фоном, на котором происходит рассогласование между нервной, иммунной, эндокринной системами, связанными гемостазиологическими звеньями. При наличии у беременных нескольких экстрагенитальных заболеваний частота гестозов достигает 100% [1]. Частоту гестоза повышают неблагоприятные социальные и экологические факторы: «сидячие» профессии, неправильное питание и нерациональный режим дня, неблагоприятная экологическая обстановка [13]. Однако системное влияние медико-социальных факторов женщин и их родителей в возникновении гестоза изучено еще недостаточно.

Цель исследования – выявление наиболее информативных медико-социальных факторов женщин, родителей женщин и изучение их системного влияния в возникновении гестоза.

Объекты и методы исследования – 1584 женщины, рожавшие в Курской областной акушерско-гинекологической больнице в течение 1999–2001 годов и их родители. Выборка обследуемых производилась сплошным методом. Основные группы формировались по наличию гестоза (раздельно для гестоза легкой степени тяжести во II триместре – 35 случаев, гестоза легкой степени тяжести в III триместре – 579 случаев, гестоза средней-тяжелой степени тяжести в III триместре – 36 случаев). Группы сравнения (впоследствии именуемые как контрольные группы) организовывались по признаку отсутствия гестоза в период беременности. Для углубленного изучения медико-социальных аспектов у женщин и их потенциального семейного происхождения таковые исследовались у родителей обследуемых [3,4]. В качестве ассоциативных генетических маркеров были выбраны гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца родителей обследуемых женщин [6,7,9].

Аналитическая обработка начиналась с установления достоверных различий между обследуемыми основной группы и контролем по всем изучаемым параметрам. Полученные таким образом информативные признаки в группе женщин с патологическими состояниями путем корреляционного анализа подразделялись на «образующие систему» и «независимые». «Независимые» признаки как несущественными корреляционными взаимосвязями удалялись из модели. К «образующим систему» результативным признакам относили взаимосвязанные корреляциями переменные, которые включались в модель и подвергались обработке методами системного анализа (кластерный анализ, метод главных компонент), позволяющими выявить скрытые связи и закономерности влияния признаков и факторов. Вместе с тем окончательная интерпретация результатов велась с учетом «независимых» признаков. Статистическая обработка результатов исследования включала: вычисление абсолютных, относительных и средних величин, их ошибок; оценку достоверности различий по критерию Стьюдента, кластерный анализ, метод главных компонент с использованием пакетов статистических программ «Statgraphics 3.0» и «Statistica 5.5».

Во втором триместре нами не выявлено статистически достоверных ассоциаций гестоза легкой степени тяжести с соматопатологией родителей обследуемых. Вместе с тем у женщин с гестозом во II триместре отмечалось большая заболеваемость острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей до беременности – 1,9±0,2 раза в год против 1,5±0,03 раза в контрольной группе ($P<0,05$).

У беременных с гестозом легкой степени во II триместре перед родами были более высокие показатели массы тела (80,5±2,1 кг, $P<0,001$), первого (25,6±0,2 см, $P<0,05$) и четвертого размера

таза (21,3±0,2 см, $P<0,01$). При отсутствии гестоза эти показатели составили 71,8±0,3 кг, 25,1±0,03 см и 20,8±0,03 см соответственно.

Построение дендрограммы при кластерном анализе результативных признаков выявляет одну группу кластеров со средним уровнем объединения: масса тела обследуемых, первый и четвертый размер таза (при уровне объединения 0,599).

Изучение результативных признаков при помощи метода главных компонент (табл. 1) свидетельствует о том, что первая главная компонента представлена высокими значениями массы тела, первого и четвертого размеров таза. Вторая главная компонента включает преимущественный вклад высокой заболеваемости обследуемых острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей до беременности и полной удовлетворенности их матерей комфортом жилья. Третья главная компонента отражает сочетание регулярного употребления алкоголя обследуемыми до беременности и низкого уровня умственного напряжения трудовой деятельности их матерей.

Таблица 1

Компонентный анализ результативных признаков при гестозе легкой степени во II триместре

Признаки	ГК1	ГК2	ГК3
Масса тела обследуемых	0,789	-0,177	0,033
Первый размер таза	0,885	0,222	-0,090
Четвертый размер таза	0,898	-0,141	-0,048
Заболеваемость обследуемых острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей до беременности	-0,043	0,848	0,068
Регулярность употребления алкоголя обследуемыми до беременности	-0,226	0,063	0,793
Уровень умственного напряжения трудовой деятельности матерей обследуемых	-0,101	0,075	-0,801
Неудовлетворенность матерей обследуемых комфортом жилья	-0,001	-0,845	0,081
Дисперсия ^с	2,275	1,543	1,293
%	32,5	22,0	18,5

Гестоз легкой степени в III триместре у обследуемых ассоциировался с более высоким удельным весом ишемической болезни сердца (14,6±1,6%, $P<0,05$), гипертонической болезни (14,6±1,6%, $P<0,001$) их отцов и гипертонической болезни их матерей (23,2±1,8%, $P<0,01$), а при отсутствии гестоза эти показатели составили 10,3±1,0%, 7,3±0,9% и 16,8±1,2% соответственно.

У беременных с гестозом легкой степени в III триместре зарегистрированы перед родами большие значения роста (163,5±0,3 см, $P<0,01$), массы тела (77,7±0,5 кг, $P<0,001$), первого (25,4±0,1 см, $P<0,001$), второго (28,0±0,1 см, $P<0,001$), третьего (32,7±0,1 см, $P<0,001$) и четвертого размера таза (21,2±0,1 см, $P<0,001$). В группе сравнения эти показатели равнялись 162,5±0,2 см, 68,7±0,3 кг, 24,0±0,04 см, 27,3±0,04 см, 31,6±0,1 см, 20,5±0,04 см соответственно.

Среди женщин с гестозом легкой степени в III триместре удельный вес раннего токсикоза в I триместре был в 1,2 раза выше (37,3±2,0%, $P<0,05$), а во II триместре – в 1,5 раза выше (10,9±1,3%, $P<0,05$) по сравнению с контролем. Дендрограмма результативных признаков при кластерном анализе позволяет выявить две основные группы кластеров со средним уровнем объединения: рост, масса тела и все размеры таза беременных (при уровне объединения 0,336), умственный характер трудовой деятельности и уровень умственного напряжения трудовой деятельности отцов обследуемых (при уровне объединения 0,323).

Анализ результативных признаков методом главных компонент (табл. 2) показывает, что первая главная компонента представлена высокими значениями роста, массы тела и размеров таза обследуемых. Вторая главная компонента включает преимущественный вклад физического характера трудовой деятельности отцов женщин, низкого умственного напряжения труда обследуемых и их отцов. Третья главная компонента отражает сочетание наличия ишемической болезни сердца и частых финансовых затруднений у отцов женщин.

Гестоз средней-тяжелой степени тяжести (декомпенсированный гестоз) зарегистрирован только в третьем триместре и нами не выявлено статистически достоверных ассоциаций осложнения беременности с соматопатологией родителей женщин.

Практически все случаи декомпенсированного гестоза развивались на фоне гестоза легкой степени тяжести III триместра (91,7±4,7%, $P<0,001$) и при первых родах (97,2±2,8% первородящих, $P<0,001$). У беременных с декомпенсированным гестозом обнаружены существенно более высокие показатели массы тела (77,6±2,3 кг, $P<0,05$), четвертого размера таза (21,2±0,2 см, $P<0,05$) и более низкие значения возраста (22,3±0,8 лет, $P<0,01$), порядкового номера бере-

менности по счету (1,2±0,1 беременностей, P<0,001). В группе контроля указанные показатели составили 71,9±0,3 кг, 20,8±0,03 см, 24,4±0,1 лет, 2,2±0,1 беременностей соответственно.

Таблица 2

Компонентный анализ результативных признаков при гестозе легкой степени в III триместре.

Признаки	ГК1	ГК2	ГК3
Рост обследуемых	0,473	-0,122	-0,289
Масса тела	0,798	0,115	0,106
Первый размер таза	0,817	0,070	-0,043
Второй размер таза	0,873	0,074	-0,013
Третий размер таза	0,822	0,046	-0,008
Четвертый размер таза	0,798	0,132	0,157
Умственный характер труда отцов обследуемых	0,059	-0,750	-0,032
Наличие ишемической болезни сердца у отцов обследуемых	0,209	-0,346	0,579
Уровень умственного напряжения труда обследуемых	0,108	-0,509	0,175
Уровень умственного напряжения труда отцов обследуемых	0,178	-0,691	-0,260
Частота финансовых затруднений отцов обследуемых	-0,158	0,031	0,724
Дисперсия*	3,718	1,477	1,081
%	33,8	13,4	9,8

Таблица 3

Компонентный анализ результативных признаков при декомпенсированном гестозе в III триместре

Признаки	ГК1	ГК2	ГК3
Возраст обследуемых	0,067	-0,210	0,762
Масса тела	0,803	0,031	-0,155
Четвертый размер таза	0,777	-0,065	-0,296
Порядковый номер беременности	-0,105	-0,087	0,462
Количество перенесенных инфекций, специфичных для детского возраста	0,079	0,041	0,807
Неудовлетворенность обследуемых своим материальным положением	0,510	0,465	0,157
Частота возникновения семейных конфликтов обследуемых	-0,441	0,474	0,565
Частота ограничений в питании обследуемых	0,877	0,008	0,113
Неудовлетворенность матерей обследуемых своим материальным положением	-0,053	0,895	-0,018
Частота возникновения семейных конфликтов у матерей обследуемых	-0,110	0,461	0,690
Частота ограничений питания матерей обследуемых	0,852	0,047	-0,023
Неудовлетворенность отцов обследуемых своим материальным положением	-0,002	0,942	0,045
Частота ограничений в питании отцов обследуемых	0,894	-0,161	0,091
Дисперсия*	4,035	2,429	2,401
%	31,0	18,7	18,5

Кластерный анализ результативных признаков устанавливает две группы кластеров со средним уровнем объединения: масса тела, четвертый размер таза, неудовлетворенность обследуемых своим материальным положением, частота ограничений в питании обследуемых, частота ограничений в питании их отцов и матерей (при уровне объединения 0,421), возраст, количество перенесенных инфекций, специфичных для детского возраста, порядковый номер беременности, частота возникновения семейных конфликтов у обследуемых и их матерей, неудовлетворенность своим материальным положением матерей и отцов женщин (при уровне объединения 0,407).

Изучение результативных признаков при помощи метода главных компонент (табл. 3) свидетельствует о том, что первая главная компонента представлена высокими значениями массы тела, четвертого размера таза при частых ограничениях в питании женщин и их родителей, неудовлетворенностью обследуемых своим материальным положением. Вторая главная компонента включает преимущественный вклад неудовлетворенности своим материальным положением и частых семейных конфликтов обследуемых и их родителей. Третья главная компонента отражает сочетание старшего возраста беременных, многочисленных инфекций, специфичных для детского возраста, при частых семейных конфликтах обследуемых и их родителей.

Заключение. Среди многообразия этиологических факторов в развитие гестоза легкой степени тяжести в III триместре наибольший вклад вносят основные составляющие макросоматотипа беременных на фоне отягощенности их родителей гипертензивной болезнью и ишемической болезнью сердца, для которых характерными аналогичными предрасполагающими факторами являются гипертензивский тип телосложения и избыточная масса тела [2]. Для гестоза легкой степени во II триместре имеет место преимущественная значимость макросоматотипа

беременных в сочетании с повышенной заболеваемостью обследуемых женщин острыми респираторными вирусными инфекциями и регулярным употреблением ими алкоголя до беременности. Декомпенсированные формы гестоза развиваются у первородящих на фоне гестоза легкой степени и имеют сходные конституциональные изменения для компенсированных форм гестоза: выявлены одинаково увеличенные значения массы тела (77,7±0,5 кг – 77,6±2,3 кг) и четвертого размера таза (21,2±0,1 см – 21,2±0,2 см). Однако декомпенсация гестоза происходит вследствие комплексного воздействия дестабилизирующих медико-социальных факторов (частые ограничения в питании и внутрисемейные конфликты у обследуемых и их родителей, характерные для семей с материальным неблагополучием).

Таким образом, целенаправленное выявление определенных медико-социальных факторов может быть использовано для своевременной профилактики развития гестоза.

Литература

1. Ветров В.В. // Акуш-во и гинекол. 2001. №4. С. 7–9.
2. Дмитриенко С.А. // Врачебное дело. 1999. №3. С. 53–55.
3. Какорина Е.П. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2000. №2. С. 12–15.
4. Капитонов В.Ф. // Здравоохранение РФ. 2002. №3. С. 35–37.
5. Кобалава Ж.Д. // Сердце. 2002. Т.1, №5. С. 244–250.
6. Мальшева О.В. и др. // Мед. генетика. 2003. Т.2, №2. С. 78.
7. Мозговая Е.В. и др. // Мед. генетика. 2003. Т.2, №7. С. 324.
8. Мурашко А.В. // Гинекол. 2002. Т.4, №4. С. 148–150.
9. Пузырев В.П. // Мед. генетика. 2003. Т.2, №12. С. 498–508.
10. Cross J. // Clin. Genet. 2003. Vol.64, №2. P. 96–103.
11. Deborde S. et al. // J Reprod Immunol. 2003. Vol.59, №2. P. 277–294.
12. Le Bouetier P. et al. // J Reprod Immunol. 2003. Vol.59, №2. P. 219–234.
13. Magnu P., Eskild A. // B.J.O.G. 2001. Vol.108, №11. P. 1116–1119.
14. Naicker T. et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. 2003. Vol.82, №8. P. 722–729.
15. O'Brien T.E. et al. // Epidemiol. 2003. Vol.14, №3. P. 368.

УДК 615.015.14; 615.015.154; 615.015.3

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КОРРЕЛЯЦИИ IN VITRO – IN VIVO ПРИ РАЗРАБОТКЕ И ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

К.В. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. БЛЫНСКАЯ, Е.А. ЛИТВИН*

Ключевые слова: корреляция, фармацевтика, дозировка

В последние годы идеям и применению корреляции in vitro – in vivo (IVIVC) для лекарственных препаратов (ЛП) уделяется большое внимание со стороны фармацевтической промышленности, научного сообщества и регуляторных органов. Разработка и оптимизация состава лекарственной формы (ЛФ) является составляющей частью производства и маркетинга любого ЛП, что требует затрат времени и финансовых средств. Процесс оптимизации может потребовать изменения состава ЛФ, технологического процесса, оборудования и объемов производства. Если эти изменения применимы к ЛФ, то могут потребоваться исследования на здоровых добровольцах, чтобы доказать, что новый состав ЛФ биоэквивалентен (БЭ) старому составу. Безусловно, выполнение этих требований задерживает продажу нового ЛП, оно также увеличивает стоимость процесса оптимизации. Поэтому желательно было бы разработать такие испытания in vitro, которые реально отражали бы биодоступность ЛП. Ответом на эти запросы стали руководства, разработанные FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США), как для ЛП с обычным, так и модифицированным высвобождением ЛВ, в которых представлены минимальные (но необходимые) требования к исследованию биодоступности (БД) в процессе планирования и оптимизации ЛП.

Процедуры IVIVC могут использоваться для разработки нового ЛП с целью уменьшения исследований, проводимых на людях. После установления IVIVC испытания растворения in vitro могут выступать не только в качестве характеристики контроля качества продукта на всем протяжении технологического процесса, но или быть индикатором того, как ЛП поведет себя in vivo.

* ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН 131547 Москва, ул. Балтийская, д.8.

vivo [1]. Более того, IVIVC может также помочь в проведении контроля качества растущих объемов производства и изменений, возникших после получения разрешения на производство ЛП.

С ростом производства ЛП с модифицированным высвобождением важным является более глубокое изучение идей IVIVC, установление корреляции, достоверности и точности предсказуемости как для ЛП с модифицированным высвобождением, так и для воспроизведенных ЛП с обычным высвобождением.

Понятие корреляции отражает степень выраженности связи между вариационными рядами. Часто исследователя может интересовать не сама зависимость одной переменной от другой, а характеристика тесноты связи между этими переменными, выраженная в виде коэффициента корреляции [2].

Учитывая то обстоятельство, что ни в одном отечественном нормативном документе, относящемся к фармацевтической науке и смежным дисциплинам, нет определения этому понятию, процитируем определение, предложенные Фармакопеей США и FDA. Определение Фармакопеи США: «Установление рациональной взаимосвязи между биологическим свойством или параметром, полученным из биологического свойства, вызванного ЛП, и физико-химическим свойством или характеристикой того же самого ЛП [3]. Определение FDA: «IVIVC представляет собой прогнозирующую модель, описывающую взаимосвязь между свойством ЛП in vitro и соответствующим откликом in vivo. Чаще всего в качестве свойства in vitro рассматривают скорость или степень растворения или высвобождения ЛВ, а откликом in vivo служит концентрация ЛВ в плазме крови или количество всосавшегося ЛВ» [1]. В руководстве FDA описано 4 уровня IVIVC [1]. Понятие уровня корреляции основано на способности корреляции отражать полный профиль изменения концентраций ЛВ в плазме крови от времени.

Уровень А – самый высокий класс корреляции. Он представляет собой связь между растворением ЛВ из ЛФ in vitro и скоростью поступления ЛВ in vivo от точки к точке. В этой ситуации, in vitro кривые растворения и кривые скорости поступления in vivo либо прямо накладываются друг на друга, либо могут быть наложены друг на друга, используя величину постоянного смещения. Такая процедура чаще применима для систем с модифицированным высвобождением ЛВ, у которых скорость высвобождения in vitro почти не зависит от типичной среды растворения, которая обычно используется при оценке ЛП. Для этого типа корреляции кривая растворения in vitro сравнивается с кривой поступления in vivo (т.е. кривой, полученной деконволюцией данных уровней ЛВ в плазме крови). Для установления корреляции можно использовать вне зависимости от модели технику массового баланса, такую как метод Wagner – Nelson, или Loo – Riegelman или математическую деконволюцию (обращенную свертку) [1]. Два первых метода зависят от используемой модели: в основе расчетов методом Wagner – Nelson лежит однокамерная модель, в оценке метода Loo – Riegelman – многокамерная система. Деконволюция относится к численным методам, используемым для оценки поступления ЛВ во времени, в основе которого лежит интеграл свертки. Этот метод не требует допущений относительно числа камер в используемой модели или кинетики всасывания. Единственным условием, на котором базируется этот метод, – это линейное распределение и выведение ЛВ из организма, при этом предполагается, что распределение и элиминация не отличаются друг от друга после разных способов введения ЛВ.

У данного уровня взаимосвязи есть преимущества: корреляция формируется от точки к точке. Она учитывает каждую концентрацию ЛВ в плазме крови и уровень концентрации ЛВ в среде растворения. В результате корреляции уровня А кривая растворения in vitro может служить в качестве замены эффективности ЛВ in vivo. Следовательно, изменение места производства, технологии производства, замена сырья, небольшие изменения в прописи ЛФ, равно как дозировки в одной и той же ЛФ может быть доказано без проведения дополнительных исследований на добровольцах.

Крайние значения стандарта контроля качества могут быть обоснованы через использование конволюции и деконволюции.

Уровень В – использует принципы анализа статистических моментов. Среднее время растворения in vitro (MDT in vitro) сравнивают либо со средним временем удерживания (MRT), либо со средним временем растворения (MDT in vivo) in vivo. Корреляция от точки к точке не учитывается. По этой причине, в отличие от корреляции уровня А, полностью полагаться только на данные корреляции уровня В при изменении места производства, источника вспомогательных материалов и т.д. – нельзя. Кроме

того, данные in vitro, приемлемые для установления такого рода корреляции, не могут быть использованы для обоснования крайних значений стандартов контроля качества. Уровень С – этот уровень корреляции связывает одну дискретную точку профиля растворения с одним фармакокинетическим параметром (AUC, C_{max} или T_{max}). Это корреляция по одной точке. Такая взаимосвязь не имеет прогностической ценности в отношении эффективности ЛП in vivo. Единственное ее полезное применение – при разработке ЛФ или фармацевтического контроле качества готового продукта.

Множественная корреляция уровня С связывает один или ряд параметров (C_{max} , AUC или любой другой соответствующий фармакокинетический параметр) с количеством ЛВ, растворившегося к определенным моментам времени профиля растворения. Такая корреляция может использоваться для обоснования отказа от проведения исследований на добровольцах при условии, что уже была установлена корреляция между полным профилем растворения и одним или несколькими фармакокинетическими параметрами. Должна быть продемонстрирована взаимосвязь в каждой временной точке одного и того же параметра так, чтобы можно было оценить влияние любого изменения в растворении на эффективность in vivo. Если удается выявить такого рода корреляцию, то возможно установление корреляции уровня А. Множественная корреляция уровня С должна основываться на трех и более точках кривой растворения, которые соответствуют начальной, средней и крайней стадиям профиля растворения [4].

Для установления IVIVC может применяться любой хорошо разработанный и научно обоснованный подход [3,5]. В тех случаях, когда на растворение не оказывают влияние такие факторы, как pH среды растворения, наличие в ней поверхностно-активных веществ, осмотическое давление, интенсивность перемешивания, ферменты, ионная сила среды растворения, то данные растворения ЛП одного состава коррелируют с данными о концентрациях ЛВ в плазме крови от времени, предварительно подвергшимся деконволюции [2].

Тогда, когда скорость растворения зависит от факторов, упомянутых выше, строят кривые зависимости концентрации ЛВ в плазме крови от времени, предварительно подвергнутые процедуре деконволюции, после применения серий ЛП, имеющих различные скорости растворения (не менее двух прописей, имеющих сильно отличающиеся характеристики растворения) и коррелируют их с данными растворения, полученными в тех же самых условиях растворения. Если отсутствует корреляция уровня А, то можно перейти к расчету корреляций других уровней [6].

Установленная корреляция действительна только для определенного типа ЛФ (таблетки, желатиновые капсулы и др.) с особым механизмом высвобождения (матрица, осмотическая система и т.д.) и основными вспомогательными веществами и добавками. Корреляция достоверна и имеет прогностическую ценность, если изменения в технологии ЛФ остаются в определенных пределах, соответствуют механизму высвобождения и вспомогательным веществам, включенным в ее состав [1].

Требуется учитывать экстраполяцию установленной IVIVC, полученной на здоровых добровольцах и на пациентах. Может устанавливаться последующая корреляция с использованием данных пациентов только для расширения знания о ЛВ.

Скорости растворения для каждого изучаемого ЛП, измеренные в виде % растворившегося ЛВ, должны достаточно отличаться (например, на 10%). Это должно вести к сопоставимым изменениям в in vivo профилях, например, к 10% изменению фармакокинетических параметров (C_{max} или AUC) между каждым составом ЛП [5].

IVIVC должна показать, что предсказание эффективности ЛП in vivo по параметрам растворения его in vitro, осуществляется при изменении скоростей растворения in vitro и технологических изменений. Поскольку цель IVIVC – установить прогнозирующую математическую модель, описывающую взаимосвязь между свойством in vitro и соответствующим ответом in vivo, предложенные оценочные подходы сконцентрированы на оценке эффективности прогноза. Оценка внутреннего прогноза основывается на исходных данных, используемых для определения модели корреляции. Оценка внешнего прогноза базируется на наборе дополнительных испытаний [1]. Для решения этой задачи могут быть использованы различные методы. Главное, чтобы корреляция предсказывала эффективность ЛП точно и последовательно [1].

Если ЛП выпускается в виде одной ЛФ, но в разных дозировках и при этом прослеживается пропорциональность между составом и количеством ЛВ и вспомогательных веществ, по отношению к дозировке, на которой были выполнены исследова-

ния БД или БЭ, от проведения исследований БЭ одной или более низких дозировок можно отказаться, основываясь на данных растворения *in vitro* и данных БЭ самой высокой дозировки [8].

Фармакопея США регламентирует отказы от проведения исследований БЭ более чем на 20 ЛП, выпускаемых в нескольких дозировках (алпразолама таблетки, буспирона гидрохлорида таблетки, диклофенака натрия таблетки с замедленным высвобождением, толметина натрия капсулы и таблетки и др.).

Если разработан соответствующий метод изучения растворения и его результаты указывают, что параметры растворения ЛП не зависят от его дозировки, то достаточно предоставить профили растворения в одной среде растворения, чтобы поддержать отказ от испытаний *in vivo* при условии доказанной БЭ максимальной дозировки ЛП. С другой стороны, FDA рекомендует представить данные в трех средах (рН 1,2, 4,5 и 6,8). При сравнении профилей растворения различных дозировок одного и того же ЛП, фактор сходимости (similarity factor) – f_2 должен быть ≥ 50 . В данном случае, исследования БЭ ЛП можно не проводить, если его дозировки ниже той, на которой проведены исследования БЭ [8].

Однако, для ЛП, которые растворяются очень быстро (за ≤ 15 минут растворяется $\geq 85\%$ ЛВ), подобный подход неприменим. Также руководство FDA не рекомендует использовать IVIVC в тех случаях, когда изменения в технологии производства ЛП приводят к изменению механизма высвобождения [1]. Отказ от проведения испытаний на добровольцах может быть разрешен при изменении места производства, замене производственного оборудования, изменении технологического процесса и состава ЛФ в соответствии с надежной IVIVC. Эти изменения могут колебаться от незначительных модификаций, которые не влияют на эффективность ЛП, до значительных, где полученной корреляции недостаточно, чтобы объяснить изменение регуляторным органам [1,5,8]. Все сказанное выше в равной степени относится к ЛП с длительным высвобождением ЛВ. IVIVC может также применяться при изучении изменения технических характеристик теста растворения для конкретного ЛП.

Несмотря на публикации, где доказывается установление IVIVC уровня А, в большей части этих работ отсутствует оценка прогноза корреляции. Имеется лишь ряд публикаций, где представлена валидированная корреляция. FDA требует, чтобы корреляции всех уровней оценивались исходя из предсказуемости, а средний процент ошибки прогноза для параметров биодоступности $<10\%$ указывает, что обнаруженная корреляция достоверна.

Регуляторные органы с осторожностью относятся к возможности выдачи разрешения на отказ от проведения исследований БЭ. Существует несколько обстоятельств, позволяющих регуляторному органу разрешить заявителю не проводить исследований БЭ оральной ЛФ воспроизведенного ЛП. Необходимо доказать, что ЛВ, входящее в состав ЛП, относится к первому классу BCS, если в состав ЛФ не будут включены вспомогательные вещества, которые могут повлиять на всасывание ЛВ. Обоснованное доказательство высокой проницаемости потребует проведения фармакокинетических исследований *in vivo* или *in situ*. В данной статье кратко изложены основные положения этих требований, касающихся доказательств высокой проницаемости ЛВ, а требования к выполнению исследований по кинетике растворения представлены в отечественных рекомендациях [7]. Отказ от проведения исследований БЭ может быть также разрешен в случае доказательства корреляции уровня А между данными кинетики растворения ЛП *in vitro* и его всасыванием *in vivo*.

Литература

1. FDA, Center for drug evaluation and research. Guidance for industry: Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations. 1997.
2. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
3. The United States Pharmacopeia 27–Nation. Formul. 22, 2003.
4. Жердев В.П. и др. // Фарматека. 2003. № 5. С. 109–112.
5. FDA, Center for drug evaluation and research. Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. 1997.
6. Etami J. // J Pharm Pharm Sci. 2006. Vol. 9 № 2. P. 169.
7. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств // Метод. указ-я МЗ и соцразвития. М., 2008. С. 28.
8. FDA, Center for drug evaluation and research. Guidance for industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. 2000.

УДК 537.622.4:546.26/.72]-022.532

НАНОРАЗМЕРНЫЕ ПИРОУГЛЕРОДНЫЕ ПОРОШКИ ЖЕЛЕЗА КАК БИОФЕРРОМАГНЕТИКИ

С.А. АНТИПОВ, Г.Ц. ДАМБАЕВ, А.Е. ЕРМАКОВ, О.В. КОКОРЕВ, Л.И. СВАРОВСКАЯ, М.А. УЙМИН, Т.А. ФЕДУЩАК, И.А. ХЛУСОВ*

Выполнены физико-химические исследования нанопорошков железа в углеродной оболочке, полученных методом газозольного синтеза. Выявлена противоопухолевая активность фосфолипидных композитов, содержащих химически инертные нанопорошки Fe(C), относительно клеток аденокарциномы Эрлиха

Ключевые слова: нанотехнология адресной доставки лекарств

В настоящее время одним из приоритетных направлений экспериментальной и клинической онкологии является разработка нанотехнологий адресной доставки лекарственных препаратов при комбинированном лечении опухолей [1]. Реализация указанных подходов возможна с использованием наноразмерных ферромагнетиков, частности, наноразмерных порошков железа и его оксидов или гидроксидов, полученных химическими методами [2]. Следует отметить, что наноферромагнетики обладают токсичностью в отношении здоровых тканей и компонентов биологических жидкостей [3]. Кроме того, обнаружено блокирующее действие наноразмерного оксида Fe_3O_4 на передачу электрического импульса по нейронной сети, и возможность перехода его γ -формы в среде изотонического раствора в α -модификацию, приводящее к потере магнитных свойств.

Нанопорошки металлов, синтезированные физическими методами обладают существенной метастабильностью, энергонасыщенностью и высокой реакционной способностью в различных химических превращениях [4]. Представляется вполне резонным опробовать для медицинских целей магнитные нанопорошки с поверхностью, химически инертной в биологических условиях. С этой точки зрения эффективными могут оказаться нанопорошки металлов, покрытые защитной пироуглеродной оболочкой, которая надежно защитит металлическое ядро от воздействия внешних реагентов. Литературные сведения о применении такого рода объектов в составе биосистем весьма ограничены и касаются в основном химической модификации их поверхности [5].

Цель – изучение физико-химических свойств газозольного нанопорошка железа в углеродной оболочке и его активности в отношении бактерий, культур здоровых и опухолевых клеток.

Материал и методы. Нанопорошки магнетитового феррита $MgFe_2O_4$ и оксида железа Fe_3O_4 были получены методом газозольного синтеза. Устойчивость нанопорошков на воздухе определяли на дериватографе Q-1500 D; форму и размер частиц – на электронном микроскопе JEOL-840; инфракрасные и спектры комбинационного рассеяния (КР-спектры) записывали на ИК-Фурье спектрометре Nexus Nicolet N5700 (образцы были запрессованы в таблетки KBr). Каталитическую активность нанопорошков относительно реакций, протекающих по свободнорадикальному механизму, оценивали в соответствии с методиками, разработанными в ГУ Института химической физики РАН (г. Москва), на модельной реакции радикального инициированного окисления кумола при $60^\circ C$ (инициатор АИБН, $C_8H_{12}N_4$, азо-бис-изобутиронитрил). Измерения проводили на микрокалориметре МКДП-2 (изготовлен в НИИ химии нефти СО РАН, г. Томск, чувствительность регистрации теплового потока 10^{-6} Дж/см). Наличие кислотных центров на поверхности наноферромагнетиков определяли методом термодесорбции газообразного аммиака [6]. Магнитные свойства нанопорошков выявляли с помощью весов Фарадея. При исследовании биоактивности наноферромагнетика на модельных клеточных структурах, в качестве дисперсионных сред использовали изотонический (0,9%) р-р хлорида натрия и фосфатный буферный раствор, а также раствор противоопухолевого препарата Цисплатин-ЛЭНС.

Методы оценки биологической активности. Нанодисперсии Fe(C) готовили в 0,9% р-ре NaCl и с раствором цитостатика (Цисплатин-ЛЭНС, в дозе 0,5 мг/мл) в присутствии фосфолипидного концентрата из растительного лецитина, содержащего 98% фосфатидилхолина, в ультразвуковом поле (12 кГц). Стерилизацию образцов осуществляли на бетатроне СИНУС-2 (НИИ силь-

* Сибирский ГМУ. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; Институт физики металлов УрО РАН. 620041, Екатеринбург, ГСП-170, ул. С.Ковалевской, 18; НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском ГТУ. 634045, г.Томск, ул.19 гв. Дивизии, 17; Институт химии нефти СО РАН, 634021, Томск, пр. Академический, 3г.

ноточной электроники СО РАН, г. Томск). В работе использовали мышей линии С57В1/6 лаборатории биомоделирования ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. В цитостатическом тесте *in vitro* в качестве клеток-мишеней применяли культуры спленоцитов мышей и клеток перевиваемой карциномы Эрлиха. Техника постановки цитостатического теста соответствовала международному стандарту ISO 10993-5. Свежевыделенные спленоциты мышей (5×10^5 клеток на лунку) инкубировали совместно с представленными композитами в течение 24 часов в 96 луночных планшетах в полной культуральной среде при 37°C при 100% влажности с 5% CO₂. Использовали популяции клеток, исходная жизнеспособность которых составляла не менее 90%.

Для определения числа клеток в суспензии и их жизнеспособности использовали 0,4% раствор трипанового синего. Число клеток в камере Гарьева определяли по формуле:

$$X = A \times B \times 10^4,$$

где А – число клеток в 25 исчерченных квадратах камеры Гарьева, В – разведение. Процент жизнеспособных клеток вычисляли по формуле:

$$X = (A \times 100\%) / B,$$

где А – трипаннегативные клетки, В – все клетки в просчитанных квадратах камеры Гарьева.

Влияние нанопорошка Fe(C) на рост микрофлоры исследовали на примере ассоциации углеводородокисляющих бактерий *Micrococcus* (вегетативные, округлые неподвижные клетки размером около 0,5 мкм) и *Bacillus* (спорообразующие, подвижные клетки) в условиях периодического культивирования на минеральной среде Раймонда с добавлением 0,5% н-гексадекана в качестве единственного источника углерода и энергии. Нанопорошок вносили в количестве 0,07%. Продолжительность эксперимента составила 20 суток при 30°C и встряхивании на термокачалке при 120 об/мин. Численность микрофлоры определяли посевом на агаровую мясо-пептонную среду (МПА) [7].

Методы статистической обработки. Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием стандартного пакета программ «Statistica-6». Достоверность различий между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни для случая двух независимых выборок, если распределение изучаемого признака ненормально или неизвестно.

Результаты. Наноразмерные порошки железа Fe(C) в углеродной оболочке и его оксидов были приготовлены путем испарения металла с последующей его конденсацией в потоке инертного газа, содержащего углеводороды. В процессе газофазного синтеза на поверхности частиц происходит высокотемпературный пиролиз определенного углеводорода. Образующийся в результате этого углерод осаждается на поверхности наночастиц. Средний размер частиц нанопорошка железа в углероде, использованных в данной работе, не превышал 10 нм (рис. 1), а магниевого феррита MgFe₂O₄ и оксида железа Fe₃O₄ – 18 нм. Хорошо известно, что любое химическое взаимодействие в гетерогенной системе начинается на границе раздела фаз. Именно поэтому представлялось важным получить как можно более полную информацию о физико-химических свойствах нанопорошка и, особенно, о состоянии его поверхности.

В соответствии с ИК-спектрами, на поверхности нанопорошка железа в углероде отсутствуют функциональные группы. Согласно результатам термодесорбционного анализа, молекулы-зонды NH₃ на гетерогенной поверхности нанопорошка Fe(C) не сорбируются. Это свидетельствует об отсутствии как протонных, так и кислотных центров Льюиса.

В отличие от Fe(C), ИК спектры нанопорошков Fe₃O₄ и MgFe₂O₄ содержат полосы валентных колебаний в области 400-600 см⁻¹, характерные для связей металл-кислород и полосы хемосорбированных молекул воды в области 3400 см⁻¹.

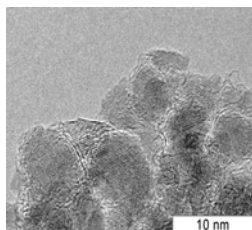


Рис. 1. Электронная микрофотография нанопорошка Fe(C).

Кривые намагничивания исследованных ферритов (рис. 2) характеризуются крутым начальным участком, что свойственно магнитомягким веществам, к которым и относятся эти соединения в массивном состоянии. Для Fe(C) начальный участок кривой намагничивания более пологий, что связано с малостью размеров частиц и обусловленным этим явлением суперпарамагнетизма.

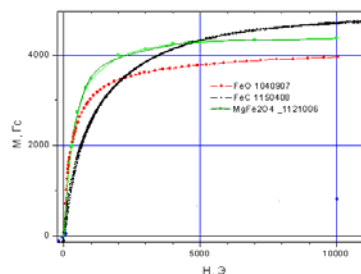


Рис. 2. Кривые намагничивания, для нанопорошков Fe(C) и MgFe₂O₄, Fe₃O₄

В Рамановском спектре нанопорошка Fe(C) (рис. 3) присутствуют два больших пика, что позволяет предположить для углеродной оболочки присутствие в ней двух гибридных состояний – sp³ и sp². Толщина внешнего защитного слоя ≥ 1-2 нм.

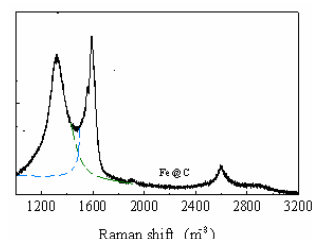


Рис. 3. Рамановский спектр нанопорошка Fe(C)

Из спектра дифференциального термического анализа (ДТА) следует, что нарушение сплошности углеродного слоя на поверхности нанопорошка железа происходит только при температуре >180°C (рис. 4), что говорит о надежном капсулировании металлического ядра от воздействия окружающей среды.

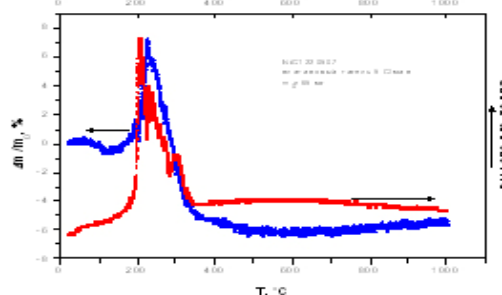


Рис. 4. ДТА-спектр Fe(C)

С целью оценки химического состояния активных центров на поверхности добавляемого компонента и для сравнения тепловых эффектов нанодисперсий (нанопорошок+изопропилбензол) относительно холостого образца – (изопропилбензол + гомогенный инициатор АИБН) использовали кинетический метод микрокалориметрии основан на регистрации выделения или поглощения теплоты в модельной реакции инициированного окисления изопропилбензола, протекающей в присутствии гомогенных или гетерогенных добавок.

Было обнаружено, что тепловые эффекты (Q), зарегистрированные для образцов Fe(C) и Fe₃O₄, по уровню значений соответствовали физическим процессам смачивания и адсорбции (значения Q+11×10⁵ Дж/сек и –44×10⁵ Дж/сек соответственно), но не связаны с протеканием основной реакции. В то же время наноразмерный магний феррит MgFe₂O₄ катализирует (или инициирует) собственно реакцию окисления изопропилбензола, о чем свидетельствует высокое значение теплового эффекта Q=1209×10⁵ Дж/сек, почти вдвое превышающее тепловой эффект для холостой реакции (Q=660×10⁵ Дж/сек), инициированной АИБН (t=60°C; скорость инициирования w_i=6.8×10⁻⁸ л/моль·с).

Электронный спектр поглощения цисплатина после контакта с нанопорошком Fe(C) остается неизменным в течение 24 часов (рис.5), что является еще одним подтверждением химической индифферентности данного нанопермагнетика.

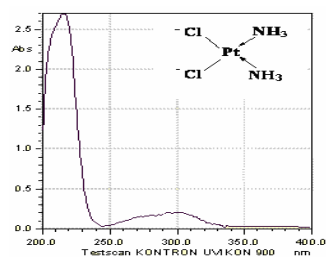


Рис. 5. Электронный спектр поглощения цисплатина

Результаты физико-химического тестирования поверхности нанопорошка Fe(C) говорит об отсутствии центров, обуславливающих проявление химической активности в реакциях, протекающих по кислотному и свободно-радикальному механизмам.

После подтверждения химической инертности нанопорошка железа в углеродной оболочке и надежности капсулирования его металлического ядра, было изучено влияние наноразмерных частиц Fe(C) на активность углеводородокисляющих ассоциаций бактерий. В ходе эксперимента был зарегистрирован рост бактерий, окисляющих н-гексадекан, который отражается нормальной S-образной кривой (рис. 6). При этом установлено, что присутствие нанопорошка не влияло на продолжительность адаптационной фазы (0-1 сутки), но существенно удлиняло фазу экспоненциального роста (в контроле 2-3 суток, в опыте 2-8 суток).

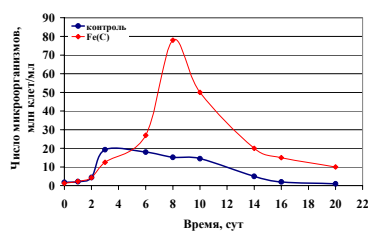


Рис. 6. Влияние нанопорошка Fe(C) на рост микроорганизмов.

Вследствие этого максимальная численность микроорганизмов в присутствии Fe(C) превышает контрольный уровень в 4 раза и составляет на 8-е сутки около 80×10^6 клеток/мл. Вполне правомерен вопрос: является ли наблюдаемый эффект отражением специфичности поверхности наноразмерных частиц?

Ранее мы уже сообщали о стимуляции роста бактерий в аналогичных условиях в присутствии наноразмерных порошков на основе оксидов железа, синтезированных способом механохимической активации [8]. При этом нанопорошки были взяты в 15 раз большем количестве, чем Fe(C). Их рассматривали как наносорбенты в системе (нанопорошок+субстрат+бактерии), способные аккумулировать питательные вещества, создавать условия для обмена между минеральными, органическими, газообразными компонентами и стимулировать рост микроорганизмов.

Что же может являться причиной наблюдаемого эффекта увеличения численности клеточных культур в данном эксперименте с использованием Fe(C)? Прежде всего, необходимо учитывать тот факт, что использованные микроорганизмы имеют размер ~0,5 мкм. Это в значительной мере превышает собственный размер частиц нанопорошка (<10 нм). Согласно принципам сродства и аддитивности, в первую очередь будет происходить взаимодействие двух гидрофобных компонентов гетерогенной системы, а именно смачивание нанопорошка н-гексадеканом, который является питательным субстратом. Правоммерно предположить последующую адгезию [Fe(C)+гексадекан] на поверхности бактерий, обволакивание клеточных структур наночастицами порошка и образование на мембране микробов конгломератов до 100-200 нм. Для бактерий это будет равнозначно возрастанию площади поверхности гетерофазного контакта с питательной средой, и, как результат – рост численности микроорганизмов.

Определение противоопухолевой активности композитов. Предварительные тесты показали, что добавление водных сред к

газофазному нанопорошку Fe(C), сопровождается его коагуляцией. Причиной является гидрофобная углеродная оболочка на поверхности нанопорошка, препятствующая образованию устойчивых водных нанодисперсий. Вследствие этого противоопухолевую активность в условиях экспериментов *in vitro* определяли для нанопорошка Fe(C) в составе соответствующих композитных систем. Эти композиты могли содержать цитостатик, нанопорошок в сочетании с фосфолипидным концентратом, фракцию жира или компоненты в отдельности (табл.). Образующиеся нанодисперсии сохраняли устойчивость в течение суток. В качестве биомоделей использовали селезеночные клетки (норма) и опухолевые клетки аденокарциномы Эрлиха (патология).

Таблица

Цитотоксическая активность в отношении опухолевых и нормальных клеток *in vitro* в зависимости от состава композита (n=8)

№ группы	Состав компонентов	Число жизнеспособных опухолевых клеток, %	Достоверность в сравнении с предыдущей группой, p	Число жизнеспособных селезеночных клеток, %	Достоверность в сравнении с предыдущей группой, p
1	0,9% раствор NaCl	100±7	-	100±8	-
2	Цисплатин + 0,9% раствор NaCl	77±5	p1<0,05	72±6	p1<0,05
3	Фосфолипидный концентрат + Цисплатин + 0,9% раствор NaCl	20±4	p2<0,05	44±5	p2<0,05
4	Фосфолипидный концентрат + Цисплатин + 0,9% раствор NaCl + жир	13±3	-	27±4	p3<0,05
5	Фосфолипидный концентрат + Цисплатин + 0,9% раствор NaCl + жир + Fe(C)	12±2	-	34±4	-
6	Фосфолипидный концентрат + 0,9% раствор NaCl + Fe(C)	3±1	p5<0,05	54±5	p5<0,05
7	Фосфолипидный концентрат + Цисплатин + 0,9% раствор NaCl + Fe(C)	0	p3<0,05 p5<0,05 p6<0,05	22±3	p3<0,05 p5<0,05 p6<0,05

Примечание: n – число проведенных экспериментов; p1-p6 – указаны достоверные различия с величинами в группе, имеющей соответствующий номер.

Графические результаты тестирования на опухолевых клетках карциномы Эрлиха представлены на рис.7. Как следует из табл., композит № 1 соответствует холостому эксперименту (на рис.7 точка 1). Положение точки 2 отражает действие исключительно цисплатина растворенного в 0,9% р-р NaCl. При добавлении к этому раствору фосфолипидного концентрата, его цитостатическая активность увеличивается, число жизнеспособных опухолевых клеток снижается до 21% (композит №3). При последующем добавлении жировой фракции, количество жизнеспособных опухолевых клеток снижается до 13% (композит № 4). Не наблюдается существенных различий после введения в композит №4 наночастиц Fe(C) (композит №5).

Значительное уменьшение (практически до нуля) жизнеспособности опухолевых клеток происходит для композитов с Fe(C) (композит № 6) и с цисплатином (композит № 7), не содержащих жировую компоненту.

Анализ результатов данного эксперимента говорит о том, что в присутствии фосфолипидного концентрата частицы Fe(C) сами по себе и в комплексе с цисплатином, оказывают наиболее выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, понижая их жизнеспособность в течение 24 часов до 0-2%.

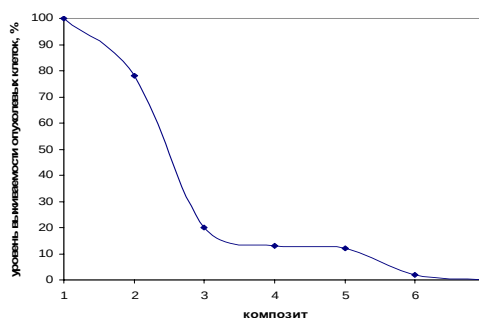


Рис.7. Цитотоксическая активность композитов содержащих наночастицы Fe(C) на опухолевых клетках аденокарциномы Эрлиха. По оси абсцисс – номер группы композитов по табл.

Определение токсичности композитов в отношении здоровых селезеночных клеток. Результаты по цитотоксическому тестированию композитов для нормальных клеток селезенки мышей C57BL/6 приведены на рис.8. Как следует из графика, композит № 2 (с цисплатином, 0.0001 мг/мл; без наночастиц и прочих компонентов) незначительно снижает жизнеспособность нормальных селезеночных клеток (до 72%).

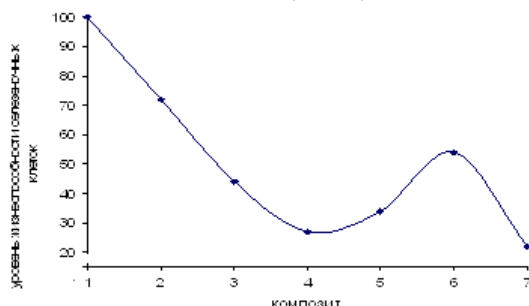


Рис.8. Цитотоксическая активность композитов на нормальные селезеночные клетки мышей C57BL/6. По оси абсцисс – номер группы композитов согласно табл.

При добавлении к этому раствору фосфолипидной фракции цитотоксическая активность увеличивается, число жизнеспособных спленоцитов падает до 44% (композит № 3). При добавлении жировой фракции число жизнеспособных селезеночных эффекторов снижается до 27% (композит № 4). Частицы Fe(C) повышают статус жизнеспособности спленоцитов по сравнению с предыдущими композитами (уровень жизнеспособных клеток составляет 54%, композит №6), менее выраженной в сравнении с опухолевыми клетками. Добавление цисплатина к композиту наночастиц (суспензия № 7) вызывает умеренный цитотоксический эффект на спленоциты по сравнению с опухолевыми клетками (рис. 7, 8).

Выводы. Впервые обнаружено, что животная жировая и растительная фосфолипидная фракции, а также наночастицы Fe(C) могут оказывать собственное цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Фосфолипидный композит, содержащий цисплатин и нанопорошок Fe(C), обеспечивает 100% гибели опухолевых клеток карциномы Эрлиха *in vitro* при сохранении фракции жизнеспособных спленоцитов. Полученные данные представляют несомненный фундаментальный и практический интерес для разработки и испытания эффективных, наноразмерных, магнитоуправляемых систем доставки цитостатиков для лечения опухолевых заболеваний *in vivo*.

Литература

1. Torchilin V. P. Targeted Pharmaceutical Nanocarriers for Cancer Therapy and Imaging // The AAPS J.2007. Vol.9(2).Article 15.
2. Babincova M. et al. // Radio Eng. 2000. Vol.9. P.12–13.
3. Oberdorster G., et al. // Environ Health Perspect, 2005. Vol.113(7). P.823–839.
4. Сергеев Г.Б. Нанохимия. – М.: Изд-во МГУ, 2003. 287 с.
5. Grass.R.N et al. // Angew. Chem. 2007.Vol. 46. P.4909.
6. Восмериков А.В и др. // Кинетика и катализ. 2004. Т.45, №2. С. 232–236.
7. Романенко В.И., Кузнецов С.И. Экология микроорганизмов пресных водоемов. Ленинград: Наука, 1974. 193 с.
8. Сваровская Л.И и др. Нано. тр-в 6-й между. конф. «Высокие технологии».СПб: Изд-во политех. универ-та, 2008. Т.2. С. 149–151.

THE NANOSIZED PIROCARBON IRON POWDERS AS BIOFERROMAGNETICS

S. ANTIPOV, G. DAMBAEV, ERMAKOV, O. KOKAREV, L. SVAROVSKAY, M. UYMIN, T. FEDUSHAK, I. KHLUSOV

Summary

The physical – chemical research of iron in a carbon cover obtained by method of gas-phase synthesis has been carried out. Antineoplastic activity of phospholipids' composites containing chemically inert Fe(C) nanopowders against Erlich carcinoma cells is found.

Key words: nanopowders in a carbon cover

УДК 536.7;621.794;64, 087

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОНОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

К.В. АЛЕКСЕЕВ, Р.Н. АЛЯУТДИН, Е.В. БЛЫНСКАЯ, Б.Т. КВИНХ*

Представлены широко распространенные направления в технологии получения наносомальных систем доставки биоактивных агентов. Указаны особенности процесса производства в зависимости от структурных составляющих материалов и ряда основных фармако-технологических факторов, изучается влияние физико-химических параметров на формирование заданных свойств систем доставки.

Ключевые слова: наноносители лекарственных веществ

В современной фармацевтической технологии одним из наиболее значимых подходов к решению вопроса роста степени эффективности и безопасности химиотерапии является разработка и создание дозированных лекарственных форм, характеризующихся наличием показателя направленности действия.

Селективность их влияния обуславливается модификацией параметров систем доставки, в среде которых ведущие позиции занимают заданные наноразмерные параметры системы носителей. Основными коммерческими и терапевтическими целями использования данных видов носителей лекарственных веществ являются: увеличение биодоступности при пероральном приеме; повышение стабильности; развитие лекарственных форм для внутривенного пути введения; направленная доставка лекарственных веществ; управление циклом существования лекарственной формы (защита путем использования подходящих технологий).

Наиболее известным примером, иллюстрирующим степень развития в данной области, является микроэмульсия прекоцентра цисплатины (Sandimmun – Neoral), которая позволила минимизировать неустойчивость, характерную для фармакокинетических параметров Sandimmun. Также на фармацевтическом рынке существуют такие препараты, как наноэмульсия этиомидата (Etomidat-Lipuro), диазепам (Diazepam-Lipuro), мицеллярная смесь (Valium-MM, Konakion), липосомальная смесь (Ambisome).

Непосредственно саму технологию изготовления наносистем можно подразделить на две большие категории относительно природы используемых в синтезе материалов: липидные наноносители; полимерные наноносители

Липидные наноносители. Используемые материалы. Основными ингредиентами являются лекарственное вещество, липид, эмульгатор и вода. В зависимости от особенностей применения могут присутствовать такие группы веществ, как осмотические агенты, матричные системы для лиофилизации, буферные растворы и т.д. Для снижения риска возникновения острой или хронической токсичности при приеме лекарственной формы на основе липидных наноносителей чаще используют физиологические липиды. Как правило, термин «липиды» используется в очень широком смысле этого слова и включает в себя триглицериды, моностеараты, жирные кислоты, воски и т.д. [18].

Выбор эмульгатора зависит от способа введения препарата и в большей степени ограничен при парентеральном пути приема. Наиболее часто используемые для этих целей группы веществ включают в себя различные виды полисорбатов, лецитина, желчных кислот и т.д. Анализ методик изготовления. В основе большинства используемых на сегодняшний день методик лежит процесс гомогенизации составляющих с применением различных режимов и моделей гомогенизаторов и непосредственно эмульгирования, микроэмульгирования.

Гомогенизация: гомогенизация с высокой степенью измельчения (ротаторная); ультразвуковое диспергирование.

Оба метода распространены и достаточно просты в исполнении. Однако в случае ультразвукового способа диспергирования может возникнуть загрязненность лекарственной формы микрокапельками корпуса диспергатора. Ahlin et al. использовал ротаторный гомогенизатор для изготовления липидных наноносителей путем размягченного эмульгирования. Он исследовал влияние различных параметров, характеризующих процесс (время эмульгирования, скорость перемешивания, условия охлаждения и т.д.) на размер частиц и величину зета-потенциала. В большинстве случаев, средний размер частиц в диапазоне от 100 до 200 нм был получен при значении скорости перемешивания 20 000 – 25 000 оборотов в минуту в течение 8-10 минут.

* ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН 131547 Москва, ул. Балтийская, д.8; 119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8

Гомогенизация высоким давлением обеспечивает возможность получения частиц минимального размера без их дальнейшего укрупнения. В основе действия лежит принцип размельчения частиц потоком жидкости, разогнанной очень высокой скорости большим давлением (10-200 МПа). Содержание в гомогенизируемом субстрате липидов (обычно 5-10%) не влияет на процесс измельчения, причем даже при увеличении липидной фракции до 40% гомогенизация проходит успешно. В процессе любого описанного выше гомогенизирования может применяться методика холодного или теплового измельчения.

Тепловая гомогенизация. Выполняется при температурном режиме, область значений которого находится выше точки плавления используемого липида. Затем при этой же температуре осуществляется смешивание первичной эмульсии (нагруженная лекарственным веществом липидная фаза) и водной эмульгирующей фазы. Структура первичной эмульсии в большой степени влияет на морфологические особенности конечного продукта, поэтому желательно получить капельную фазу размером порядка нескольких микрон. Дальнейшее гомогенизирование также осуществляется при повышенной температуре, и, в общем, можно сделать вывод, о том, что повышение температурного режима приводит к уменьшению размера частиц, вероятно, из-за снижения плотности внутренней среды [13]. Однако чрезмерное увеличение температуры может повредить как лекарственному веществу, так и структуре носителя. Сам процесс гомогенизации может быть повторен несколько раз, в большинстве случаев оптимальным является проведение 3-5 циклов при давлении 500-1500 бар. При дальнейшем возрастании давления может произойти укрупнение частиц из-за коалесценции вследствие возрастания уровня их кинетической энергии. Начальным продуктом тепловой гомогенизации является эмульсия, образованная жидко-структурированными липидами [7]. Непосредственно сами липидные носители образуются при охлаждении эмульсии до комнатной температуры или несколько ниже. Кристаллизация липидов может в значительной степени задерживаться из-за небольших размеров частиц, и эмульсия может оставаться в виде «сверххолодного расплава» в течение нескольких месяцев.

Холодная гомогенизация. При использовании данной технологии необходим температурный контроль и регуляция для сохранения липидов в нерасплавленном виде. Холодное гомогенизирование позволило решить три основные проблемы предыдущей методики: не происходит разрушения лекарственных веществ под воздействием высоких температур; лекарственное вещество не перераспределяется в водную фазу в процессе смешивания компонентов; не возникает модификации структуры липидов и возникновения «сверххолодного расплава» вследствие сложности кристаллизационной фазы.

Первым шагом, как и в случае тепловой гомогенизации, является включение лекарственного вещества в нагретый слой липидов, однако затем происходит очень быстрое охлаждение (с помощью сухого льда или жидкого азота). Затвердевший липидный слой измельчается до размеров частиц 50-100 мкм, чему способствует возросшая ломкость. Затем твердые микрочастицы диспергируются в охлажденном растворе эмульгатора. Первичная суспензия помещается в гомогенизатор при комнатной температуре или несколько ниже нее [1,15].

Данная методика позволяет минимизировать тепловое воздействие (однако, не полностью избежать его), но, в целом, частицы образуются большего размера и со значительной широкой распределения.

Эмульгирование. Липофильный материал растворяется в несмешивающемся с водой растворителе (например, циклогексане), затем происходит эмульгирование в водной фазе для получения эмульсии масло/вода. Выпаривание растворителя осуществляется путем снижения давления, образуется дисперсия липидных наноносителей. В общем случае диаметр частиц зависит от содержания липидов в органической фазе. Частицы диапазона малых размеров получаются при содержании липидов около 5% по отношению к органическому растворителю [5]. С повышением концентрации эффективность диспергирования падает из-за увеличения плотности дисперсионной среды. Однако преимуществом данной методики является отсутствие какого-либо температурного воздействия, основной недостаток заключается в использовании органического растворителя [9].

Микроэмульгирование. Данная методика основана на разбавлении микроэмульсии, полученной путем перемешивания

смеси, обычно включающей низкоплавящиеся жирные кислоты (например, стеариновая), эмульгатор (ПС 20,60 и т.д.), соэмульгатор (бутанол, монооктилфосфат натрия) и воду. Нагретая микроэмульсия диспергируется в холодной воде (2-3°C) в соотношении от 1:25 до 1:50. Процесс разбавления определяется составом микроэмульсии. По литературным данным, наноразмерные частицы структуры уже присутствуют в микроэмульсии, соответственно, не требуется дополнительных затрат энергии для формирования частиц субмикронного размера. Однако из-за стадии разбавления, достижимое содержание липидов значительно ниже такового по сравнению с другими методиками [17].

Анализ данных, полученных в процессе изготовления и хранения наносомальных систем доставки на липидной основе позволил сделать вывод о том, что, несмотря на выраженную физиологичность и доступность, липидные наноносители отличаются небольшой стабильностью и малой контролируемостью параметров высвобождения. Кроме того, липидная составляющая наносистемы характеризуется выраженной неустойчивостью структуры кристаллической решетки к воздействию высоких температур, требуемых для осуществления ряда технологических стадий. В совокупности, это делает наносомальную лекарственную форму на липидной основе системой, в значительной степени требующей дальнейшего усовершенствования [2].

Полимерные наноносители. Данная группа наноносителей, по сравнению с рассмотренной выше, более стабильна, образует устойчивые формы в процессе синтеза и хранения. Однако заведомо меньшая физиологичность полимеров нуждается в корректировке путем их соответствия ряду требований: полимеры медицинского назначения должны обладать высокой чистотой, т.е. содержать минимальное количество различных примесей, в т.ч. и примесей мономера. Добиться последнего иногда бывает трудно, поскольку полимер представляет собой термодинамически нестабильную систему, всегда содержащую некоторое количество мономера. Оптимально поэтому использовать сополимеры на основе нетоксичных мономеров.

Существенное значение имеет молекулярная масса полимера, поскольку именно она определяет скорость выведения соответствующего препарата из кровотока и его попадание в определенные органы. Даже инертный в биологическом отношении синтетический полимер может вызвать нежелательные явления в организме, если его молекулярная масса превосходит некую критическую величину. Слишком крупные макромолекулы полимеров или их фрагменты, которые предположительно должны выводиться из организма через почки, на самом деле могут накапливаться в почечных канальцах, снижая эффективность почечной фильтрации. Это явление называют «физической» токсичностью. Громадное значение имеет величина молекулярной массы и для фармакологических активных полимеров, вводимых парентерально. При этом имеются указания на то, что дезинтоксикационное и пролонгирующее действия полимеров проявляются только при наличии полимерных цепей с молекулярной массой >7000. С другой стороны, для некоторых типов лекарственных полимеров наибольший эффект достигается при молекулярной массе 60-200 тысяч. Молекулярная масса фармакологических полимеров играет существенную роль для снижения токсичности препаратов [16]. В частности, об этом свидетельствуют данные по токсичности различных алкалоидов и их низко- и высокомолекулярных производных. Существенное значение оказывает молекулярная масса также на свойства высокомолекулярных соединений, обладающих собственной физиологической активностью. Наиболее полно этот вопрос изучен для полианионов, как известно, являющихся активными индукторами интерферона и антистрессовыми препаратами. Обстоятельный обзор их свойств позволяет сделать вывод о том, что зависимость токсичности этих полимеров зависит от их молекулярной массы. Было показано, что синтетические полианионы на основе сополимера дивинилового эфира и малеинового ангидрида низкой молекулярной массы являются потенциальными стимуляторами макрофаговой фагоцитозной функции и обладают противоопухолевой активностью, однако при этом может отсутствовать противовирусная активность. Наоборот, образцы с молекулярной массой >15000 ингибируют макрофаговую функцию, но способствуют повышению антивирусного и иммунологического действия. Таким образом, молекулярная масса полимеров биомедицинского назначения должна лежать в диапазоне от 1 до 600 кДа.

Молекулярно-массовое распределение. Еще один важный параметр синтетического полимера – распределение по массе его молекул. В случае природных полимеров все молекулы в образце обычно имеют одинаковый размер. В случае синтетических полимеров в зависимости от способа их получения присутствует целый набор макромолекул разного размера, обладающих разной скоростью выведения из организма. В такой ситуации точное предсказание поведения полимерного препарата в организме затруднительно. Все это еще раз указывает на необходимость глубоких исследований влияния молекулярной массы на поведение полимеров в организме и переход к применению препаратов со строго контролируемыми молекулярно-массовыми характеристиками [3].

Строение боковой цепи. Накопленные к настоящему времени данные позволяют заключить, что строение боковой цепи играет важную роль с точки зрения особенностей взаимодействия реагирующих веществ и эффективности получаемых систем. Строение боковой цепи имеет значение, как в случае нерастворимых, так и в случае растворимых полимеров-носителей. Если для низкомолекулярных присоединяемых блоков длина боковой цепи играет подчиненную роль, то в случае присоединения к носителям высокомолекулярных лигандов, расстояние между боковыми функциональными группами полимера-носителя и его основной цепью оказывается весьма существенным фактором.

Биосовместимость. Центральное место среди требований, предъявляемых к полимеру-носителю БАВ занимает вопрос о его биосовместимости. Несмотря на многочисленные попытки трактовки термина «биосовместимость полимеров», этот вопрос по-прежнему остается во многом спорным. Очевидно, следует признать, что само понятие «биосовместимость» необходимо рассматривать не только с естественнонаучных позиций, но и более общих, философских, как взаимодействие живого и неживого. Наиболее кратко понятие биосовместимости представлено в книге Платэ, Васильевой: «Полимеры, способные к метаболизму, называются биосовместимыми». Естественно, что в случае использования биосовместимых полимеров (мономеров) для создания ПН биомедицинского назначения изучение поведения ПН в организме значительно упрощается. Именно поэтому создание таких полимеров-носителей все больше привлекает внимание исследователей. Следует отметить, что биосовместимые полимеры хоть и являются непатогенными по отношению к организму веществами, однако могут вызывать нежелательные реакции. Поэтому основным требованием, предъявляемым к биосовместимым полимерам, является выведение из организма за небольшой промежуток времени.

Биодеградируемость. Поскольку основным путем разложения веществ в организме является их ферментативное расщепление, то ключевой задачей становится введение в основную и/или в боковые цепи полимера-носителя группировок, напоминающих своим строением природные субстраты соответствующих ферментов. При этом реакции разрушения полимера не должны сопровождаться выделением токсичных, патогенных или антигенных продуктов или полупродуктов.

Разумеется, и сами по себе полимеры не должны оказывать такого действия. Когда дело касается полимерных носителей для медицинского применения, следует иметь в виду, что нередко вводимые в организм полимерные формы БАВ вызывают появление саркомы у экспериментальных животных. Данный факт, по-видимому, связан не с природой полимера, поскольку тот же эффект исчезает для имплантированных полимерных частиц, содержащих благородные металлы, что лишний раз говорит в пользу использования биодеградируемых носителей.

Очень удобными носителями для получения биодеградируемых наносистем с иммобилизованными БАВ стали сшитые полисахариды. При введении БАВ в полимерный раствор, содержащий синтетический полимер типа полиакриламид – модифицированный полисахарид, можно полагать, что в физиологических условиях будет происходить постепенное растворение полисахаридного компонента, его разрушение и вымывание [12]. В опытах на мышах показано, что время жизни полиакриладекстрановых наночастиц составляет 8-10 недель, а включенное в них БАВ обладает повышенной устойчивостью и терапевтической активностью.

Используемые материалы. Основными ингредиентами являются лекарственное вещество, полимер, эмульгатор и вода или органический растворитель. В зависимости от особенностей дальнейшего применения могут присутствовать такие группы веществ, как осмотические агенты, матричные системы для лиофилизации, буферные растворы и т.д. [6].

Анализ методик изготовления. Полимерные наносистемы могут быть получены разными способами, среди них основными являются: методика прямого растворения (диспергирования), диализ, и эмульсионная методика (нанопреципитация) [6].

Методика прямого растворения. Для получения полимерных наносистем методом прямого растворения полимеры непосредственно растворяют в водной фазе при комнатной температуре или при нагревании раствора, с концентрацией полимера много выше ККА. К нанокolloидам получаемым данным методом можно отнести наночастицы, наносферы, мицеллярные системы. Важно отметить, что этот метод получения применим для хорошо растворимых в воде сополимеров, таких как плуроники, и других сополимеров аналогичного строения.

Образование наносистем при использовании данного метода происходит самопроизвольно в результате диспергирования макрофазы на частицы коллоидных размеров. Термодинамическое условие самопроизвольного диспергирования описывается выражением: $ad^2 < 6k_B T$, где d – диаметр частиц, a – поверхностное натяжение на границе дисперсная фаза/дисперсионная среда, β – коэффициент, учитывающий форму частиц и изменение энтропии системы при диспергировании за счёт вовлечения частиц в тепловое движение ($\beta = 15-30$), k_B – постоянная Больцмана, T – температура. Из этого следует, что для образования систем наночастиц необходимо достаточно сильное снижение поверхностного натяжения – до $10^{-2}-10^{-3}$ мДж/м². Причины, вызывающие образование самоорганизованных структур, в значительной степени зависят от природы жидкой фазы и природы самой молекулы полимера [14]. В водных растворах процессы самоорганизации обусловлены общим возрастанием энтропии системы $dS > 0$, которое складывается из изменения энтропии дисперсной фазы dS_d и изменения энтропии дисперсионной среды dS_m . В этом случае локальное уменьшение энтропии молекул сополимеров в процессах мицеллообразования и агрегации перекрывается возрастанием энтропии молекул воды и общим изменением энтропии системы $dS > 0$.

Диализ. Наносистемы из сополимеров с очень низкой растворимостью в воде обычно получают диализным методом. Для этого растворяют полимеры в смеси воды и смешиваемых с водой органических растворителей (ДМСО, ДМФА, ацетонитрил, тетрагидрофуран) и ведут диализ этой смеси относительно воды.

Как показано в большом количестве публикаций, наносистемы из полимеров, полученные методами прямого растворения или методами диализа, представляют собой преимущественно сферические образования, однако не исключается существование и других форм морфологии наносистем. При этом молекулы, входящие в состав наносистем, постоянно находятся в динамическом равновесии с объёмом раствора [4]. Степень гидратации полярных групп, структура гидратного слоя, а также структура внутреннего ядра зависят от природы используемого полимера.

Эмульсионная методика. Для получения наносистем (главным образом наносфер, наноклапс и нанокристаллов) эмульсионным методом (для наноклапс это метод двойного эмульгирования), амфифильный полимер растворяют в органическом растворителе, добавляют водную фазу для получения эмульсии, стабилизированной амфифильным полимером. При получении наноэмульсии, как правило, размер капель эмульсии уменьшают при помощи ультразвука. Органический растворитель удаляют из раствора наноэмульсии, при этом в водной фазе могут образовываться как аморфные, так и кристаллические ультрадисперсные наносистемы [8]. Эмульсионный метод получения наночастиц, как и метод диализа, используют для полимеров с сильно выраженными гидрофобными свойствами.

Изложенные выше технологические подходы к получению наноразмерных носителей лекарственных веществ отражают возможность применения большого количества методологических вариаций при рассмотрении как теоретических, так и практических основ создания наносистем доставки лекарственных веществ. Осуществление данного процесса с позиции его многофакторности и полифункциональности в отношении параметров производства и физико-химических особенностей индивидуальных веществ позволяет значительным образом оптимизировать эффективность изготовления терапевтических систем доставки по ряду качественных и количественных показателей.

Отметим, что эмульсии – это, как правило, термодинамически нестабильные изотропные дисперсии двух несмешивающихся жидкостей. При смешивании таких жидкостей капли одной из них, как

правило, стабилизированы межфазной плёнкой входящих в состав системы ПАВ, в качестве которых выступают молекулы амфифильных полимеров. Временная термодинамическая стабильность таких систем обусловлена снижением межфазного натяжения при введении в систему амфифильного полимера, которое может составлять 10–10 мДж/м [10]. В зависимости от того, какая фаза является дисперсной, а какая непрерывной, эмульсии могут быть прямыми – масло в воде (м/в) или обратными – вода в масле (в/м). Возможно также получение эмульсий типа вода в масле в воде (в/м/в). (Термин «масло» в данном случае означает неполярную органическую жидкость).

Анализ основных технологических направлений в области получения нанонесителей лекарственных веществ показал разнообразие методических подходов к созданию терапевтических систем доставки в совокупности с возможностью оптимизации качественных и количественных показателей лекарственных форм путем использования вариативности индивидуальных процессов наноструктурирования.

Литература

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. Пер. с англ. В 2 тт. М.: Медицина, 1989.
2. Севастьянов В.И. Биосовместимость. М.: 1999.
3. Ширинский В.Г. Направленный транспорт гентамицина на наночастицах поли-н-бутилдианоакрилата в очаг микробного воспаления: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1998.
4. Bala I. // Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2004. Vol.10. P.323.
5. Bummer P.M. // Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2004. Vol.21. P.1–20.
6. Couvreur P. // Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2002. Vol.19. P. 99.
7. Gabor F. // Adv Drug Deliv Rev. 2004. Vol.56. P. 459–480.
8. Florence A.T. // J Drug Target. 2004. Vol.12. P.65–70.
9. Kreuter J. // Encyclopedia of nanoscience and nanotechnology. 2004. Vol.7. P. 161–180.
10. Moghimi S.M. et al. // Pharmacol Rev. 2001. Vol.53. P. 283–318.
11. Pandey R. // Tuberculosis (Edinb). 2003. Vol.83. P. 373–378.
12. Pandey R. // J of Antimicrob Chemother. 2003. Vol.52. P.981–986.
13. Pinto-Alphandary H. et al. // Int J Antimicrob Agents. 2000. Vol.13. P. 155–168.
14. Rabinow B.E. // Nat Rev Drug Discov. 2004. Vol.3. P. 785–796.
15. Schmidt C., Bodmeier R. // J Control Release. 1999. Vol.57. P. 115.
16. Sham J.O. // Int J Pharm. 2004. Vol.269. P.457–467.
17. Soppimath K.S. // J Control Release. 2001. Vol. 70. P.1–20.
18. Uchebu I. Polymers in Drug Delivery. CRC Taylor & Francis Group, 2006.

THE BASIC DIRECTIONS IN TECHNOLOGY OF RECEPTION OF NANOCARRIERS OF MEDICINAL SUBSTANCES

K.V.ALEKSEEV, R.N.ALYAUTDIN, E.V.BLYNSKAYA, B.T.KVINKH

Summary

In the article most, at present, widely widespread directions in technology of reception nanosystems of delivery of biologically active agents are considered. Features of process of manufacture depending on the chosen structural making materials and of some basic farmakotechnology factors are specified, influence of physical and chemical parameters on formation of the set properties of systems of delivery is studied

Key words: reception nanocarriers of medicinal substances

УДК 615.214.454.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЛКА-ЗЕЛЬЦЕР И АКВА-ЗЕЛЬЦЕР ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

А.А. МОЛЧАНОВ, М.Н. ИВАШЕВ*

Ключевые слова: гемодинамика, алкогольная интоксикация.

Одномоментное потребление большого количества алкоголя приводит к существенному понижению артериального давления и частоты сердечных сокращений, что приводит к развитию ишемических повреждений органов и тканей организма. Существуют литературные данные, показывающие достоверный рост числа инфарктов миокарда у лиц, потребляющих большие дозы алкоголя [4]. В настоящее время выпускаются комплексные средства, применяемые при абстинентном синдроме, который возникает в среднем через 18–24 часа после приема больших доз этилового спирта. К таким препаратам относится алка-зельцер (Германия), содержащий лимонную кислоту и другие компоненты [2]. В Российской Федерации разработана биологическая активная добавка к пище аква-зельцер, которая также содержит лимонную кислоту.

* Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д.11

Цель исследования – изучение влияния алка-зельцер и аква-зельцер на систолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений на фоне алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Параметры гемодинамики регистрировали с помощью имплантации катетера в левый желудочек сердца под хлоралгидратным наркозом. С помощью компьютерной программы «Bioshell» измеряли показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений [1]. Этиловую интоксикацию моделировали введением этилового спирта, который вводился из расчета 2,3 г чистого спирта на 1 кг массы животного, внутривенно, что соответствует 425 мл спирта этилового 40%-ного на человека массой 80 кг.

Аква-зельцер вводили крысам (самцам), массой 250–280 г, внутривенно в дозе 5 мл/кг массы тела через 15 минут после назначения этилового спирта. Алка-зельцер как препарат сравнения вводили в такой же дозе и схеме. Контрольным животным вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Статистическую обработку опытов проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых рядов при $p < 0,05$ [3].

Расчёты результатов проводились в пакете компьютерной программы MS Excel 2000, version 7.0 [3].

Результаты. При алкогольной интоксикации результаты экспериментов показали существенные изменения в системной гемодинамике у бодрствующих крыс.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о достоверном понижении уровня артериального давления (АД) при этаноловой интоксикации в течение всего наблюдаемого периода времени, с максимумом эффекта на 15–30 минуте эксперимента (табл. 1). Препарат алка-зельцер, существенно не влияя на АД до 60 минут эксперимента, к 90 минуте достоверно повышал АД в среднем на 10%. Аква-зельцер оказывал более выраженный эффект. Существенное увеличение АД регистрировали с 15 минут эксперимента после назначения аква-зельцер. К концу наблюдаемого периода АД повышалось в среднем на 29%.

Таблица 1

Влияние алка-зельцер и аква-зельцер на систолическое давление (мм рт.ст.) при алкогольной интоксикации ($M \pm m$, $n=8$)

Время после введения	Этанол	Контроль	Алка-зельцер	Аква-зельцер
Исходные данные	100,3±3,5	99,7±2,1	78,3±1,4	77,5±1,3
Через 5 мин	81,3±2,4*	96,8±1,5	83,3±2,5	84,2±2,4
15 мин	75,3±2,9*	97,5±3,1	77,5±3,4	89,8±1,4*
30 мин	75,8±4,0*	94,8±2,4	70,0±2,2	95,8±1,4*
45 мин	77,5±2,8*	99,2±2,0	72,5±1,1	95,0±1,3*
60 мин	80,3±2,5*	98,4±1,8	79,2±2,0	96,7±1,5*
90 мин	84,1±3,6*	98,7±3,9	86,2±1,6*	99,8±1,6*

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверно относительно исходных данных.

Таблица 2

Влияние алка-зельцер и аква-зельцер на частоту сердечных сокращений (уд/мин) при алкогольной интоксикации ($M \pm m$, $n=8$)

Время после введения	Этанол	Контроль	Алка-зельцер	Аква-зельцер
Исходные данные	366±6,1	373±7,9	326,0±10,2	313,3±9,7
Через 5 мин	330±4,2*	377±8,0	347±14,6	397±8,0*
15 мин	328±4,0*	380±4,1	335±30,6	392±6,5*
30 мин	335±3,2*	382±2,8	323±27,0	378±10,7*
45 мин	344±3,1*	373±6,7	332±20,7	369±11,1*
60 мин	333±4,2*	370±2,9	366±10,4*	372±11,0*
90 мин	344±3,1*	373±6,9	369±12,2*	380±6,5*

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверно относительно исходных данных.

Частота сердечных сокращений при алкогольной интоксикации достоверно снижалась с максимумом эффекта на 15 и 60 минутах эксперимента на 10% и 9% соответственно. Алка-зельцер и аква-зельцер существенно увеличили ЧСС к концу эксперимента (90 минуте) на 13% и 21% соответственно.

Заключение. Аква-зельцер и алка-зельцер способствуют повышению АД и ЧСС на фоне действия этилового спирта, восстанавливая функции основных показателей работы сердечно-сосудистой системы у животных при этаноловой интоксикации.

Литература

1. Арльт А.В. и др. // Фармация. 2007. №2. С. 32–34.
2. Регистр лекарственных средств России. / Под ред. Ю.Ф. Крылов. М. 2007. 1440 с.
3. Рук-во по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. М. 2000. 398 с.
4. Schulte G., Liu J. // Alcohol. PP. 2006. 218 p.

УДК 616.12-009.72-08:577.27

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ИБС: СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПИИ

А.В. ПРАСОЛОВ, Л.А. КНЯЗЕВА, Л.И. КНЯЗЕВА, Л.А. ЖУКОВА*

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелиальная дисфункция

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, на ее долю приходится более 60% умерших от кардиоваскулярной патологии. Согласно современным представлениям об атеросклерозе термин «атеросклеротическое поражение артерий» ассоциируется с воспалением [4]. Цитокины, являющиеся медиаторами иммунного воспаления, локально продуцируются клетками в атеросклеротических бляшках. Они координируют межклеточные взаимодействия и модулируют функции клеток сосудистой стенки [2]. Получены данные о том, что цитокины являются маркерами атеросклеротического риска и эндотелиальной дисфункции [8]. Поэтому внимание исследователей в последние годы привлекает изучение цитокинового статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях [1,5]. В литературе последних лет появились данные о свойствах некоторых применяющихся в кардиологической практике препаратов влиять на воспалительную активность при атеросклерозе. Следует отметить при этом целесообразность изучения противовоспалительной и вазопротективной активности антиангинальных препаратов, традиционно использующихся в лечении ИБС, что позволит осуществить выбор наиболее эффективного лекарственного средства, избежать дополнительной медикаментозной нагрузки на пациента.

Цель – изучение показателей цитокинового статуса и сравнительная оценка влияния кораксана и биспролола на исследуемые показатели у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в возрасте от 40 до 67 лет ($52,0 \pm 5,06$) лет, из них 45 мужчин (75%) и 15 женщин (15%). Диагноз стенокардии напряжения II-III ФК верифицирован по данным тредмил-теста, согласно рекомендациям ВНОК/ВОЗ (2004), классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных (M±m)

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (кол-во человек)	60
Мужчины	45
Женщины	15
Средний возраст (лет)	$52,0 \pm 5,06$
Коронарный анамнез (лет)	$5,8 \pm 3,2$
Стенокардия II-III ФК	36
Стенокардия II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза	24
Курение (кол-во человек)	54
Сопутствующая артериальная гипертензия I ст.	15
ХСН I (I ФК)	60
Индекс массы тела $30,0 - 34,9$ кг/м ² (ожирение I ст.)	20
Индекс массы тела $35,0 - 39,9$ кг/м ² (ожирение II ст.)	15
Общий холестерин	$6,8 \pm 2,7$ ммоль/л
Триглицериды	$1,9 \pm 1,8$ ммоль/л

Диагноз постинфарктного кардиосклероза устанавливался по рекомендациям ВНОК и МКБ-10 с учетом анамнеза, ЭКГ, УЗИ сердца. Группу контроля составили 20 здоровых лиц 18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 40 до 67 лет, ($52,2 \pm 6,3$) года.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 40-67 лет; наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, под-

твержденной клинически (характерный болевой синдром) и данными тредмил-теста (депрессия сегмента ST>1 мм продолжительность >0,08 с); наличие постинфарктного кардиосклероза (для больных II группы) – давность инфаркта миокарда >6 месяцев, подтвержденного данными ЭКГ и УЗИ сердца (зоны гипокимии); нормальный синусовый ритм; индивидуальная переносимость β-блокаторов или наличие бронхообструктивного синдрома в анамнезе на фоне их приема; информированное согласие пациента. Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия >I степени; хроническая сердечная недостаточность >I ст. (I ФК по NYHA); нарушения сердечного ритма и проводимости; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; ЧСС в покое до лечения <60 ударов в минуту; почечная и печеночная недостаточность; перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения; нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет.

Обследованные больные рандомизированы на 2 группы:

I – включала 30 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК;

II – представлена 30 больными ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (ССН II-III ФК) с постинфарктным кардиосклерозом (давность инфаркта миокарда ≥6 мес. и более).

Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИНФ-γ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (НОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), ТФР-β; определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Характеристика эндотелиальной функции включала определение количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток и содержания эндотелина-1 в крови обследованных. Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу (Hladovec J., 1978).

Контроль исследуемых показателей проводился исходно и после 12-недельной терапии. Все пациенты получали лечение: аспирин, симваостатин, нитраты короткого действия по требованию. Больные обеих групп рандомизированы на 2 подгруппы каждая (по 18 и 12 человек соответственно), в одной из которых в качестве антиангинального препарата использовался кораксан в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг 2 раза в сутки, во второй – биспролол в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг в сутки. Прием других антиангинальных препаратов исключался.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Исследования показали повышение уровня ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ-γ во всех группах больных в сравнении с контролем (табл. 2).

Активация данных цитокинов ведет к росту синтеза острофазовых белков печени, усилению липолиза, увеличению в крови липопротеидов очень низкой плотности, ингибитора-1 активатора плазминогена, снижению концентрации липопротеидов высокой плотности. Провоспалительные цитокины усиливают экспрессию адгезивных молекул, рекрутируют в очаг атеросклеротического воспаления клетки общевоспалительного назначения и повышают их функциональную активность [3]. Сравнение содержания ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в группах обследованных больных показало достоверно более высокое их содержание у больных стенокардией с инфарктом миокарда в анамнезе.

Наиболее высокий уровень ИЛ-8 ($14,8 \pm 1,0$ пг/мл) определен в сыворотке крови больных стенокардией на фоне постинфарктного кардиосклероза. Хемостатический цитокин – ИЛ-8 – играет важную роль в инициации и поддержания воспаления, так как ответствен за индукцию адгезивных молекул, ведущих взаимодействие лейкоцитов и эндотелия и последующую лейкоцитарную экстравазацию в месте воспалительной реакции [4]. Повреждение сосудистого эндотелия индуцирует выработку ИЛ-8.

Определение концентрации ИНФ-γ показало рост уровня данного цитокина у больных ИБС, величина которого была достоверно выше в группе больных с постинфарктным кардиосклерозом. ИНФ-γ секретируется Т-лимфоцитами под действием ИЛ-1β. При участии ИНФ-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α вызывают представление адгезивных молекул эндотелиальными клетками.

Цитокины составляют сеть взаимодействий, в рамках которой каждый цитокин обладает перекрывающейся и синергической активностью с другими цитокинами. Поэтому в нашей работе проводилось изучение сывороточного уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β, у больных ИБС. Достоверно более высокий уровень ИЛ-4 ($46,6 \pm 2,5$ пкг/мл) опре-

делен в группе больных стенокардией в сравнении с контролем. Наибольшее содержание данного цитокина имело место в сыворотке крови больных стенокардией II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза ($68,9 \pm 2,4$ пкг/мл).

Определение взаимосвязи между уровнем ИЛ-4 и провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) установило прямую корреляционную зависимость между ИЛ-4 и ФНО- α ($r=0,51$, $p<0,05$), ИЛ-4 и ИЛ-1 β ($r=0,64$, $p<0,01$), ИЛ-4 и ИЛ-6 ($r=0,47$, $p<0,05$). Вероятно, повышение уровня ИЛ-4 при ИБС носит компенсаторный, контррегуляторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает в качестве фактора стабилизирующего течение заболевания. Проведено изучение содержания ТФР- β_1 в группах обследованных больных, поскольку ТФР- β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в воспалительных реакциях [6]. Следует отметить плейотропный характер действия данного цитокина, заключающийся в том, что длительная хроническая его гиперпродукция ведет к гиперплазии гладкомышечных клеток, прогессированию ремоделирования кардиоваскулярного русла [7].

Определение концентрации ТФР- β_1 в сыворотке крови больных ИБС показало его увеличение ($81,1 \pm 5,6$ пкг/мл) в сравнении с группой контроля. Сопоставление концентрации ТФР- β_1 у больных ИБС различных групп выявило более высокий уровень ТФР- β_1 у больных ИБС на фоне постинфарктного кардиосклероза ($86,6 \pm 5,7$ пкг/мл, $p<0,01$).

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов у больных стабильной стенокардией в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом.

Группы обследованных	Сывороточные цитокины М $\pm$ м (пкг/мл)				
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α	ИЛ-8	ИНФ- γ
Контроль (n=20)	21,8 $\pm$ 5,8	10,3 $\pm$ 1,2	22,6 $\pm$ 4,8	9,6 $\pm$ 0,6	10,1 $\pm$ 1,2
Больные ИБС (n=30)	86,8 $\pm$ 7,3* ¹	66,9 $\pm$ 3,9* ¹	198,6 $\pm$ 18,2* ¹	12,2 $\pm$ 0,91* ¹	13,4 $\pm$ 1,6* ¹
Больные ИБС на фоне постинфарктного кардиосклероза (n=30)	98,7 $\pm$ 7,6* ^{1,2}	78,4 $\pm$ 5,1* ^{1,2}	246,8 $\pm$ 19,3	14,8 $\pm$ 1,07* ^{1,2}	16,9 $\pm$ 1,8* ^{1,2}

Следует отметить, что ТФР- β_1 был впервые описан как фактор, деактивирующий макрофаги. ТФР- β_1 может действовать как противовоспалительный фактор: клетки экспрессируют ТФР- β_1 в активной форме, как ингибитор продукции воспалительных цитокинов иммигрировавшими макрофагами [7]. Поэтому повышение ТФР- β_1 у больных ИБС может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение активности провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между уровнем ТФР- β_1 и ФНО- α ($r=0,79$, $p<0,01$), ТФР- β_1 и ИЛ-8 ($r=0,81$, $p<0,01$) в сыворотке крови больных стенокардией.

С учётом противовоспалительной активности ИЛ-10 и его свойств влиять на продукцию ИЛ-1 β и ФНО- α моноцитами проведено изучение концентрации данного цитокина у больных стенокардией. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови больных ИБС составил $18,6 \pm 1,9$ пкг/мл, что достоверно выше в сравнении с аналогичными показателем в группе контроля. Наиболее высокая концентрация ИЛ-10 ($29,8 \pm 1,9$ пкг/мл, $p<0,05$) определена у больных ИБС при постинфарктном кардиосклерозе.

Установлена прямая зависимость между концентрацией ИЛ-10 и ФНО- α , ИЛ-1 β при сочетанной патологии, коэффициенты корреляции составили $r=0,63$, $p<0,01$; $r=0,69$, $p<0,01$ соответственно. Представляло интерес изучение влияния терапии на динамику цитокинового статуса у больных ИБС после 12 недель лечения β -блокатором бисопрололом и ингибитором if-каналов кораксаном. Определение концентрации цитокинов провоспалительного действия у больных ИБС на фоне терапии выявило следующие результаты. В группе больных, получавших лечение бисопрололом, уровень ФНО- α снизился на 27,8%, уровень ИЛ-1 β – на 26,8%, ИЛ-6 – на 15,7%. Лечение кораксаном привело к уменьшению уровня ФНО- α на 10,1%, уровня ИЛ-1 β – на 9,8%, ИЛ-6 – на 11,2%. У больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом после лечения выявлены следующие изменения: терапия бисопрололом вела к снижению уровня ФНО- α до

$155,2 \pm 3,2$ пкг/мл ($p<0,01$), концентрация ИЛ-6 составила $95,3 \pm 2,5$ ($p<0,01$), ИЛ-1 β – $76,6 \pm 2$, ($p<0,01$), ИЛ-8 – $62,5 \pm 2,1$ ($p<0,01$), ИНФ- γ – $13,9 \pm 1,1$ пкг/мл ($p<0,05$). Использование кораксана в сравнении с бисопрололом не сопровождалось достоверным снижением концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ИБС с инфарктом миокарда в анамнезе.

У больных ИБС на фоне постинфарктного кардиосклероза назначение бисопролола вело к достоверному снижению уровня ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 , концентрация которых после 12 недель терапии составила $72,2 \pm 1,8$, $20,5 \pm 1,6$ и $81,4 \pm 4,2$ пкг/мл соответственно. Лечение кораксаном не вызвало достоверных изменений содержания ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 в сыворотке крови больных ИБС стабильной стенокардией с инфарктом миокарда в анамнезе.

Проведенные исследования выявили активацию провоспалительных цитокинов у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-IIIФК, достоверные большие изменения цитокинового статуса определены в группе больных с постинфарктным кардиосклерозом. Наряду с установленной провоспалительной цитокинемией, определен рост активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1 , который носит компенсаторный характер и направлен на уменьшение продукции провоспалительных цитокинов для ограничения воспаления и тяжести повреждения сосудистого русла при сочетанной патологии.

Проведенные исследования показали наличие корректирующего влияния бисопролола на показатели цитокинового статуса у больных всех обследованных групп. Достоверного влияния кораксана на цитокиновый статус у больных ИБС не выявлено. Разная эффективность влияния бисопролола и кораксана на цитокиновый статус связана с антиоксидантным механизмом действия бисопролола [3], обеспечивающим противовоспалительную активность препарата.

Литература

1. Беленков Ю.Н. и др. // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1, № 4. С. 135–138.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В. // Кардиология. 2002. № 2. С. 100–103.
3. Гиляревский С.Р. и др. // ЖСН. 2004. Т. 5, № 4. С. 11–14.
4. Нагорнев В.А. // Рос. мед. вести. 2000. Т. 5, № 1. С. 49–50.
5. Обухова О.А. Влияние антагониста кальция исрадицина на показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных гипертонической болезнью: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1997. 29 с.
6. Сидоренко Б.А. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. 1999. № 2. С. 18–24.
7. Шестакова М.В. // РМЖ. 2001. № 9. С. 22–26.
8. Necrutenco L. et al. // Abstract of 72nd European Atherosclerosis Society Congress. Glasgow. 2001. P. 342–343.

THE CHANGINGS OF CYTOKIN'S STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: STABLE ANGINA II-III FUNCTIONAL CLASS DEPENDING ON THERAPY

A.V. PRASOLOV, L.A. KNYAZEVA, L.I. KNYAZEVA, L.A. ZHUKOVA

Summary

In given article presented studying of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines level in patients with ischemic heart disease: stable angina II-III FC including patients with postinfarction cardiosclerosis depending on spent therapy by bisoprolol and an inhibitor of if-channels koraksan. The level augmentation pro- and antiinflammatory cytokines in serum in patients with stable angina with a postinfarction cardiosclerosis in comparison with patients without a myocardial infarction in the anamnesis is shown. Corrective influence of bisoprolol on cytokin's status in patients all investigated groups is taped. Authentic dynamics of level of a proinflammatory cytokinemia against 12-week therapy by koraksan has not been received.

Key words: postinfarction cardiosclerosis, endothelium dysfunction

Раздел III

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

УДК 615.849.1.015.4: 612.3.014.2.07

ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИЕ ДАТЧИКИ ДЛЯ ВНУТРИПОЛОСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

В.А.КОРОЛЁВ,* В.Т.ПОТАПОВ

Развитие волоконно-оптических средств открывает возможности применения их в науке, технике и биомедицине. Одновременно с созданием волокон с малыми потерями получили развитие работы по созданию волоконно-оптических датчиков (ВОД).

Ключевые слова: волоконно-оптические датчики

Интересны разработки лазерной медицинской техники с использованием гибких оптических волокон, отечественными организациями предложено более десятка аппаратов для хирургии и онкологии на основе компактных полупроводниковых лазеров [1]. Волоконно-лазерная аппаратура со средствами внутриполостного проникновения (эндоскопы, катетеры) к патологическим областям органов тела человека известна клиницистам не один год. Одним из определяющих факторов воздействия лазерного излучения на биоткань является длина волны источника излучения. Глубина проникновения излучения в биосреду см. на рис 1. Излучение с длиной волны 1,06 мкм может проникать в водную среду на глубину до 1 см (с ослаблением 2,7 раза).

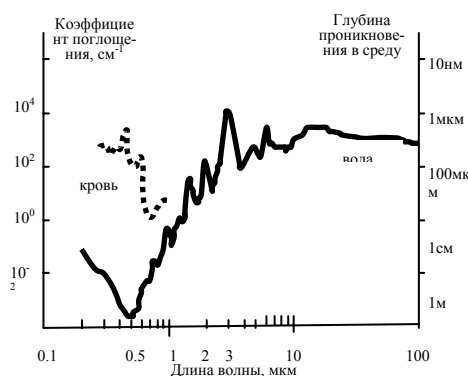


Рис.1. Глубина проникновения и коэффициент поглощения излучения для воды и крови (насыщенной кислородом)

Оценка предполагаемой глубины проникновения лазерного излучения в биологические ткани важна для адекватного планирования и безопасного осуществления лазерных операций. Излучение с длиной волны 1,06 мкм используется для воздействия на патологические новообразования в пищеварительном тракте, выполнения коагуляции внутриполостных кровотечений, а также лечения венозных врожденных пороков в дерматологии [2]. Проводятся исследования по локальной гипертермии злокачественных новообразований (лазерный нагрев биоткани до 42°C-44°C). При такой гипертермии патологические клетки гибнут, а нагрев нормальных клеток носит обратимый характер. Отметим, что недогрев может вызывать рост патологической ткани, а перегрев – чреват необратимым изменением здоровой ткани. В отоларингологии лазерный нагрев биоткани используется в термопластике хрящевого отдела носовой перегородки. Хрящевая ткань на 60-80% состоит из воды, а излучению с длиной волны 1,56 мкм также соответствует высокое поглощение в воде (рис.1). Долговременная стабильность полученной формы хряща без разрушения матрикса (основного межклеточного вещества)

достигается его кратковременным лазерным нагревом до 70°C и чуть выше. Меньшие температуры ведут к восстановлению изначальной формы [3]. В практической хирургии используется свойство излучения с длиной волны 10,6 мкм неглубоко проникать в биоткань, что применяется в устройствах на базе углекислотного лазера. Ограничения для использования излучения 10,6 мкм в медицинской эндоскопии связаны с отсутствием надежных гибких волоконных световодов. В практической хирургии могли бы найти применение лазеры с длиной волны около 2 мкм, излучение которых также неглубоко проникает в биоткань и передается оптическим волокном. Типичные спектральные характеристики применяемого в лазерной хирургии оптического волокна (кварцевого многомодового) представлены рис. 2.

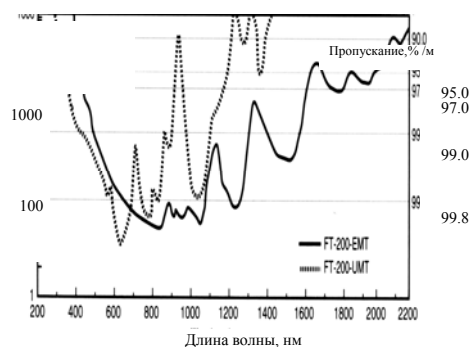


Рис.2. Спектральная кривая кварцевого оптического волокна марки FT-200 (апертура 0,39); содержание OH⁻: малое – сплошная кривая, большое – пунктирная кривая [4].

Перспективы применения лазерной волоконной техники в медицинской эндоскопии связаны не только с выпускаемым, например, кварцевым оптическим волокном, освоением выпуска других типов гибких световодов, но и с созданием полупроводниковых лазеров на активном оптическом волокне. Активное оптическое волокно при введении в его сердцевину редкоземельных ионов может быть использовано для усиления или генерации излучения. Разработаны технологии активирования оптического волокна (метод пропитки, осаждение из газовой фазы, аэрозольный метод), которые допускают легирование волокна различными химическими элементами (Ho, Tm, Er, Bi, Yb, Nd, Tb, и др.). Изменение легирующих элементов или совместное легирование (например, Er- Yb или Tm -Yb) позволяет перекрыть широкий спектральный диапазон излучения (табл.). Ныне достигнут высокий уровень параметров излучения активного оптического волокна, обеспечивающий его перспективу применения. Лазеры на активном оптическом волокне могут конкурировать по максимуму мощности с традиционными (громоздкими) твердотельными лазерами. Мощность излучения в зависимости от легирующего элемента – десятки и ≥ 100 Вт.

Таблица

Длина волны излучения лазера на активном оптическом волокне для различных легирующих элементов

Ho	Tm	Er	Bi	Yb	Nd
1,9-2,1 мкм	1,8-2,1 мкм	1,53-1,62 мкм	1,15-1,22 мкм	1,07 мкм	0,9-1,0-1,1 мкм

Широкое внедрение разрабатываемой лазерной волоконной техники в повседневную клиническую практику представляется проблематичным без использования средств, позволяющих осуществлять мониторинг различных физических параметров, характеризующих изменения биологической ткани, подвергаемой лазерному воздействию. Одним из таких средств контроля явля-

* 141190, Россия, Московская область, г.Фрязино, пл.Введенского, 1. Институт радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова РАН

ются ВОД. По принципу действия ВОД разделяются на интерференционные (Майкельсона, Фабри – Перо, Маха – Пандера и т.д.), распределенные (обратное и прямое рассеяние), люминесцентные, на внутриволоконных решетках и комбинированные.

Простой схемой реализации ВОД является использование одной жилы кварцевого волокна как для отправки излучения на исследуемую биоткань, так и для обратной передачи излучения от биоткани. Например, катетеры с оптическим волокном диагностического (или терапевтического назначения). Излучение лазера передается оптоволоком через катетер, введенный внутрь сосуда [5]. Излучение, испускаемое оконечным участком оптического волокна, отражается стенкой сосуда, воспринимается оптическим волокном и передается для анализа в устройство обработки данных. По результатам анализа можно диагностировать бляшки или зоны стеноза в сосудах. Аналогичные схемы ВОД реализуются и в люминесцентных методах диагностики патологического состояния биоткани. Например, при возбуждении излучением лазера в диапазоне 400–640 нм возможна регистрация люминесценции в области 600–800 нм, что важно при регистрации эндогенной люминесценции патологической биоткани, обусловленной накоплением различных производных порфиринов.

Эта методика подходит для регистрации эндогенной люминесценции, позволяющей проводить диагностику без применения каких-либо препаратов, стимулирующих повышенную люминесценцию патологических участков биоткани.

О патологическом состоянии биоткани говорит повышенный уровень люминесценции и изменение спектра люминесценции в сравнении с интактной (неповрежденной патологическим процессом) биотканью [6]. С использованием волоконно-оптических и спектродиффузметрических средств авторами определялась бактериальная порфириновая флуоресценция кариеса.

Другой схемой реализации ВОД является конструкция с элементом на входном торце оптического волокна, чувствительным к изменению физических или химических характеристик биоткани. Например, ВОД температуры с чувствительным элементом (из кремния), разрабатываемый для лазерной гипертермии [7]. Есть техническое решение эндоскопа с тремя ВОД температуры, по показаниям ВОД ищут место расположения опухоли и контролируется время и температура лазерного нагрева [8].

В сосудистой хирургии лазерные волоконные средства используются для лечения широко распространенного заболевания варикозного расширения вен нижних конечностей. Лазерная коагуляция выполняется через оптическое волокно, введенное с помощью катетера в русло вены [9]. В исследовании [10] лазерная коагуляция проводилась излучением 1,06 мкм. К конструкции оптоволоконных катетеров предъявляются повышенные требования по безопасности функционирования в кровеносном русле вены, важен также объективный контроль над ходом лазерной коагуляции внутренних стенок вены. Нами предложена конструкция волоконного инструмента для лазерной коагуляции в сосудистой хирургии с ВОД температуры [11]. Используется оптическое волокно типа кварц-полимер со световедущей жилой $\varnothing 0,4$ мм и два оптических волокна типа кварц-кварц со световедущей жилой $\varnothing 0,1$ мм. На оконечный участок торца кварц-кварцевого волокна приваривается термочувствительный элемент из монокристаллического кремния (с поперечным размером до $0,120,12$ мм²). ВОД обеспечивает регистрацию температуры в диапазоне 40–110°C с точностью измерения $\pm 0,2^\circ\text{C}$ [7]. Разрабатываются устройства и методы контроля термического нагрева для кардиохирургии [12]. В экспериментах на аорте животного выполнялся нагрев стенок аорты (Aorta) от микроволнового генератора локальным источником (MRIG), введенным в аорту через сосудистый катетер баллонного типа (Introducer) (рис.3). В течение 20 минут при мощности излучения 20–25 Вт выполнялся нагрев стенки аорты (Aorta).

Для измерения температуры прогрева стенки аорты до 41°C использовался ВОД температуры (Fiber-optic sensor) фирмы FISO Technologies Inc., размещаемый в зоне баллона (ballon). Оконечный чувствительный элемент ВОД температуры имел поперечный размер $\varnothing 0,6$ мм. Разрабатывается аппаратура с использованием различных датчиков, включая оптические, для операций при врожденном дефекте перегородки между верхними камерами сердца [13]. Для кардиохирургии также исследуется конструкция внутриартериального катетера с ВОД давления [14]. Тщательный и точный мониторинг давления позволяет определять диастолический

характер артериального давления, который проявляется наличием сдвоенного импульса (меньшей и большей амплитуды) при каждом сердечном сокращении. Сдвоенный импульс наблюдается при пониженном тоне сосудов. В предлагаемой конструкции катетера ВОД регистрирует артериальное давление крови, попадающей во внутреннюю полость катетера. ВОД размещен внутри оболочки катетера, а своей дистальной чувствительной частью контактирует с внутренней полостью катетера, заполняемой кровью. Информационным каналом являлось оптическое волокно с наружным $\varnothing 0,152$ мм, сам чувствительный элемент имел размеры $\varnothing 0,0635$ мм. Мониторинг артериального давления предлагается выполнять ВОД давления фирмы Luna Innovations и FISO Technologies Inc. Разрабатываемые катетеры с ВОД могут быть исследованы для целей регистрации физиологических характеристик крови (насыщения кислородом, содержания PCO_2 , PO_2 , содержания солей молочной кислоты и др.).

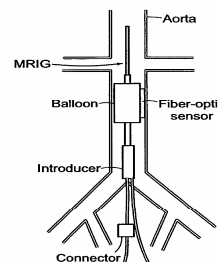


Рис.3. ВОД температуры в аорте животного

Для медицинской эндоскопии предложен принципиально новый хирургический инструмент с ВОД давления, который информирует хирурга о степени давления инструментом на биоткань. Такая информация особенно важна при микрохирургических операциях. Концептуальная модель эндоскопических щипцов с ВОД давления показана в работе [15]. В макете используется ВОД на основе внутриволоконной решетки Брэгга. Диапазон измерения силы – 20 Н, с разрешением ~ 20 мН. При электрохирургических или лазерных манипуляциях возможен нагрев ткани до 160°C, что может вести к изменению показателя преломления оптического волокна датчика. Для контроля температуры и компенсации изменений в показаниях ВОД щипцы оснащены дополнительным ВОД на основе внутриволоконной решетки Брэгга. Для гастроэнтерологии в лабораторных условиях исследуется применение ВОД разного назначения, в частности, для измерения параметров содержимого с желчью в ЖКТ [16].

Анализ научных публикаций и патентных данных свидетельствует о неуклонном росте числа предлагаемых биомедицинских разработок ВОД для внутрисосудистого применения, демонстрирует возможность их исследования при клинической апробации с лазерными медицинскими устройствами различного назначения. Современное расширение рынка волоконных лазеров и развитие оптоволоконных технологий приведет к широкому внедрению ВОД, наряду с промышленностью, и в медицину.

Литература

1. Гуляев Ю.В. и др. // Спецвыпуск «Фотон-Экспресс». Наука. 2005. С.114–127.
2. Scherer K., Waner M. // Lasers in Medical Science. 2007. Vol.22, №2. P.119–266.
3. Азеева С.А. и др. // Мед. техника. 2007. №2. С.20–29.
4. Проспект «Thorlabs». 2003. Vol.15. P.421, 424.
5. Pat. 2008013987 USA. Catheter with optical fiber sensor/ Ainsworth R. D. et al.
6. Kesler G. et al. // J of Clinical Laser Medicine & Surgery. 2003. Vol.21, №4. P.209–217.
7. Егоров Ф.А. и др. // ВНМТ. 2005. №3-4. С.112.
8. Пат. на полезную модель 50808. Устройство для лечения злокачественных опухолей /Аргунев С. В. //Изобретения. Полезные модели. 2006. №3.
9. Покровский А. В.и др. // ПМЖ. 2007. № 1. С.41–43.
10. Cheng-Jen Chang, Jun-Jin Chua // Lasers in Surgery and Medicine. 2002. Vol.31, №4. P.257–262.
11. Пат. на полезную модель 65373. Волоконный инструмент для лазерной коагуляции в сосудистой хирургии /Королев В.А., Потапов В.Т. //Изобретения. Полезные модели. 2007. № 22.
12. Pat. 20080208034 USA. Device, systems and methods for localized heating of a vessel and/or in combination with mr/nmr imaging of the vessel and surrounding tissue/ Yang X. et al.

13. Pat. 20080033425 USA. Methods, systems, and devices for sensing, measuring, and controlling closure of a patent foramen ovale/ Davis C.C. et al.

14. Pat. 20020072680 USA. Intra-aortic balloon catheter having a fiberoptic sensor / Schock R.B. et al.

15. Heijmans J.A.C. et al. // IFMBE Proceedings. 2008. Vol.22. P.2330–2334.

16. Baldini F. // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2003. Vol.375, №6. P.732–743.

FIBER-OPTIC SENSORS FOR ENDOCAVITARY APPLICATION IN MEDICINE

V.A.KOROLYOV, V.T.POTAPOV

Summary

We review the development of fiber-optic sensors for possible use in laser surgery and oncology. The data for biomedical sensors to monitor pressure and temperature are given.

Key words: fiber-optic sensors, laser hyperthermia, surgery

УДК 618.12-002.2-079.4

ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОТЕРМОМЕТРИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТАЗОВОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКИХ САЛЬПИНГООФОРИТОВ

А.В. ХАРДИКОВ*

Термографическое исследование проводилось на диагностическом комплексе РТМ-01-РЭС. Выделены варианты термограмм, характерные для различных патологических процессов в области малого таза. РТМ позволяет повысить эффективность дифференциальной диагностики при тазовом болевом синдроме и ХСО и контролировать качество лечения.

Ключевые слова: сальпингоофорит, радиотермометрия.

Хронический тазовый болевой синдром (ХТБС) является наиболее частой причиной обращения к врачу гинекологу, и обычно ассоциируется с хроническим сальпингоофоритом (ХСО). Диагностический алгоритм при данной патологии в настоящее время в практической медицине включает клинико-анамнестическое исследование, УЗИ и бактериоскопию вагинальных мазков. Частота диагностических ошибок при таком обследовании достаточно велика и составляет от 30 до 50% [1,2]. Использование высокоэффективных эндоскопических методов (лапаро-, гистероскопия) на практике ограничивается необходимостью дорогостоящего оборудования и подготовленного персонала, а также часто нежеланием пациентки подвергаться инвазивному диагностическому вмешательству. Поэтому актуальным остается поиск новых неинвазивных и безопасных методик, дополняющих существующие и повышающих эффективность диагностики при ХТБС и ХСО. Одним из таких методов является радиотермометрия (РТМ). Однако данные о возможности ее применения в гинекологической практике весьма скудные [3–5].

Цель работы – анализ возможности использования метода РТМ в диагностике ХСО, дифференциальной диагностике ХТБС, прогнозировании осложнений и контроле качества лечения.

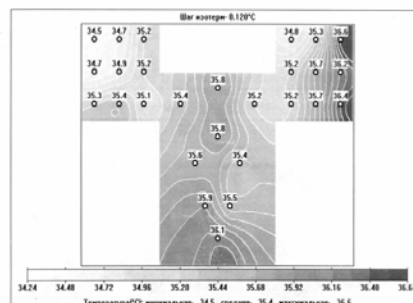
Материал и методы. Обследовано 150 женщин в возрасте 17–45 лет с длительностью тазового болевого синдрома, который расценивался как ХСО, от 1 до 20 лет. Пациентки разделены на 3 группы. Первая группа представлена 18 женщинами с типичной формой острого воспалительного процесса, сопровождавшегося болевым синдромом, повышением температуры тела, изменениями периферической крови и УЗ-признаками обострения ХСО. Вторая группа – 102 женщины с ХТБС при нормальной температуре тела, отсутствием воспалительных изменений в периферической крови и в малом тазу при УЗИ. Контрольная группа представлена 30 здоровыми женщинами фертильного возраста.

В работе использованы общеклинический, лабораторный, УЗ-, рентгенологический методы исследования, лапароскопия. Термографическое исследование проводили на диагностическом комплексе РТМ-01-РЭС, предназначенном для измерения внутренней температуры тканей на глубине до 10 см по их естественному излучению в микроволновом диапазоне и температуре кожи по тепловому излучению в ИК-диапазоне и при температуре

окружающей среды 20–24°C в положении лежа на спине при опорожненном мочевом пузыре в проекции матки (9 точек) и придатков (по 9 точек с каждой стороны). После компьютерной обработки получили графическое цветное изображение распределения температур в исследуемой области.

Результаты. Продолжительность исследования составляла 2,8±2,4 минуты. Процедура и повторные исследования не оказывали какого-либо неблагоприятного воздействия на психофизическое состояние пациенток. У здоровых женщин термограммы имели плавные изменения температур, отсутствовали очаги температурных аномалий. Градиент температур на термограмме не превышает 2°C, разница между кожной и внутренней температурами составляла 2–2,4°C (рис.1.).

Поле температур кожи



Поле внутренних температур

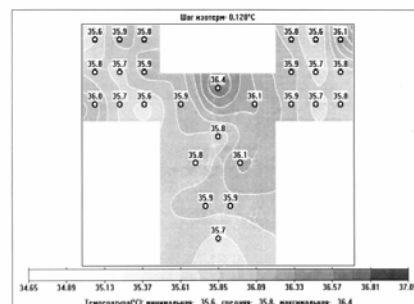
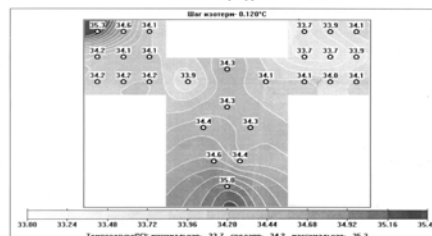


Рис.1. Нормальная термограмма

В период овуляции в соответствующем яичнике отмечалось локальное увеличение температуры на 1,4–1,8°C. Во 2-ю фазу менструального цикла наблюдалась тенденция к увеличению внутренней температуры на 0,3–0,6°C. У женщин первой группы отмечено локальное повышение внутренней температуры в исследуемых областях на 1,0–2,7°C (на 2,1±0,3°C p<0,01) и кожной температуры на 0,8–2,3°C (1,6±0,3°C p<0,05) (рис.2.).

Поле температур кожи



Поле внутренних температур

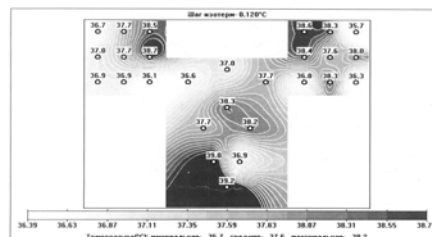


Рис.2. Термограмма при инфекционно-токсическом обострении ХСО

* Курский ГМУ, 305033 г. Курск, ул. К. Маркса 3, main@kgmu.kursknet.ru

При динамической РТМ на фоне стандартного противовоспалительного лечения у 83% пациенток отмечено снижение как внутренней, так и кожной температур при положительной динамике других объективных признаков воспаления. Кожная температура в области придатков оставалась выше нормы на 0,4–0,7°C при купировании болевого синдрома, нормализации общей температуры тела, картины периферической крови и исчезновения признаков воспалительного процесса. Нормализация температур при РТМ достигнута у 10 пациенток через 10–12 суток, у 3 – через 13–16 и у 2 – только на 17–20 сутки на фоне продолжающейся терапии. У 3 женщин (17 %) на фоне улучшения клинических симптомов заболевания, нормализации картины периферической крови, уменьшения УЗ-признаков воспалительного процесса при динамической РТМ отмечено отсутствие нормализации внутренней температуры, расширение зон локальной гипертермии, появление мозаицизма внутренней и кожной температур. При оперативном лечении обнаружены воспалительные тубоовариальные образования, подтвержденные патоморфологически.

У пациенток второй группы термограммы имели разнородный характер. Были выделены наиболее типичные варианты распределения температур. У 50% женщин внутренняя температура характеризовалась выраженной вариабельностью в различных зонах с градиентом до 3°C. Очаги гипертермии наблюдались реже, их размеры были меньше по площади, преобладали зоны пониженной температуры. При исследовании кожной температуры отмечены ярко выраженные зоны повышенной температуры больших размеров по сравнению с очагами внутренней гипертермии и не совпадающие с ними по локализации, чередующиеся с зонами нормальной и пониженной температур (при нормальной температуре в подмышечной впадине). Отмечались более резкие границы кожных температурных аномалий с градиентом кожной температуры в пределах 4°C. Максимальные отклонения показателей как кожной, так и внутренней температуры наблюдались в период наибольшей выраженности болевого синдрома.

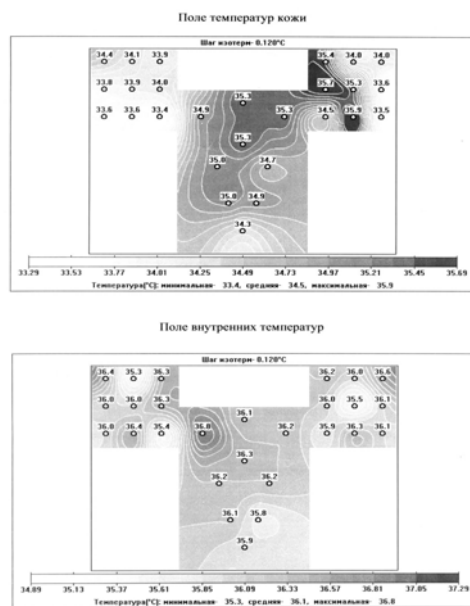


Рис.3. Термограмма при наличии спаечного процесса в области малого таза и заболевании пояснично-крестцового отдела позвоночника

По мере купирования болей на фоне противовоспалительного лечения внутренняя температура снижалась с сокращением размеров очагов гипертермии и уменьшением перепада температур до 2,6°C. При динамической термографии отмечено бессистемное смещение очагов гипо- и гипертермии в процессе лечения. Градиент кожной температуры уменьшался до 3,1°C, но картина распределения температур оставалась такой же, как и до начала лечения, с некоторым уменьшением площади зон пониженной и повышенной температур. После завершения терапии очаги аномальных кожных температур не изменяли своей локализации. При этом максимальные отклонения внутренних и наружных температур не всегда находились в проекции придатков матки. При дальнейшем обследовании пациенток с использо-

ванием рентгенологических методов и лапароскопии у 19,6% выявлен выраженный спаечный процесс в области малого таза с дегенеративно-дистрофическими изменениями маточных труб, у 30,4% женщин обнаружены заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис.3.). У 38,2% пациенток на внутренних термограммах появлялись очаги гипертермии неправильной формы в проекции матки и придатков с максимальными значениями в области ребер матки и параметриев. Очаги имели неправильную форму, в процессе лечения их границы изменялись, площадь сокращалась, градиент температуры снижался с 3,2 до 2,6°C, но полной нормализации внутренней температуры не происходило. При исследовании кожной температуры отсутствовали очаги выраженных термоаномалий, температура была на 0,6–0,8°C ниже, чем у здоровых женщин. В процессе лечения наблюдалось повышение кожной температуры на 0,2–0,4°C. При дальнейшем обследовании пациенток с использованием лапароскопии были выявлены варикозные изменения вен малого таза 3–4 степени. Варикозные изменения сосудов 1–2 степени на термограммах не давали характерных особенностей. У 12,7% женщин отмечалось появление очагов гипертермии на внутренних термограммах во II фазе цикла на фоне проводимой терапии и положительной динамики общего состояния. При лапароскопии у пациенток выявлялись очаги эндометриоза >5 мм. Эндометриозные гетеротопии меньших размеров на термограммах не обнаруживались. У 1 пациентки при динамической термографии на внутренней термограмме был выявлен очаг гипертермии с нечеткими контурами, не менявший размеров и формы в процессе лечения. При дальнейшем обследовании было выявлено злокачественное новообразование дистального отдела сигмовидной кишки.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности метода РТМ. Персистенция очагов гипертермии, увеличение их размеров на внутренней термограмме на фоне проводимой терапии говорят об эффективности лечения и являются ранними признаками гнойно-деструктивного процесса в области придатков матки. Наличие мигрирующих очагов термоаномалий внутренних температур указывает на гемодинамические нарушения в области малого таза. Стабильные зоны гипертермии на внутренних термограммах указывают на фиброзно-спаечный процесс. Мозаицизм кожных температур со значительным градиентом говорит о преобладании нейрососудистых изменений в области малого таза. Очаги гипертермии на внутренних термограммах, появляющиеся во II фазе менструального цикла, говорят о вероятности наличия эндометриоза. РТМ позволяет повысить эффективность дифференциальной диагностики при ХТБС, уточнить характер патологического процесса в области придатков матки, а использование данного метода в динамике позволяет контролировать эффективность проводимого лечения.

Литература

1. Сметник В.П. и др. Неоперативная гинекология. М.: Мед. Информ. агентство, 2002.
2. Сухих Н.В. Клинико-эндоскопические варианты хронических сальпингоофоритов: Автореф. дис... к. м. н. М., 2002.
3. Хардинов А.В. и др. // Мат-лы 7 Всерос. науч. форума «Мать и Дитя». М., 2005. С. 532.
4. Хащукоева А.З. и др. // Мат-лы 9-го Всерос. науч. форума «Мать и дитя». М., 2008. С. 555.
5. Хащукоева А.З. и др. // Мат-лы 8-го Всерос. науч. форума «Мать и дитя». М., 2006. С. 554.

THE POSSIBILITIES OF RADIOTHERMOMETRY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PELVIC PAINFUL SYNDROME AND VARIANTS OF CHRONIC SALPINGOOPHORITIS

A.V. KHARDIKOV

Summary

150 patients with chronic pelvic pain, diagnosed as salpingoophoritis, were examined dynamically. Thermography was made on diagnostic complex RTM-01-RES. Thermographic variants of different pathological processes had been noted. RTM may improve differential diagnostics in pelvic pain and salpingoophoritis and assist in control of effectiveness of therapy course.

Key words: salpingoophoritis, radiothermometry

УДК 616.34-002.44

ВЛИЯНИЕ МИКРОВОЛНОВОЙ РЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ
В РЕЖИМЕ «КАЧАЮЩИХСЯ» ЧАСТОТ НА СОСТОЯНИЕ
ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.В. БАРСУКОВ, А.А. ГОРЯЧЕВА, Э.В. ДРОЗДОВ,
Е.В. ИВАНИШКИНА, А.М. КАРИМОВА*

Ключевые слова: микроволновая резонансная терапия

Язвенная болезнь (ЯБ) – одна из актуальных проблем клинической медицины, распространенность которой среди взрослого населения составляет в среднем 7-10%. Однако, несмотря на неоспоримые успехи внедрения в клиническую практику различных схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (H. pylori), ЯБ не покидает лидирующую группу заболеваний пищеварительной системы [5,11]. Данная патология по-прежнему рассматривается как системное заболевание организма, которое проявляется разнообразными функциональными и морфологическими изменениями в гастродуоденальной зоне, в сопряженных органах желудочно-кишечного тракта, а также в многообразных, тесно связанных друг с другом регулирующих системах [9].

Рассматриваемое заболевание характеризуется мультифакторностью генеза, и, как показывают работы последних десятилетий, ни одна из существующих теорий развития заболевания не является однозначной [10,11]. Очевидно, что язвенный процесс является конечным этапом сложного многопланового заболевания, в патогенез которого вовлечены центральная и вегетативная нервная система, биогенные амины, пептидные гормоны пищеварительного тракта, микробная экспансия H. pylori [7]. Исключительная роль в этом процессе принадлежит вегетативной нервной системе (ВНС), тесно связанной с корой и подкоркой. Расстройства в нервной регуляции у больных язвенной болезнью могут возникать под влиянием различных экзогенных и эндокринных воздействий, могут предшествовать развитию болезни или быть ее следствием, влияя на клинические проявления и особенности течения заболевания [12].

ЯБ считается наиболее ярким примером психосоматических заболеваний в связи с тем, что изменения со стороны ВНС играют значимую роль в возникновении самой болезни и ее клиническом течении, при этом вегетативные нарушения встречаются у 75–82% больных [2,4]. Литературные данные о нарушении вегетативного гомеостаза при язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) противоречивы. По данным одних авторов, в вегетативном обеспечении у большинства больных с дуоденальной язвой (57-70%) доминируют парасимпатические влияния [6,12]. Другие исследователи, напротив, отмечают сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатикотонии и высокого напряжения регуляторных систем, развивающийся на фоне повышения активности центрального контура регуляции [2,8].

В настоящее время антихеликобактерная терапия считается стандартом лечения ЯБ, ассоциированной с H. pylori, что отражено в международных (1-3 Маастрихтские соглашения, 1996, 2000, 2005 гг.) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [11,14]. Несмотря на современные достижения в терапии, ЯБ независимо от локализации характеризуется повторяющимися обострениями и не поддается окончательному излечению. В последние годы применение антихеликобактерной терапии значительно повысило эффективность противоязвенного лечения и сократило частоту возникновения рецидивов заболевания, однако реинфицирование H. pylori, а, следовательно, необходимость проведения повторной санитизирующей терапии со сменой антибиотика и формирование в этой связи антибиотикоустойчивых форм инфекции, диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных путей лечения язвенной болезни [7].

Представляется оправданным включение в лечебно-профилактические комплексы при ЯБ немедикаментозных технологий восстановительной медицины, в частности методов физиотерапии, направленных на коррекцию гастро-дуоденальных нарушений и полноценное восстановление вегетативного обеспечения функционирования системы пищеварения в целом [3,10]. Современный этап развития медицины характеризуется уверенным проникновением в лечебную практику эффективных и максимально щадящих методик, таких, как микроволновая резонансная терапия (МРТ). Метод основан на особенностях воспри-

имости организмом человека электромагнитного излучения крайне высокой частоты, при котором в нем возникают специфические ответные реакции. Большой теоретический и практический интерес представляют изучение эффективности применения МРТ в лечении больных ЯБ в составе комбинированной терапии наряду с базисными противоязвенными препаратами, а также оценка влияния этой терапии на вегетативный статус [3,13].

Цель исследования – оценка влияния комплексной противоязвенной терапии (стандартной медикаментозной и МРТ) на клиническую эффективность и вегетативный статус у больных ЯБ желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения.

Материал и методы: обследовано 53 пациента с ЯБЖ и/или ЯБДПК в фазе обострения в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст $32,36 \pm 0,76$ лет) с длительностью язвенного анамнеза $3,70 \pm 0,76$ лет. Большинство обследованных (86%) – мужчины. У 26,5% больных выявлялась наследственная предрасположенность к ЯБ. Для всех пациентов были характерны боли в эпигастриальной области (91% обследованных), для большинства (78%) – диспепсия. Кроме проявлений болевого и диспепсического синдромов, больных беспокоили общая слабость, раздражительность, чуткий поверхностный сон, не приносящий удовлетворения, быстрая утомляемость (у 30-35% больных). Диагноз ЯБ подтверждали эндоскопически, средний диаметр язвенных дефектов составил $0,62 \pm 0,03$ см. Во всех случаях регистрировали обсемененность H. pylori, которую верифицировали гистологическим методом и с помощью быстрого уреазного теста.

После получения информированного согласия все больные ЯБ были разделены на две идентичные по антропометрическим, демографическим и клинико-функциональным параметрам группы методом случайной выборки. Пациентам 1-й группы (n=28), наряду со стандартной 7-дневной эрадикационной терапией, проводили МРТ. В лечении больных 2-й группы (n=25) использовали только 7-дневную эрадикационную терапию «первой линии» согласно Маастрихтскому соглашению-2 (2000 г.) и рекомендациям стандартов диагностики и лечения болезней органов пищеварения РФ [11,14]. Схема лечения включала ингибитор протонной помпы (омепразол 20 мг 2 раза в сутки), два антибактериальных препарата (кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки). В дальнейшем больные ЯБЖ и ЯБДПК получали антисекреторный препарат омепразол по 40 мг в сутки до полного рубцевания язвы. После курса антихеликобактерной терапии пациенты 1-й группы также получали омепразол 40 мг в сутки и продолжали курс физиотерапевтического воздействия.

МРТ проводили на отечественной установке «АМРТ-02» с использованием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона крайне высокой частоты нетепловой интенсивности по разработанной методике (патент изобретения РФ от 2001г, регистрационный номер 2001135960/14. Авторы: Подопригорова В.Г.; Иванишкина Е.В.; Хибин Л.С., Смоленская ГМА). Режим работы – генерация с «качающейся» частотой и чередованием волновых диапазонов, что обеспечивает широкий диапазон частот (52-62 ГГц) и позволяет модулировать частоту, необходимую для конкретного больного. Воздействие проводилось на сегментарную рефлексогенную зону в области эпигастрия в положении больного сидя с помощью контактно расположенного рупора при плотности потока излучения, не превышающей 10 мВт/см^2 , ежедневно (пять дней в неделю кроме субботы и воскресенья). Время экспозиции – 30 минут. Курс лечения составил 10 процедур с последующим эндоскопическим контролем эффективности терапии после 2-х недель лечения. Все больные, включенные в исследование, физиотерапевтическое и медикаментозное лечение переносили хорошо. В процессе лечения ни у одного больного не отмечалось ухудшения самочувствия, развития отрицательных реакций или обострения.

Для оценки нейровегетативной регуляции кровообращения использовали вариационную кардиоинтервалографию по методике Р.М. Баевского с применением автоматизированного диагностического комплекса КАД-03 (Россия). Исследование проводили до начала лечения и на 14-й день терапии. При анализе кардиоинтервалограмм учитывали как фоновые показатели сердечного ритма, так и их динамику в процессе выполнения функциональных проб. Рассчитывали: частоту сердечных сокращений (ЧСС); моду (Mo) – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, которое характеризует гуморальный канал регуляции и уровень функционирования системы; амплитуду моды (АМо) – число значений интервалов, соответствующих Mo и выраженное в процентах от общего числа кардиоциклов, которое определяет состояние актив-

* Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Смоленская государственная медицинская академия.

ности симпатического отдела ВНС; вариационный размах (ΔX) – разницу между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов R-R, отражающую уровень активности парасимпатического звена ВНС. Индекс напряжения (ИН) считали по формуле Р. М. Баевского: $ИН = AMo / 2 \times Mo \times \Delta X$. По ИН оценивали исходный вегетативный тонус (ИВТ); вегетативную реактивность (ВР) изучали с помощью клиноортостатической пробы [1].

Результаты. Исходные значения показателей нейровегетативной регуляции кровообращения у больных в двух группах достоверно не различались. На 14 день лечения у пациентов 1 и 2 группы по сравнению с исходными данными происходило возрастание Мо (характеризующей гуморальный канал регуляции), соответственно на 8,4% и 7,5% ($p > 0,05$); уменьшение АМо, определяющей состояние активности симпатического отдела ВНС на 19,4% в 1 группе ($p < 0,05$) и на 10,8% во 2 группе ($p > 0,05$). Параллельно происходило увеличение ΔX , отражающего уровень активности парасимпатического звена ВНС на 10,8% и 10,2% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$) (табл. 1). Наиболее значимо под влиянием лечения изменялся ИН, показатель, характеризующий напряжение компенсаторных механизмов организма, степень централизации в управлении ритмом сердца и отражающий, в основном, активность симпатического отдела ВНС. У больных 1 группы, получавших лечение с применением МРТ в режиме «качающихся» частот, произошло снижение ИН на 41,8% ($p < 0,05$), а у пациентов 2 группы, у которых использовалась традиционная терапия, ИН уменьшился на 26,9% ($p > 0,05$).

Данные изменения статистических характеристик сердечного ритма указывают на уменьшение симпатического тонуса и степени централизации в управлении ритмом сердца при тенденции к возрастанию парасимпатического влияния, причем более отчетливо показатели изменились в группе больных, получавших МРТ. Таким образом, как традиционное лечение язвенной болезни, так и особенно МРТ, вызывают положительные сдвиги в механизме регуляции ритма сердца, способствуя спаду влияния симпатического отдела ВНС, тем самым ослабляя напряжение компенсаторных механизмов и уменьшая централизацию в управлении сердечным ритмом.

Таблица 1

Динамика статистических показателей сердечного ритма у больных ЯБ 1 и 2 групп до и после лечения (М ± m)

Группы больных	Показатель	До лечения	После лечения
1 группа (N=28)	ЧСС	67,8 ± 0,96	64,2 ± 0,91
	Мо	0,78 ± 0,06	0,84 ± 0,05
	АМо	42,8 ± 2,96	34,5 ± 3,02*
	ΔX	0,18 ± 0,03	0,20 ± 0,02
	ИН	139,6 ± 13,51	98,6 ± 11,76 *
2 группа (N=25)	ЧСС	68,3 ± 0,82	64,9 ± 0,96
	Мо	0,86 ± 0,04	0,93 ± 0,05
	АМо	47,2 ± 2,34	42,6 ± 3,05
	ΔX	0,17 ± 0,02	0,19 ± 0,02
	ИН	142,8 ± 12,54	112,5 ± 11,86

Обозначения: различия между показателями у пациентов 1 группы статистически достоверны (* $p < 0,05$).

Мы анализировали динамику ИВТ и ВР у больных ЯБ 1 и 2 групп до и после лечения. Результаты представлены на рис. 1–4.

У всех пациентов среди возможных исходных вариантов ВТ преобладала симпатикотония, указывающая на умеренное преобладание тонуса симпатического отдела ВНС – у 13 пациентов (48%) в 1 группе и у 10 человек (39%) во 2 группе. Гиперсимпатикотония, свидетельствующая о перенапряжении регуляторных систем организма, зарегистрирована у 6 человек (20%) из 1 группы и у 5 больных (21%) во 2 группе. Эйтония, отражающая сбалансированное состояние звеньев ВНС, выявлена у 9 больных (32%) и у 8 пациентов (32%) в 1 и 2 группах соответственно. Ваготония, характеризующаяся преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС, выявлена у 2 больных (8%) 2 группы.

На 14-й день лечения у пациентов 1 группы, получавших комплексное лечение с проведением МРТ, происходило возрастание частоты регистрации эйтонии на 28% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями при тенденции к увеличению этого паттерна во 2 группе – на 14% ($p > 0,05$) (рис. 1, 2). Частота выявления гиперсимпатикотонии в 1 группе достоверно уменьшилась на 20% ($p < 0,05$), при этом после окончания лечения в данной группе не было зарегистрировано ни одного пациента с таким выраженным перенапряжением регуляторных систем организма. Во 2 группе распространенность

гиперсимпатикотонии уменьшилась на 13% ($p > 0,05$). Как в 1, так и во 2 группах, под влиянием терапии отмечена тенденция к уменьшению эйтонии на 8% и 4% соответственно ($p > 0,05$).

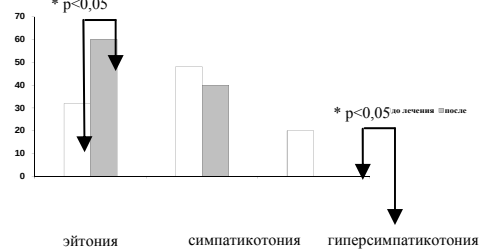


Рис. 1. Динамика вегетативного тонуса у больных 1 группы после лечения комбинированной терапии с включением МРТ

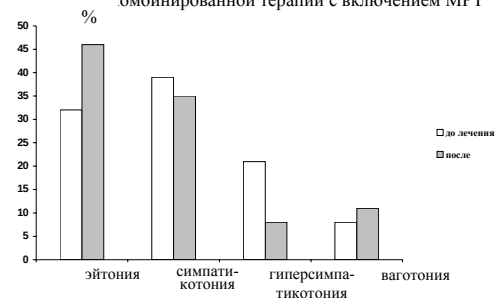


Рис. 2. Динамика вегетативного тонуса у больных 2 группы после лечения стандартной эрадикационной терапией

На начальном этапе обследования в ответ на клиноортостатическую пробу в обеих группах преобладала нормальная ВР. Таковая имела у 17 человек (60%) в 1 группе и у 16 (64%) – во 2-й (рис. 3, 4). Гиперсимпатикотоническая ВР, говорящая о напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов организма, была выявлена соответственно у 11 человек (40%) 1 группы и у 9 пациентов (36%) 2 группы. Асимпатикотоническая ВР, указывающая на истощение механизмов адаптации, не была зарегистрирована ни у одного пациента из обследованных групп. Под влиянием проведенного лечения в 1 группе произошло выраженное увеличение частоты регистрации нормальной ВР – на 24% ($p < 0,05$); во 2 группе отмечено увеличение этого показателя на 14% ($p > 0,05$). Частота выявления гиперсимпатикотонической ВР уменьшилась на 24% ($p < 0,05$) в 1 группе и на 14% во 2-й ($p > 0,05$).

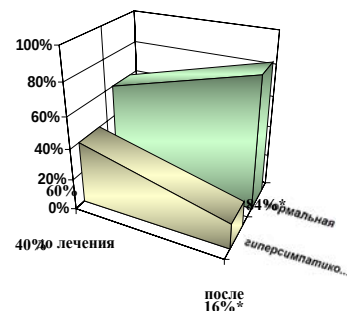


Рис. 3. Динамика ВР у больных 1 группы после лечения МРТ

Для оценки эффективности лечения больных ЯБ методом МРТ в режиме «качающихся» частот в сопоставлении с традиционным лечением, проанализированы сроки наступления клинической ремиссии (в днях) и процент зарубцевавшихся язв через 2 недели терапии в каждой из групп больных. Сравнительный анализ показал, что сроки наступления клинической ремиссии (исчезновение болевого синдрома, диспепсических явлений и улучшение общего самочувствия) у больных 1 группы оказались достоверно короче, чем у пациентов 2 группы (5,42 дня и 7,75 дней соответственно, $p < 0,05$).

Данные повторно выполненных ФГДС свидетельствовали о том, в 1 группе отмечался больший процент больных с заживлением язв через 2 недели от начала лечения (51,67%), чем во 2 группе (38,32%) (табл. 2). Полученные клиничко-эндоскопические показатели позволили констатировать большую эффективность подхода с включением МРТ к лечению пациентов с язвенной болезнью по сравнению с исключительно медикаментозным подходом.

Таблица 2

Результаты лечения больных ЯБ в зависимости от вида терапии

Показатели	Группы больных		Р
	1 группа, МРТ	2 группа	
Сроки наступления клинической ремиссии (в днях)	5,42±0,25	7,75±0,34	p<0,05
% рубцевания язв через 2 недели	51,67±2,85	7,75±2,96	p<0,05

Выводы. У большинства пациентов ЯБЖ и ЯБДПК выявлены исходные нарушения механизмов вегетативного контроля сердечного ритма с преобладанием симпатического звена ВНС, неадекватность вегетативных реакций жизнеобеспечения, характеризующих выраженность процессов дизадаптации. Включение в лечебный комплекс МРТ в режиме «качающихся» частот сопровождается выраженным вегетативно-корригирующим эффектом в виде восстановления вегетативного баланса, спада степени симпатической активности и централизации в управлении сердечным ритмом. У пациентов, получавших терапию с применением МРТ в режиме «качающихся» частот по сравнению с традиционной терапией были выявлены значимые преимущества в отношении сроков наступления клинической ремиссии и рубцевания язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Литература

1. Баевский Р.М. и др. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука. 1984.
2. Бирюкова Т.А. // Мат-лы 8-го Межд. славяно-балтийского науч. форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006». С.Пб, 2006. С. 55.
3. Блинков И.Л. и др. // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2003. №1. С.16–19.
4. Вейн А.М. и др. Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение). М.: МИА. 2000.
5. Ивашкин В.Т. и др. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени. М.: Литтерра. 2008.
6. Кравцова Т.Ю. // Рос. Гастроэнтерол. ж. 2000. Т.1, №1. С. 21–24.
7. Рапопорт С. И. и др. Практическая гастроэнтерология. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медпрактика. 2005.
8. Соловьева В.Г. и др. // Проблемы экспериментальной и клинической медицины. 1996. № 1. С. 58–60.
9. Ткаченко Е.И. // Aqua Vitae. 2001. № 1. С. 6–8.
10. Филимонов Р.М. Гастродуоденальная патология и проблемы восстановительного лечения. М.: Мед. информ. аг-во. 2005.
11. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: Гэотар-Медиа. 2009.
12. Чернин В.В. и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2002. №1. С. 33–36.
13. Ivanishkina E.V. // Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health. Smolensk, 2003. P.76.
14. Malfetheriner P. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. № 16. P.167–180.

УДК 611.2

ТРЕНИРОВКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

С.Ю. ФЕДОРОВ*, Ю.И. ЦКИПУРИ*, В.А. ХАДАРЦЕВ*

Ключевые слова: аппарат, тренировка дыхательной мускулатуры

Все известные и ранее применяемые способы тренировки дыхательной мускулатуры основывались на принципе дросселирования потока, т.е. тренирующее усилие создавалось за счет затрудненного прохождения воздуха через систему отверстий. Это вело к ухудшению вентиляции легких и снабжения организма кислородом при повышенной мышечной нагрузке и, как следствие, к перенасыщению организма углекислотой.

На основе анализа процессов механики дыхания и существующих тренажеров определено направление повышения эффективности аппаратного воздействия на дыхательную мускулатуру, прежде всего главную мышцу – диафрагму человека и разработан новый способ ее тренировки, укрепления и развития, способствующий улучшению кровообращения и механических свойств легких, повышению физической выносливости, общему оздоровлению и укреплению защитных функций организма.

Отличительная особенность разработанного способа тренировки дыхательной мускулатуры (ТДМ) заключается в том, что

процесс нагружения мышц и процесс вентиляции легких разделены во времени и происходят на каждой фазе вдоха и выдоха. При этом на первом этапе вдоха или выдоха осуществляется нагружение, т.е. перекрывается входной канал дыхательной системы, происходит сокращение дыхательной мускулатуры и образование отрицательного внутриплеврального давления заданного уровня. На втором этапе, который начинается в момент открытия входного канала дыхательной системы по достижении заданного уровня внутриплеврального давления, осуществляется обогащение организма человека кислородом воздуха в количестве, необходимом для интенсивной физической нагрузки.

Особенность протекания биомеханических процессов на первом этапе при изоляции внутренних каналов и полостей дыхательной системы от окружающей среды заключается в том, что в созданных условиях энергия дыхательной мускулатуры, расходуемая на совершение механической работы, связанной с увеличением дыхательного объема, трансформируется в потенциальную энергию, характеризующуюся перепадом внутриплеврального и барометрического давлений воздуха. При этом в изолированной дыхательной системе создается разрежение при вдохе и сжатие на выдохе, а возникающий перепад давлений уравнивается развиваемым усилием дыхательной мускулатуры. В результате дыхательная мускулатура находится под дополнительной статической нагрузкой, не свойственной дыханию как в условиях, близких к состоянию покоя, так и в условиях активной физической деятельности.



Рис. Тренажер «ЭОЛ»

Результаты. Тренажер «ЭОЛ» – индивидуальное профилактическое средство, обеспечивающее укрепление и развитие дыхательной мускулатуры. Реализует принцип увеличения газообмена организма с окружающей средой при возрастании нагрузки на дыхательную мускулатуру; сочетает импульсное нагружение и работу дыхательной мускулатуры без нагрузки в каждой фазе вдоха и выдоха; обеспечивает возможность плавной регулировки уровней нагружения при вдохе и выдохе.

Тренажер создает нагрузку на дыхательную мускулатуру и открывает доступ воздуха в легкие на каждой фазе вдоха и выдоха. Уровень нагрузки плавно регулируется отдельно для вдоха и выдоха и оценивается по величине внутриплеврального давления. Адаптация к циклу дыхания пользователя и соответствующая смена уровней нагружения в тренажере осуществляются автоматически.

Технические характеристики тренажера:

Диапазон изменения экстремальной величины внутриплеврального давления: при вдохе от –2 до –15 КПа, при выдохе от +2 до +15 КПа
Габариты: максимальный диаметр – 50 мм, – высота – 88 мм
Масса – 37 г

Патентнозащищенность: реализованный тренажером способ дыхательной гимнастики защищен патентом РФ № 1711820, а конструктивная схема тренажера – патентом РФ № 1673050.

Показания к применению: у здоровых лиц, как средство физической культуры; как профилактическое средство при работе в неблагоприятных профессиональных условиях; у спортсменов разного уровня подготовленности, в т.ч. спорте высших достижений; заболевания органов дыхания с вентиляционной дыхательной недостаточностью I–III ст.; бронхиальная астма; хронический бронхит, пылевой бронхит; синдром ожирения – гиповентиляция; синдром хронической усталости; гипервентиляционный синдром; послеоперационная реабилитация.

Противопоказания: общие (туберкулез, онкологические заболевания, декомпенсация кровообращения); беременность, осложненная гестозами; пороки сердца врожденные и приобретенные; недостаточность кровообращения (сердечная недостаточность); гипертоническая болезнь II, III ст., кризы; ишемическая болезнь сердца острая и хроническая; первичная легочная гипертензия; кровохарканье; буллезная эмфизема легких; острые нагноительные заболевания легких.

* Тульский государственный университет, г. Тула, горбольница №1

Методика тренировки дыхательной мускулатуры.

(2)

При заболевании органов дыхания. После изучения пациентами силовых возможностей собственной дыхательной мускулатуры (установки минимального среднего, а затем и максимального уровня сопротивления) на избранном уровне в течение 1 мин. дыхание с сопротивлением на вдохе, а затем 1 мин. с сопротивлением на выдохе, затем 1 мин. с сопротивлением на вдохе и выдохе. В течение дня таких серий можно проводить от 3 до 4.

При тренировке в оздоровительных целях. Время тренировки на каждом этапе (сопротивление вдоху, выдоху и вместе) увеличивается до 2 мин. и можно повторять каждые 4 часа.

При тренировке спортсменов. Используется максимальный уровень сопротивления. Тренировка отличается увеличением до 4 мин. дыхания с сопротивлением на вдохе. Кратность та же.

Контроль функции внешнего дыхания не реже 1 раза в месяц. При появлении боли в грудной клетке – обращение к врачу.

2. Исследование зависимости показателей внутриплеврального давления от степени тяжести нарушения ФВД

Как показывают результаты исследований, перепад внутриплеврального и барометрического давлений при пиковом сопротивлении дыхания может достигать $1,5 \cdot 10^4$ Па, что в 4 раза превосходит величины, свойственные для известных способов тренировки дыхательной мускулатуры.

Создание дополнительной нагрузки на дыхательную мускулатуру стимулирует ее деятельность, чему способствуют увеличение исходной длины мышечных волокон и развитие большого усилия, т.е. дозированная гиперфункция; увеличение активности нейронов вдоха двигательного центра, что приводит к активизации не только основной мышцы вдоха – диафрагмы, но и межреберных мышц; сильное раздражение механорецепторов под действием перепада давлений в гортани, что резко усиливает деятельность дыхательной мускулатуры.

Исследование величины максимального статического перепада внутриплеврального и барометрического давлений у 187 больных бронхиальной астмой (табл. 1) показало относительную стабильность данного параметра независимо от тяжести нарушений функции внешнего дыхания.

Таблица 1

Максимальное статическое внутриплевральное давление при вдохе у больных бронхиальной астмой

Степень нарушения функции внешнего дыхания	Р _{пл. макс.}	
	в % к уровню $0,875 \cdot 10^5$ Па	в Па $\cdot 10^5$
Тяжелая	102,5±4,1	0,897±0,036
Средняя	101,8±3,8	0,891±0,033
Легкая	101,5±3,7	0,888±0,032

Примечание: * – данный уровень принят за среднюю должную величину

Известно, что функциональный резервный объем в фазе выдоха мало зависит от легочной вентиляции и в среднем составляет 20% от тидального объема ($w_m = 0,2 w_T$), что является начальным условием для процесса имитационного вдоха-выдоха. Изменение изолированного объема при сокращении дыхательной мускулатуры в зависимости от уровня внутриплеврального давления определяется формулой, по которой для величины $P_{пл} = 0,875 \cdot 10^5$ Па и барометрического давления $P_B = 1,0 \cdot 10^5$ Па имеет $\Delta w = 0,1 w_m$ или $\Delta w = 0,02 w_T$.

(1)

$$\Delta w = w_m \left[\left(\frac{P_B}{P_{пл}} \right)^{\frac{1}{K}} - 1 \right]$$

Таким образом, создавая соответствующий перепад внутриплеврального давления к атмосферному, и запасая тем самым потенциальную энергию, имеется возможность обеспечить интенсивное движение воздуха на каждой фазе вдоха и выдоха не уменьшая его количества (как в тренажерах дроссельного типа), а увеличивая. Покажем это, анализируя второй этап.

Открытие входного канала дыхательной системы и сообщения его с легкими при достижении заданного уровня внутриплеврального давления вызывает образование потока воздуха по направлению к альвеолам при вдохе и в атмосферу при выдохе, при этом расход воздуха в дыхательной системе в начальный момент времени не зависит от скорости изменения объема и определяется перепадом внутриплеврального и барометрического давлений. Оценивая величину этого расхода при условии, что критическое сечение в системе тренажер – трахеобронхиальный тракт образуется на входе в трахеобронхиальный тракт, определим эффективную площадь этого сечения.

$$S_{эф} = \frac{G^* \sqrt{T_0}}{m p^* q \left(\frac{p^*}{p_B} \right)},$$

где G^* , p^* – массовый расход и внутриплевральное давление, соответствующие дыханию в состоянии покоя; m , q (...) – соответственно константа и газодинамическая функция. Учитывая, что оцениваемый расход воздуха определяется по зависимости, аналогичной (2), для отношения соответствующих объемных расходов имеем:

$$\frac{Q}{Q^*} = \frac{p^*}{p} \cdot \frac{q(p/p_B)}{q(p^*/p_B)}. \quad (3)$$

В сравнении с дыханием в состоянии покоя ($p^* = 0,997 \cdot 10^5$ Па) при внутриплевральном давлении $P_{пл} = 0,875 \cdot 10^5$ Па по зависимости (3) получим $Q = 4,6 Q^*$. Рост расхода воздуха на каждой фазе вдоха и выдоха показывает, что тренажер нового типа обеспечивает потребности в кислороде при повышенной механической нагрузке и вентилирует легкие.

3. Профилактический эффект от применения. С целью определения и оценки лечебно-профилактического эффекта тренажера проведены специальные исследования по программе, предусматривающей наблюдение и периодическое обследование у 69 человек. В контрольной группе, состоящей из 12 больных хроническим бронхитом и 19 больных бронхиальной астмой, применялась комплексная терапия, включающая медикаментозное лечение и физиотерапию. Основная группа из 12 больных хроническим бронхитом и 26 больных бронхиальной астмой, кроме базовой терапии, подвергалась спецпроцедурам, основанным на дыхании пациента через тренажер вдоха и выдоха.

Проводимое периодическое обследование больных основной и контрольной групп включало:

1. Определение показателей механики дыхания (с помощью микропроцессорного анализатора функций внешнего дыхания «Пулма» (Болгария):

- жизненной емкости легких (ЖЕЛ);
- объема форсированного выдоха в 1 с (ОФВ_{1с});
- максимальной скорости воздушного потока на уровне 50% выдоха (V_{50}).

2. Оценку сократительной способности миокарда правого желудочка сердца (с помощью ультразвукового сканера «SAL-50» фирмы «Тошиба» (Япония):

- диастолы правого желудочка сердца в мм (ДПЖ_{мм});
- давления в легочной артерии в мм рт.ст. ($P_{ла}$ мм рт.ст.).

3. Определение итогового показателя функции дыхания – насыщение крови O_2 и CO_2 (с помощью анализатора газов крови «Раделкис» (Венгрия), а именно:

- концентрация водородных ионов в крови (рН);
- концентрация углекислоты в крови (р CO_2);
- концентрация кислорода в крови (р O_2).

Результаты исследований в виде статистически определенных величин перечисленных выше показателей для основной группы пациентов (использование тренажера) и контрольной группы пациентов (использование тренажеров дроссельного типа) см. в табл. 2.

В результате клинических исследований установлено, что периодическое использование тренажера обеспечивает укрепление защитных функций, повышение физической выносливости и общее оздоровление организма. Этому способствуют укрепление дыхательной и сердечной мускулатуры; увеличение жизненного объема легких; усиление вентиляции легких и повышение концентрации кислорода в крови; стимуляция дыхательной системы к очищению трахеи, бронхов и легких от мокроты, пыли и т.п.; снижение давления в легочной артерии.

Заключение. Применение тренажера и способа тренировки на нем не требует специальных условий и рассчитано на пользователей всех возрастных групп. Факт стимуляции организма к очищению дыхательных путей и легких свидетельствует о целесообразности применения тренажера для профилактики профессиональных заболеваний дыхательной системы, возникающих при работе в загрязненной атмосфере (угольная, металлургическая, нефтяная, химическая промышленности). В лечебных целях применение тренажера эффективно при лечении бронхиальной астмы, хронического бронхита, пневмонии, туберкулеза легких. Методом бронхоскопии установлено, что после периодического

дыхания через тренажер помимо очищения происходит расправление деформированных непроходимых бронхов.

Таблица 2

Оценка лечебно-профилактического эффекта тренажера

Показатели	Среднестатистические отклонения показателей после 12-дневного применения тренажера (в % к исходным значениям)	
	Тренажер опытный	Тренажер дроссельного типа
Жизненная емкость легких	+20,0	+17,7
Объем форсированного выдоха в 1 с	+18,8	+15,1
Скорость воздухопотока на уровне 50 %-го выдоха	+35,1	+21,4
Диастола правого желудочка сердца	+42,2	+34,7
Систола правого желудочка сердца	+24,2	+32,8
Давление в легочной артерии	-30,8	+6,4
Концентрация водородных ионов в венозной крови	+2,7	-1,3
Концентрация кислорода в венозной крови	+39,4	+0,3

Как средство для развития и укрепления дыхательной системы, повышения выносливости организма тренажер может быть использован как у здоровых лиц в профилактических целях, так и при заболеваниях внутренних органов во время реабилитации.

Литература

1. Буков В.К., Фельфербаум Р.А. Рефлекторное влияние с верхних дыхательных путей. – М.: Медицина, 1980. – 275 с.
2. Франкштейн С.И. Дыхательные рефлексы и механизмы отдыха. – М.: Медицина, 1974. – 207 с.
3. Хадарцев А.А. и др. // В сб.: Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания. – Барнаул: Алтайский мединститут, 1989. – С. 119–121.
4. Хадарцев А.А. и др. Тренажер дыхательной мускулатуры «ЭОЛ». – М.: Медтехника, 1992. – № 3.
5. Хадарцев А.А. и др. Новый принцип тренировки дыхательной мускулатуры // Пульмонология. – 1992. – № 3.
6. Asmussen E., Chistensen E.H. // Skand. Arch. Physiol. – 1989. – Bd. 82. – S. 201–211.

УДК 611.24

ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ ВОДОСОДЕРЖАЩИХ СРЕД И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ

И.В. ТЕРЕХОВ, В.И. ПЕТРОСЯН, М.С. ГРОМОВ*

Особая роль водной среды в обеспечении процессов жизнедеятельности живых существ, и необходимости совершенствования методов диагностики функционального состояния организма человека и повышения информативности этой оценки обуславливают необходимость изучения использования в клинике свойств воды и водосодержащих сред, связанных с фрактальной природой их структуры.

Ключевые слова: радиация, TRF-топография

Одним из таких свойств, является описанное в конце XX века явление возбуждения объемных молекулярных волн миллиметровыми (мм) радиоволнами в воде и водосодержащих средах (СПЕ-эффект) [1,2], который проявляется при облучении воды или водных растворов низкоинтенсивными мм-волнами (единицы мкВт/см²), что сопровождается генерацией излучения зондируемой средой в смещенном (дециметровом – дм) частотном диапазоне [3,4]. На частотной зависимости «частота в мм-диапазоне – отклик в ДМ-диапазоне» наблюдается ряд резонансных пиков в узких полосах частот. На частотах 50,3; 51,8; 65,0 ГГц наблюдается значительное превышение мощности индуцированного излучения над теплошумовым фоном [5]. Одним из следствий СПЕ-эффекта является явление резонансной прозрачности водной среды на резонансных частотах для внешнего КВЧ-излучения [2-6]. Основываясь на значительном экспериментальном материале, авторами открытия была сформулирована концепция резонансно-волнового состояния водосодержащих сред.

Основные положения концепции заключаются в том, что водные среды характеризуются набором собственных частот

молекулярных колебаний. Наличие собственных частот молекулярных колебаний обуславливает явление «окон прозрачности» для внешнего ЭМИ на частотах, соответствующих частотам собственных колебаний водных осцилляторов (фрактальных структур). Внешнее резонансное излучение, проникая в водную среду, вызывает возбуждение собственных колебаний системы осцилляторов, сопровождающееся генерацией вторичного излучения нетепловой природы на резонансных частотах из собственных частот молекулярных колебаний. Вторичное надтепловое радиоизлучение условилось обозначать как «транс-резонансное» (ТР), понимая под этим трансляционный характер (резонансы пропускания) излучения и его резонансную природу [2-6].

Резонансно-волновое состояние водной компоненты биосреды обусловлено уникальными физико-химическими свойствами воды. Жидкая фаза воды как ассоциативная жидкость подобна жидкому кристаллу. По термодинамическим оценкам теплоты плавления воды хватает только на то, чтобы растопить лед, превратив гексагональный кристалл льда в ассоциацию равных концентраций двух фракций – льдоподобных молекулярных гексагонов (H₂O)₆ и газоподобных молекулярных триад H₂O.

Рассматриваемая двухкомпонентная модель основана на структурных представлениях Рентгена, где рассматриваются две молекулярные фракции воды (рис.1 а, б). На представленном рисунке, водородные и ковалентные связи, посредством которых образованы надмолекулярные водные структуры, обозначены как В.С и К.С. Особенностью водных структур является наличие значительных дипольных моментов. В гексагонах имеются разнонаправленные магнитные моменты ±M (Σ±M=0), образуемые некомпенсированными спинами p-орбиталей. Первая серия резонансов (частоты 50-52 ГГц) связана с колебаниями гексагонов, а вторая (65 ГГц) – с колебаниями триад [2,7].

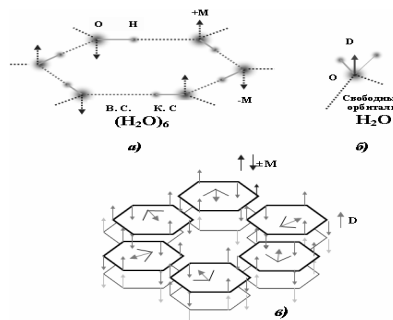


Рис. 1. Гипотетическая модель фрактальной структуры воды (а – гексагон, б – свободные молекулы воды (триады), в – фрактальный кластер образованный гексагонами, d – дипольные моменты, m – магнитные моменты)

Особое значение приобретает существование резонансных частот колебаний в СВЧ-(ДМ-)диапазоне на частотах вблизи 1 ГГц. Этой частоте соответствует длина волны ($\lambda_0=3$ дм) в свободном пространстве. ТР-волны на частоте 1 ГГц возбуждаются во фрактальных кластерах, то есть в самоподобных квази-полимолекулярных образованиях: $6[(H_2O)_6 + (H_2O)]$, достигающих, по оценкам [4,5], размера ~170 нМ. Такая «квази-кристаллизация» водных структур обязана водородным связям. В жидкой фазе воды водородные связи могут заменяться более слабыми и гибкими межмолекулярными силами диполь-дипольного взаимодействия, которые обеспечивают ассоциативность и текучесть воды. На рис. 1, в показан один из возможных вариантов формирования «дипольного» кластера в жидкой фазе. СПЕ-эффект реализуется посредством нелинейного преобразования энергии внешнего резонансного КВЧ-излучения в водной системе фрактальных образований в энергию СВЧ-поля. При этом КВЧ-излучение инициирует колебательную активность гексагонов и триад H₂O, которые, в свою очередь, возбуждают колебания в системе водных кластеров (рис.1, в), сопровождающиеся резонансным излучением на частоте 1 ГГц.

В условиях внутренней среды живых организмов, интенсивность этого радиоизлучения пропорциональна резонансной активности водосодержащей среды, зависящей от степени модификации фрактальной структуры водных кластеров различными метаболитами процессов жизнедеятельности тканей [1,3,9]. Степень модификации фрактальной структуры находится в связи с интенсивностью метаболических процессов и определяется продукцией молекул воды, образуемой в процессе биохимических реакций в тканях [3].

* Саратовский военно-медицинский институт МО РФ, научно-производственная фирма «Телемак»

Цель работы – исследование возможности применения в диагностических целях собственного излучения динамических нанокластерных структур водосодержащих сред организма. Задачами исследования являлись: оценка информативности собственного радиоизлучения водосодержащих сред в диагностике воспалительной патологии нижних отделов респираторного тракта, оценка возможности использования указанного излучения для мониторинга патологических изменений в процессе лечения.

Материалы и методы. На клинической базе кафедры терапии Саратовского военно-медицинского института и 8 Городской клинической больницы г. Саратова под контролем локального этического комитета Института, в соответствии с требованиями GCP и Хельсинской декларации, в период с 2003 по 2007 г. проведено проспективное контролируемое клиническое исследование. В соответствии с диагностическими стандартами [10], а также методом ТРФ-топографии [1,8,9] было обследовано 200 пациентов в возрасте 19-30 лет с острой воспалительной патологией нижних отделов дыхательных путей (ОВДП). Группа пациентов с верифицированным диагнозом ОВДП состояла из подгруппы пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией (ВП) – n=120 и пациентов с острым неструктурным бронхитом (ОБ) – n=80. В данной группе сроки от начала заболевания (начала активной антибиотикотерапии) не превышали двух суток. Критерием исключения из исследования пациентов являлось отсутствие рентгенологических подтвержденных очаговых инфильтративных изменений в легких (для подгруппы пациентов с ВП). Группа контроля состояла из 80 практически здоровых лиц мужского пола, средний возраст которых составил 25 ± 5 лет. Критерием включения пациентов в данную группу являлось отсутствие клинико-лабораторных и рентгенологических признаков инфильтративно-воспалительных процессов в нижних отделах дыхательных путей. Транс-резонансная функциональная (ТРФ) топография велась с помощью программно-аппаратного радиоэлектронного ТРФ-топографа (ООО «Телемак», г. Саратов). Комплекс сертифицирован, имеет государственную регистрацию.

В топографе используются зондирующие ММ-радиоволны от источника на фиксированной водной резонансной частоте $\nu \approx 65$ ГГц, характеризующегося низкой плотностью потока мощности ≤ 100 мВт/см². Направляемые на соответствующую топографическую область волны, взаимодействуя с внутренними молекулярными структурами водной компоненты биоткани возбуждают в биосреде дополнительное, вторичное радиоизлучение на другой, более низкой резонансной частоте $\nu \approx 1$ ГГц СВЧ диапазона, которое и является диагностическим параметром.

Выбор именно этих частот из системы резонансных частот определяется исключительно технологическими и экономическими причинами (стоимостью разработки аппаратной части прибора, работающей в КВЧ-диапазоне) [3]. Комплекс разработан на основе радиометра прямого усиления с чувствительностью не хуже 10-17 Вт, рабочей частотой 1 ГГц в полосе приема ± 25 МГц, приемно-излучающего модуля, включающего источник низкоинтенсивных резонансных радиоволн частотой 65 ГГц. Сенсором, непосредственно воспринимающим радиосигнал с поверхности тела, служит миниатюрная (диаметром $D \approx 1$ см) согласованная с телом и водой контактная антенна-аппликатор, настроенная на прием магнитной компоненты электромагнитных волн [3,8,9]. В ТРФ-топографе используется совмещенный приемно-излучающий модуль, который в процессе диагностики накладывается на поверхность тела в пределах исследуемой области. На рис. 2 показан принцип диагностики, реализованный в ТРФ-топографии.

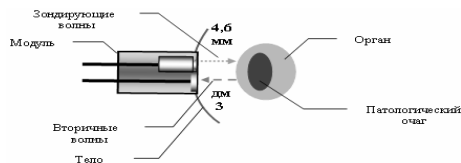


Рис. 2. Схема диагностического процесса при ТРФ-топографии

Процедура обследования заключается в регистрации интенсивности собственного радиоизлучения водосодержащих сред организма в 50 равномерно распределенных по передней и задней поверхностям грудной клетки точках путем ручного перемещения приемно-излучающего модуля топографа (рис. 3).

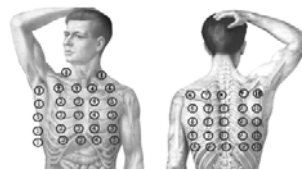


Рис. 3. Точки установки приемно-излучающего модуля в процессе ТРФ-топографии

Оценка величины резонансного радиоотклика организма производится в относительных единицах, при этом 100 условных радиометрических единиц соответствуют величине выходного сигнала с радиометра, равного 1 В [9]. В качестве критерия оценки общей резонансно-волновой активности водосодержащих внутренних сред организма, используется такой показатель, как «радиоволновая активность» (РА). Показатель представляет собой сумму значений амплитуд резонансного радиоизлучения, зарегистрированного с каждой точки исследуемой поверхности. Этот показатель характеризует суммарную активность резонансно-волновых процессов на частоте 1 ГГц. Для сравнительной оценки состояния резонансно-волнового состояния водной компоненты биосреды в разных анатомо-топографических областях используются средние значения амплитуды радиосигнала, регистрируемые с поверхности тела в проекции этих областей. Этот показатель в тексте обозначен как «радиоотклик» – РО [9].

Статистический анализ итогов исследования вели с помощью программы Statistica 6.0. Применению параметрических статистических методик предшествовала проверка распределения экспериментальных наблюдений в группах исследования на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. При анализе результатов исследования использовалась выборочная средняя и границы 95% доверительного интервала (ДИ) средних значений в группах исследования. Определение операционных характеристик диагностических критериев осуществлялось путем анализа их характеристических (ROC) кривых.

Результаты. Интенсивность собственного радиоизлучения в группах наблюдения представлена в табл., где приведены средние значения показателей РО и РА у здоровых лиц и пациентов с ОВДП, и границы их 95% ДИ.

Таблица

Интенсивность собственного излучения водосодержащих сред

Показатель	Группы наблюдения					
	Здоровые лица			ОВДП		
	Среднее значение (М), ед.	-95% ДИ	+95% ДИ	Среднее значение (М), ед.	-95% ДИ	+95% ДИ
РО	97,3	95,7	99,1	118,5	111,6	124,5
РА	4223,3	4123,1	4324,6	5014,1	4891,3	5437,5

Анализ результатов исследования (табл.), выявил различия интенсивности собственного излучения водосодержащих сред здоровых лиц и пациентов с ОВДП, что говорит в пользу связи уровня собственного излучения водосодержащих сред с функциональным состоянием организма. Тесный характер связи воспалительного процесса и интенсивности резонансного радиоотклика (РА), подтверждается эволюцией амплитуды собственного радиоизлучения водосодержащих сред при лечении лиц с ОВДП. У пациентов с ВП значения РА с 5339,9 ед. (95% ДИ 5206,1–5473,7), регистрируемых в начале заболевания, снижаются к выписке из стационара до 4857,2 ед. (95% ДИ 4723,4–4990,9). В группе пациентов с ОБ имело место снижение данного показателя с 5319,7 ед. (95% ДИ 5086,2–5553,2) до 4872,8 (95% ДИ 4540,1–5135,5).

С целью определения уровня собственного радиоизлучения (РА), позволяющего уверенно идентифицировать наличие воспалительного процесса нижних отделов респираторного тракта, был проведен характеристический анализ, с построением и оценкой характеристической (ROC) кривой показателя РА. Результаты анализа диагностической информативности показателя РА, проводимого путем оценки площади под ROC-кривой, составившей 0,91 (95% ДИ 0,83-0,99), свидетельствует о высокой информативности этого показателя при идентификации воспалительных изменений нижних отделов респираторного тракта. Для критерия максимальной мощности (чувствительность 0,87; специфичность 0,97) точкой разделения будет являться значение РА, равное 4310 условным ед. При этом отношение правдоподобия (ОП) положительного результата теста составит: ОП+ = 9,8, отрицательного: ОП- = 8,7. Указан-

ный показатель показывает, во сколько раз увеличится (уменьшится) вероятность идентифицируемого состояния в случае положительного (ОП+), либо отрицательного (ОП-) результата теста.

Положительный результат теста (ТРФ-топографии) у конкретного пациента (значение $PA > 4310$ ед.) увеличивает вероятность правильной идентификации воспалительного процесса в 9,8 раз, несколько меньше ценность отрицательного результата теста. При отрицательном результате теста ($PA < 4310$ ед.) вероятность того, что у пациента нет воспалительных изменений, увеличивается в 8,7 раз: при априорной вероятности воспалительного процесса ~30% (нельзя ни подтвердить диагноз, ни исключить воспалительный процесс), оцененной лишь на основании итогов физического обследования, положительный результат теста (уровень $PA > 4310$) позволяет с высокой надежностью (вероятность верной идентификации >99%) высказаться в пользу воспалительного процесса.

Таким образом, анализ рассматриваемых показателей позволяет сделать заключение о наличии патологического процесса в нижних отделах респираторного тракта (используя показатель PA) и идентифицировать сторону поражения (используя показатель PO). Для оценки характера воспалительных изменений (очаговый, диффузный) необходимо проанализировать распределение интенсивности собственного излучения водосодержащих сред по поверхности области обследования (грудной клетке).

При разработке решающих правил оценки распространенности воспалительных изменений использовали дискриминантный анализ. Исходными данными для анализа были уровни резонансного радиоотклика, зарегистрированные по схеме регистрации (рис. 4). При этом был проведен пошаговый дискриминантный анализ с включением переменных в модель при установленном критерии включения переменных (точек регистрации) в модель $F=2,5$. В итоге число переменных, включенных в модель, составило 23. В процессе исполнения пошагового алгоритма включения выбраны и включены в модель 23 наиболее информативные точки из 50 точек схемы регистрации. При этом полученная модель характеризовалась общей точностью 100%, значение Wilks' Lambda составило 0,0022, значение F-статистики – 15,4 ($p < 0,0001$). Эта линейная модель безошибочно классифицирует здоровых лиц, пациентов с очаговыми инфильтративными изменениями (ВП) и пациентов с диффузными интерстициальными воспалительными изменениями (ОБ) (рис. 4).

В рассматриваемом случае идет безошибочное отнесение результатов ТРФ-топографии пациентов в соответствующую группу, сформированную на основании рентгенологических данных (здоровые, ВП, ОБ). Но можно отметить наличие неоднородностей в группе ОБ, которые в одном случае имеют тенденцию к сближению с контролем, в другом – с ВП. В диагностике ОБ частота как гипо-, так и гипердиагностики сравнительно высока, и в реальных условиях существует вероятность диагностической ошибки.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о возможности уверенной идентификации патологических изменений с помощью собственного радиоизлучения водосодержащих сред. Полученные решающие правила позволяют оценить характер воспалительных изменений и дифференцировать очаговые и диффузные процессы. При этом в случае очагового характера инфильтрации анализ показателей PO по сторонам грудной клетки позволит определить локализацию патологического процесса. При этом стороной поражения будет являться та сторона, с поверхности которой регистрируются наибольшие значения PO (значения PO , превышающие контрольные).

Уровень собственного радиоизлучения организма на частотах резонансной прозрачности его водосодержащих сред несет информацию о процессах в организме, которая можно использовать для диагностики его состояния. Использование численных критериев позволяет количественно оценить патологические нарушения. Диагностическая методика и схема регистрации радиоотклика позволяет визуализировать получаемую информацию, при этом специализированное обеспечение ТРФ-топографа позволяет формировать диагностические изображения и вести визуальную оценку обследования. В качестве показа возможностей ТРФ-топографии в оценке динамики патологических изменений нижних отделов респираторного тракта у лиц с ВП, на рис. 5 представлена серия диагностических изображений пациента с внебольничной бактериальной пневмонией верхней доли правого легкого нетяжелого течения, которые построены по итогам мониторинга интенсивности собственного излучения организма на 1, 14 и 20 сутки с момента заболевания.

Патологический очаг на изображениях помечен стрелками. Литерами «П», «Л» обозначены правая и левая стороны грудной клетки.

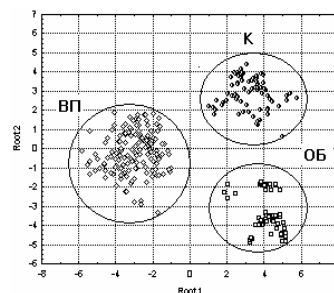


Рис. 4. Результаты дискриминантного анализа (ВП – внебольничная пневмония, ОБ – острый бронхит, К – здоровые лица)

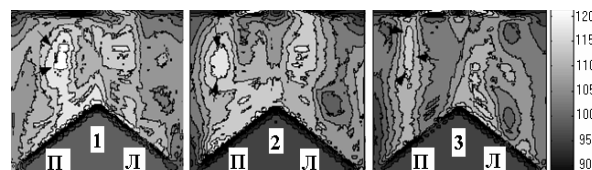


Рис. 5. Распределение интенсивности собственного радиоизлучения в динамике внебольничной пневмонии

На изображении, полученном в 1-е сутки госпитализации, в верхних отделах слева определяется очаговое образование с округлыми контурами, характеризующееся максимальными значениями резонансных показателей в его центре (по серой шкале цветового соответствия белому цвету – это уровень резонансного излучения >120 единиц), которое окружено областью более низких значений радиоотклика, ≥ 115 условных радиометрических ед. Напротив в симметричных участках – значения радиоотклика >10.

Под воздействием лечения идет уменьшение интенсивности радиосигнала с проекции патологического очага (2 изображение), и сокращение самой патологической области (3 изображение). При этом снижение интенсивности радиосигнала, наблюдаемое к исходу второй недели, совпадает с рентгенологическим разрешением воспалительного инфильтрата. Несмотря на положительную динамику, спустя три недели от начала заболевания, говорить о полной нормализации результатов ТРФ-топографии нельзя. Спад интенсивности излучения до 100–115 ед. идет с уменьшением площади «очага», что соответствует постклинической фазе воспаления, согласуясь с данными [11] о задержке полного разрешения воспалительных изменений в легких после ОВДП на сроки до 4–12 недель от момента клинического выздоровления.

Выводы. На модели острого воспалительного процесса нижних отделов респираторного тракта показана тесная связь интенсивности собственного радиоизлучения водных сред с патологическим процессом. Уровень собственного радиоизлучения водосодержащих сред и распределение интенсивности излучения по поверхности области интереса можно использовать для идентификации воспалительных инфильтратов нижних отделов респираторного тракта и мониторинга патологических изменений в процессе лечения. Интенсивность собственного радиоизлучения наноразмерных фрактальных водных структур может рассматриваться как перспективный диагностический критерий идентификации патологических изменений. Высокая информативность резонансно-волновых диагностических критериев, обусловленная тесным характером связи интенсивности собственного излучения водосодержащих сред с воспалительным процессом, определяет возможность их использования в качестве критериев завершенности процессов восстановления после перенесенного острого воспалительного процесса.

Литература

1. Синицын Н.И. и др. // Наукоемкие технологии. 2001. Т.2, №2. С.49–68.
2. Петросян В.И. и др. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. №1. С. 28–38.
3. Петросян В.И. и др. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2003. №1. С. 23–26.
4. Петросян В.И. // Письма в ЖТФ. 2005. Т.31, Вып. 23. С.29–33.

5. Петросян В.И. и др. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2006. №12. С.42–45.
6. Петросян В.И. и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. №1. С.1–3.
7. Зенин С.В. // Докл. РАН. 1993. Т.332, №3. С. 328.
8. Терехов И.В. и др. // Саратовский научно-мед. ж. 2008. №1 (19). С.79–84.
9. Терехов И.В. Трансрезонансная функциональная топография в диагностике заболеваний органов дыхания (новый метод обработки информации). Автореф. дис...канд. мед. наук. Тула, 2007. 24с.
10. Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М: М-Вести, 2006. 76 с.
11. Власов П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Видар. 2006. 312 с.

STIMULATED LUMINESCENCE OF AQUEOUS NANOCUSTER STRUCTURES AND ITS APPLICATION IN DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY INFILTRATION CHANGES IN LUNGS

I.V. TEREKHOV, V.I. PETROSYAN, M.S. GROMOV

Summary

To estimate the possibility of the use of self-emission produced by dynamic aqueous nanodimensional structures – i.e. water clusters, in diagnostics of low respiratory tract inflammation processes and in their monitoring during the treatment. The intensity level of self-emission of aqueous dynamic nanocluster structures can be useful both for the identification of inflammatory changes and their monitoring during the treatment.

Key words: water cluster, EHF-radiation, TRF-topography

УДК 614.1:364.444

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ В МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

А. А. ВЕЛЫШ, М. Ш. МУХАМАТЗАНОВА, М. А. ЗАХАРОВА*

Ключевые слова: алгоритм, статистическая обработка

Перед медико-социологической статистической наукой сегодня стоят проблемы совершенствования системы показателей, приемов и методов сбора, обработки, хранения и анализа статистической информации. Статистическая работа состоит в том, чтобы собрать числовые данные о массовых явлениях, обработать их, представить в форме, удобной для анализа, проанализировать и интерпретировать полученные результаты. Сбор данных лежит в основе всего исследования. Недостаточное внимание уделяется планированию исследований, в результате чего после окончания этапа сбора информации при попытке применить методы обработки может оказаться, что собранных данных недостаточно для формирования статистически значимого вывода. В этом случае даже самые сложные математические методы анализа полученных результатов не спасают ситуацию, т.к. они были получены в ходе неграмотно спланированного исследования. В этой связи особенно пристальное внимание современными исследователями уделяется дизайну исследования, который включает в себя последовательность действий. Наиболее удобным для понимания и восприятия видится представление такой последовательности в виде алгоритма (рис.).

На этапе выбора метода критерияльного анализа, в зависимости от изучаемого признака и вида исследования основной задачей является доказательство эффективности полученных результатов [1, 2]. Чтобы ориентироваться в выборе доказательного критерия есть ряд алгоритмов [1, 2]. Множество критериев, приводимых обычно в учебниках по математической статистике и сложное описание процедур их вычисления, часто смущает исследователя. Многие из них используются достаточно редко. Каждый исследователь (и научный руководитель в том числе) предпочитает статистические критерии, исходя из своих знаний, опыта, типа задачи и вида данных, которые подлежат обработке.

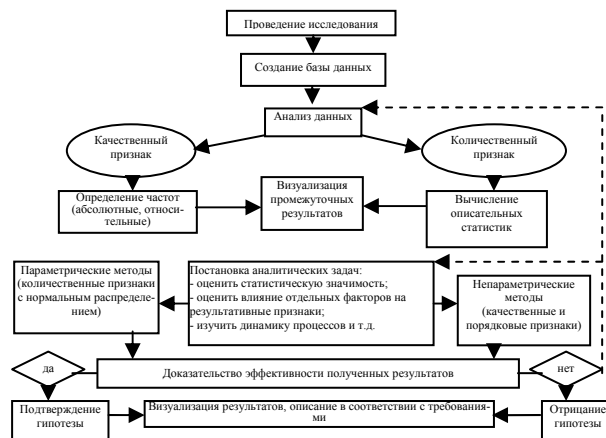


Рис. Алгоритм анализа данных научного исследования

Для математической обработки данных, например, анализа изменчивости признака могут использоваться U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса, T-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Для исследования влияния или взаимовлияния ряда факторов на изучаемый параметр полезнее может быть дисперсионный анализ. Исследователь исходит из предположения, что одни переменные могут рассматриваться как причины, а другие – как следствия. Переменные первого рода считаются факторами, а переменные второго рода – результативными признаками. В этом отличие дисперсионного анализа от корреляционного, в котором предполагается, что изменения одного признака просто связаны с определенными изменениями другого [4].

Если гипотеза подтверждена, то исследователь переходит к формированию выводов и составлению рекомендаций. Если гипотеза не подтверждается на этапе доказательства эффективности полученных результатов, то существует ряд причин: допущена ошибка (на рис. отмечена пунктирной линией) либо на уровне первичного анализа данных (исследователь нечетко представил, каков признак), либо на уровне постановки аналитических задач (неверно выбран статистический критерий), либо гипотеза не верна – это тоже результат. Опровержение гипотезы влечет за собой постановку новых научных задач.

Включая признак в описание данных, исследователь должен достаточно четко представить, для чего этот признак понадобится ему в дальнейшем [3]. Это надо, чтобы избежать перегруженности информации, но база данных должна быть достаточно полной и информативной. В зависимости от типа данных выбираем метод описательных статистик. Для количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывают среднее и стандартное отклонение. Представляются в виде $M \pm StD$. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывают медиану и квартили (процентили). Представляются в виде $Me (Q1-Q3)$ (например, возраст участников исследования составил 10 (5-11) лет). Для качественных данных рассчитываются частоты или проценты. Представляются либо только относительные величины (встречаемость заболевания «X» в исследуемой совокупности составила 25%), либо абсолютные и относительные вместе (выявлено 16 случаев заболеваний «X», что составило 25%).

Алгоритм применительно к медико-социологическим исследованиям может помочь в формулировании цели, разработке дизайна, выборе статистического метода для выявления статистически значимого различия, непосредственно в проведении анализа полученных результатов, формировании заключения.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 461 с.
2. Жилина Н. М. Приложения математической статистики к медицинским научным исследованиям: уч. пос. Новокузнецк: Изд-во МОУ ДПО ИПК, 2005. 41 с.
3. Сенетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях: Пер. с болг. М.: Медицина, 1968. 419 с.
4. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 256 с.

* Новосибирский ГМУ, каф. общей гигиены, гигиены детей и подростков, социологии медицины, 630091, г. Новосибирск, Красный пр. 52

Раздел IV.

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

УДК УДК 616-001

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ

В.Н. БОРОВКОВ*

Ключевые слова: травматизм костно-мышечной системы

В связи с высокими показателями распространенности и тяжестью медико-социальных последствий, сопряженных с временной нетрудоспособностью, инвалидностью и смертностью, особенно лиц молодого и наиболее трудоспособного возраста, травматизм и заболеваемость костно-мышечной системы являются одной из наиболее серьезных проблем. Особенно высоки показатели смертности и травматизма на дорогах. Россия занимает первое место в мире по аварийности на дорогах. Смертность от всех видов транспортных несчастных случаев (главным образом при ДТП) составляет 27,7 на 100 тыс. населения (в 2006 г. – 26,8, в 2007 г. – 47,36). При этом гибнут в авариях и получают травмы люди трудоспособного возраста, как правило, имеющие высокий уровень образования и профессиональной квалификации. Источником серьезных травм являются суициды, число которых растет в связи с разразившимся в мире и нашей стране экономическим кризисом, толкающим людей на суицидальные действия.

Травмы ведут к инвалидности в ~6,2% случаев, в т.ч. в трудоспособном возрасте – в 13,4% случаев. Особого внимания заслуживают отдельные виды травматизма. При относительно малом числе пострадавших от термической травмы, удельный вес тяжелой ожоговой травмы составляет >50% с исходом в 100% инвалидность при отсутствии специализированной помощи.

Несмотря на то, что сегодня Россия попала в полосу финансового кризиса, Правительство РФ сохраняет курс на развитие социальной политики в системе организации здравоохранения, осуществляя интенсивную работу по каждому из направлений национального проекта «Здоровье», обращая внимание на оказание и развитие первичной медицинской помощи, развитие высокотехнологичной медицинской помощи и ряд других. Как отмечает министр здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голикова, в связи с ростом травматизма в дорожно-транспортных происшествиях, количество которых в Москве в 2008 году составило 13 306, погибших в ДТП – 865 участников дорожного движения, 1 514 человек было травмировано, наметились новые направления: совершенствование организации медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных и иных видах происшествий. В данных условиях одной из важнейших задач сегодня становится организация травматологической помощи, которая приобретает социально-экономическое значение, способствуя решению множества острых социальных проблем: высокий уровень инвалидизации населения; достаточно высокий процент смертности и инвалидности при сложной множественной и сочетанной травме; нередкое неэффективное использование современных технологий при оказании травматологической неотложной помощи; слабость технического оснащения травматологических отделений, отсутствие четко сформированных потоков больных для оказания травматологической помощи; нарушение этапности в организации травматологической помощи, что ведет к несвоевременному и неполному ее оказанию, росту сроков нетрудоспособности пострадавшего.

Эффективность организации травматологической помощи, позволяющая снизить уровень травматизма носит комплексный характер и зависит, прежде всего, от уровня взаимодействия службы скорой медицинской помощи, травматологических пунктов и травматологических стационаров, что обуславливает преемственность в работе амбулаторного и стационарного этапов лечения. В структуре современной отечественной системы здравоохранения оказание травматологической помощи осуществляется: специализированные бригады скорой медицинской помощи, амбулаторная служба (травмпункты); стационарная служба

(узкоспециализированные отделения, городские и областные центры); реабилитационная служба (восстановительные центры, отделения реабилитации); травматологическое бюро медико-социальной экспертизы.

Практика оказания травматологической помощи организована по следующим основаниям: оказание квалифицированной медицинской помощи на догоспитальном этапе; оказание специализированной амбулаторной травматологической помощи; ранняя диагностика и оказание узкоспециализированной помощи на госпитальном этапе; профилактика последствий травматизма (летальности, осложнений, инвалидности); внутриведомственный контроль качества оказания травматологической помощи; регулярный мониторинг уровня травматизма; разработка и внедрение инновационных технологий травматологической диагностики и лечения пострадавших; разработка целевых программ. В такой интегративной преемственности в организации травматологической помощи может решаться как задача обеспечения здоровья населения, так и задача целевого оптимального использования материально-технической базы для высокотехнологичной лечебно-диагностической помощи больным.

Наиболее важным звеном является оказание травматологической помощи в условиях стационара многопрофильной больницы, от уровня организации которой во многом зависит эффективность лечения и, соответственно, его исход. Одной из главных особенностей организации травматологической помощи в условиях стационара многопрофильной больницы является ее этапность, которая позволяет оптимизировать процесс оказания травматологической помощи. На догоспитальном этапе осуществляются травматологическая помощь работниками здравпунктов, скорой медицинской помощи, органов внутренних дел, ГИБДД, спасателями, пожарными.

Важным этапом организации травматологической помощи в условиях стационара многопрофильной больницы является оказание первичной специализированной травматологической помощи, которая способствует: сокращению сроков диагностики травм за счет комплексного осмотра специалистами разного профиля; уменьшению количества диагностических и тактических ошибок; оперативностью решения вопросов диагностики и тактики лечения; достижению оптимального уровня диагностики за счет высокотехнологичного оборудования; обеспечению скорого выздоровления с минимальными затратами с помощью современного медицинского оборудования, применения высокотехнологичных методик травматологического лечения; оказанию циклической помощи пациентам, что позволяет обеспечить контроль качества травматологического лечения. На госпитальном этапе осуществляется распределение пострадавших с наиболее тяжелыми травмами после оказания первичной помощи соответственно диагнозу в определенное отделение многопрофильной больницы (отделение лабораторной диагностики, отделение лучевой диагностики, отделение функциональной диагностики, эндоскопическое отделение, рентгеновское отделение).

На постгоспитальном этапе осуществляются реабилитационные действия. Полноценная комплексная реабилитация включает в себя комплексное физиотерапевтическое лечение с участием инструкторов ЛФК, последующее санаторно-курортное лечение. Особенностью организации травматологической помощи в многопрофильной больнице является системность оказания помощи, которая включает в себя ряд уровней: функционально-диагностический, специализированно-лечебный, реанимационно-лечебный, консультативно-реабилитационный. Каждый из этих уровней имеет систему отделений, специализирующихся на определенном профиле и уровне оказания травматологической помощи, которые находятся во взаимосвязи друг с другом.

Важной особенностью организации травматологической помощи в многопрофильной больнице, указывающей на ее серьезное преимущество перед другими лечебными учреждениями, оказывающими травматологическую помощь, является то, что

* 1-е травматологическое отделение ГКБ №71, г. Москва

она располагает множеством различных специалистов: травматологов, хирургов, нейрохирургов, нейротравматологов, офтальмологов, отоларингологов, челюстно-лицевых хирургов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, рентгенологов, лаборантов, терапевтов, способных оказать круглосуточную квалифицированную травматологическую помощь.

Также важной особенностью многопрофильной больницы является наличие в её структуре специализированных отделений для больных с различной локализацией повреждений, сочетанными травмами, гнойными осложнениями и сопутствующей патологией. В многопрофильной больнице пострадавшим от травм и нуждающимся в стационарном лечении оказывается всесторонняя, полноценная травматологическая помощь. Все это позволяет повышать качество травматологического лечения, уменьшать его продолжительность и понижать уровень инвалидности и летальных исходов. Особенностью организации травматологической помощи в многопрофильной больнице, по нашему мнению, также является возможность эффективности лечения за счет объединения всех звеньев травматологической помощи в замкнутую модель (скорой медицинской помощи, травмпунктов, стационаров, травматологического бюро медико-социальной экспертизы), привлечения межведомственных организаций к профилактике травматизма, инновационной экономической технологии (Центр амбулаторной хирургии) многопрофильного травматологического учреждения, использования информационных технологий и выявления зон неэффективности квалифицированной травматологической помощи. Внедрение такой системы оказания помощи способствует стабилизации травматизма, снижению числа осложнений, проводящих к инвалидности, а также сокращению затрат на содержание больного.

Система оказания медицинской помощи травматологическим больным в условиях многопрофильной больницы позволяет проводить профилактику последствий травм и их осложнений. Внедрение данной системы способствует стабилизации уровня распространенности травматизма, снижению летальности и инвалидности от травм, росту качества оказания травматологической помощи, а также уменьшению экономических затрат на лечение пострадавших и реабилитацию инвалидов от травм.

Несомненным достоинством многопрофильной больницы является возможность сочетания круглосуточного и дневного стационаров, что позволяет: сократить затраты на перевод больных в другие лечебные учреждения; рационально использовать все имеющееся ресурсное обеспечение больницы; внедрить технологию проведения амбулаторных хирургических операций по всем разделам хирургии, разгрузив койки интенсивного лечения для нуждающихся в госпитализации.

Системность и этапность оказания травматологической помощи в многопрофильной больнице позволяет сформировать организационную композицию оказания качественной медицинской помощи травматическим больным. Ее внедрение позволяет без дополнительных финансовых вложений достичь высокой медико-социальной эффективности: уменьшить летальность от травм, сократить число инвалидов, увеличить оборот койки, хирургическую активность.

УДК: 616.89:614.2 (470.46)

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

М.К. АНДРЕЕВ*

Создание различных информационно-аналитических систем в здравоохранении вообще и в психиатрической службе в частности давно уже стало насущной необходимостью. В перечне поручений Президента РФ по итогам заседания президиума Государственного совета РФ 17 июля 2008 г., в пункте 1 подпункте «з» которого перед здравоохранением страны поставлена задача: создать систему персонализированного учета оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: контроль, психологическое здоровье.

В психиатрической службе Астраханской области с 2004 г. Внедрена в эксплуатацию региональная информационно-аналитическая система (РИАС) контроля за состоянием психического здоровья [1–3]. Она создана на основе электронной базы данных (ЭБД) всех пациентов службы и программы для ЭВМ. Создание РИАС позволило провести анализ данных, который невозможен на основе форм государственной статистической отчетности. РИАС позволила на практике реализовать принцип персонализированного учета оказываемой специализированной психиатрической помощи в Астраханской области. Всего на 1 января 2009 г. в Астраханской области под разными видами наблюдений находилось 29948 пациентов (средний возраст $35,2 \pm 0,1$ лет). Из них 32,0% женщин (средний возраст – $46,6 \pm 0,2$), 68% – мужчин или (средний возраст – $29,9 \pm 0,1$).

На диспансерном учете состояло 12945 пациентов (средний возраст – $41,6 \pm 0,2$ лет). Из них 56,8% мужчин (средний возраст – $37,1 \pm 0,2$) и 42,3% женщин ($47,6 \pm 0,3$). Средний возраст мужчин, состоящих на ДДН по Астраханской области был достоверно ниже возраста женщин на 10 лет ($p < 0,001$). Основные параметры возрастного-полового состава наблюдаемого в Астраханской области контингента представлены в табл. 1-2.

Таблица 1

Структура пациентов, находящихся на ДДН по основным нозологическим группам и их средний возраст (% , М±m)

	ВСЕГО	Мужчины	Женщины
	%	%	%
	средний возраст	средний возраст	средний возраст
Психозы	53,4	25,3	28,1
	$52,3 \pm 0,43$	$45,8 \pm 0,53$	$56,4 \pm 0,31$
шизофренические	37,1	19,1	18,1
	$48,0 \pm 0,22$	$43,7 \pm 0,29$	$52,5 \pm 0,32$
органические	15,8	6,0	9,8
	$58,8 \pm 0,48$	$55,2 \pm 0,77$	$59,2 \pm 0,57$
ПРНХ	11,3	9,2	2,1
	$39,3 \pm 0,53$	$36,8 \pm 0,56$	$50,4 \pm 1,28$
в т.ч.: -ПРНХ ОГ	7,2	7,2	-
	$37,9 \pm 0,62$	$37,9 \pm 0,62$	-
УО	35,3	22,3	13,0
	$27,9 \pm 0,21$	$26,9 \pm 0,25$	$29,6 \pm 0,38$

Таблица 2

Структура пациентов, находящихся на ДДН по разным нозологическим группам (МКБ-X) и их средний возраст (% , М±m)

	ВСЕГО	Мужчины	Женщины
	%	%	%
	средний возраст	средний возраст	средний возраст
F00-F09	23,0	13,2	9,8
	$52,3 \pm 0,43$	$45,8 \pm 0,53$	$61,0 \pm 0,61$
F20-F29	36,9	19,1	17,8
	$47,8 \pm 0,23$	$43,4 \pm 0,29$	$52,6 \pm 0,32$
F30-F39	1,9	0,6	1,2
	$56,3 \pm 1,15$	$61,5 \pm 1,29$	$46,8 \pm 1,8$
F40-F49	1,2	0,4	0,9
	$52,6 \pm 1,13$	$54,3 \pm 2,0$	$52,0 \pm 1,37$
F60-F69	1,0	0,7	0,3
	$34,3 \pm 1,47$	$28,5 \pm 1,32$	$48,7 \pm 2,77$
F70-F79	35,3	22,3	13,0
	$27,9 \pm 0,21$	$26,9 \pm 0,25$	$29,6 \pm 0,38$
F80-F99	0,7	0,5	0,2
	$13,3 \pm 0,35$	$13,1 \pm 0,44$	$13,6 \pm 0,56$

Психотические формы определяются в 53,4% случаев, ПРНХ – в 11,3%, УО – 35,3%. При этом возраст наблюдаемых самым высоким был в группе психозов ($52,3 \pm 0,43$), на втором месте – в группе ПРНХ – $39,3 \pm 0,53$, на третьем – в группе УО ($27,9 \pm 0,21$). Средний возраст наблюдаемых, как правило, находится в границах трудоспособного возраста. Лишь среди женщин с психотическими формами этот показатель превышает возраст в 60 лет. Обращает на себя внимание, что самыми многочисленными пациентами, находящимися на ДДН, были пациенты с диагнозами: шизофрения, шизотипическое и бредовое расстройство (F20-29 по МКБ-X) – 36,9% (возраст $47,8 \pm 0,23$). На втором месте – пациенты с УО (F70-F79) – 35,3% и на 3 – органические психические расстройства (F00-F09) – 23,0% (средний возраст – $52,3 \pm 0,43$). Во всех группах средний возраст наблюдаемых мужчин был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у женщин: в 1 группе на 9,2 года, во 2 – на 2,7 года, в 3 – на 13,6 лет. КЛП получало 17003 пациентов (средний возраст – $30,28 \pm 0,2$ лет). Из них 77,4% мужчин (возраст $25,8 \pm 0,1$) и 22,6% женщин ($45,74 \pm 0,4$). Средний

* «Медицинский информационно-аналитический центр» (г.Астрахань, 414056, ул.Татищева, 16 «В»)

возраст женщин, получающих КЛП, был достоверно старше возраста мужчин на 19,9 лет ($p < 0,001$) (табл. 3.)

Таблица 3

Структура и средний возраст пациентов с ОНР, получавших КЛП и находившихся на ДДН ($M \pm m$, %)

Форма патологии	Возраст	Мужчины	Женщины
Болезнь Альцгеймера F00 0,3%	67,3 $\pm$ 8,4	76,0%	24,0%
Сосудистая деменция F01 9,4%	77,3 $\pm$ 0,3	32,0%	68,0%
Другие деменции F02 11,9%	53,8 $\pm$ 0,7	55,9%	44,1%
- в т.ч. вызв. эпилепсией	39,0 $\pm$ 1,2	57,1%	42,9%
Деменции неуточненные F03	82,8 $\pm$ 2	18,9%	71,1%
Амнестич. и делириоз. с-мы F04, F05	65,9 $\pm$ 1,8	50,5%	49,5%
ОНР психотического уровня F06 (часть)	59,6 $\pm$ 0,8	51,4%	48,6%
ОНР непсихотического уровня F06, F07 (часть)	36,2 $\pm$ 0,3	76,6%	23,4%

Группу пациентов с органическими психическими расстройствами (табл.3) составили 7818 человек (женщин – 33,2%, мужчин – 66,8%). Возраст наблюдаемых этой группы – 45,0 $\pm$ 0,3 лет (мужчины – 36,8 $\pm$ 0,3, женщины – 61,6 $\pm$ 0,5). При этом 63,9% из них проживали в областном центре (средний возраст 45,7 $\pm$ 0,47) и 36,1% – в сельских районах области (средний возраст 43,9 $\pm$ 0,42). В группу больных с болезнью Альцгеймера входило всего 25 пациентов (12 жителей г. Астрахани, 13 живут в сельских районах области) или 0,3% от всех пациентов с органическим поражением головного мозга. Средняя продолжительность наблюдения за такими больными с момента постановки диагноза составила 3,1 $\pm$ 0,42 год.

Группу больных с сосудистой деменцией составили 735 пациентов (9,4%). Следует отметить, что среди пациентов этой группы преобладали жители областного центра (492 пациента; 243 – сельские жители). Средняя длительность наблюдения врачей-психиатров за такими больными составила – 5,3 $\pm$ 0,3 года. В группе «Деменции другие» нами была выделена подгруппа пациентов, причиной наступления деменции у которых стала эпилепсия (296 человек или 3,8% от числа всех наблюдаемых в области лиц с органическими психическими расстройствами). Длительность наблюдения в этой группе составила 19,1 $\pm$ 0,8 г. Возраст составил 39,0 $\pm$ 1,2 года, 46,3% пациентов группы проживает в сельской местности. В связи с этим важным вопросом для данной категории больных становится их ранняя диагностика, своевременная госпитализация в профильные стационары, последовательное непрерывное лечение противосудорожными препаратами.

Группу «Деменции неуточненные» составили в основном больные с сенильной и пресенильной деменцией, что и определяет столь высокий средний возраст пациентов группы (82,8 $\pm$ 1,8 года). Средняя продолжительность наблюдения в этой группе составила 4,1 $\pm$ 0,6 года. Наименьшее число пациентов составили группу пациентов с синдромальными диагнозами (F04, F05 – амнестический и делириозный синдромы) – 91 пациент, как правило, это были плохо обследованные пациенты, проживающие в сельской местности. Наиболее многочисленной группой стали пациенты с органическими психическими расстройствами непсихотического уровня ($n=5295$ пациентов). Группа отличалась по сравнению с другими более молодым средним возрастом (36,2 $\pm$ 0,3) и существенным преобладанием мужчин. Был проведен анализ количества наблюдаемых в различных возрастных группах. Установлено, что в возрастной группе до 18 лет соотношение девочек и мальчиков, состоящих на ДДН и получающих КЛП – 1:3 (т.е. в детском и подростковом возрасте мальчики в три раза чаще наблюдаются врачами-психиатрами, чем девочки).

В возрастной группе от 18 до 60 лет соотношение – 1:5, т.е. увеличивалось почти в 1,5 раза. Причиной тому была выраженная диспропорция в категории от 18 до 27 лет включительно (т.н. призывной возраст). В этой возрастной категории соотношение женщин и мужчин составляло 1:14. Лица мужского пола данного возраста регулярно не реже 1 раза в 3 года проходили обследование в условиях психиатрического стационара на предмет изучения состояния их психического здоровья и возможности службы в Вооруженных Силах РФ. Этот факт искажает истинную картину наличия тех или иных психических и поведенческих расстройств у лиц данной возрастной группы. По нашему мнению экспертные решения о годности к военной службе может оказывать влияние на квалификацию расстройств, имеющихся у обследуемых. Только

в возрастной категории «Старше 60» соотношении женщин и мужчин стало 2:1 (т.е. женщин было больше, чем мужчин в 2 раза). Это связано с преобладанием в популяции в этой возрастной группе женщин, как по РФ в целом, так и по Астраханской области в частности. Средняя продолжительность наблюдения лиц этой группы составила 8,2 $\pm$ 0,11 лет, а средний возраст начала заболевания пришелся на 28,0 $\pm$ 0,31 год.

Вторую группу составили пациенты с психозами (всего 7687 человек: мужчин – 44,8%, женщин – 55,2%. (табл. 4).

За время наблюдения пациенты с психозами поступали в психиатрические стационары в среднем 2,3 $\pm$ 0,1 раз, а средняя продолжительность лечения подобных пациентов составляет более 140 койко-дней (141,2 $\pm$ 10,9). Как показывает анализ, именно из этой группы пациенты достаточно часто остаются в специализированных психиатрических стационарах на срок более 1 года. Следует учитывать, что пациенты этой группы наиболее часто попадают в стационар с целью применения к ним ПММХ, чем объясняется столь высокая средняя длительность пребывания в психиатрическом стационаре.

Средний возраст пациентов этой группы был существенно ниже, чем в предыдущей, и составил 48,0 $\pm$ 0,2 лет, длительность наблюдения была выше – 17,0 $\pm$ 0,2 лет. По месту проживания группа разделилась следующим образом: 2513 пациентов жили в г. Астрахани – 52,6%, 47,4% – в сельских районах области. Средний возраст пациентов этой группы из областного центра был на 1,0 год выше, чем у жителей сельских районов ($t=1,4$).

Таблица 4

Основные параметры, характеризующие группу пациентов с психозами ($M \pm m$, %)

Форма патологии	Возраст	Мужчин	Женщин
Органические психозы F00-F06(часть) 32,8 %	63,6 $\pm$ 0,4	46,2%	53,8%
Шизофренические психозы F20-21, F25 62,1%	48,0 $\pm$ 0,2	51,4%	48,6%
Острые психозы F23 2,2%	53,8 $\pm$ 0,7	55,9%	44,1%
Хронические психозы F22 0,96%	72,2 $\pm$ 1,4	21,6%	78,4%
Аффективные расстройства психотического уровня F3*(часть)	54,6 $\pm$ 1,4	33,6%	67,4%
Алкогольные психозы F10 (часть)	35,5 $\pm$ 4,8	100%	0

В этой подгруппе доля пациентов, которые хотя бы однажды побывали на обследовании и лечении в специализированном психиатрическом стационаре, составила 71,0%. Кратность их госпитализаций была выше, чем в предыдущей группе (в среднем 4,6 раза). Длительность каждой госпитализации оставалась 162,2 $\pm$ 7,8 дня. Доля лиц, которые находились на госпитализации более 1 года в этой группе была значительно выше, чем в предыдущей. В ходе анализа удалось установить, что использование шифра F23*. («Острые и преходящие психотические расстройства») врачами-психиатрами не соответствует достаточно жестким критериям МКБ-X. В соответствии с проведенным анализом в эту подгруппу попали пациенты с симптоматикой, которую трудно уложить в возможности старой схемы учета подобных состояний. Об этом же свидетельствует и показатель длительности наблюдения пациентов с подобным диагнозом (9,3 $\pm$ 0,7 года). Подгруппа «Хронические бредовые расстройства» представлена лицами с инволюционным параноидом, чем и объясняется столь высокий возраст больных группы 72,2 $\pm$ 1,4 года. Третью группу составили 618 лиц с аффективными расстройствами (F3*.*). Возраст пациентов составил 45,9 $\pm$ 0,8, 35,9% из них находились на ДДН, еще 64,1% – получали КЛП. Женщин – 55,0% (возраст 53,9 $\pm$ 1,0), мужчин – 45,0% (возраст 36,1 $\pm$ 1,0). Из числа находившихся на ДДН (возраст – 56,3 $\pm$ 1,2) женщин – 65%, мужчин – 35%. Возраст лиц, получавших КЛП, составил 40,2 $\pm$ 0,8, 49,2% – женщины, 50,8% – мужчины.

Группа отличалась своей неоднородностью, о чем можно судить по возрастно-половому составу групп. Среди находящихся на ДДН, где преобладали женщины, расстройства чаще достигали психотического уровня, начинались, как правило, в более позднем возрасте, в структуре биполярных расстройств. В ряде случаев аффективные расстройства возникали на фоне климактерического синдрома и являлись его ведущим компонентом. Общее количество лиц с депрессивными расстройствами (F31,F32, – часть), не достигающими психотического уровня, составило 79,0%. Частота депрессивных непсихотических расстройств по области, официально заре-

гистрированных психиатрической службой, составила 48,8 промилле. В качестве объяснения низкого значения показателя может выступать факт отсутствия в сельских районах области врачей-психотерапевтов (на 1.01.2009 г. в г. Астрахани в рамках бюджетных услуг прием осуществляет единственный в области врач-психотерапевт) и нежеланием лиц с такими расстройствами обращаться за помощью к сельским врачам-психиатрам. Показатель определялся в основном по анализу работы 5 штатных врачей-психотерапевтов поликлинического отделения ГУЗ «ОКПБ».

У пациентов с депрессиями, не достигающими психотического уровня, средний возраст женщин был выше, чем средний возраст мужчин (54,0±1,1 и 34,3±1,1 соответственно). Группу пациентов с неврозами (F40-F48) составили 1585 человек (67,3% женщин и 32,7% мужчин). Средний возраст наблюдаемых группы – 42,0±0,4 (у мужчин – 37,1±0,6, у женщин – 44,4±0,4). Различия в симптоматике по половому признаку была выявлена только при ипохондрических и истерических расстройствах. Ипохондрическая симптоматика чаще регистрировалась у мужского контингента (17,4% – у мужчин, 13,2% – у женщин), а истерическая – у женщин (6,0% – у мужчин, 13,2% – у женщин). Только 9,3% пациентов этой группы находились на ДДН, остальные 90,7% получали КЛП. Лишь 26,1% пациентов этой группы лечились за период наблюдения в условиях психиатрического стационара (от 1 до 24 раз. Число госпитализаций за время наблюдения в этой группе составило 2,6±0,2 со средней длительностью пребывания в стационаре – 46,9±4,8 дня. В группе пациентов с расстройствами личности и поведения (F6*.*) из 4160 человек доминировали лица мужского пола (97,3% и 2,7% соответственно). Возраст группы составил 23,2±0,1 лет. Женщин в этой группе было очень мало, и их возраст (41,0±1,8 лет) не мог существенно повлиять на показатель в целом по группе. Лишь 2,2% мужчин с личностными расстройствами состояли на ДДН, женщин – 30,7%.

Пациенты с признаками УО (F7*.*) (7891 человек) имели средний возраст – 25,4±0,1 лет. Мужчин среди наблюдаемых по области было в 2,7 раза больше чем женщин (72,9% и 27,1% соответственно). Возраст наблюдаемых женщин с УО был старше и составил 27,8±0,3 (у мужчин – 24,5±0,1 года). На ДДН среди лиц с УО находилось 4721 человек (38,1% – женщины, 61,9% – мужчины, соотношение 1:1,6), КЛП получали – 3170 пациентов (10,7% – женщины, 80,3% – мужчины, соотношение 1:8,3).

Средний возраст находящихся на ДДН был достоверно выше, чем у лиц, получающих КЛП (28,0±0,2 и 21,5±0,1). При этом средний возраст женщин с УО, состоящих на ДДН был несколько выше чем у мужчин (29,8±0,4 и 26,9±0,2), а в группе лиц, получающих КЛП ситуация была обратной – средний возраст женщин был достоверно ниже, чем возраст мужчин (17,3±0,4 и 22,0±0,1).

Достаточно часто пациенты данной группы госпитализировались в психиатрические стационары. Количество госпитализаций варьировало у различных пациентов от 1 до 32 раз и в основном было связано с выраженностью нарушений поведения у лиц данной группы. В среднем среди госпитализированных пациентов УО это число составило 1,7±0,1 раза со средней продолжительностью нахождения в психиатрическом стационаре 123,6±12,5 дня. Причиной для госпитализации пациентов с УО в большинстве случаев являлись: решения экспертных вопросов (определение группы инвалидности, проведение судебно-психиатрической экспертизы), для осуществления ПЛ, помещение в стационар в связи с изменением состояния (наиболее часто это были случаи переводов пациентов из домов-интернатов, реабилитационных центров, приютов и т.п.) или для решения социальных вопросов (в основном после смерти родителей, которые осуществляли уход и наблюдение за ними).

Общая численность пациентов с эмоциональными, поведенческими расстройствами и расстройства психологического развития, характерными для детского возраста (F8*.* и F9*.*) составила 1440 наблюдаемых (27,9% девочек и 72,1% мальчиков). Возраст пациентов – 13,0±0,1. Разница в возрасте наблюдаемых девочек и мальчиков была незначительной (12,3±0,2 и 13,2±0,003 соответственно), 94% пациентов получали КЛП. В эту группу попали 13 детей с детским аутизмом (12 мальчиков и 1 девочка), средний возраст которых составил 9,2±0,5 лет. Длительность наблюдения за такими детьми – 3,4±0,6 года. Только после выявления столь низкой регистрации случаев раннего детского аутизма (РДА) детские и подростковые врачи-психиатры стали более внимательно подходить к оценке имеющихся у детей клинических проявлений и верификации подобных состояний, что практически сразу же сказалось на первичной диагностике этих состояний. Только в 2006 г. впервые было выявлено 7 случаев РДА.

Нами был проведен анализ некоторых показателей, характеризующих группу пациентов, находившихся на ДДН или получавших КЛП и умершими в период 2004-2006 г.г. (табл. 5). В данной группе пациентов наиболее проблематичным стал анализ причин смерти. В большинстве случаев о причинах смерти участковый врач-психиатр узнает при активном посещении наблюдаемого на дому. Еще больше проблем возникает с пациентами, получавшими КЛП. Ведущее положение за изучаемый 3-летний период занимала смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – около 50% случаев и других соматических заболеваний – до 30 % случаев. В остальных случаях это несчастные случаи, трагические обстоятельства (насильственная смерть или суицид) или причина смерти была неизвестна. Крайне редко причиной смерти среди таких пациентов выступает старость – около 1%.

Средний возраст умерших существенно не менялся и составил в 2004 г. 62,4±0,9, в 2005 – 63,6±0,8, в 2006 г. – 62,8±0,9 года.

Более подробно следует остановиться на анализе, проведенном по нозологическому принципу (в соответствии с расстройствами, которые послужили основанием для постановки их на ДДН или оказания им КЛП). Общее число умерших в 2004 г. составило 454 пациента (табл. 5).

Таблица 5

Средний возраст и длительность наблюдения за умершими пациентами за период 2004 -2005 г.г.

Виды расстройств	Средняя продолжительность жизни	
	Средняя длительность наблюдения	
	2004 г.	2005 г.
ОПР: всего	71,0±1,1	71,3±0,9
	7,4±0,7	6,2±0,5
Мужчины	65,8±1,4	64,9±1,4
	7,6±1,0	5,8±0,6
Женщины	76,6±1,1	76,3±0,8
	7,1±1,0	6,5±0,8
Шизофренические психозы:	57,1±1,5	60,8±1,2
	19,0±1,1	24,2±1,0
Мужчины	50,9±1,9	56,3±1,4
	18,4±1,4	24,3±1,2
Женщины	65,5±2,0	67,3±1,7
	19,6±1,6	24,0±1,5
Аффективные расстройства:	79,3±3,0	61,6±6,7
	12,4±2,7	20,9±4,8
Невротические расстройства	57,0±5,5	51,8±10,1
	14,5±3,5	13,0±4,9
Расстройства личности:	27,0±3,3	33,2±5,1
	6,8±3,2	12,0±1,2
УО: всего	39,8±2,5	37,2±2,5
	22,9±1,9	22,5±1,9
Мужчины	34,7±2,8	32,3±2,7
	21,0±2,5	20,2±2,4
Женщины	48,5±4,5	44,0±4,3
	26,2±2,8	25,6±3,1

Среди умерших лица с ОПР составляли 56,4% или 256 случаев (в т.ч. 2% от числа всех умерших составили пациенты с болезнью Альцгеймера). До момента смерти в среднем они находились под наблюдением 7,4±0,7 года (с болезнью Альцгеймера – 3,3±0,5 года). Продолжительность жизни больных с ОПР составила 71,0±1,1 лет (у женщин на 10,8 лет выше, чем у мужчин: 76,6±1,1 и 65,8±1,4 соответственно). Основными причинами смерти были сердечно-сосудистые заболевания – 66,2% больных (в т.ч. ХИБС – 53,4%, инфаркт – 6,4%, инсульт – 6,4%). На другие причины пришлось 18,6%. От различных заболеваний умерло 72,0% больных, состоящих на ДДН или получавших КЛП, имевшиеся у пациентов этой группы психические расстройства возникали, как правило, на фоне длительно протекавшего соматического заболевания или заболеваний, которые впоследствии и явились причиной смерти такого рода больных. Среди умерших больных с шизофреническими психозами картина была иной. Средняя длительность наблюдения больных не отличалась от группы состоявших под наблюдением и составила 19,0±1,1 лет (мужчины – 18,4±1,4, женщины 19,6±1,6 лет). Средняя продолжительность жизни больных с шизофренией составила – 57,1±1,5 лет (у мужчин – 50,9±1,9 лет, у женщин – 65,5±2,0). Разница в продолжительности мужчин и женщин в этой подгруппе была еще выше, чем у лиц с ОПР и составила 14,6 лет. Смертность от соматических заболеваний в этой подгруппе не отличалась от таковой у лиц из группы пациентов с ОПР. На первом месте также были сердечно-сосудистые заболевания – 54,9% от общего числа случаев (в т.ч. ХИБС – 42,6%, инфаркт – 9,8%, инсульт – 2,5%). Среди остальных причин смерти у лиц с шизофренией на 2-м месте, как и в предыдущей подгруппе, были другие соматические заболевания

(25 случаев или 20,5%). Т.е. различные соматические заболевания стали причиной 74,5% лиц с шизофренией.

Обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппе лиц с шизофренией почти в 2 раза чаще фигурировали причины смерти, связанные с влиянием внешних факторов («механическая асфиксия», «несчастный случай», «убийство», «повешение», «утопление» «ДТП»). В первой подгруппе таких случаев было 6,8%, во второй – 13,1%. Все 10 больных с аффективными расстройствами (9 женщин и 1 мужчина) умерли в следствие того или иного соматического заболевания. Средний возраст умерших составил $79,3 \pm 3,0$ лет. Продолжительность наблюдения за пациентами этой подгруппы составила $12,4 \pm 2,7$ года. С невротическими расстройствами (F4*.) умерло 11 чел. (9 женщин и 2 мужчин) – средний возраст пациентов – $57,0 \pm 5,5$ лет, длительность наблюдения – $14,5 \pm 3,5$. 4 пациента этой подгруппы являлись инвалидами по психическому заболеванию II группы и находились на ДДН более 20 лет. Лишь у двух пациентов этой группы причина смерти не была известна, у 8 причиной явилось длительно протекающее соматическое заболевание, 1 случай – механическая асфиксия. Из 5 пациентов подгруппы с личностными и поведенческими расстройствами у 2 причиной смерти стало повешение, у 2 – утопление. Только один пациент умер из-за длительного соматического заболевания.

В подгруппе пациентов с УО все 60 умерших пациентов оказались мужского пола. Средняя продолжительность жизни для них составила $39,8 \pm 2,5$ лет, а длительность наблюдения – $22,9 \pm 1,9$ года. 78,3% из числа умерших являлись инвалидами по психическому заболеванию I, II группы или инвалидами детства. В подгруппе было 22 женщины (возраст $48,5 \pm 4,5$) и 38 мужчин (средний возраст – $34,7 \pm 2,8$). Как и в других подгруппах, средняя продолжительность жизни женщин была выше, чем у мужчин (на 13,8 лет).

Среди причин смерти на различные заболевания пришлось 65% случаев, в 23,3% причиной смерти стали прочие причины: убийство, самоубийство, отравление алкоголем, утопление, переохлаждение, несчастные случаи. Используя возможности РИАС, нами были проанализированы динамика числа и среднего возраста впервые заболевших психическими и поведенческими расстройствами в зависимости от клинической формы заболевания (табл.6).

Таблица 6

Средний возраст впервые заболевших психическими и поведенческими расстройствами, проживающих на территории Астраханской области за период 2003-2006 г.г.

	2003	2004	2005	2006
Больные с F0*.*	$51,1 \pm 0,8$	$56,6 \pm 0,7$	$55,7 \pm 0,7$	$58,2 \pm 0,8$
Больные с F2*.*	$35,0 \pm 1,1$	$35,3 \pm 1,0$	$36,0 \pm 1,3$	$34,0 \pm 1,3$
Больные с F3*.*	$33,5 \pm 1,6$	$35,4 \pm 1,8$	$39,9 \pm 1,6$	$38,9 \pm 1,8$
Больные с F4*.*	$40,6 \pm 0,7$	$40,0 \pm 0,5$	$40,2 \pm 0,7$	$37,5 \pm 0,9$
Больные с F6*.*	$19,7 \pm 0,2$	$20,0 \pm 0,2$	$20,4 \pm 0,3$	$21,1 \pm 0,5$
Больные с F7*.*	$12,5 \pm 0,3$	$13,9 \pm 0,3$	$13,9 \pm 0,5$	$13,1 \pm 0,5$
Больные с F8*.*	-	$7,8 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,2$
- в т.ч. с F84*.*	-	$3,9 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,6$
Больные с F9*.*	-	$10,5 \pm 0,3$	$11,2 \pm 0,5$	$10,6 \pm 0,5$
ВСЕГО	$32,3 \pm 0,4$	$35,3 \pm 0,4$	$37,6 \pm 0,4$	$38,3 \pm 0,6$

Возраст впервые заболевших колебался в пределах от $32,3 \pm 0,4$ до $38,3 \pm 0,6$ лет. В анализируемых нозологических группах средний возраст практически не менялся: для больных с ОПР он колебался в пределах от $51,1 \pm 0,8$ до $58,2 \pm 0,8$, с шизофреническими психозами – от $34,0 \pm 1,3$ до $36,0 \pm 1,3$, невротическими расстройствами – от $37,5 \pm 0,9$ до $40,6 \pm 0,7$ лет, с расстройствами личности – от $19,7 \pm 0,2$ до $21,1 \pm 0,5$, с УО – от $12,5 \pm 0,3$ до $13,9 \pm 0,5$ лет. Анализ группы инвалидов по психическому заболеванию (ИПЗ) показал, что возраст взрослых составляет $40,9 \pm 0,6$ лет, а возраст наступления инвалидности по области в целом равняется $30,7 \pm 0,2$ годам. Для инвалидов детства средний возраст наступления инвалидности составляет $8,36 \pm 0,1$.

Анализ возраста наступления инвалидности с учетом ее группы не выявил достоверных отличий в показателях (для инвалидов I группы – $34,1 \pm 0,7$, II группы – $33,8 \pm 0,2$, III – $33,5 \pm 0,9$ года). В областном центре инвалидизация пациентов наступала достоверно позже ($p < 0,05$), чем в сельских районах, что можно объяснить более развитой инфраструктурой психиатрической службы в областном центре.

Средний возраст всех ИПЗ по области составил $39,9 \pm 0,2$ года (у мужчин он был достоверно ниже, чем у женщин – $38,55 \pm 0,3$ и $44,0 \pm 0,3$ соответственно, $p < 0,001$). Почти 43,0% ИПЗ проживает в областном центре, 10,3% – находятся в домах-

интернатах системы Министерства социального развития, остальные проживают в сельских районах области. ИПЗ составляют в г. Астрахани 63% от общего числа лиц, состоящих на ДДН, а в сельских районах области – 59,8%. Средний возраст ИПЗ, проживающих в областном центре выше и составляет $44,4 \pm 0,3$ лет, в то время как у жителей остальных районов Астраханской области он $38,3 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Различие было достоверным как с учетом лиц, проживающих в домах-интернатах, так и без них ($38,6 \pm 0,3$, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные с помощью РИАС данные позволяют выйти на качественно новый уровень анализа состояния параметров, характеризующих психическое здоровье населения Астраханской области. РИАС исключает возможность дублирования или потери информации о пациенте, облегчает поиск информации о пациентах службы, позволяет на практике осуществлять принцип адресности и преемственности в оказании психиатрической помощи. Масштабирование подобной системы в рамках страны позволит реализовать принцип персонализированного учета оказываемой специализированной психиатрической помощи, существенно повысит качество получаемых отчетов из регионов РФ. Подобный методический подход дает возможность осуществлять мониторинг психического здоровья населения как отдельно взятого региона, так и федеральных округов и страны в целом.

Литература

1. *Какорина Е. П., Тен Г.У.* // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – № 2. – С. 18.
2. *Гасников В.К. и др.* // Мат-лы всерос. научн. конф., посв. 85-летию каф. общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики им. И.М.Сеченова «Общественное здоровье, управление здравоохранением и подготовка кадров» / Под ред. В.З.Кучеренко: ММА им. И.М.Сеченова, 2007. – С. 154–157.
3. *Кузнецов П.П., Столбов А.П.* // Врач и информационные технологии. – 2007. – № 6. – С. 69–72.

SOME POSSIBILITY OF REGIONAL INFORMATION-ANALYTICAL SYSTEM OF MENTAL HEALTH STATUS

M.K. ANDREEV

Summary

The creation of different information-analytical system in public health in general and in psychiatric service in particular already became the vital by need. At list of the commission contracts of the President RF on total of the meeting of the presidium of the State advice RF July 17 2008, in point 1 subparagraph «z» which input before public health of the country is delivered problem: create the system of personified registration of medical help.

Key words: information-analytical system

УДК 616-001.17

СОЦИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ТРАВМАМИ

Е.В. ОБУХОВА, М.А. ШАПОВАЛОВА, И.З. КИТИАШВИЛИ, А.В. САМСОНОВ

Ключевые слова: термические травмы, госпитализация

Организационная основа работы ЛПУ предполагает необходимость оценки потребителей медицинской помощи и медицинских услуг, их социального статуса, возрастных характеристик, экономической активности, участия в программе медицинского страхования и др. Специфика заболеваний изученной группы предполагает длительное лечение и пребывание в стационаре, существенные финансовые затраты на лечение, во многом определяющие как сроки пребывания в стационаре, так и исходы для жизни и трудоспособности.

Таблица 1

Распределение лиц с термическими травмами в 2004–2008 гг., %

Годы	2004	2005	2006	2007	2008
Пол					
мужчины	72,6	69,4	70,5	73,0	63,1
женщины	27,4	30,6	29,5	27,0	36,9
Итого	100	100	100	100	100

В структуре госпитализированных в стационар наибольшую долю имели мужчины, составляя 72,6% в 2004 г., 69,1% – в 2005 г., 70,5% – в 2006 г., 73% – в 2007 г. и 63,1% – в 2008 г. Группы женщин были малочисленны – 27,4% в 2004 г., 30,9% – в 2005 г., 29,5% – в 2006 г., 27% – в 2006 г., 36,9% – в 2008 г. (табл. 1).

Возраст пациентов был сгруппирован в 4 интервала: «до 18 лет», «18-40 лет», «40-60 лет», «старше 60 лет» на основании особенностей течения термических травм, имеющих сопутствующих заболеваний, исходов в перспективе для каждой группы.

Наибольшая доля пациентов в интервале за 2004–2008 гг. была представлена трудоспособным возрастом в двух возрастных интервалах «18-40 лет» и «40-60 лет» (более молодом с меньшим количеством сопутствующих заболеваний и лучшими прогнозами как в отношении лечения, так и возврата к работе, и более старшим – с худшими прогностическими исходами). В 2004 г. 18-40-летних было 37,1%, 40-60-летних – 43,2%, в 2005 г. – 39% и 41%, в 2006 г. – 37,9% и 47,4%, в 2007 г. – 39,5% и 42,9%, в 2008 г. – 39,1% и 39,7% соответственно, с небольшим количественным преимуществом (6,1-0,6%) 40-60-летних. Второе ранговое место занимала группа «старше 60 лет», составляя 18% в 2004 г., 17,2% в 2005 г., 13,3% в 2006 г., 17,3% в 2007 г., 20,9% в 2008 года. Третье ранговое место закреплялось за группой «до 18 лет», которая оказалась самой малочисленной: от 2,8% в 2005 г. до 0,3% в 2008 г. (табл. 2).

Таблица 2

Распределение госпитализированных пациентов с термическими травмами по возрасту в 2004–2008 гг., %

Годы Возраст	2004	2005	2006	2007	2008
до 18 лет	1,7	2,8	1,4	0,3	0,3
18-40	37,1	39,0	37,9	39,5	39,1
40-60	43,2	41,0	47,4	42,9	39,7
свыше 60	18,0	17,1	13,3	17,2	20,9
Итого	100	100	100	100	100

Пик заболеваемости приходился на зимнее время года. Наибольшая доля стационарных больных в этот период в 2004, 2006, 2007 и 2008 гг. составляла 30,7%, 38,2%, 27,3%, 34,7% соответственно и в осеннее время года в 2005 г. – 28%. На втором месте оказалось «лето»: в 2004 (24,9%), 2005 (27%) и 2008 (25,3%) годах и «осень» в 2006 (21,7%) и 2007 (25,4%) годах. Третье место занимали «весна» и «осень» в 2004 г. (по 22,2%), «зима» и «весна» в 2005 г. (24,5% и 20,5% соответственно), «весна» и «лето» в 2006 г. (20,8% и 19,3%) и 2007 г. (23,2% и 24,1%) и «весна» и «осень» в 2008 г. (20,4% и 19,6% соответственно). Статистически значимых различий между сезонами нет.

В структуре обратившихся многочисленной была группа пациентов, проживающих в г. Астрахани: 71,2% – в 2004 г., 66,3% – в 2005 г., 66% – в 2006 г., 75,2% – в 2007 г., 77,8% – в 2008 г. Доля областных пациентов составляла 20,8%, 21,6%, 20,2%, 15,4%, 12,4% в 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 годах соответственно. Социальная группа «бomж» была представлена 6,1% в 2004г., 7,6% – в 2005г., 10,7% в 2006 г., 5,7% в 2007 г., 6,7% в 2008 г. Иногородних пациентов было 1,9% в 2004 г., 4,5% – в 2005 г., 4,6% – в 2006 г., 3,8% – в 2007 г., 3% – в 2008 г.

В числе всех пролеченных в стационаре с термическими травмами оказывались неработающие пациенты, составлявшие 60,7-67% в 2004–2008 гг. с наименьшую долю в 2007 г. и наибольшую – в 2008 г. В группе «неработающий» экономически неактивное население занимало 1-е место, составляя 50,7-68,5% с максимумом в 2007 г. Неработающие пенсионеры занимали 2-е ранговое место (23-29,9%) с наименьшей долей в 2006 и наибольшей долей в 2008 гг. соответственно. Третье ранговое место занимали учащиеся, доля которых уменьшалась с 9,3% в 2004 г. до 3,3% в 2008 г. На четвертом месте располагались инвалиды: 4,4% – в 2004 г., 3,1% – в 2005г., 1,6% – в 2007 г., 2,5% – в 2008 г., и только в 2005 г. они занимали третье ранговое место, составляя 11,2% и смещая на четвертое место учащихся. Пятое ранговое место занимали женщины «по уходу за ребенком», составляя 0,8%-1,6% в 2004-2008 гг. в наименьшей доле в 2008 г. и наибольшей в 2007 г.

Трудоспособные и экономически активные составляли 32,5%-42,3% в изученном интервале, увеличиваясь к 2005–2007 гг. до 41,3% и 42,3% и снижаясь к 2008 г. Нетрудоспособные экономически активные (работающие пенсионеры) были самой малочисленной группой, их доля ≤1%, составляя 0,28-0,84%.

Охват граждан медицинским страхованием оценивался по наличию полиса обязательного и добровольного медицинского страхования. В результате анализа случаев госпитализации пациентов с термическими травмами было выявлено, что застрахованных из числа госпитализированных было более 70%: 72,6% – в 2004 г., 75,3% – в 2005 г., 74,9% – в 2006 г., 79% – в 2007 г., 77,7% – в 2008 г. Доля незастрахованных составляла 27,4% – в 2004 г., 24,7% – в 2005 г., 25,1% – в 2006 г., 21% – в 2007 г. и 22,3% – в 2008 г.

Из числа застрахованных договоры добровольного медицинского страхования имели 6,1% пациентов в 2004 г., 4,5% – в 2005 г., 5,5% – в 2006 г., 5,0% – в 2007 г. и лишь 2,2% пациентов в 2008 г. Полисы ОМС имели 65,1% пациентов в 2004 г., 69,7% – в 2005 г., 69,4% – в 2006 г., 74% – в 2007 г., 75,2% – в 2008 г. Деление всех случаев обращения по характеру травмы «производственная» и «бытовая» показало, что производственная травма встречалась в 4,4% случаев в 2004 г., 4,2% в 2005 г., 7,6% в 2006 г., 7,5% в 2007 г., 2,2% в 2008 г., остальные 95,6%, 95,8%, 92,4%, 92,5% и 97,8% в 2004-2008 г. составляла «бытовая травма». Причем «производственная травма» была представлена только ожогами в 2004, 2005, 2007 и 2008 гг. и ожогами (16,5%), электротравмами (1,2%) и отморожениями (0,2%) в 2006 г. Отморожения, переохлаждения, электротравмы, встречавшиеся у пациентов в 2004, 2005, 2007 и 2008 г. не были связаны со случаями на производстве и были отнесены к бытовым травмам.

Наибольшую долю в структуре обращений занимала бытовая травма, которая составляла 84,7% в 2004 г., 87,3% – в 2005 г., 87,2% – в 2006 г., 87,6% – в 2007 г., 87,5% – в 2008 г.

Особенностью термических травм, полученных пациентами, поступившими в отделение, был их сочетанный характер: они были получены в результате пожара, суицида и травмы на производстве. Только пожар встречался чаще всего в течение каждого года изученного периода: 15,3% – в 2004 г., 12,7% – в 2005 г., 12,8% – в 2006 г., 12,4% – в 2007 г., 12,5% – в 2008 г. Только производственная травма встречалась в 3,7% – в 2004 г., 3,9% – в 2005 г., 5,9% – в 2006 и 2007 гг., и 5,5% – в 2008 г. Пожар и производственная травма в сочетании встречались чрезвычайно редко: в 1,2% – в 2004 г., в 0,98% – в 2005 г., 1,8% – в 2006 г., 2,2% – в 2007 г. и 1,9% – в 2008 г. Ожоги в результате суицида были получены в 2,1% случаев в 2004 г., 0,65% – в 2005 г., 2,2% – в 2006 г., 0,37% – в 2007 г., 0,5% – в 2008 г.

Выписанные пациенты ожогового отделения были разделены на 3 группы: «выписанные с работы», «на амбулаторное лечение, не требующее длительной реабилитации» и «амбулаторное лечение, требующее длительной реабилитации». В структуре выписавшихся доля выписанных с работы была наименьшей и уменьшалась от 3,4% до 1,1% в 2004 – 2008 гг. Доля выписанных на амбулаторное лечение, не требующее длительной реабилитации, оказалась наибольшей: 88,6% – в 2004г., 87% – в 2005 г., 92,3% – в 2006 г., 95,1% – в 2007 г., 96,7% – в 2008 г. Причем эта доля достоверно увеличивалась. Доля исхода «амбулаторное лечение, требующее длительной реабилитации» (инвалидизированных) увеличивалась к 2005 г. от 8% до 11,5% и уменьшалась до 2,2% в 2008 г. Пациент с термической травмой, обратившийся в ожоговое отделение, – это преимущественно неработающий мужчина, городской житель, обратившийся в зимнее время года с бытовой травмой, застрахованный в системе обязательного медицинского страхования. Данная социальная характеристика имеет прогностическое значение для планирования затрат на лечение.

УДК 614.812

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВОЕННОСЛУЖАЩИМ В СТАЦИОНАРАХ ГОСПИТАЛЕЙ ВОЗДУШНО-ДЕСАНТНЫХ ВОЙСК

Ю.И. ЦКИПУРИ, И.А. КУЗЬМИН *

Ключевые слова: военно-лечебные учреждения

Лечебно-диагностическая работа госпитального звена военных лечебных учреждений (ВЛУ) воздушно-десантных войск (ВДВ) организована и осуществляется на базе ФГУ «1029 Центральный военный госпиталь» ВДВ (далее – 1029 ЦВГ ВДВ) и пяти Военных госпиталей (аэромобильных) – ВГ(а), в которых в

* г. Тула, Горбольница №1, Центральный военный госпиталь

2008 г. было развернуто 507 коек. Наибольшее число коек развернуто в 1029 ЦВГ ВДВ (г. Тула) – 175 (34,5% от всей коечной мощности ВЛУ ВДВ). Проведенный анализ основных показателей работы стационаров ВЛУ (табл. 1 и 2) позволил выявить, что в 2008 г. использование мощности коечного фонда в госпиталях ВДВ по штатным и развернутым койкам составило соответственно 61,33 и 75,79%, что было на 9,17 и 21,08% больше, чем в 2007 г. При этом установлено, что среднее число дней занятости койки (270,6) и оборот койки (18,3) значительных отличий от соответствующих показателей по госпиталям Вооруженных Сил (ВС) в целом не имеют.

Таблица 1

Основные показатели использования коечного фонда в военных госпиталях ВДВ в целом за 2007-2008 гг.

Показатели	2008 г.	2007 г.
Среднее число развернутых коек:	507	679
Показатель развертывания коек (в %):	84,5	84,8
Среднее число занятых коек:	377	365
Среднее число дней занятости койки:	270,6	196,5
Использование мощности развернутых коек (в %):	75,79	54,71
Оборот койки	18,3	12,0
Показатель длительности пребывания больного на койке (в днях):		
- военнослужащие по призыву	15,35	16,43
- военнослужащие по контракту	14,14	16,34

Таблица 2

Сравнительные показатели эффективности работы коек в госпиталях ВДВ (2007-2008 гг.)

Показатели	1029 ЦВГ г. Тула	ВГ(а) г. Иваново	ВГ(а) г. Анапа	ВГ(а) г. Псков	ВГ(а) г. Тула	193 ВГ г. Омск
	2008	2007	2008	2007	2008	2007
Использование коечной мощности, в %	84,16	79,27	35,17	32,29	26,97	74,0
Среднее число дней занятости койки	301,9	285,6	124,9	115,1	23,2	14,0
Оборот койки	19,3	16,4	8,3	7,6	5,6	3,8

Средняя длительность пребывания больных на койке составила среди военнослужащих по призыву и по контракту соответственно 15,35 и 14,14 дней. В 2008 г. по сравнению с 2007 г. произошло сокращение сроков пребывания военнослужащих на койке: по призыву на 1,08 дня (на 6,6%), по контракту – на 2,2 дня (на 13,5%). Давая сравнительную оценку деятельности госпиталей ВДВ, необходимо указать на более эффективную деятельность 1029 ЦВГ ВДВ, дислоцированного в г. Туле. Среди ВЛУ ВДВ довольно высокие показатели зарегистрированы в 1029 ЦВГ ВДВ и ВГ(а) (г. Тула) соответственно: по развернутым койкам – 84,16 и 83,1%, при этом оборот койки составил 19,3 и 19,1 дня, среднее число занятых коек – 145 и 65, среднее число дней занятости койки – 301,9 и 294,4 дня. В то же время довольно низкие показатели отмечены по ВГ(а), расположенных в городах Иваново и Анапа. Так, их мощность по развернутым койкам составляет соответственно 35,17 и 26,97%, а оборот койки – 8,3 и 5,6 дня.

Таблица 3

Структура поступивших больных по отделениям за 2007-2008 гг. (%)

Отделения	Число больных, в %	
	2008 г.	2007 г.
терапевтического профиля	32,5	49,6
хирургического профиля	31,4	39,3
остальные	36,1	11,1

Рассматривая структуру госпитализированных больных по отделениям, следует отметить практически равномерное их распределение. Больные терапевтического профиля составили 32,5%, хирургического – 31,4%, остальные – 36,1%. При этом структура госпитализированных больных по контингентам была следующей: военнослужащие ВС РФ составили 81,5%, офицеры МО РФ (запаса, в отставке) – 7,7%, остальной контингент – 10,8% (табл. 3, 4). Как видно из данных об исходах лечения больных из числа прикрепленного контингента в госпиталях ВДВ, представленных в табл. 5, в 2008 г. наблюдалась тенденция к увеличению

возвращения военнослужащих по призыву в часть до 98,52%, что было больше на 0,89% по сравнению с 2007 г.; по контракту – возвращено в часть 96,78%, что меньше на 0,13% по сравнению с 2007 г. В 2008 г. летальных исходов в госпиталях ВДВ среди военнослужащих по призыву и контракту не наблюдалось.

Таблица 4

Структура поступивших в стационары ВЛУ больных по контингентам (%)

Контингент больных	2008 г.	2007 г.
Военнослужащие ВС РФ	81,5	81,34
Офицеры и прапорщики запаса (в отставке) МО	7,7	9,0
Члены семей военнослужащих МО РФ	1,1	0,79
Военнослужащие федеральных органов исполнительной власти, в которых законом предусмотрена военная служба	9,45	8,59
Прочие	0,25	0,27

Таблица 5

Исходы лечения военнослужащих в стационарах ВЛУ ВДВ за 2007-2008 гг. (%)

Показатель	В/служащие по призыву		В/служащие по контракту	
	2008 г.	2007 г.	2008 г.	2007 г.
возвращение в часть	98,52	97,63	96,78	96,91
увольнение в отпуск	0,73	0,57	0,46	1,23
увольнение из ВС	0,75	1,8	2,76	1,83
летальность	0,0	0,0	0,0	0,03

Изучение структуры поступивших военнослужащих по классам болезней позволило выявить следующее. По госпитализации среди военнослужащих по призыву на первом месте находятся болезни органов дыхания – 25,46% (2007 г. – 45,29%), на втором болезни кожи и подкожной клетчатки – 17,03% (2007 г. – 19,23%), на третьем инфекционные болезни – 5,46% (2007 г. – 5,41%), на четвертом болезни органов пищеварения – 4,62% (2007 г. – 6,07%), на пятом травмы – 3,26% (2007 г. – 4,31%).

У военнослужащих по контракту на первом месте оказались болезни органов пищеварения – 16,98%, на втором травмы – 12,58%, на третьем болезни органов дыхания – 12,21%, на четвертом болезни костно-мышечной системы – 8,24%, на пятом болезни органов кровообращения – 7,45%. В 2008 г. эти показатели по сравнению с 2007 г. оставались в том же порядке и каких-либо значимых отличий не имели.

Таким образом, показатели деятельности госпитального звена ВЛУ ВДВ в основном соответствуют среднестатистическим показателям по ЦВГ видов и родов войск и в целом по ВС РФ, а более низкие показатели в ВГ(а) (г. Анапа) связаны с организационными проблемами при его передислокации в 2008 г. из Новороссийска в Анапу.

УДК 614.2

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ФРУСТРИРОВАННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

А.Р. КВАСОВ, О.Л. МАКСИМОВ, Н.Н. ПРОНИНА*

Исследуется взаимосвязь психического и соматического аспектов состояния здоровья различных групп населения с показателями их социальной фрустрированности. Особое значение приобретает изучение и оценка степени неудовлетворенности врачей различными аспектами своей профессиональной деятельности, основным объектом которой является пациент.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание, корреляция

Важнейшим неблагоприятным фактором труда медицинских работников является высокая нервно-эмоциональная нагрузка [3,4], которую трудно учесть традиционными методами исследования и которая одновременно является ведущей причиной формирования у медицинского работника психологической дизадаптации как первой стадии производственного стресса. Проявлениями этой дизадаптации могут быть нарастающие симптомы эмоционального (профессионального) выгорания [5],

* Кафедра гигиены Ростовского ГМУ, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

акцентуации психологических свойств личности и развитие психосоматических заболеваний [6].

Цель исследования – анализ взаимосвязей между показателями неудовлетворенности врачей аспектами своей социальной деятельности и показателями их здоровья, направленный на выявление тех аспектов профессиональной деятельности современного медицинского работника, которые бы имели гигиеническое значение для его психического и соматического здоровья.

Методики исследования. Объектом исследования были 196 женщин-врачей терапевтических специальностей из 8 лечебно-профилактических учреждений г. Ростова-на-Дону, которые приняли добровольное участие в анонимном анкетном интервьюировании с использованием комплекта стандартных опросников медико-психологического характера [8].

Социальная фрустрированность медицинских работников определялась в условных баллах (от 0 до 4 баллов) по уровню их неудовлетворенности социальными достижениями в основных аспектах жизнедеятельности с помощью опросника Л.И. Вассермана в модификации В.В. Бойко [8]. В анализе этих данных учитывалось место работы врачей-терапевтов – поликлиника (Тер-П) или стационар (Тер-С); при этом сравнивались преимущественно данные врачей-сверстников в возрасте до 50 лет.

У этих же лиц изучалась выраженность (также в баллах) симптомов психического и соматического нездоровья по результатам специально модифицированного для взрослых анкетного теста количественной оценки здоровья [2], в который также были включены вопросы о частоте заболеваний за год и патологической пораженности у обследуемых.

Более подробно изучалось психоземotionalное состояние медработников. По методу В.В. Бойко [8] у них диагностировался уровень эмоционального выгорания: методика позволяет количественно оценить ведущие и доминирующие этапы формирования (напряжение, резистенцию и истощение) хронического стресса у обследуемых. С помощью сокращенного многофакторного опросника личности (СМОЛ – адаптированного аналога теста Мини-Мульт) изучалась выраженность (в Т-баллах) и акцентуация свойств личности (ипохондризм, истерия, депрессия, аутизм и пр.) [8]. Обработка данных с элементами корреляционного анализа по методу Пирсона велась по программе Statistica 6.0 (приводятся коэффициенты корреляции при $p < 0,05$) [1].

Результаты. Степень профессиональной адаптации врачей-терапевтов косвенно изучалась по показателям их фрустрации основными аспектами своей профессиональной деятельности с помощью теста Л.И. Вассермана в модификации В.В. Бойко (табл.). Кроме того, эта методика позволила оценить фрустрированность женщин-терапевтов другими аспектами их социальной жизнедеятельности: характером общения с близкими, своим социальным положением, уровнем быта и коммунального обслуживания, образом жизни в целом. Анализ данных табл. показывает, что средний индекс общей фрустрированности женщин-терапевтов составляет $1,49 \pm 0,06$ баллов, что свидетельствует о низкой степени фрустрированности этих врачей.

Таблица

Средняя выраженность факторов социальной фрустрированности врачей-терапевтов

Средний индекс фрустрации:	Все врачи	в том числе	
	М ± m	Тер-П	Тер-С
Проф. деятельностью	$1,22 \pm 0,05$	$1,35 \pm 0,08$	$1,29 \pm 0,09$
Соц. положением	$2,03 \pm 0,06$	$2,15 \pm 0,08$	$2,07 \pm 0,11$
Образом жизни	$1,70 \pm 0,07$	$1,66 \pm 0,10$	$1,84 \pm 0,13$
Общением с близкими	$0,83 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,08$	$1,03 \pm 0,14$
Общей фрустрации	$1,49 \pm 0,06$	$1,62 \pm 0,07$	$1,45 \pm 0,13$

Из четырех групп факторов социальной жизнедеятельности наибольшую неудовлетворенность женщины-врачи выражают в отношении своего социального положения ($2,03 \pm 0,06$ баллов). Далее следуют показатели фрустрированности своим образом жизни ($1,70 \pm 0,07$), фрустрированность аспектами профессиональной деятельности ($1,22 \pm 0,06$) и меньше всего не удовлетворены врачи своими отношениями с ближайшим окружением – с мужьями, детьми, родителями и друзьями ($0,83 \pm 0,07$ баллов).

На первом месте среди причин фрустрации у большинства врачей-терапевтов стоит неудовлетворенность материальным положением; у врачей старше 50 лет 1-е место занимает неудовлетворенность сферой услуг и бытового обслуживания, а недовольство материальным положением как причина фрустрации

стоит лишь на 2-м месте. На втором месте у врачей (прежде всего – у поликлинических терапевтов, составляющих большинство опрошенных) среди причин фрустрации – обстановка в обществе и государстве. Это понятно, поскольку «обстановка в обществе и государстве» ежедневно проявляется в возможностях рядового пациента поликлиники получить полноценное медицинское обслуживание – диагностику, лечение и уход. Врачей стационаров, относительно «закрытых» от массового потока пациентов, этот аспект волнует меньше, занимая лишь 6-7-е место.

Третье место по уровню выраженности фрустрации у врачей-терапевтов занимает неудовлетворенность сферой услуг и бытового обслуживания. Однако для врачей стационаров в возрасте до 50 лет этот аспект как причина фрустрированности занимает лишь 5-е место, у их поликлинических коллег-сверстниц – лишь 8-е место, а вот у врачей старше 50 лет он стоит на 1-м месте. На 3-м месте у поликлинических терапевтов среди причин фрустрированности стоит неудовлетворенность уровнем и качеством медобслуживания (причем опрос проводился «на волне» диспансеризации медицинских работников).

На 4-м месте у врачей-терапевтов – неудовлетворенность возможностью проведения отпуска, 5-6-е места делают индексы фрустрированности врачей-терапевтов сферой медобслуживания и жилищно-бытовыми условиями, а 7-е место занимает неудовлетворенность условиями выполнения своей профессиональной деятельности (этот фактор у врачей поликлиник делит 4-5-е место с фактором неблагоприятных жилищно-бытовых условий).

Заметной особенностью у врачей стационаров является то, что 2-е место по уровню выраженности фрустрации занимает неудовлетворенность возможностью проведения отпуска; на 3-м месте – их неудовлетворенность своими жилищно-бытовыми условиями (хотя их жилищные условия явно лучше, чем у коллег из поликлиник). На 4-м месте стоит неудовлетворенность возможностью выбора места работы, на 5-м – фрустрация сферой услуг и бытового обслуживания, 6-7-е места вместе с неудовольствием обстановкой в обществе разделяет неудовлетворенность условиями профессиональной деятельности.

Анализ показателей, характеризующих отношение женщин-врачей к различным аспектам своей профессиональной деятельности, свидетельствует о низких уровнях фрустрированности опрошенных этими факторами своей социальной жизни: средние оценки неудовлетворенности такими аспектами как образование, взаимоотношения с коллегами по работе, взаимоотношения с администрацией на работе и взаимоотношения с пациентами находятся в пределах от $0,64 \pm 0,09$ до $1,13 \pm 0,11$ баллов. Наибольшую степень фрустрации вызывают у женщин-терапевтов условия профессиональной деятельности – в среднем $1,92 \pm 0,09$ баллов ($2,17 \pm 0,13$ баллов у Тер-П и $1,88 \pm 0,16$ баллов у Тер-С; $p > 0,05$). Далее по степени выраженности следует неудовлетворенность содержанием своей работы в целом ($1,30 \pm 0,07$ баллов), где также несколько выше ($p > 0,05$) степень неудовлетворенности поликлинических терапевтов ($1,51 \pm 0,11$ баллов против $1,22 \pm 0,10$ баллов у Тер-С). На третьем месте здесь идут взаимоотношения с пациентами ($0,92 \pm 0,06$ баллов), причем по этому аспекту профессиональной деятельности сильнее фрустрация выражена у врачей из стационаров ($1,13 \pm 0,11$ баллов против $1,02 \pm 0,10$ баллов у их коллег-сверстниц из поликлиник); меньше была выражена фрустрация взаимоотношениями с больными у поликлинических врачей старше 50 лет – менее 0,90 баллов ($p < 0,05$). В показателях фрустрированности терапевтов поликлиник и стационаров взаимоотношениями с коллегами и с администрацией достоверных различий не было. Однако врачи стационаров в большей степени недовольны своим образованием, чем их поликлинические коллеги (что также отражает и общее недовольство их выбором профессии) – $1,00 \pm 0,14$ против $0,64 \pm 0,09$ баллов ($p < 0,05$).

Выделение врачей с повышенной степенью фрустрированности подтверждает эти данные (рисунок 2): так, повышенная фрустрированность была отмечена по этому аспекту у 11,5% врачей стационаров против 2,2% среди поликлинических терапевтов. Вместе с тем последние чаще выражали повышенную фрустрированность своими взаимоотношениями с администрацией на работе (10,9%, тогда как среди врачей стационаров таких не было вообще), а также повышенную фрустрированность содержанием работы (22,2% против 4,2%; все $p < 0,05$). Кроме того, среди поликлинических врачей вдвое чаще выявляются лица с повышенной фрустрированностью взаимоотношениями с пациентами (9,1% против 4,2%) и несколько чаще – с повышенной

фрустрацией условиями профессиональной деятельности.

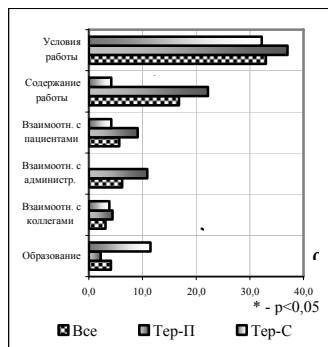


Рис. Частота повышенной фрустрированности врачей основными аспектами своей профессиональной деятельности

Таким образом, результаты исследования социальной фрустрированности медработников представляют интерес и с точки зрения медицины труда, поскольку субъективная оценка медработниками профессиональных аспектов их жизнедеятельности указывает на наиболее проблемные стороны их профадаптации, позволяет количественно оценить значение этих аспектов в социальной жизни врача и установить их взаимосвязь с показателями психического и соматического здоровья медработников.

Анализ значимых корреляционных взаимосвязей показателей социальной фрустрированности с показателями психического и соматического здоровья, с уровнем эмоционального выгорания и выраженностью свойств личности выявил в подавляющем числе случаев (более 90%) коэффициенты прямой связи слабой и средней силы. Это значит, что усиление неудовлетворенности каким-либо аспектом социальной деятельности сопровождается ухудшением показателей здоровья, усилением симптомов эмоционального выгорания и повышением акцентуации свойств личности у обследованных врачей.

Установлена достоверная прямая корреляционная связь слабой и средней силы между показателями общего уровня социальной фрустрированности медицинского работника и выраженностью у него симптомов «эмоционального выгорания» (от $r=0,24$ до $r=0,59$), особенно в фазе напряжения – первой фазе психоэмоционального стресса ($r=0,48$). Общий уровень социальной фрустрированности врача также прямо коррелировал с общим уровнем психического нездоровья, определявшимся по опроснику Г.А. Гончаровой с соавт. (1997) по 6 синдромам: в том числе – с проявлениями астенического синдрома ($r=0,31$), невротического ($r=0,29$), истероподобного ($r=0,36$), психастенического ($r=0,25$), патохарактерологического ($r=0,43$) и церебрастенического ($r=0,42$) синдрома. Связь показателей психического самочувствия врача с уровнем его общей социальной фрустрированности подтверждается также корреляцией последнего с выраженностью депрессии ($r=0,42$) и истерии ($r=0,28$), выявленных по тесту СМОЛ. Наконец, общий уровень социальной фрустрированности медицинского работника прямо коррелирует с выраженностью у него симптомов дисфункции соматического нездоровья ($r=0,40$), особенно с жалобами на дисфункцию ЛОР-органов ($r=0,29$), органов пищеварения ($r=0,51$), мочеполовой системы ($r=0,37$), а также с частотой заболеваний в году ($r=0,33$).

С позиций гигиены труда медработников, наибольший интерес представляли корреляционные взаимосвязи показателей здоровья врачей с индексами их неудовлетворенности аспектами своей профессиональной деятельности. Заметим, что, несмотря на низкий в целом уровень неудовлетворенности профессиональными аспектами своей жизнедеятельности, они чаще всего достоверно коррелировали с показателями соматического нездоровья и психического самочувствия медицинских работников.

Показатель неудовлетворенности врачей своими отношениями с пациентами достоверно коррелировал с большинством (14 из 16) показателей эмоционального выгорания во всех 3-х фазах его формирования – напряжения, резистенции и истощения (от $r=0,23$ до $r=0,42$). Это подтверждает специфичность теста эмоционального выгорания для диагностики и оценки профессиональной дезадаптации у лиц, работающих в обслуживающей сфере, где основным объектом труда является человек [7].

Кроме этого с выраженностью симптомов эмоционального выгорания (особенно в его конечной фазе – в фазе истощения) прямо коррелировали показатели неудовлетворенности врачей взаимоотношениями с администрацией на работе (от $r=0,23$ – $0,34$) и неудовлетворенности содержанием своей работы в целом (от $r=0,28$ до $r=0,46$). Чаще всего с показателями фрустрированности аспектами своей профессиональной деятельности значимо коррелировали такие симптомы эмоционального выгорания, как неудовлетворенность собой и ощущение «загнанности в клетку».

Показатель неудовлетворенности врачей своими отношениями с пациентами также достоверно коррелировал с выраженностью у врача астенического и церебрастенического синдромов ($r=0,29$ и $r=0,38$ соответственно), а также с наличием у него хронических заболеваний и функциональных отклонений ($r=0,28$). С позиций гигиены труда важно отметить, что неудовлетворенность врача условиями профессиональной деятельности также коррелирует с такими показателями нездоровья как выраженность астенического ($r=0,28$) и истероподобного ($r=0,24$) синдрома, а также с выраженностью симптомов дисфункции ЛОР-органов ($r=0,29$), пищеварительной ($r=0,48$) и мочеполовой ($r=0,40$) системы, с интегральным коэффициентом общего уровня соматического нездоровья ($r=0,36$). Вообще показатели психического и соматического нездоровья, выявленные у врачей, коррелируют с большинством индексов, характеризующих неудовлетворенность медицинских работников профессиональными аспектами своей жизнедеятельности. Кроме упомянутых выше, чаще других достоверно коррелируют с показателями нездоровья индексы неудовлетворенности взаимоотношениями с администрацией на работе (от $r=0,25$ до $r=0,42$) и неудовлетворенности возможностями выбора места работы (от $r=0,27$ до $r=0,31$). За ними – по числу значимых связей с показателями психического и соматического нездоровья – следуют индексы неудовлетворенности врачей своими взаимоотношениями с коллегами по работе (от $r=0,23$ до $r=0,38$), содержанием своей работы в целом (от $r=0,24$ до $r=0,32$) и своим образованием (от $r=0,24$ до $r=0,42$).

Из синдромов психического нездоровья чаще других с показателями фрустрированности врача аспектами его профессиональной деятельности значимо коррелировали показатели выраженности астенической (от $r=0,23$ до $r=0,30$), патохарактерологической (от $r=0,25$ до $r=0,31$) и церебрастенической (от $r=0,26$ до $r=0,42$) симптоматики, несколько реже коррелировали проявления невротического (от $r=0,25$ до $r=0,35$) и истероподобного (от $r=0,24$ до $r=0,26$) синдромов. Среди симптомов нарушений соматического здоровья с показателями неудовлетворенности врачей профессиональными аспектами своей жизнедеятельности чаще всего значимо коррелировали коэффициенты выраженности дисфункции пищеварительной системы (от $r=0,26$ до $r=0,48$), далее – по частоте достоверных взаимосвязей – выраженность дисфункции мочеполовой системы (от $r=0,23$ до $r=0,42$) и ЛОР-органов (от $r=0,23$ до $r=0,42$). Это подтверждает на донологическом уровне взаимосвязь нарушений в состоянии здоровья врачей с содержанием, объектом и условиями их труда, т.е. с профессиональными аспектами их жизнедеятельности.

С показателями выраженности основных свойств личности (выявлявшихся по тесту СМОЛ) у врачей достоверно коррелировали только два индекса социальной фрустрированности. Первым был показатель неудовлетворенности медработников возможностями выбора места работы (индекс из группы «профессиональных» аспектов жизнедеятельности). Уровень неудовлетворенности врачей этим аспектом профессиональной деятельности прямо коррелировал с выраженностью у них депрессии ($r=0,31$), истерии ($r=0,23$), психопатии ($r=0,23$) и гипомании ($r=0,29$). Вторым был показатель неудовлетворенности врачей сферой их медобслуживания: он коррелировал с выраженностью у медработника таких черт личности, как депрессия ($r=0,40$), истерия ($r=0,47$), психастения ($r=0,27$) и паранойальность ($r=0,24$), а также с наличием акцентуированных свойств личности ($r=0,24$).

Данный аспект социальной фрустрированности врача также коррелировал с выраженностью у него истероподобного и патохарактерологического синдромов ($r=0,24$ и $r=0,23$ соответственно) и соматических признаков нездоровья (чаще со стороны пищеварительной и мочеполовой системы; $r=0,42$ до $r=0,29$). Взаимосвязь этого фактора социальной фрустрированности врача с показателями его здоровья и психического самочувствия подтверждает обоснованность проведения качественной и всеобщей диспансеризации медработников.

В целом все вышеизложенное указывает на существенную роль психологических факторов профессиональной врачебной деятельности в формировании нарушений здоровья медицинских работников. Это обосновывают взаимосвязи показателей психического и соматического нездоровья врача с индексами неудовлетворенности условиями выполнения трудовой деятельности, взаимоотношениями с коллегами и администрацией на работе, трудностями с выбором места работы. Подтверждают ведущую роль и гигиеническое значение психологических факторов риска в деятельности медицинских работников и установленные достоверные корреляционные связи показателей эмоционального выгорания с уровнем неудовлетворенности врача своими взаимоотношениями с пациентами – основными объектами их труда.

Заключение. Степень неудовлетворенности женщин-врачей основными аспектами своей профессиональной деятельности соответствует низким уровням фрустрированности; однако именно эти факторы социальной жизнедеятельности врачей чаще коррелируют с показателями психического и соматического нездоровья обследованных. Среди аспектов профессиональной деятельности наибольшую фрустрированность врачей вызывала их неудовлетворенность условиями труда и содержанием работы. Индекс неудовлетворенности врачей своими взаимоотношениями с пациентами выявил наиболее тесную корреляцию с выраженностью симптомов эмоционального выгорания у медработников.

Литература

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М., 1997. 608 с.
2. Гончарова Г.А. и др. Метод. рекомендации по количественной оценке уровня здоровья школьников (экспресс-диагностика). М., 1997. 22 с.
3. Горблянский Ю.Ю. // Мед. труда и пром. экология. 2003. № 1. С. 1–12.
4. Ильченко Ю.Г. и др. // Известия высших учебных заведений, Северо-Кавказский регион, Естественные науки, Приложение. 2006. № 3. С. 68–71.
5. Кравченко О. К. // Мед. труда и пром. экология. 2007. № 4. С. 5–11.
6. Сидоров П.И. // Мед. труда и пром. экология. 2007. № 2. С. 1–10.
7. Сидоров П.И. и др. // Гигиена и санитария. 2008. № 3. С. 29–33.
8. Столяренко Л.Д. Основы психологии. Практикум. Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. 563 с.

INTERRELATION OF PARAMETERS OF HEALTH AND SOCIAL FRUSTRATION OF MEDICAL WORKERS

A.R. KVASOV, O.L. MAXIMOV, N.N. PRONINA

Summary

For evaluation of the hygienic importance of professional risk factors in 190 medical workers the interrelations of health parameters and parameters of their social frustration were studied by the method of the correlation analysis. It is established, that the dissatisfaction of doctors with aspects of professional work corresponds to a low level of frustration, however these parameters authentically correlated by direct relation with parameters of a mental and somatic illness.

Key words: frustration (dissatisfaction), somatic illness

УДК 616.33-089

СПОСОБ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

С.В. ТАРАСЕНКО, О.В. ЗАЙЦЕВ, А.А. КОПЕЙКИН, И.В. КАРЮХИН*

Ключевые слова: желудок, двенадцатиперстная кишка

Тщательная оценка частоты и выраженности болезни оперированного желудка, а также ее динамики на фоне проводимого лечения позволяет точнее оценить отдаленные результаты хирургического лечения, и, следовательно, определить показания к выполнению того или иного варианта оперативного вмешательства по поводу язвенной болезни [2, 15]. Информация, историче-

ски квалифицируемая как объективная (а это статистические биомедицинские показатели, данные, полученные при инструментальных и лабораторных исследованиях), в полной мере не отвечает этим требованиям [13]. Объективные биомедицинские показатели, регистрируемые инструментальными методами, оказались более вариабельными, чем субъективные [12]. Исследовательская группа ВОЗ предложила рассматривать вопросы эффективности и качества медпомощи с учетом трех основных критериев: адекватности, экономичности, научно-технического уровня. При этом под адекватностью понимают необходимость достижения приемлемого для больного «качества жизни».

Общепринятым является изучение уровня качества жизни при помощи анкет (опросников). Существуют общие опросники, которые могут применяться для изучения качества жизни пациентов с различными заболеваниями, и специальные – для определенного заболевания. Среди общих опросников наиболее распространены MOS SF-36, прошедший адаптацию и валидизацию в России [4, 6]. Целесообразность применения общих опросников для изучения качества жизни пациента с разными клиническими формами одного и того же заболевания признается не всеми авторами. Это объясняется низкой чувствительностью общих опросников при разграничении различных степеней тяжести заболевания, особенно при легком и среднетяжелом течении заболевания, а также их большей чувствительностью к ухудшению, чем к улучшению состояния больного [7–10]. Эти причины побуждают к созданию специализированных шкал для оценки качества жизни при различных нозологиях [1, 3, 5, 9].

В доступной литературе не удалось найти ни одного опросника, разработанного специально для оценки качества жизни пациента после операций на желудке и двенадцатиперстной кишке. Получившая определенное распространение шкала оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [12], на наш взгляд, не может в полной мере использоваться для оценки результатов хирургического лечения язвенной болезни. Шкала не является специфичной – первоначально была предложена для оценки тяжести клинических проявлений не только пептической язвы, но и синдрома раздраженной кишки. Анкета GSRS не содержит составляющей, позволяющей с высокой чувствительностью выявлять выраженность пострезекционных и постваготомических расстройств, имеющих в своей патогенетической основе нейровегетативную компоненту. К этим расстройствам, прежде всего, следует отнести одну из частых форм болезни оперированного желудка – демпинг-синдром.

Цель исследования – разработка оригинальной шкалы (анкеты) для оценки отдаленных результатов хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, обоснование ее валидности и надежности.

Материал и методы. Предлагаемая шкала апробирована на пациентах, имевших в анамнезе радикальную операцию по поводу язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Критериями исключения были психические расстройства и сопутствующие онкозаболевания. Из исследования исключались анкеты, где был пропущен ответ хотя бы на один вопрос. Для статистического анализа путем случайной выборки отобраны анкеты, заполненные 52 лицами, 47 из них перенесли резекцию желудка в разных модификациях, 4 – различные варианты ваготомии. Срок с момента операции от 11 месяцев до 9 лет (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Число пациентов	%
Женщины	5	9,6
Мужчины	47	90,4
Возраст (М±σ), годы	41,25±13,37	
Время с момента операции (М±σ), лет	3,14±2,33	
Перенесенные операции		
Резекция желудка по Бильрот-I	21	40,4
Резекция желудка по Гофмейстеру – Финстереру	11	21,2
Резекция желудка с поперечным гастроэнтероанастомозом на короткой петле	12	23,1
Резекция желудка по Ру-Ридигеру	4	7,7
Стволовая ваготомия с пилоропластикой	3	5,8
Селективная проксимальная ваготомия	1	1,9

Результаты. Предлагаемая анкета включает в себя 6 разделов. 5 разделов характеризуют развитие основных диспептических и вегетативных синдромов, которые могут развиваться после операций на желудке и 12-перстной кишке. 6-й раздел

* Рязанский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

опросника отражает общее ощущение состояния собственного здоровья пациентом. Для удобства введено акронимическое название шкалы – шкала Качества Оперативного Лечения заболеваний Двенадцатиперстной кишки и Желудка – КОЛЕДЖ. Опросник может применяться для диагностики и для индивидуальной оценки клинических симптомов и предполагает самостоятельное заполнение анкеты. В анкете пациенту надо ответить на 30 вопросов, характеризующих изменение его самочувствия за последние 4 недели. На каждый вопрос предлагается пять возможных вариантов ответа, характеризующих степень выраженности расстройства. Пациенту необходимо пометить только один ответ, наиболее полно соответствующий его ощущениям.

Все вопросы разделены на 6 разделов, по 5 вопросов в каждом. Каждый раздел позволяет оценить выраженность определенных синдромов, связанных с неудовлетворительными результатами хирургического лечения язвенной болезни:

AP (acid pain) – раздел содержит вопросы, характеризующие симптомокомплекс, связанный с гиперацидным состоянием. Эти симптомы могут быть следствием недостаточной по объему резекции желудка или неполной ваготомии. Могут являться клиническим проявлением пептической язвы анастомоза, гастрита культи желудка, рецидива язвы после ваготомии.

DD (dyspeptic disturbance) – раздел, характеризующий выраженность диспептических расстройств. Может характеризовать развивающийся синдром мальдигестии, явления хронического панкреатита после резекции желудка, синдром «малого желудка».

RF (reflux) – раздел, характеризующий выраженность желудочно-пищеводного рефлюкса и функцию кардиального сфинктера. К этим симптомам могут вести некорригированная скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, синдром «малого желудка», неадекватная фундопликация после селективной проксимальной ваготомии, хронический анастомозит.

VD (vegetative disturbance) – позволяет оценить степень выраженности патологического расстройства, патогенетически связанного с вегетативными нарушениями. Этот раздел чувствителен прежде всего к такому синдрому, как демпинг.

SD (stool disturbance) – раздел, характеризующий расстройство стула. Диарея часто является следствием ствовой ваготомии, мальдигестии, демпинг-синдрома. Запоры могут сопровождать гиперацидные состояния.

QL (quality of life) – раздел, позволяющий пациенту оценить собственное состояние своего здоровья, жизненный тонус и степень влияния своего психического и эмоционального состояния на повседневную деятельность.

Используя 5-балльную шкалу Lickert, ответу на каждый вопрос присваивается балл от 0 (отсутствие или минимальное проявление симптома) до 4 (максимальное проявление симптома или расстройства). Баллы по каждой шкале суммируются. Значения пропущенных вопросов можно заменять средними значениями по шкале, при условии, что даны ответы на $\geq 1/2$ вопросов данной шкалы. Результаты анкетирования, в зависимости от цели, могут быть представлены в общем (сумма баллов по всем шкалам) или развернутом виде. В общем виде сумма баллов может варьировать от 0 (полное отсутствие каких-либо патологических расстройств в отдаленном периоде после операции) до 120 баллов (худшие результаты по всем разделам, патологические синдромы представлены максимально). В развернутом виде результаты анкетирования должны выглядеть следующим образом: $APx/DDx/RFx/VDx/SDx/QLx$, где x – сумма баллов в соответствующем разделе. Представление результатов в развернутом виде интересно для специальных диагностических исследований с целью выявления ведущего патологического синдрома.

Для получения достоверных результатов анкета, которая в данном случае выступает как измерительный инструмент, должна быть обоснована с точки зрения ее качества. Основными параметрами качества измерительных инструментов являются обоснованность и надежность [4, 11]. Обоснованность (валидность) – эквивалентность измерений характеристикам измеряемого объекта. Это мера соответствия оценок, получаемых в процессе измерения, представлениям о сущности свойств исследуемых объектов и их роли в исследуемых процессах. Эмпирическая валидность рассматривает качество измерительного инструмента с позиций возможности предсказывать те или иные результаты на основе измерений, полученных этим инструментом, а также соответствия полученных результатов неким «золотым стандартам», то есть уже проверенным и испытанным инструментам,

используемым параллельно с разрабатываемой анкетой. Для установления эмпирической валидности, проводилось параллельное тестирование пациента по альтернативной шкале с доказанной валидностью – GRSR. Результаты статистической обработки показаны в табл. 2.

Таблица 2

Корреляция шкалы КОЛЕДЖ со шкалой GRSR

Объем каждой выборки, n	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r_s	Уровень значимости, α	Критическое значение коэффициента Спирмена
51	0,967	0,001	0,445

Корреляция между предлагаемой шкалой и шкалой GRSR статистически значима $r_s > 0,445$ при $p \leq 0,001$. При статистически значимом $p \geq 0,71$ подтверждается наличие сильной связи между полученными результатами, что обосновывает возможность применения анкеты для изучения данного предмета исследования. Дискриминантная валидность оценивается по способности каждого пункта измерительного инструмента (вопроса или утверждения используемой анкеты или теста) отражать изменчивость измеряемых характеристик. Такая проверка проводится для выделения и исключения пунктов анкеты, не обеспечивающих достаточную степень «уверенного» разделения откликов.

Для оценки дискриминантной валидности пациенты были распределены по группам в зависимости от суммы баллов, набранных каждым по всем пунктам анкеты. В результате сформированы 2 группы с равным числом человек в каждой: группа с низким суммарным откликом – 25% пациентов и группа с высоким – 25% пациентов, по 13 пациентов в каждой.

Далее для каждого пункта анкеты определялся модифицированный t-критерий Стьюдента, учитывая число пациентов группы с высоким и низким суммарным откликом, выбравших соответствующую позицию шкалы, а также позицию шкалы, выбранной, соответственно, пациентами из группы с высоким и низким суммарным откликом. После определения t-критерия, пункты ранжировались по величине. В качестве критерия пригодности вопросов шкалы по степени дискриминантности принят $t_{\text{критическое}} = 1,75$. По всем пунктам $t > 1,75$, то есть все пункты шкалы пригодны по степени дискриминантности.

Анализ конструктивной валидности опросника проводился методом «известных групп». Все пациенты были стратифицированы по 4-уровневой шкале Visick [11], в основу которой были положены клинические проявления болезни оперированного желудка и их влияние на повседневную жизнь больных в качестве показателя общего благополучия (табл. 3).

Таблица 3

Корреляция тяжести болезни оперированного желудка и значений шкалы КОЛЕДЖ

Группа по шкале Visick	Кол-во пациентов	Значение КОЛЕДЖ ($M \pm \sigma$)
I	24	$9,5 \pm 7,45$
II	20	$18,25 \pm 7,32$
III	6	$43,17 \pm 10,59$
IV	2	$85 \pm 18,38$

Статистический анализ строился исходя из наиболее вероятной гипотезы, что качество жизни пациентов из группы Visick-I по предлагаемой шкале будет лучше, чем у больных Visick-II, III и IV, а у пациентов Visick-IV – хуже, чем у всех остальных.

Проведенный дисперсионный анализ с помощью непараметрического критерия Краскала – Уоллеса показал, что предлагаемая шкала адекватно оценивает качество жизни больных в зависимости от выраженности послеоперационных расстройств, оцененных по шкале Visick. Скорректированный критерий Краскала – Уоллеса 29,4 (критическое значение 16,27) при уровне значимости $\leq 0,001$. То есть с увеличением тяжести функциональных и органических расстройств отдаленного послеоперационного периода, прогрессивно увеличивается доля пациентов с глубокими нарушениями качества жизни по шкале КОЛЕДЖ.

Надежность шкалы отражает устойчивость во времени и согласованность получаемых результатов измерения. Надежность-устойчивость характеризует стабильность результатов во времени. Для оценки надежности-устойчивости применялась методика «тест-ретест», то есть проводилось повторное анкетирование 26 пациентов с интервалом в 2 недели. Вычислялся

коэффициент ранговой корреляции Спирмена, который показал статистически значимое $p \geq 0,71$ (0,989) при статистически незначимых различиях в средних значениях, полученных при первичном и вторичном анкетировании – $t=0,18$ при $t'=2,064$.

Надежность-согласованность (внутренняя согласованность) характеризует согласованность (гомогенность) пунктов инструмента. Надежность-согласованность шкалы определялась при помощи вычисления коэффициента α -Кронбаха, рекомендованного для порядковых шкал с большим количеством позиций (табл. 4).

Таблица 4

Внутренняя согласованность шкалы КОЛЕДЖ

Раздел шкалы	Коэффициент α -Кронбаха
AP	0,95
DD	0,89
RF	0,94
VD	0,92
SD	0,48
QL	0,81
Шкала в целом	0,91

Вычисление α для каждого раздела показало высокую степень согласованности, за исключением раздела SD – расстройства стула. Низкую согласованность можно объяснить наличием в этом разделе вопросов, которые характеризуют часто взаимоисключающие состояния – запоры или склонность к диарее, что ведет к разбросу значений внутри кластера. В целом же шкала показала очень высокую степень внутренней согласованности – 0,91 (при рекомендуемой $\alpha \geq 0,71$), поэтому исключать вопросы из раздела SD нецелесообразно. Предлагаемая шкала оценки качества оперативного лечения язвенной болезни показала высокие показатели валидности и надежности и может быть использована для оценки отдаленных результатов операций.

Литература

1. Амирджанова В.Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии: Дис... д-ра м. наук. М., 2008.
2. Крылов Н.Н. Качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после хирургического лечения: Дис... д-ра мед. наук. М., 1997.
3. Либис Р.А. и др. // РМЖ, 1999; 2: 17–21
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Рук-во по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л.Шевченко. СПб, 2003: 315 с.
5. Рязанова И.И. Отдаленные результаты и качество жизни больных после хирургического лечения панкреанекроза и его исходов. Дис... канд. мед. наук. Волгоград, 2007.
6. Суховская О.А. и др. // РМЖ. 2003; 11: 96–100.
7. Хамитов Р.Ф. и др. // Рос мед вести 2004;3:13–19
8. Чучалин А.Г. и др. Качество жизни при хронических obstructивных болезнях легких. М 2000; 160.
9. Шентулин А.А. // Рос ж гепатол гастроэнтерол колопроктол 2008; 4: 23–27.
10. Шмелев Е.И. и др. // Пульмонология 1998; 2: 79–81.
11. Cannel C. et al. New quantitative techniques for presenting survey questions. Questionnaires. Thousand Oaks: SAGE Publications. 2004;4.
12. Felce D, Perry J // Res Dev Disabil. 1995 Jan-Feb;16(1):51.
13. Hunt R.H. // Scand J Gastroenterol 1993;199():2–4

УДК 614.2:616-082

СОЦИОЛОГИЧЕСКИЙ ОПРОС КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Т.Е. ПОДСВИРОВА, С.С. БЕЛОНОСОВ, С.Л. ШВЫРЕВ,
Т.В. ЗАРУБИНА*

Ключевые слова: анкетирование, социологический опрос

Здоровье населения является одним из самых важных факторов, определяющих статус государства. Здоровье – это жизненная ценность, занимающая самую верхнюю ступень на иерархической лестнице ценностей. Поэтому значение определения и сохранения здоровья населения страны не подвергается никакому сомнению. Уровень заболеваемости и инвалидности позволяет наиболее объективно отразить степень утраты здоровья и величину связанного с этим медико-социального и экономического

ущерба. Зная уровень заболеваемости среди отдельных возраст-половых групп населения, можно выделить приоритетные группы населения, требующие наибольшего внимания со стороны государства [1]. Здоровье для большей части его представителей – это не только отсутствие болезней, но и наличие жизненной энергии, отсутствие стрессов и т.д., т.е. это не только физиологическое, но и социально-психологическое благополучие [2]. Показатели здоровья населения также представляют собой базу для планирования ресурсов здравоохранения, необходимых для удовлетворения существующей потребности в различных видах медицинской помощи. С 30-х годов прошлого века и по настоящее время в нашей стране главным методом определения здоровья населения является регистрация заболеваемости по данным обращаемости населения в государственные медицинские учреждения. Но оценка заболеваемости населения только по обращаемости ныне оказывается невозможной, так как большой процент населения не обращается за помощью даже при наличии серьезных заболеваний. Пациент может чувствовать ухудшение своего здоровья, но не обращаться за помощью к врачу. Также существует и самолечение, и обращение к альтернативному источнику помощи. Оценить объем и качество такой практики трудно.

В текущей статистике общей заболеваемости населения имеет место избыточность информации при ее малой надежности и слабых аналитических возможностях [3]. Всеобщая регистрация данных о причинах обращений за медицинской помощью, принятая как источник изучения заболеваемости населения, потеряла в настоящее время свою значимость. Этот метод малоинформативен и поддерживается лишь силами традиции [4]. В связи с этим возникают вполне обоснованные сомнения в способности заболеваемости, рассчитанной по данным обращаемости, исполнять роль средства оперативной оценки ситуации со здоровьем населения на определенной территории. Перспективным направлением изучения заболеваемости в сложившейся ситуации является использование различных методик социологического исследования. В экономически развитых странах данные о состоянии здоровья населения, полученные путем социологических опросов, обладают высокой степенью востребованности [5]. Особая ценность социологической оценки здоровья населения заключается в возможности проведения анализа большого массива патологии, по поводу которой в силу тех или иных причин обращение за медицинской помощью не производится. Анкетирование как один из видов социологического исследования позволяет получать информацию быстро и дешево. Субъективная информация в процессе накопления становится объективной (количественной) популяционной характеристикой [6].

В основе нашего исследования лежит попытка определить, насколько объективно оценивают свое здоровье различные категории населения. Для этого мы сопоставили данные социологических опросов населения за 6 лет между собой и с объективной информацией о заболеваемости пациентов, содержащейся в персонализированной базе медицинских данных застрахованного населения. С 2002 по 2007 гг. на базе десяти ЛПУ поликлинического типа Юго-Западного административного округа (ЮЗАО) города Москвы проводилось анкетирование пациентов. Количество респондентов при каждом исследовании составило около 3000 человек (табл.).

Таблица

Данные опросов, проведенных в лечебно-профилактических учреждениях Юго-Западного округа города Москвы

Год анкетирования	Кол-во анкет	Кол-во и % анкет с указанием серии и номера страхового полиса
2002	3004	2433 (81%)
2003	3019	2827 (94%)
2004	2983	2793 (94%)
2005	2821	2524 (89%)
2006	2940	2699 (92%)
2007	2506	2240 (89%)

Потребители медицинских услуг заполняли специально разработанную анкету, которая содержала около 60 вопросов, в том числе, касающихся здоровья и социального статуса анкетруемого. Количество и содержание вопросов оставалось практически неизменным. Для ввода, хранения, обработки и представления полученных в процессе анкетирования данных использовалась разработанная на кафедре медицинской кибернетики и информатики РГМУ информационная система анализа медико-социологических данных «АМЕСОД». С целью проведения

* Кафедра медицинской кибернетики и информатики РГМУ

углубленного медико-социологического анализа (для последующего сопоставления данных с объективной информацией) у респондентов в ходе анкетирования выяснялись номер и серия страхового полиса. Эти данные предоставили ~90% опрошенных потребителей медицинских услуг (табл.). Далее информация о номере и серии страхового полиса использовалась для связи с персонализированным регистром застрахованного населения ЮЗАО, в котором сосредоточена информация об услугах, оказанных пациентам, и кодах болезней в соответствии с МКБ 10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра).

В результате анализа данных анкетирования за разные годы были получены сопоставимые данные. Например, практически неизменным из года в год остается процент женского и мужского пола среди респондентов: количество мужчин составляет ~60%, женщин ~40%. Среди опрошенных потребителей медицинских услуг в достаточном объеме представлены все возрастные группы. Значительная часть респондентов (30-40%) относится к возрастной группе старше 60 лет. Потребители медицинских услуг в возрасте от 30 до 59 лет составляют примерно 45% от общего количества. Около четверти респондентов составляют лица моложе 30 лет. Такое распределение респондентов по возрасту было получено в разные годы анкетирования. Отмечается высокий образовательный уровень потребителей медицинских услуг, принявших участие в анкетировании. Более половины респондентов имеет высшее или незаконченное высшее образование (60%), 25% анкетированных имеют среднее специальное образование. Только 15% участников опроса имеют среднее, незаконченное среднее или начальное образование. Соотношение участников анкетирования с определенным уровнем образования также повторялось из года в год.

Сопоставимость данных опросов, проведенных в амбулаторно-поликлинических учреждениях за разные годы, позволила сделать заключение о том, что исследуемая выборка является репрезентативной, т.е. отражает закономерности генеральной совокупности. Итак, по ряду лет (2002, 2004, 2005 и 2006 гг.) данные, полученные методом анкетирования, были сопоставлены с данными, содержащимися в персонализированной базе застрахованного населения. Для начала пациентам, принимавшим участие в анкетировании, предлагалось оценить свое здоровье, как «хорошее», «среднее» или «плохое». Сравнив эти данные с количеством медицинских услуг, оказанных этим пациентам за год, предшествующий анкетированию, была получена закономерная последовательность: чем хуже пациент оценивает свое здоровье, тем больше медицинских услуг ему оказывается. Аналогичные данные были получены и по 2005 году. Проведено сопоставление данных о качестве питания, полученных методом анкетирования, с количеством реально оказанных медицинских услуг. И та же зависимость: чем хуже человек питается, тем чаще приходится обращаться за помощью в медучреждения.

И, наконец, было произведено сопоставление данных о заболеваемости, полученных методом анкетирования, с объективной информацией. Такой анализ был проведен для экспериментального анкетирования 2002 года, для 2004, 2005 и 2006 годов. По номерам страховых полисов отбирались все услуги, оказанные респондентам за год, предшествующий анкетированию. Из 2433 респондентов, принявших участие в анкетировании 2002 года и указавших номера страховых полисов, в персонализированной базе удалось идентифицировать 1454 пациента. По номерам их страховых полисов были отобраны все услуги, оказанные за один год, предшествующий проведению анкетирования. Далее услуги, оказанные респондентам за год, группировались так, что каждый пациент вносил вклад в определенный класс МКБ-10 только один раз. В 2002 году вопрос о заболеваемости предполагал введение респондентом информации о своих заболеваниях в виде свободного текста. Вопрос звучал так: «Какое у вас заболевание? Напишите». Такая постановка вопроса имеет ряд недостатков: во-первых, респонденты могут не придать особого значения или просто забыть указать конкретную болезнь, особенно при наличии у них большого числа хронических заболеваний. Пациент может и не знать, как называется его заболевание. Во-вторых, в вопросе не оговорен период времени, и пациент может указывать и те заболевания, по поводу которых он не обращался в поликлинику за предшествующий год, что затрудняет последующее соотнесение данных с объективной информацией. И, в-третьих, такая постановка вопроса затрудняет дальнейшую обра-

ботку результатов анкетирования, так как даже одно и то же заболевание может быть сформулировано множеством вариантов.

Результаты первого экспериментального анкетирования пациентов и данные персонализированного регистра оказались вполне сопоставимыми, разница между данными носила однонаправленный характер. Корреляция между данными составила 0,945 ($p < 0,005$). Решением обозначенных проблем стала коррекция постановки вопроса анкеты, касающегося наличия заболеваний у респондентов. Для получения наиболее объективной и сопоставимой информации о заболеваемости населения при опросе важно подобрать правильную формулировку вопроса, касающегося именно заболеваний человека. Вопрос должен быть понятен респонденту и нацелен на получение картины заболеваемости по группам, сопоставимым с общепринятыми.

Вопрос о перенесенных заболеваниях: «По поводу каких заболеваний вы обращались в поликлинику за последний год?». Участнику опроса предоставлялся список из 14 рубрик, соответствующих основным классам МКБ-10, где респондент должен был осуществить выбор одного или нескольких вариантов ответов, пользуясь подробными объяснениями по каждой рубрике. Например: болезни системы кровообращения (ИБС, гипертоническая болезнь, стенокардия, инфаркт миокарда, атеросклероз, аритмия, тахикардия, ревматизм, порок сердца, инсульты, варикозное расширение вен, тромбозы и другие). Такая формулировка вопроса позволяет произвести более корректное сравнение заболеваемости по данным опроса с заболеваемостью по персонализированной базе, так как указан определенный промежуток времени – последний год.

В 2004 году из 2793 опрошенных в персонализированной базе удалось идентифицировать 1441 человека. Из базы также были отобраны все услуги, оказанные респондентам за год, предшествующий анкетированию. В 2004 году сопоставимость данных оказалась высокой. Между данными, полученными путем анкетирования в 2004 году и объективными медицинскими данными коэффициент корреляции составил 0,982 ($p < 0,005$). Практически абсолютное совпадение данных, полученных методом анкетирования, с данными, содержащимися в персонализированной базе застрахованного населения, подтвердилось в 2005 и в 2006 годах. Коэффициент корреляции между данными составил 0,965 ($p < 0,005$) и 0,955 ($p < 0,005$) соответственно. В 2005 г. из 2524 респондентов в персонализированной базе было идентифицировано 1160 человек, в 2006 из 2699 – 1460 человек. Результаты заболеваемости, полученные анкетированием, отличаются от заболеваемости, рассчитанной по объективным данным, максимум на 11% по заболеваниям органов дыхания (класс J по МКБ-10), на 10% – по заболеваниям органов мочеполовой системы (класс N по МКБ-10). По остальным классам отклонения <10%.

Одной из задач работы было исследование сопоставимости структуры заболеваемости. Для ее решения рассчитывалась структура заболеваемости по годам, как по персонализированной базе медицинских данных, так и по данным анкетирования. Для этого абсолютное число заболеваний по определенному классу было поделено на общее количество всех заболеваний и умножено на 100, чтобы структура заболеваемости была выражена в %. Структура заболеваемости, полученная по данным анкетирования и по объективным данным, оказалась хорошо сопоставимой: максимальная ошибка составила <3% (2,52% по классу заболеваний сердечно-сосудистой системы, 2,36% по заболеваемости эндокринной системы и 2,25% по заболеваниям мочеполовой системы). В 2005 г. максимальное расхождение между структурой заболеваемости, полученной методом анкетирования и по персонализированной базе, также составляет ~3% (3,31% по классу дыхательной системы и 3,20% по классу опорно-двигательного аппарата), по остальным классам <1,5%.

Исследована объективность самооценок различных категорий населения. В качестве категорий выделялись: пол, возраст и образование респондентов. Мужчины и женщины объективно оценивают состояние своего здоровья (коэффициент корреляции составляет 0,970 ($p < 0,005$) и 0,988 ($p < 0,005$) в 2004 г., 0,944 ($p < 0,005$) и 0,960 ($p < 0,005$) в 2005 г. соответственно). Наличие или отсутствие высшего образования у пациента также не отражается на объективности оценок своего здоровья (коэффициент корреляции составляет 0,964 ($p < 0,005$) и 0,991 ($p < 0,005$) в 2004 г., 0,963 ($p < 0,005$) и 0,960 ($p < 0,005$) в 2005 г. соответственно). А вот возраст респондента влияет на степень объективности оценки

своего здоровья. С увеличением возраста объективность оценок постепенно увеличивается: с 0,779 ($p < 0,005$) в возрасте 20-29 лет до 0,942 ($p < 0,005$) – в 60 лет и более.

Таким образом, для определения объективности самооценок здоровья пациентами было произведено сопоставление данных медико-социологического опроса с объективными данными персонализированной базы застрахованного населения. Оказалось, что данные анкетирования практически полностью совпадают с объективной информацией при расчете общей заболеваемости и при расчете ее структуры, корреляция имеет высокие значения. Пол, возраст и образование пациентов явно не отражаются на качестве оценки своего здоровья. Все вышесказанное позволяет сделать заключение о том, что методика проведения опросов населения при грамотной постановке вопросов может использоваться для оценки общей заболеваемости и получения структуры заболеваемости различных категорий населения.

Литература

1. Лисицын Ю.П. Здоровоохранение в XX веке. М., 2002. 216 с.
2. Тихонова Н.Е. // Мир России. 2008. №4. С.90–92.
3. Овчаров В.К. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2002. №5. С.26–29.
4. Щепин О.П., Овчаров В.К. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2003. №6. С.3–7.
5. Тишук Е.А. // Врач и информационные технологии. 2004. №7. С.8–13.
6. Мартынич С.А. Управление процессом предоставления медицинских услуг в системе добровольного медицинского страхования и анализ здоровья застрахованных граждан: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1999. 43с.

УДК 612.172+519+57.02

МЕТОД ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ УПОРЯДОЧЕННОСТИ РИТМА СЕРДЦА

А.А. КУЗНЕЦОВ¹

Ключевые слова: кардиоинтервалограмма, ритм сердца

Применение спектрального анализа при обработке кардиоинтервалограмм имеет ограничения в форме обязательного выполнения требования о стационарности не только исследуемого процесса, но и его составляющих [1]. Поэтому эффективность спектрального анализа падает при интенсификации хаотической составляющей ритма сердца, т.е. в направлении оптимизации механизмов вегетативной регуляции ритма [2]. При анализе общего состояния (самочувствия) здоровых людей, спектральный метод анализа интервалограмм становится малоэффективным. Критерием, адекватно реагирующим на фазовый состав ритма сердца, является энтропия или количество информации (I), недостающее до его полного описания.

Л. Больцман ввел понятие динамических систем, в которых с развитием систем по стреле времени информация о прожитой жизни монотонно нарастает. Принцип устойчивой работы динамической системы определил И.Р. Пригожин, доказав, что система будет находиться в устойчивом стационарном состоянии (вблизи равновесия) при фиксированных внешних условиях, если локальная продукция энтропии убывает и стремится к минимуму. Вдали от равновесия системный процесс устойчив, если в системе есть положительный минимальный избыток продукции энтропии [3]. Если избыток продукции энтропии в течение одного или нескольких процессов понижается и становится ниже указанной критической величины, то следует ожидать наступления качественного изменения этой системы под новое значение, характеризующее устойчивость иного процесса. Для создания и поддержания динамической упорядоченности система должна быть готова непрерывно отдавать энтропию из этого избытка во внешнюю среду, или, говоря словами Э. Шредингера, система должна непрерывно питаться отрицательной энтропией [4]. Если положительный избыток продукции энтропии не соответствует скорости прихода отрицательной энтропии, то следует ожидать потерю грубости системы. Если скорость отвода энтропии из системы

превышает указанный уровень, то система сдвигается вправо, если меньше – то влево в поиске иного устойчивого стационарного состояния. При сдвиге вправо система сама может вернуться на исходную эволюционную ветвь, при сдвиге влево – система не может вернуться на исходную эволюционную ветвь [3].

В качестве графической или цифровой реализации ритма сердца обычно используют RR-интервалограммы. Ярусная структура RR-интервалограммы [5] позволяет применить к ней известную методику расчета количества информации I_2 [6, 7]. При этом ярусы фазовых значений ритма принимаются формальными аналогами дискретных фазовых состояний термодинамической системы. В этом смысле ритм сердца считается системным процессом с реализацией фазовой составляющей в форме RR-интервалограммы. Для исследования динамики изменения упорядоченности ярусной структуры по шкале $0n$ собственного времени ритма автором создана программа «Entropy Plotter and Calculator» для расчета текущего «оконного» значения $I(n)$. На рис. 1 приведен интерфейс модуля программы для расчета количества информации I с графическими и расчетными результатами анализа RR-интервалограммы пациентки кардиореанимационного отделения ОКБ г. Владимира О-ной (74 года). Регистрация производилась 4.05.2005 в 19⁰⁰. Объем выборки $n = 1334$, среднее значение $RR_{cp} = 482$, выборочное стандартное отклонение $\sigma = 97$ мс. График $I(n)$ показывает место и механизм смены качества режима ритма. Видно, что смена качества ритма происходит при резком изменении в форме «разрыда» функции $I(n)$ относительно условного уровня. При построении графика $I(n)$ динамики изменения упорядоченности используется метод «скользящего окна» постоянной ширины. Прямоугольное окно, с назначаемой шириной Δx и $\Delta N_y = N_j - N_i$, перемещается горизонтально по точному

му графику выборки объемом n с назначаемым шагом t . Для анализируемого номерного ряда (рис. 1) ширина окна 100 последовательных номеров значений цифрового ряда, а шаг сканирования $s = 1$. Здесь окно в первом положении захватывает 100 значений (1, ..., 100). При шаге 1 следующее окно захватит тоже 100 значений (2, ..., 101) и т.д. таким образом, среднее оконное значение пересчитывается заменой одного крайнего значения. Расчет I_i производится для каждого положения окна. Динамика изменения упорядоченности структуры оценивается рядом последовательных оконных значений указанных параметров, составляющих «оконную выборку». Данные записываются в текстовый файл в форме цифрового ряда значений I_i . По данным I_i строится номерной ряд $I(n)$ и выносится в форме графика в окно интерфейса. Значение I_2 для всей выборки выносится в окно интерфейса. При расчете $N!$ используется формула Стирлинга [8]: $N! \approx \sqrt{2\pi N} N^N e^{-N}$.

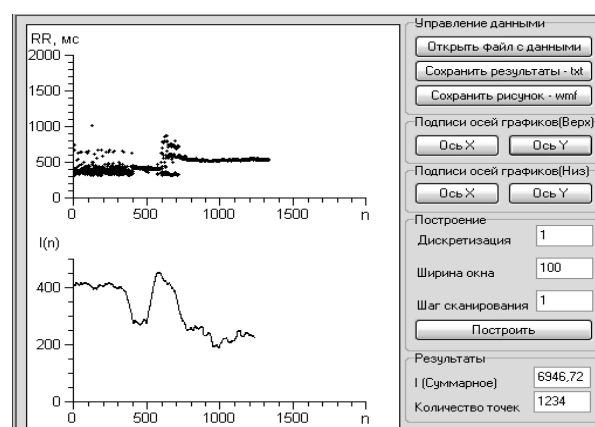


Рис. 1. Интерфейс модуля программы расчета и графического представления динамики изменения $I(n)$ по данным RR-интервалограммы (сверху) пациентки О-ной (диагноз: кома)

Рекомендуется высоту окна назначать больше или равной максимальному числу ярусов выборки. Это число индивидуально, и косвенно включается в результат. В этом случае программный комплекс обработки RR-интервалограмм состоит из программы, определяющей общее количество ярусов, захватываемых структурой по вертикали [5], и представляемой программой рас-

¹ 600000, г. Владимир, ул. Горького, 87. Владимирский государственный университет

чета I_{Σ} и $I(n)$, представляющих общую характеристику структурированности «рабочих» ярусов и динамику ее изменения.

Программа позволяет работать с центрированными и нормированными цифровыми рядами объемами до 66000 значений. При использовании самонастраивающегося масштаба по осям графиков отсчет производится от нуля.

Увеличение ширины сканирующего окна, как и шага сканирования, ведет к росту среднего уровня $I(n)$ и к сглаживанию кривой графика этой функции. Качество графика функции $I(n)$ и величина I_{Σ} не изменяются. Уменьшение ширины окна до $(10-20)n$ выделяет на графике $I(n)$ флуктуации с амплитудой ± 5 бит. Для оценочного анализа возможно назначение окна $0,1n$. При этом функция $I(n)$ принимает вид стационарного процесса, и появляется возможность применения ИК-метода анализа [10] с определением частотных и нелинейных характеристик динамики упорядоченности ярусной структуры RR -интервалограммы.

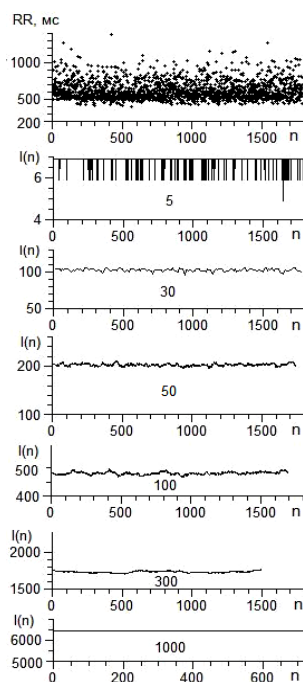


Рис. 2. Точечная RR -интервалограмма УЗО Н-кого (50 лет) и графики функции $I(n)$ для переменной ширины сканирующего окна. Ширина окна приведена под каждым графиком $I(n)$

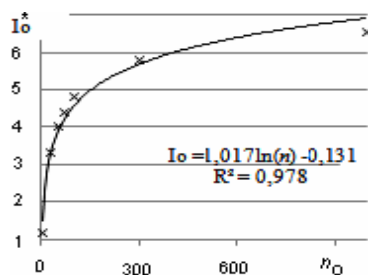


Рис. 3. Зависимость среднего удельного оконного значения I_0 от переменной ширины окна n_0 по рис. 2. Приведена линия тренда и ее уравнение

Настройка ширина окна при расчете оконной функции $I(n)$ позволяет менять чувствительность метода. Окно малой ширины позволяет выделять импульсные структурные изменения ритма на уровне рефлекторных интервалов. Поэтому функция может служить хорошим диагностическим методом текущего эмоционального состояния. На рис. 2 приведены оконные значения $I(n)$ в зависимости от ширины окна. Для этого выбрана однородная ярусная диаграмма (рис. 2, верх) устойчивого ритма условно здорового обследуемого (УЗО) Н-кого (50 лет) и графики функции $I(n)$ с переменной, возрастающей сверху вниз шириной окна. Максимальные флуктуации около среднего значения функции $I(n)$ составляют ± 10 бит. Программа динамики изменения количества информации для анализируемых выборок относительно

небольшого объема ($n < 5000$) дает заниженный средний уровень текущих оконных значений, так как применяемая ширина окна $(0,1n)$ во всех случаях выставилась одинаковой $n_0 = 100$.

Параметр среднего удельного оконного значения количества информации $I_0^* = \sum_i I_{0,i} / (n_0^2)$ при $n_0 \rightarrow \infty$ является информаци-

онной энтропией для единицы ритма (рис. 3). Процедура «дискретизации» в меню настройки программы устанавливает шаг считывания RR -интервалограммы. Увеличение шага считывания приводит падению оконных значений I_0 , снижению среднего уровня функции $I(n)$ и уменьшению значения I_{Σ} . Изменение величины дискретизации можно применять при желании обнаружить характерные отличия в ходе функций $I(n)$ разных обследуемых. Проверка однородности топологической структуры RR -интервалограммы в форме ярусной диаграммы производится сжатием окна и увеличением шага считывания ряда. При этом текущая расчетная величина $I(n)$ оконной выборки падает, а чувствительность функции $I(n)$ к изменениям топологической структуры резко возрастает. Динамика упорядоченности ярусной диаграммы в форме хода функции $I(n)$ не чувствительна к устойчивому состоянию организма, характеризующегося стационарным ритмом сердца (рис. 2). Качество устойчивого состояния оценивается величиной I_{Σ} . Ее падение означает усталость, подавленность и депрессию. При психоэмоциональном стрессе $I(n)$ резко падает, а при одноступенчатой физической нагрузке в течение 3-5 минут (велозргомметр) незначительно уменьшается для нетренированных людей и растет у спортсменов. Резкое изменение $I(n)$ возможно при изменении количества структурированных ярусов и при отклонении распределения значений RR -интервалов от нормального закона. Программа «Entropy Plotter and Calculator» позволяет проводить текущую оценку состояния обследуемого человека. По данным 366 регистраций, средний уровень $I(n) > 500$ бит при ширине окна $n_0 = 100$ характерен для здорового молодого организма. Его снижение характеризует ухудшение общего состояния. Уровень < 400 бит определяет состояние как тяжелое. Монотонное снижение среднего уровня $I(n)$ свидетельствует о постоянной внутренней нагрузке, которая «сжедает» ритм сердца (рис. 1), последовательно выводя из него системные частотные составляющие.

Выводы. Количественным критерием, адекватно реагирующим на фазовый состав ритма сердца, является количество информации, недостающее до его полного описания.

Программный анализ динамики количества информации позволяет сертифицировать здоровых и больных людей по состоянию на момент регистрации ритма. Функция динамики изменений упорядоченности является надежным инструментом анализа ритма сердца в клинике и при непрерывном мониторинге в течение суток и более.

Литература

1. Мамий В.И. // Физиол. чел. 2006. Т. 32, №2. С 52–60.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 235 с.
3. Пригожин И. От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках: Пер. с англ./ Под ред. Ю.Л. Климантовича. М.: Наука, 1985. 327 с.
4. Шредингер Э. Что такое жизнь с точки зрения физика. М.: Гостехиздат. 1945. 42 с.
5. Кавасма Р. и др. Автоматизированный анализ и обработка электрокардиографических сигналов: Методы и система./ Под ред. Л.Т. Сушковой. М.: Сайнс-пресс, 2006. 144 с. ISBN 5-88070-103-4
6. Shannon C.E., Weaver W. The Mathematical Theory of Communication. Univ. of Illinois Press, 1249.
7. Блюменфельд Л.А. // СОЖ. 1996. №7. С. 88–92
8. Математическая энциклопедия /Под ред. И.М. Виноградов. Т. 5. М.: Советская энциклопедия, 1984. 1248 с.
9. Прилуцкий Д.А. и др. // Методы и средства измерений физических величин. НГТУ, Н.Новгород, 2006. С. 31
10. Ардашев А.В. и др. // ВНМТ. Т. XIII, № 4. 2006. С. 20–21

Раздел V

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. ЛЕКЦИИ. РЕЦЕНЗИИ

УДК 616.379-008.64

ВОЗМОЖНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ. ЛЕЧЕНИЕ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА.
ИНКРЕТИНЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ.
СИТАГЛИПТИНЫ И РОСИГЛИТАЗОНЫ В ЛЕЧЕНИИ (ЛЕКЦИЯ)

А.А. ХАДАРЦЕВ*

Распространенность сахарного диабета продолжает увеличиваться в геометрической прогрессии. По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2025 году общее количество больных сахарным диабетом будет составлять 380 млн. человек, из этого контингента $\geq 90\%$ пациентов страдают *сахарным диабетом 2 типа* (СД2). СД2 является гетеро- и полигенным заболеванием, в патогенезе которого участвуют ряд генетических «поломок» и факторов внешней среды. Поэтому терапия СД2 основывается на том, что применяются сразу несколько групп препаратов, действие которых отличается друг от друга.

В патогенезе СД2 участвуют: первичная инсулиновая резистентность жировой и мышечной тканей и печени, наличие которой доказано почти у всех больных на стадии предиабета (при отсутствии клинических признаков СД); нарушение функции β -клеток, т.е. снижение первой фазы секреции инсулина, и/или исчезновение его пульсирующей секреции, уменьшение количества β -клеток и недостаточность секреции инсулина; нарушение функции α -клеток – неадекватное повышение секреции глюкагона, что приводит к избыточному образованию глюкозы печенью.

Международная диабетическая федерация, ВОЗ, Российская ассоциация эндокринологов, зарубежные национальные ассоциации диабетологов – рекомендуют поддерживать «строгую» компенсацию углеводного обмена: уровень *гликированного гемоглобина* (HbA1c) должен быть $<6,5-7\%$. При уменьшении уровня HbA1c на 1% – общая летальность при СД2 снижается на 21%, риск развития микрососудистых осложнений – на 37%, а инфаркта миокарда – на 14%. Обязательным условием проводимой терапии является мониторинг *артериального давления* (АД) и поддержание его показателей в пределах $<130/80$ мм рт. ст. Необходимо также нормализация липидного обмена. В лечении СД2 используются различные сахароснижающие препараты: *сульфонилмочевина* (гликлазид – *диабетон*, глибенкламид – *манинил*, даонил, гликвидон – *глюренорм*, глипизид – *глибензетард*, глимеиприд – *амарил*, глемаз); *меглитиниды* (репаглинид – *новонорм*, натеглинид – *старликс*); *бигуаниды* (метформин – *метформин BMS*, *сиофор*); *ингибиторы α -глюкозидаз* (акароза – *глюкобай*, миглитол); *тиазолидиндионы*, *глитазоны* (росиглитазон – *авандия*, пиоглитазон – *актос*); *инкретины*, *ситаглиптины* (ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 – *янувия*).

Основными показателями, характеризующими состояние углеводного обмена, являются уровень гликемии и HbA1c. В последние годы целевые значения гликемии и HbA1c для больных СД2 существенно снизились. Получены доказательства, что риск развития сосудистых осложнений возникает уже при незначительном повышении уровня HbA1c $>6,5\%$.

В США только 36% больных СД2 имеют удовлетворительный уровень компенсации (HbA1c $<7\%$), в Европе доля больных с хорошим гликемическим контролем (HbA1c $<6,5\%$) составляет 31%, в России по данным Государственного регистра СД Московской области, только 30% больных СД2 этого региона достиг-

ли компенсации диабета (HbA1c $<7\%$). Основное условие достижения целевых значений гликемии у большинства больных СД2 – это переход от традиционной *консервативной* к *интенсивной стратегии* лечения СД2. Основным отличием этих двух стратегий являются цели лечения. Основная цель *консервативной стратегии* – устранение симптомов заболевания. *Консервативная стратегия* лечения СД2 – монотерапия диетой после установления диагноза СД2, а затем пошаговое добавление пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина в случае возвращения симптомов диабета. *Интенсивная стратегия* лечения СД2 направлена на достижение стойкой компенсации углеводного обмена сразу после установления диагноза СД2. Ее целью является достижение целевых значений гликемии и HbA1c. В октябре 2005 года группа международных экспертов в области изучения эффективного контроля СД (*Global Partnership for Effective Diabetes Management*), разработала конкретные рекомендации по ведению больных СД2, которые назвали «10 практических шагов для лучшего контроля гликемии»: нацеленность на компенсацию сахарного диабета, HbA1c $<6,5\%$; контроль уровня HbA1c каждые 3 месяца в сочетании с регулярным самоконтролем гликемии; интенсивная терапия гипергликемии, дислипидемии и артериальной гипертензии для достижения лучшей компенсации; направление вновь выявленных больных СД2 в медучреждения, специализирующиеся на диабетологической помощи (если возможно); применение патофизиологического лечения, направленного на снижение инсулинорезистентности; у лиц с впервые выявленным СД2 – достижение уровня HbA1c $<6,5\%$ за первые 6 месяцев после постановки диагноза; если через 3 месяца HbA1c $>6,5\%$ – назначают комбинированную сахароснижающую терапию; если при СД2 HbA1c $>9\%$ в момент постановки диагноза, то назначить терапию пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином; использование пероральных сахароснижающих препаратов с комплементарным механизмом действия; внедрение мульти- и интердисциплинарного командного подхода к ведению больных СД2 (поощрять образование и самоконтроль пациентов, делить ответственность за достижения целей терапии).

Инкретины – это гормоны пищеварительного тракта, высвобождаемые в ответ на поглощение пищи и в физиологических концентрациях способствующие росту уровня инсулина в зависимости от глюкозы. В состав *инкретинов* входят: *глюкагоноподобный пептид* (ГПП-1), *глюкозозависимый инсулинотропный полипептид* (ГИП), *дипептидил-пептидаза-4* (ДПП-4). Впервые Baylis и Starling в 1902 г. описали влияние факторов, выделяемых в кишечнике в ответ на стимуляцию поджелудочной железы.



Рис. 1. Регуляция содержания глюкозы инкретинами.

* ТулГУ, мединститут, г. Тула, пр-т Ленина, 92

ГИП стимулирует глюкозозависимое выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы, а ГПП-1 подавляет выработку глюкозы печенью путем ингибирования глюкагонового ответа α -клеток в зависимости от содержания глюкозы. ГИП и ГПП-1 обеспечивают 60–70% инсулинового ответа после приема пищи (эффект *инкретина*): при СД 2 эффект *инкретина* снижен, инсулиновый ответ также снижен и отсрочен во времени.

К инъекционным препаратам *инкретинов* относятся: агонисты ГПП-1-рецепторов, синтетические аналоги ГПП-1, которые имитируют эффекты инкреторных гормонов, являются белками. К пероральным препаратам относятся ингибиторы ДПП-4, которые повышают уровень интактных ГПП-1 и ГИП в крови, и являются веществами с низкой молекулярной массой.

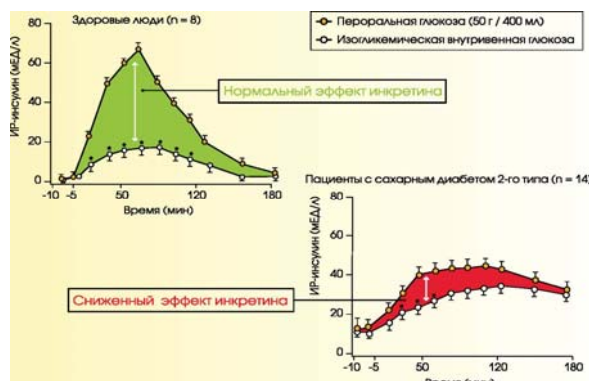


Рис. 2. Различия эффектов инкретинов у здоровых и больных СД 2 типа

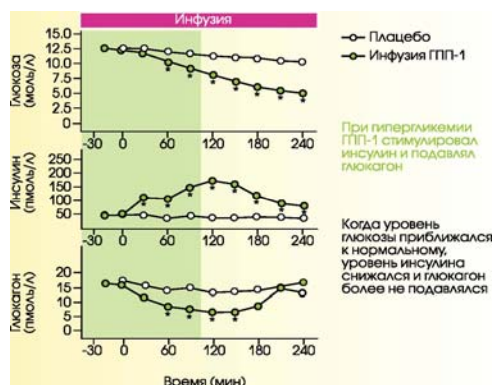


Рис. 3. Доказательство глюкозозависимого влияния ГПП-1 на уровни инсулина при СД 2 типа

Разработаны две стратегии повышения активности инкретинов: миметики *инкретинов* (аналоги ГПП-1, агонисты ГПП-1-рецепторов); усилители эффекта *инкретинов* (ингибиторы ДПП-4). Повышение уровней интактных инкретинов с помощью использования ингибиторов ДПП-4 – это новый подход в улучшении гликемического контроля.

Ситаглиптин. Янувия (*ситаглиптин*) – пероральный гипогликемический препарат, высокоселективный ингибитор ДПП-4. *Ситаглиптин* отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов ГПП-1, инсулина, производных сульфанилмочевины, бигуанидов, агонистов γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), ингибиторов альфа-глюкозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, *ситаглиптин* повышает концентрацию 2 известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и ГИП, предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Изменения секреции инсулина и глюкагона ведут к снижению уровня *гликированного гемоглобина* HbA1C и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы. Прием одной дозы *янувии* приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч, что дает увеличение уровня циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2–3 раза,

нарастание плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижение концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшение гликемии натощак и после нагрузки глюкозой или пищей.

Фармакокинетика. *Всасывание:* после приема внутрь препарата в дозе 100 мг у здоровых лиц отмечается быстрая абсорбция *ситаглиптина* с достижением C_{max} . Через 1–4 ч C_{max} составляла 950 нмоль. Абсолютная биодоступность *ситаглиптина* составляет ~87%. Одновременный прием жирной пищи не влияет на его фармакокинетику, поэтому препарат можно назначать независимо от приема пищи.

Распределение: плазменная AUC *ситаглиптина* увеличилась на ~14% после следующего приема препарата в дозе 100 мг по достижению равновесного состояния после приема первой дозы. После однократного приема препарата в дозе 100 мг среднего Vd *ситаглиптина* у здоровых добровольцев составлял ~198 л. Связывание его с белками плазмы составляет 38%.

Метаболизм: усваивается после введения ^{14}C -меченного *ситаглиптина* внутрь ~16% радиоактивного углерода в виде метаболитов. Имеются следы 6 метаболитов *ситаглиптина*, не имеющие ДПП-4-ингибирующую активность. *In vitro* выявлено, что первичным ферментом, участвующим в ограниченном метаболизме *ситаглиптина*, является CYP3A4 с участием CYP2C8.

Выведение: ~79% *ситаглиптина* выводится в неизмененном виде с мочой. В течение 1 недели после приема препарата здоровыми добровольцами ^{14}C -меченный *ситаглиптин* выводился: с мочой – 87% и калом – 13%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) *ситаглиптина* при приеме внутрь в дозе 100 мг составляет приблизительно 12,4 ч, почечный клиренс составляет ~350 мл/мин. Выведение *ситаглиптина* идет первично путем экскреции почками по механизму активной канальцевой секреции. *Ситаглиптин* является субстратом для транспортера органических анионов человека третьего типа (hOAT-3), который и может быть вовлечен в процесс выведения *ситаглиптина* почками.

Показания к применению. *Монотерапия:* в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля гликемии при СД 2. *Комбинированная терапия СД 2:* для улучшения контроля над гликемией в комбинации с метформином или агонистами PPAR- γ (например, *тиазолидиндионом*), когда диета и физическая нагрузка с *монотерапией* перечисленными средствами не ведут к адекватному контролю гликемии.

Режим дозирования. При применении в качестве *монотерапии*, или в комбинации с *метформином*, или агонистом PPAR- γ (например, *тиазолидиндионом*) рекомендуемая доза *янувии* составляет 100 мг 1 раз/сутки. *Янувию* можно принимать независимо от приема пищи, если пропущен его прием а, то следует принять как можно быстрее, недопустим прием двойной дозы *янувии*. При почечной недостаточности легкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин, примерно соответствующий содержанию сывороточного креатинина ≤ 1.7 мг/дл у мужчин, ≤ 1.5 мг/дл – у женщин) коррекции дозы препарата не требуется.

При почечной недостаточности средней степени тяжести (КК ≥ 30 мл/мин, но < 50 мл/мин, приблизительно соответствующий содержанию сывороточного креатинина > 1.7 мг/дл, но ≤ 3 мг/дл у мужчин, > 1.5 мг/дл, но ≤ 2.5 мг/дл – у женщин) доза *янувии* составляет 50 мг 1 раз/сутки. При почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин, приблизительно соответствующий содержанию сывороточного креатинина > 3 мг/дл у мужчин, > 2.5 мг/дл – у женщин), для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа доза *янувии* составляет 25 мг 1 раз/сутки вне зависимости от расписания процедуры гемодиализа.

Побочное действие. Побочные реакции могут быть без причинной связи с приемом *янувии* в дозах 100 мг и 200 мг/сутки, но чаще, чем при приеме плацебо:

- *дыхательная система:* инфекции верхних дыхательных путей (100 мг – 6.8%, 200 мг – 6.1%, плацебо – 6.7%), назофарингит (100 мг – 4.5%, 200 мг – 4.4%, плацебо – 3.3%);
- *ЦНС:* головная боль (100 мг – 3.6%, 200 мг – 3.9%, плацебо – 3.6%);
- *пищеварительная система:* диарея (100 мг – 3%, 200 мг – 2.6%, плацебо – 2.3%), боли в животе (100 мг – 2.3%, 200 мг – 1.3%, плацебо – 2.1%), тошнота (100 мг – 1.4%, 200 мг – 2.9%,

плацебо – 0.6%), рвота (100 мг – 0.8%, 200 мг – 0.7%, плацебо – 0.9%);

– *костно-мышечная система*: артралгия;

– *эндокринная система*: гипогликемия (100 мг – 1.2%, 200 мг – 0.9%, плацебо – 0.9%);

– *лабораторные показатели*: при дозах 100 мг/сутки и 200 мг/сутки – рост уровня мочевой кислоты на 0.2 мг/дл по сравнению с плацебо (средний уровень 5–5.5 мг/дл) у пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг/сутки и 200 мг/сутки. Случаев развития подагры не зарегистрировано, уменьшение концентрации общей щелочной фосфатазы (ЩФ) (на ~5 МЕ/л по сравнению с плацебо, средний уровень 56–62 МЕ/л), связанное с уменьшением костной фракции ЩФ. Небольшое увеличение содержания лейкоцитов (на ~200/мкл по сравнению с плацебо, средний уровень 6600/мкл), обусловленное ростом числа нейтрофилов.

Противопоказания: сахарный диабет типа I; диабетический кетоацидоз; беременность; период лактации; повышенная чувствительность к компонентам препарата; не рекомендуется детям и подросткам в возрасте до 18 лет; с *осторожностью* при почечной недостаточности. При средней и тяжелой степени, с терминальной стадией почечной недостаточности, необходимости в гемодиализе, требуется коррекция режима дозирования

Лекарственное взаимодействие: *ситаглиптин* не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику: *метформина*, *розиглитазона*, *глибенкламида*, *симвастатина*, *варфарина*, *пероральных контрацептивов*, следовательно, он не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9. Основываясь на данных *in vitro*, *ситаглиптин* также, вероятно, не ингибирует CYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6 и не индуцирует CYP3A4.

Росиглитазоны. Из относительно новых сахароснижающих препаратов выделяется группа *росиглитазонов*. Это мощные высокоселективные агонисты PPAR γ ядерных рецепторов, восстанавливающие чувствительность инсулинозависимых тканей (жировой, мышечной и печеночной) к действию инсулина. Они воздействуют на основной патогенетический механизм развития СД2 – инсулинорезистентность. Основной представитель этой группы – *авандия*, препарат из группы *тиазолидиндионов*. Она влияет на инсулинорезистентность и участвует в восстановлении функции β -клеток поджелудочной железы, что является уникальным эффектом, позволяя продлить их эффективное функционирование. Доказана эффективность как монотерапии, так и комбинации *авандии* с другими сахароснижающими таблетированными препаратами и инсулином

В виде монотерапии препарат показан больным СД2, у которых не удалось достичь компенсации диабета только диетой и физическими упражнениями, предполагаемое снижение уровня HbA1c в этом случае в среднем составляет 0,8–1,5%.

Показания к применению. *Авандия* используется в комбинированной терапии с препаратами *сульфонилмочевины* (СМ). По данным регистра СД Московской области, монотерапию препаратами СМ получают 65% больных СД2, из них HbA1c < 7% зарегистрирован только у 28%. Остальные нуждаются в усилении сахароснижающей терапии.

В клинических исследованиях доказано, что добавление *авандии* к терапии препаратами СМ повышает процент больных, достигших целевых значений HbA1c < 7%.

Наиболее перспективной признана комбинация *авандии* и *метформина*. *Метформин*, препарат из группы бигуанидов, по последним рекомендациям Международной Диабетической ассоциации, признан препаратом первого выбора для больных СД2. Комбинированное лечение *авандия+метформин*, или *авандия+препарат СМ* – может назначаться в качестве первичной терапии у больных с впервые выявленным СД2, особенно при высоком уровне HbA1c > 9%. Может применяться тройная комбинация (препарат СМ, *метформин* и *авандия*) с компенсацией СД2 и отсрочкой назначения инсулина.

Авандия оказывает также положительное влияние на липидный обмен, увеличивая уровень ЛПВП, сниженный при СД2, на функцию почек – снижение микроальбуминурии. *Авандия* снижает систолическое и диастолическое АД у больных СД2 при сочетании с артериальной гипертензией.

Режим дозирования. Начальная доза *авандии* – 4 мг/сутки.

При недостаточной эффективности через 6–8 недель лечения дозу можно увеличить до 8 мг в сутки. При добавлении *авандии* к терапии *метформин*ом и/или препаратами СМ, начальная её доза также составляет 4 мг, с возможной титрацией при необходимости через 6–8 недель до максимальной дозы – 8 мг в день. Доза *метформина* или препаратов СМ остается без изменения.

Однако при развитии гипогликемии на фоне совместного применения доза препаратов СМ должна быть уменьшена. Однократный прием *авандии* в течение суток обеспечивает достаточный гипогликемический эффект и повышает приверженность больных к лечению. При необходимости суточная доза препарата может быть распределена на два приема. Для пожилых больных СД2 коррекции дозы препарата не требуется.

Побочное действие. Отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность *авандии*. Препарат при монотерапии или в комбинации с *метформин*ом не вызывает гипогликемических реакций. На фоне терапии *авандией* могут развиваться отеки, поэтому препарат с осторожностью следует назначать больным с хронической сердечной недостаточностью.

В клинических исследованиях отеки были зарегистрированы у 4,8% больных – на *авандии*, у 1,3% – на плацебо, у 0,6% – на препаратах СМ и у 2,2% – на терапии *метформин*ом. Чуть большая частота развития отеков отмечена у больных, получающих комбинированную терапию *авандией* и *инсулином*.

На фоне приема *авандии* иногда может увеличиваться масса тела. При этом происходит перераспределение жировой ткани, и объем висцерального жира уменьшается. *Авандия* не гепатотоксична. Не было зарегистрировано случаев острой гепатотоксичности или значимого увеличения уровня ALT на фоне применения *росиглитазона*. Однако *авандию* не следует назначать больным с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, при повышении уровня ALT более чем в 2,5 раза. Основная цель лечения СД2 – это стойкая компенсация диабета и предотвращение осложнений. Применение *авандии* в виде монотерапии или в комбинации с *метформин*ом, препаратами СМ или *инсулином* помогает существенно продвинуться в достижении этой цели.

Таким образом, своевременная интенсивная терапия СД2 имеет существенные перспективы, а разработка и изучение новых классов коррекции гликированного гемоглобина и гликемии – является задачей современной медицины.

УДК 616-005.5; 612.014; 612.172.1

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Д. В. ИВАНОВ*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – хроническое заболевание, обусловленное недостаточностью кровоснабжения миокарда, в 97–98% случаев является следствием атеросклероза коронарных артерий, сужения их просвета за счёт атеросклеротических бляшек. Полиморфизм ИБС позволил различить несколько форм и несколько вариантов ее течения.

ИБС, как причина смерти, занимает первое место в мире среди всех заболеваний, особенно велика смертность от нее у лиц 65 лет и старше. По данным ВОЗ, на конец прошлого тысячелетия в странах Евросоюза с достаточно высоким уровнем медицины ежегодная смертность от ИБС среди лиц указанной возрастной категории составляла 745 случаев на 100 тыс. населения. В странах СНГ этот показатель оказался почти в 4 раза выше. Еще большая разница между уровнями смертности от ИБС в странах Евросоюза (23,3 случая) и СНГ (120,7 случаев на 100 тыс. населения) среди лиц до 65 лет. ИБС является частой причиной инвалидизации трудоспособного населения, что усугубляет социально-экономические проблемы в обществе.

Цель работы – изучение влияния аллогенных и аутологических клеток при ИБС на физическое и психическое здоровье.

Объект и методы исследования. В группу исследования были включены пациенты, имеющие в анамнезе осложнения

*Тульский государственный университет

ИБС, в частности *инфаркт миокарда* (ИМ), а также пациенты после выполненных операций *аортокоронарного шунтирования* (АКШ) и стентирования артерий сердца. Общее число пациентов – 69 человек, из них *контрольная группа* – 11 человек (4 женщины и 7 мужчин) и *основные группы*: с применением *аллогенных* клеток – 53 (5 женщин и 48 мужчин) и *аутологичных* клеток – 5 мужчин. Возраст больных 57 ± 4 лет. В основных группах больным клетки вводились через кубитальную вену под контролем витальных показателей. Повторное введение – через 1 месяц. Было проведено сравнение с эффективностью способа введения в подключичную вену после установки подключичного катетера.

Отбор вели по следующим критериям: выполненное в анамнезе оперативное пособие (АКШ, стентирование) срок давности не менее 1 года; появление клиники стенокардии; невозможность выполнения повторного оперативного вмешательства; отсутствие противопоказаний; добровольное информированное согласие.

Оценка результатов велась путем лабораторных тестов, инструментальных, *эхокардиографии* (Эхо-КГ) и европейских стандартизованных опросников SF36 (с оценкой соотношения *психического здоровья* (МН) и *физического здоровья* (РН) [1], EuroQol (EQ-5D) – соотношение качественной и количественной оценки состояния здоровья самим пациентом [2]. Контрольные точки: до введения (P_0) через 1 (P_1), 3 (P_2) и 6 (P_3) месяцев после введения клеток. В лабораторных показателях оценивались биохимические маркеры липидного обмена, функции печени, системы свертывания крови, общие анализы крови. На контрольных точках оценивалась толерантность к физической нагрузке.

Результаты. У большинства пациентов клиническая картина ангинозных болей возникает практически без изменения биохимических показателей крови. Наиболее показательны были результаты опросников, которые представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Результаты показателей обследования контрольной группы

Показатели	P_0	P_1	P_2	P_3
SF36 (РН/МН)	45,73/66,03	45,73/66,03	45,73/66,03	45,73/66,03
EQ-5	0,672/70	0,672/70	0,672/70	0,672/70

Таблица 2

Результаты показателей обследования основной группы

Показатели	P_0	P_1	P_2	P_3
SF36 (РН/МН)	45,73/66,03	47,43/73,44	56,64/58,30	47,14/57,89
EQ-5	0,672/70	0,768/75	0,827/75	0,854/80

Проведено сравнение результатов между группами пациентов, которым применялись *аутологичные* и *аллогенные* клетки. Результаты тестирования представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты показателей обследования основной группы

	Аутологичные клетки		Аллогенные клетки	
	SF36 (РН/МН)	EQ-5	SF36 (РН/МН)	EQ-5
P_0	37,42/46,62	0,597/57	42,89/48,25	0,708/60
P_1	45,21/60,10	0,672/60	50,00/65,31	0,800/75
P_2	45,73/66,03	0,672/75	51,45/68,30	0,827/80
P_3	47,18/59,81	0,708/75	50,51/72,64	0,810/80

При сравнении методов введения клеток (подключичная и кубитальная вены) выяснилось, что различия в наступлении, выраженности и длительности клинических эффектов не обнаружено (табл. 4).

Таблица 4

Результаты сравнения методов введения

	Кубитальная вена		Подключичная вена	
	SF36 (РН/МН)	EQ-5	SF36 (РН/МН)	EQ-5
P_0	40,18/46,60	0,597/40	41,75/67,74	0,708/50
P_1	49,66/63,42	0,844/72	49,79/64,54	0,748/65
P_2	49,39/69,73	0,827/70	49,53/66,28	0,761/65
P_3	54,65/68,99	0,827/70	50,19/64,44	0,761/67

Увеличение длительности процедуры субъективно пациентами переносилось хуже. На основании обработки опросников была разработана методика применения клеточных технологий у больных с поражением миокарда, которая заключалась в повторном введении клеток через 1 месяц. Практически у всех пациентов к 3-му месяцу после первичного введения страх возникновения стенокардии практически отсутствовал. Частота и выражен-

ность приступов аритмии уменьшилась, «светлые промежутки» между приступами увеличились, изменился характер ощущений пациентов при аритмиях. Если до терапии они их характеризовали как «тягостные ощущения дискомфорта», то через 1 месяц у 40% пациентов и через 3 месяца у 85% – они интерпретировались как «незначительный дискомфорт». Несмотря на оптимальное использование антиангинальных препаратов и способов механической реваскуляризации миокарда у большинства лиц с ИБС сохранялась клиника стенокардии. Невозможность применения повторных хирургических операций (АКШ, стентирования) резко меняет качество жизни больных, их социальную значимость. Клеточные технологии в настоящее время являются мощным и эффективным средством для коррекции данного состояния.

При длительно существующей ишемии на фоне гибели кардиомиоцитов поддерживается процесс воспаления, ведущий к замене работоспособной ткани миокарда на рубцовоизмененную. Клинически это проявляется развитием сердечной недостаточности. Наиболее эффективны *аллогенные* клетки по сравнению с *аутологичными*, что проявляется в более раннем наступлении клинических эффектов, оцениваемых инструментально и с помощью опросников после применения *аллогенных* клеток.

Использование в комплексном лечении ИБС *аллогенных* или *аутологичных* клеток является выбором пациента.

Литература

- 1.Новик А.А. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Б. Гандек, Ю.А. Сухонос, А.В. Киштович, А.А. Цепкова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2001. Т.4. С. 22–31.
- 2.Siebert U. Does health-related quality of life reflect disease severity in chronic hepatitis C patients? / U. Siebert, U. Ravens-Siebert, W. Greiner // J of Hepatology.

УДК 616.12-02;616.13; 612.172.1

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Д. В. ИВАНОВ*

Кардиомиопатия – собирательное обозначение поражений миокарда, не относящихся к ревматизму, порокам и ишемической болезни сердца. Этиологическая классификация включает две формы: *первичные*, или идиопатические кардиомиопатии, и *вторичные*, или специфические кардиомиопатии (по классификации ВОЗ). Кардиомиопатии классифицируются также по патофизиологическим и клиническим признакам с выделением дилатационной, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) являясь самой распространенной, встречается во всех странах мира. Имеющиеся разногласия по вопросам определения кардиомиопатий и отсутствие четких диагностических критериев ДКМП обуславливают трудности проведения эпидемиологических исследований, в связи с чем точные данные о распространенности ДКМП отсутствуют, т.к. большинство исследований носят ретроспективный характер и основываются на анализе лишь точно установленных диагнозов без учета ранних стадий болезни.

Объект и методы исследования. Обследована группа пациентов из 13 человек (9 – основная группа и 4 – контроль). Возраст пациентов составил 35 ± 9 лет. В основной группе было 7 мужчин и 2 женщины, в контрольной – 1 женщина и 3 мужчин. У всех заболевание возникло после вирусной инфекции. Критерии включения: связь заболевания с вирусной инфекцией; *фракция выброса* (ФВ) <35 по данным ЭхоКГ; отсутствие онкологических и аутоиммунных заболеваний; добровольное согласие.

Стволовые клетки вводили через кубитальную вену под контролем витальных показателей. Повторное введение клеток выполнялось через 1 месяц. Учитывая характер и тяжесть заболевания, использовали только *аллогенные* клетки, которые являются более эффективными по сравнению с *аутологичными*. Достаточно молодой возраст и тяжесть патологии были показанием к использованию только *аллогенных* (фетальных) клеток. По причине тяжести заболевания применяли минимально травматичный метод введе-

*Тульский государственный университет

ния. Осложнений нет. Диагностика проводилась с использованием инструментального оборудования, имеющегося во всех стационарах. На контрольных точках до введения (P_0) через 1 (P_1), 3 (P_2) и 6 (P_3) месяцев выполняли исследование биохимических показателей крови, общие анализы крови и мочи, ЭхоКГ, нагрузочные пробы, опрос по стандартным европейским опросникам.

Результаты. Достоверно значимых изменений в общих анализах крови и мочи не было. В биохимических показателях отмечено уменьшение белков воспаления, в частности С-реактивного белка, проводилась коррекция отклонений показателей печени, если таковые имелись.

Результаты ЭхоКГ показали достоверное увеличение ФВ от 5 до 12 абсолютных единиц, что составило в относительных единицах улучшение сократительной функции сердца на 43%. У ряда пациентов отмечено уменьшение размеров сердца, оцениваемое по данным ЭхоКГ, тонус сердечной мышцы, за счет которого увеличивается ФВ, возрастает. К 3-м месяцам увеличилась устойчивость к физической нагрузке и её продолжительность. К 6 месяцу ни у одного из пациентов основной группы ухудшения состояния не зафиксировано. Дополнительных госпитализаций не потребовалось. Результаты опросников представлены в табл.

Таблица

Результаты показателей обследования основной группы

	Основная группа		Контрольная	
	SF36 (PH/MH)	EQ-5	SF36 (PH/MH)	EQ-5
P_0	37,52/38,85	0,401/40	34,37/59,32	0,508/45
P_1	44,04/60,10	0,437/45	34,37/59,32	0,508/45
P_2	47,58/69,60	0,508/56	34,37/59,32	0,508/45
P_3	46,77/66,08	0,508/55	34,37/59,32	0,508/45

Примечание: SF36 (PH/MH) – общий опросник здоровья, где PH – физическое здоровье, MH – психическое здоровье, EQ-5 – опросник соотношения качественной и количественной самооценки здоровья.

Неадекватная терапия воздушно-капельной инфекции, эпидемически протекающей в осенне-зимний период, может поражать большое количество населения. Кардинально изменившиеся социальные условия жизни в России все чаще заставляют людей переносить эти инфекции «на ногах». Именно вирусная инфекция ведет к тяжелым поражениям сердца – кардиомиопатиям. В развернутых стадиях сердечная недостаточность ведет к ухудшению качества жизни с тяжелыми ограничениями ежедневной активности пациентов и высокими затратами на лечение. Патологическая основа сердечной недостаточности – гибель кардиомиоцитов, которая приводит к недостаточной насосной функции сердца. В терминальных стадиях сердечной недостаточности обычно требуется более радикальное лечение – трансплантация сердца, практически сведенная в России к нулю. При такой ситуации клеточные технологии являются обнадеживающей возможностью продления и изменения качества жизни пациентов.

УДК 613.72; 613.735; 612.172.1

ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ФИЗИЧЕСКОЕ И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Д.В. ИВАНОВ, А.А. ХАДАРЦЕВ *

Спектр заболеваний, где применяется клеточная терапия и отрабатываются алгоритмы применения стволовых клеток в лечении болезней, с каждым днем расширяется. Однако до настоящего времени не определена целесообразность применения *клеточных технологий* (КТ) у спортсменов, находящихся в жестком тренировочном периоде. Не изучены сроки введения и длительность воздействия клеточных культур на организм спортсмена, влияние стволовых клеток на устойчивость спортсменов к интенсивным нагрузкам.

Нами были поставлены задачи: определить исходный уровень подготовки спортсменов к нагрузке на длительную физическую выносливость, подобрать оптимальное применение КТ для улучшения устойчивости организма спортсмена к тренировочному стрессу, определить период максимального действия КТ и длительность воздействия, определить результативность КТ у спортс-

менов по результатам диагностических тестов, оценить влияние выбранного курса на изменения мышечной массы, объема, силы.

Объект и методы исследования. Исследование проводилось на двух группах спортсменов, которые находились в режиме интенсивного тренинга. Первая группа – контрольная, в которой КТ не применялись, вторая группа – основная, в которой использовались КТ. Возраст от 24 до 38 лет, средний возраст 32 года, наличие тренировочного стажа ≥ 5 лет. Уровень подготовки – *высококвалифицированные спортсмены* (ВКС). Основная группа разделена на 3 подгруппы: 1 – применялись только *аллогенные* клетки, 2 – применялись *аллогенные* и *аутологичные*, 3 – только *аутологичные* клетки. Все спортсмены прошли стандартизированные тесты, оценивающие их физическую подготовленность. Контрольные точки, на которых проводилось тестирование: 14 дней, 1 месяц, 2 месяца. Мониторинг ВКС выполнялся каждые 48 часов. Забор аспирата костно-мозговой взвеси проводился по отработанной методике за 14 дней до начала эксперимента. Введение клеток осуществлялось по отработанной методике при пункции кубитальной вены под постоянным контролем витальных функций. Осложнений при заборе аспирата костно-мозговой взвеси и при введении клеток не было.

Результат выполнения тестов представлен в табл. 1. Данные суммируют 3 теста. Время восстановления после тестов показано в табл. 2. Изменение жировой ткани – в табл. 3. Изменение активной клеточной массы – в табл. 4.

Таблица 1

Суммарные результаты выполнения тестов

	Аллогенные	Алло+ауто	Аутологичные	Контроль
Начало	121	126	120	115
14 дней	123	128	121	116
Через месяц	138	164	119	116
Через 2 месяца	147	189	122	117

Таблица 2

Время восстановления после выполнения тестов

	Аллогенные	Алло+ауто	Аутологичные	Контроль
Начало	35	30	20	20
14 дней	30	28	20	20
Через месяц	20	15	15	18
Через 2 месяца	10	10	13	15

Таблица 3

Изменение жировой ткани

	Аллогенные	Алло+ауто	Аутологичные
Начало	6,7 ($\pm 0,5$)	20,3 ($\pm 0,8$)	15,9 ($\pm 0,5$)
Через месяц	6,3 ($\pm 0,5$)	19,4 ($\pm 0,5$)	16,3 ($\pm 0,5$)
Через 2 месяца	6,4 ($\pm 0,5$)	20 ($\pm 0,5$)	15,7 ($\pm 1,1$)

Таблица 4

Изменение активной клеточной массы

	Аллогенные	Алло+ауто	Аутологичные
Начало	29,8	53,8	39,1
Через месяц	31,2	52,5	37,7
Через 2 месяца	30,1	53,0	39,3

Первичные эффекты повышения работоспособности, выносливости, снижения периода восстановления отмечены у ВКС ко 2-й неделе, наибольшая интенсивность – при введении *аллогенных* клеток, более высокими результаты были у спортсменов старшего возраста. После повторного введения клеток через 1 месяц после первичного, субъективные ощущения у ВКС и результативность росла ~14 дней, после чего стабилизировалась. Выявить закономерность в изменениях активной мышечной массы или жировой ткани не удалось. Также не обнаружено изменений в лабораторных показателях.

Стволовые клетки влияют благодаря механизмам восстановления мышечной ткани, важная роль отводится и микроокружению реципиента, клеткам воспаления, факторам роста и их рецепторам (FGF-2) и внеклеточному матриксу. Усиливается опосредованное воздействие на микроокружение регенерирующей мышцы, которое идет за счет ускорения процессов ангиогенеза, миогенеза, важную роль в которых играют CD133+. Экспрессия гликопротеина CD133+ описана на гемопоэтических клетках фетальной печени, костного мозга, пуповинной и периферической крови, на циркулирующих эндотелиальных прогениторах. Другие механизмы – косвенные – и связаны с коррекцией процессов синтеза в печени, с усилением окислительно-восстановительной системы клеток, с активацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

*Тульский государственный университет

Раздел VI

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК 591.433:576.7

КОНСИСТЕНЦИЯ ПИЩИ КАК ФАКТОР ПОСТНАТАЛЬНОГО
МОРФОГЕНЕЗА МУСКУЛАТУРЫ ЖЕЛУДКА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.Ф. СЫЧ, О.С. ВОРОНОВА, Ю.Н. КОНДРАТЕНКО, А.Ф. САНЖАПОВА

Ключевые слова: диспергированная пища, мышечная оболочка

Желудочно-кишечный тракт не без оснований рассматривается одним из наиболее пластичных звеньев в цепи адаптационных перестроек организма. Любые изменения условий внешней среды вызывают масштабные изменения его морфо-генеза и функциональных возможностей [5]. Интерес к проблеме морфологической роли физических свойств пищи в становлении органов пищеварительной системы возрос на рубеже XX и XXI веков в связи с ускорением изменений характера питания современного человека, в котором все более преобладают тщательно механически обработанные мягкие и пастообразные пищевые продукты [14]. Следствием этого стали обретающие широкое распространение патологические изменения пародонта жевательных мышц, одонтогенные воспалительные процессы челюстного аппарата, а также разнообразные дисфункции и патологии органов пищеварительного тракта [2, 3]. Результатами проводимых с 2001 года учеными кафедры общей биологии Ульяновского государственного университета исследований впервые установлено, что к таким морфологическим факторам следует относить физические свойства пищи, в частности, ее консистенцию [2, 3, 10]. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что длительное питание предварительно механически размельченной (диспергированной) пищей вызывает устойчивые морфологические изменения различных структур слизистой и мышечной оболочек стенки пищевода, тонкого и толстого кишечника на клеточном, тканевом и органном уровнях [10-13].

Настоящая работа посвящена данным экспериментально-морфологического исследования постнатального развития гладкой мускулатуры слизистой и мышечной оболочек желудка при питании диспергированной пищей. Выбор объекта исследования определялся важной ролью мышечных слоев слизистой и мышечной оболочек в моторно-эвакуаторном обеспечении практически всех функций желудка как важнейшего и в то же время крайне специализированного отдела пищеварительного тракта.

Цель исследования – изучение морфологических особенностей постнатального развития гладкой мускулатуры стенки желудка белых крыс при питании пищей с измененными путем предварительной диспергации физическими свойствами.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 100 самцов белых беспородных крыс, которые на 21-е сутки постнатального онтогенеза были произвольно разделены на контрольную и опытную группы. Животные контрольной группы содержались в обычных условиях вивария на естественном для грызунов корме, основу которого составляли цельное зерно пшеницы и разрезанные на большие куски овощи. Животным опытной группы скармливали механически обработанную с помощью мясорубки (овощи) или мельницы (зерно) пищу того же состава. Использование для размельчения пищи бытовых приборов и, как следствие этого, неоднородность получаемых после обработки или пищевых частиц по размеру призваны были воспроизвести с максимальной степенью приближения ту обработку пищи, которую использует человек. Исследование велось с учетом количественного состава рациона, пищевой ценности и сбалансированности его компонентов. Животным обеспечивался свободный доступ к пище и воде в любое время суток. Другие условия содержания животных контрольной и опытной групп были идентичными. Участки стенки фундального отдела желудка брали у контрольных и опытных животных в разные периоды онтогенеза: поздний молочный (21 сутки), препубертатный (60

сутки), репродуктивный (180 суток), первой зрелости (360 суток) [7]. Количество животных в каждой систематической группе (шесть и более) обеспечивало репрезентативность выборки.

Эксперимент проводился в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ и использования экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР №755 от 12 августа 1977 г., а также положениями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 г.г. Материал (фрагменты стенки желудка) фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем обезжировали в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин. Поперечные срезы стенки желудка толщиной 5 мкм изготавливали с помощью микротомы МПС-2. После депарафинирования срезы окрашивали гематоксилин-эозином и заключали в балзам. Морфометрия структур фундального отдела желудка проводилась с помощью компьютеризированной видеотестсистемы, включающей микроскоп «Axiostar plus» (Carl Zeiss), цифровую фотокамеру «Canon Power Shot G 5» (Canon) и специальную компьютерную программу обработки морфометрических данных «Mecos-1». В процессе морфометрических исследований руководствовались рекомендациями Г. Г. Автандилова [1]. Полученные морфометрические данные подвергали статистической обработке с определением критерия значимости (Т) по Стьюденту, уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты. Мышечная оболочка фундального отдела желудка 21-суточных животных, общая толщина которой составляет $32,00 \pm 0,45$ мкм, характеризуется значительным преобладанием степени развития циркулярного слоя над продольным (показатели толщины составляют соответственно $23,50 \pm 0,53$ мкм и $9,00 \pm 0,35$ мкм). На 60-е сутки постнатального онтогенеза мышечная оболочка утолщается у животных как контрольной, так и опытной групп (рис. 1), при этом показатель ее толщины у 60-суточных животных опытной группы ($92,23 \pm 1,37$ мкм) достоверно ($p < 0,05$) превышает таковой у животных контрольной группы ($67,00 \pm 1,59$ мкм). Обращает внимание тот факт, что общее утолщение мышечной оболочки обеспечивается, в основном, ее циркулярным слоем (табл. 1). Толщина последнего увеличивается за этот период до $52,73 \pm 2,14$ мкм у животных контрольной группы и до $75,31 \pm 1,93$ мкм у опытных животных ($p < 0,05$), в то время как аналогичные показатели для продольного слоя мышечной оболочки составляют соответственно $14,27 \pm 0,67$ мкм и $16,92 \pm 0,15$ мкм ($p < 0,05$). Основу утолщения циркулярного и продольного слоев мышечной оболочки у 60-суточных животных опытной группы составляет гипертрофия гладких миоцитов, на которую указывает увеличение относительного объема их ядер ($p < 0,05$). Площадь сечения (и, соответственно, объем) ядер гладких миоцитов циркулярного слоя у 60-суточных животных опытной группы составляет $12,84 \pm 0,24$ мкм², тогда как у животных контрольной группы – $8,98 \pm 0,31$ мкм² ($p < 0,05$). Этот же показатель для гладких миоцитов продольного слоя у животных опытной группы составляет $13,18 \pm 0,40$ мкм², у животных контрольной группы – $9,08 \pm 1,10$ мкм² ($p < 0,05$). При этом как в циркулярном, так и в продольном слоях показатели количества ядер гладких миоцитов на стандартной площади среза у 60-суточных животных контрольной группы превышают соответствующие показатели для опытных животных ($p < 0,05$).

Интенсивное утолщение мышечной оболочки фундального отдела желудка продолжается также в последующий период развития (60-180 суток): у опытных животных ее общая толщина достигает $124,51 \pm 1,9$ мкм ($p < 0,05$), у животных контрольной группы – $104,21 \pm 1,32$ мкм. При этом толщина циркулярного слоя мышечной оболочки увеличивается до $102,61 \pm 2,23$ мкм у 180-суточных животных опытной группы и до $86,52 \pm 1,61$ мкм в контроле ($p < 0,05$), показатели толщины продольного слоя мышечной оболочки возрастают соответственно до $21,90 \pm 0,45$ мкм и

17,69±0,93 мкм (табл. 2). Площадь сечения ядер гладких миоцитов циркулярного слоя у 180-суточных животных опытной группы составляет 16,66±0,94 мкм², тогда как у животных контрольной группы – 11,84±0,15 мкм² (p<0,05). Этот же показатель для гладких миоцитов продольного слоя у животных опытной группы равен 16,60±0,55 мкм², у животных контроля – 12,28±0,22 мкм² (p<0,05). Характер изменений ядерно-цитоплазматического отношения гладких миоцитов как циркулярного, так и продольного слоев, возрастание плотности расположения клеточных ядер в толще среза гладкой мышечной ткани у 180-суточных животных (табл. 1, 2), питающихся диспергированной пищей, дает основания предположить возможность пролиферации гладких миоцитов в слоях мышечной оболочки (рис.2).

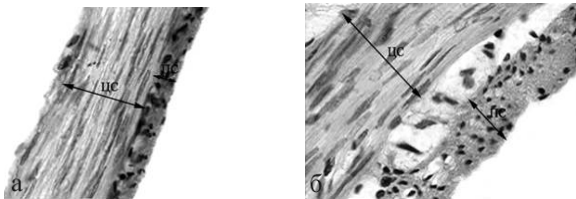


Рис. 1. Мышечная оболочка фундального отдела желудка (поперечный срез) 60-суточных животных контрольной (а) и опытной (б) групп. Окраска гематоксилин-эозином, ×1000, ЦС – циркулярный слой, ПС – продольный слой

Таблица 1

Морфометрические показатели циркулярного слоя мышечной оболочки фундального отдела желудка в норме (животные контрольной группы) и при потреблении диспергированной пищи (животные опытной группы)

Возраст (сутки)		Толщина ЦС МО (мкм)	Площадь сечения ядер ГМ ЦС МО (мкм ²)	Количество ядер ГМ ЦС МО на ст. пл. среза (‰)
21	контроль	23,50±0,53	6,08±0,44	7,23±0,24
60	контроль	52,73±2,14	8,98±0,31	5,11±0,42
	опыт I	75,31±1,93*	12,84±0,24*	3,42±0,11*
180	контроль	86,52±1,61*	11,84±0,15*	2,94±0,27
	опыт I	102,61±2,23**	16,66±0,94**	3,28±0,22*
360	контроль	90,30±1,60	11,58±0,26	3,50±0,34
	опыт I	106,83±3,20*	16,55±0,82*	2,54±0,12*

Примечание: ГМ – гладкие миоциты, ЦС – циркулярный слой, МО – мышечная оболочка; * – достоверные отличия от предыдущего значения, + – достоверные отличия от контрольных значений (при p<0,05)

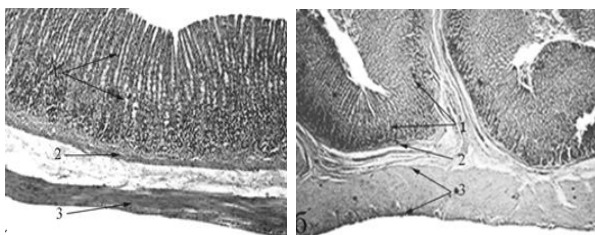


Рис. 2. Стенка фундального отдела желудка (поперечный срез) 180-суточных животных контрольной (а) и опытной (б) групп. Окраска гематоксилин-эозином, ×100, 1 – фундальные железы, 2 – мышечная пластинка слизистой оболочки, 3 – мышечная оболочка

Таблица 2

Морфометрические показатели продольного слоя мышечной оболочки фундального отдела желудка в норме (животные контрольной группы) и при потреблении диспергированной пищи (животные опытной группы)

Возраст (сутки)		Толщина ПС МО (мкм)	Площадь сечения ядер ГМ ПС МО (мкм ²)	Число ядер ГМ ПС МО на ст. пл. среза (‰)
21	контроль	9,00±0,35	6,84±0,89	7,15±0,13
60	контроль	14,27±0,67	9,08±1,10	4,76±0,33*
	опыт I	16,92±0,15**	13,18±0,40**	3,10±0,52*
180	контроль	17,69±0,93*	12,28±0,22*	2,87±0,45
	опыт I	21,9±0,45**	16,60±0,55**	3,70±0,28*
360	контроль	18,20±0,80	12,08±0,34	3,74±0,15
	опыт I	22,30±0,40*	16,65±0,76*	2,65±0,34*

Примечание: ГМ – гладкие миоциты, ПС – продольный слой, МО – мышечная оболочка; * – достоверные отличия от предыдущего значения, + – достоверные отличия от контрольных значений (при p<0,05).

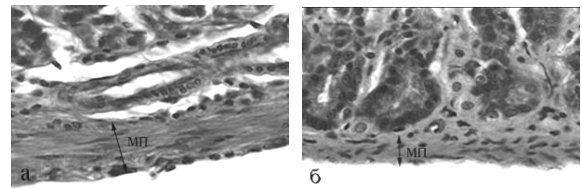


Рис. 3. Мышечная пластинка (МП) слизистой оболочки фундального отдела желудка (поперечный срез) 60-суточных животных контрольной (а) и опытной (б) групп. Окраска гематоксилин-эозином, ×100

Таблица 3

Морфометрические показатели мышечной пластинки слизистой оболочки фундального отдела желудка в норме (животные контрольной группы) и при потреблении диспергированной пищи (животные опытной группы)

Возраст (сутки)		Толщина МП СО (мкм)	Площадь сечения ядер ГМ МП СО (мкм ²)	Количество ядер ГМ МП СО на ст. пл. среза (‰)
21	контроль	6,81±0,20	6,30±0,20	6,85±0,22
60	контроль	10,56±0,30*	10,30±0,30*	4,16±0,35*
	опыт I	8,14±0,40**	8,09±0,40**	5,10±0,14*
180	контроль	12,27±0,80	13,14±0,80*	2,80±0,30
	опыт I	7,37±0,23*	6,92±0,23*	6,10±0,23*
360	контроль	11,67±0,30	14,50±0,30	3,10±0,20
	опыт I	7,37±0,70*	7,03±0,70*	5,70±0,30*

Примечание: ГМ – гладкие миоциты, МП – мышечная пластинка, СО – слизистая оболочка; * – достоверные отличия от предыдущего значения, + – достоверные отличия от контрольных значений (при p<0,05).

К 360-м суткам постнатального онтогенеза толщина циркулярного слоя мышечной оболочки увеличивается до 106,80±3,20 мкм у животных опытной группы и до 90,30±1,60 мкм у контрольных животных (p<0,05), показатели толщины продольного слоя мышечной оболочки соответственно 22,30±0,40 мкм и 18,20±0,80 мкм (p<0,05). Площадь сечения ядер гладких миоцитов циркулярного слоя у 360-суточных животных опытной группы достигает 16,55±0,82 мкм², тогда как у животных контрольной группы – 11,58±0,26 мкм² (p<0,05). Этот же показатель для гладких миоцитов продольного слоя у 360-суточных животных опытной группы равен 16,65±0,76 мкм², у контрольных животных – 12,08±0,34 мкм² (p<0,05). При этом у животных опытной группы увеличивается объем цитоплазмы гладких миоцитов циркулярного и продольного слоев, на что указывает уменьшение плотности расположения их ядер (p<0,05). В связи с описанными выше изменениями постнатального морфогенеза мышечной оболочки фундального отдела желудка белых крыс при питании диспергированной пищей несомненный интерес представляют сравнение их с преобразованиями другой мышечной структурой стенки желудка – мышечной пластинки слизистой оболочки. В ходе раннего постнатального онтогенеза (21-60 суток) имеет место утолщение мышечной пластинки слизистой оболочки желудка, интенсивность которого различается у контрольных и опытных животных: у последних она оказывается ниже, чем у первых (p<0,05). Следствием этого являются статистически значимые различия соответствующих показателей у 60-суточных животных контрольной и опытной групп. В результате к 60-м суткам постнатального онтогенеза мышечная пластинка слизистой оболочки желудка животных, потребляющих диспергированную пищу, оказывается на 22,92 % тоньше, чем у животных контрольной группы (рис. 3). В свою очередь, объем (площадь сечения) ядер гладких миоцитов мышечной пластинки опытных животных уменьшается по отношению к соответствующему показателю у животных контрольной группы (значения у 60-суточных опытных и контрольных животных составляют 8,14±0,40 мкм² и 10,56±0,30 мкм², p<0,05). Плотность расположения ядер гладких миоцитов мышечной пластинки слизистой оболочки желудка у 60-суточных животных как контрольной, так и опытной групп снижается, при этом у последних она остается достоверно больше, чем у контрольных животных (табл. 3).

В репродуктивный период (60-180 суток) мышечная пластинка слизистой оболочки желудка животных опытной группы значительно истончается, в то время как у контрольных животных она продолжает утолщаться (p<0,05). Вследствие этого к 180-м суткам постнатального онтогенеза толщина мышечной пластинки слизистой оболочки желудка контрольных животных на 39,93 % превышает таковую животных опытной группы

($p < 0,05$). Наблюдаемое истончение мышечной пластинки слизистой оболочки 180-суточных животных опытной группы обуславливалось уменьшением ($p < 0,05$) относительного объема (площади сечения) ядер и цитоплазмы гладких миоцитов. При этом отмечается относительная стабилизация плотности расположения ядер гладких миоцитов мышечной пластинки у 180-суточных животных обеих групп, однако достоверные различия в показателях между контрольными и опытными животными сохраняются ($p < 0,05$). В последующем (180-360 суток) отмечается относительная стабилизация показателей структурных компонентов мышечной пластинки слизистой оболочки у животных обеих групп, с сохранением достоверных различий между показателями контрольных и опытных животных ($p < 0,05$).

Результаты исследования говорят о том, что питание исключительно диспергированной пищей с 21-х суток постнатального онтогенеза вызывает уже на 60-е сутки гипертрофию мышечной оболочки фундального отдела желудка белых крыс, в результате которой ее толщина за такой сравнительно короткий период почти удваивается. Гипертрофия мышечной оболочки в целом обеспечивается гипертрофией каждого из образующих ее слоев: как циркулярный, так и продольный слой утолщаются на 60-е сутки у опытных животных более значительно, чем в контроле и эти различия между ними свойственны всем последующим изученным периодам онтогенеза. Принимая во внимание соотношение абсолютных показателей толщины циркулярного и продольного слоев можно утверждать, что основу гипертрофии мышечной оболочки составляет гипертрофия циркулярного слоя.

Повышение общей функциональной активности гладкой мышечной ткани стенки желудка при питании диспергированной пищей может обуславливаться поступлением чрезмерно увеличенного количества химуса в полость желудка. Опытные животные, по данным наших систематических наблюдений, поедали в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше пищи в диспергированном виде, чем животные контрольной группы, питавшиеся недиспергированной пищей. Такое переедание животных I опытной группы мы склонны объяснять более поздним наступлением преабсорбтивного (сенсорного) насыщения вследствие более позднего поступления рефлекторных импульсов от механорецепторов слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и желудка, обусловленного слабым раздражающим действием диспергированной пищи на механорецепторы [4, 5]. Тем не менее, несмотря на увеличение массы ежедневно потребляемой пищи, масса тела опытных животных во все изученные периоды онтогенеза уступает таковой животных контрольной группы ($p < 0,05$). Это позволяет предположить, что питание диспергированной пищей оказывает сложное системное влияние на организм, обуславливаемое, в первую очередь, устойчивыми нарушениями усвоения диспергированной пищи и функциональными расстройствами пищеварительной системы в целом [8, 15].

Утолщение мышечной оболочки желудка при взрослой общей функциональной активности обеспечивается посредством двух биологических механизмов: 1) гипертрофии гладких миоцитов, являющейся основным относительно быстро реализуемым способом общего увеличения функциональных возможностей пласты гладкой мышечной ткани; 2) пролиферации и последующей дифференцировки гладких миоцитов, которые наступают более редко в определенных условиях длительных воздействий на гладкую мышечную ткань. Гипертрофия мышечной оболочки желудка в целом может быть обусловлено также усилением ее моторики, вызываемой повышенным раздражением слизистой оболочки желудка недостаточно переваренной (вследствие возникающей при избыточном потреблении диспергированной пищи секреторной недостаточности желудка) массой химуса [8]. Известно, что при потреблении мелкоизмельченной пищи снижается количество выделяемого желудочного сока с одновременным уменьшением содержания в нем слизи, ферментативных единиц и соляной кислоты, увеличивается латентный период сокоотделения в желудке и кишечнике, а развитие желудочных желез в постнатальном онтогенезе характеризуется гипотрофическими изменениями [5, 9], что приводит к нарушению многих функций желудка. Наблюдаемый при этом недостаток соляной кислоты и угнетение процессов расщепления с участием пепсина нарушают весь процесс пищеварения в желудке. Отсутствие свободной соляной кислоты в полости желудка вызывает, в частности, выраженное нарушение физиологического механизма эвакуации химуса из полости желудка в полость двенадцатиперстной кишки

[4, 14]. В результате в кишечник поступает пища, не подвергшаяся оптимальной предварительной обработке.

Закключение. Длительное питание исключительно диспергированной пищей обуславливает отклонения в развитии гладкой мышечной ткани фундального отдела желудка белых крыс. При этом имеет место прямо противоположная тенденция характера изменений гладкой мышечной ткани в слизистой и мышечной оболочках: ответственная за моторную и эвакуаторную функции желудка мышечная оболочка подвергается гипертрофии, а участвующая в перемещениях слизистой оболочки и выделении секрета желудочных желез мышечная пластинка претерпевает гипотрофию, с возрастом переходящую в атрофию. Объяснение прямо противоположной тенденции преобразований гладкой мышечной ткани мышечной пластинки возможно при сопоставлении ее морфологических показателей с таковыми эпителиальных структур и желез слизистой оболочки в целом. Последние характеризуются гипотрофическим вариантом развития у опытных животных по отношению к животным контрольной группы [14]. Питание диспергированной пищей, с одной стороны, резко ограничивает общее время питания (пережевывания пищи) и сокращает сложнорефлекторную цефалическую фазу желудочной секреции, обуславливая в конечном итоге общее снижение функциональной активности слизистой оболочки желудка и изменение направления развития фундальных желез в сторону гипотрофического варианта [5, 14]. С другой стороны переполнение более, чем в 1,5 раза полости желудка поедаемой диспергированной пищей, несомненно, приводит к ее чрезмерному растяжению, следствием которого являются: а) нарушение нормально протекающей желудочной секреции и внутриполостного расщепления компонентов химуса; б) значительное ослабление роли тонких движений слизистой, формирования ею складок и иных анатомических образований, необходимых при нормальном наполнении желудка, обеспечиваемых мышечной пластинкой слизистой оболочки; в) изменение нормального соотношения общей функциональной роли мышечной пластинки слизистой оболочки и мышечной оболочки в пользу последней.

Описанные изменения гладкой мышечной ткани слизистой и мышечной оболочек соответствуют общеприемлемому принципу морфо-функциональных корреляций – «усиление одного за счет ослабления другого» при неизменных пластических и энергетических затратах организма на формирование и развитие обеих структур в целом. В качестве подтверждения этому можно привести данные о соотношении в постнатальном онтогенезе структур мышечной и слизистой оболочек ободочной кишки [13].

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Анисимова Е.В. Морфологические особенности микроциркуляторного русла мышц челюстного аппарата при гиподинамии в раннем постнатальном онтогенезе белых крыс: Автореф. дис. ... к.б.н.. Саранск, 2005. 24 с.
3. Беззубенкова О.Е. Особенности морфогенеза эфферентной интраорганной иннервации мускулатуры челюстного аппарата при гиподинамии в раннем постнатальном онтогенезе белых крыс: Автореф. дис. ... к.б.н.. Саранск, 2005. –22 с.
4. Богач П.Г., Гройсман С.Д. // Вопросы питания. 1959. №2. С. 56–62.
5. Губарь В.Л. Физиология и экспериментальная патология желудка и 12-перстной кишки. М.: Медицина, 1970. 308 с.
6. Кауфман О.Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц. М.: Наука, 1979. 184 с.
7. Махинько В.И., Никитин В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. Киев: Наукова думка, 1975. С. 308–326
8. Разенков И.П. // Избр. труды. М.: Медгиз, 1958. С.173–178.
9. Сыч В.Ф. и др. о // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол.и, коллопроктоли. М., 2007. Т. 17, № 1. С. 38–42.
10. Сыч В.Ф. и др. // Ученые записки Ульяновского ГУ. Серия Биология. Вып. 1(10). Ульяновск УлГУ, 2006. С. 86–89.
11. Сыч В.Ф. и др. // Ученые записки Ульяновского ГУ Серия Биология. Вып. 1(10). Ульяновск УлГУ, 2006. С. 74–79.
12. Сыч, В.Ф. и др. // Морфол. вед-ти. 2005. № 3–4. С. 97.
13. Сыч В.Ф. и др. // Морфол. вед-ти. 2005. № 3–4. С. 94.
14. Сыч В.Ф. и др. // Морфол. вед-сти. 2007. №. 1–2. С.135.
15. Kuboyata N. Moriya Y. // J. Nihon. Univ. Sch. Dend. 1995. № 37 (2). – Р. 91–96.

УДК 612.017.1

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СИНОВИАЛЬНОЙ
ЖИДКОСТИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Н. П. КОЗЕЛ, В. А. МАЛЬЧЕВСКИЙ, Ю. Г. СУХОВЕЙ, И. Г. УНГЕР*

Ключевые слова: синовиальная жидкость, коленный сустав

Рост числа людей, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, и не всегда удовлетворительные результаты их лечения обусловили объявление ВОЗ международной декады, посвященной костно-суставным нарушениям (The Bone and Joint Decade 2000–2010), нацеленной на улучшение качества жизни населения, страдающего заболеваниями костей, суставов и мышц. Одним из основных направлений является изучение патогенеза заболеваний опорно-двигательного аппарата [4]. В структуре его заболеваний значимую долю занимают болезни суставов, в частности посттравматический остеоартроз [6].

В основе патогенеза посттравматического остеоартроза лежат иммунные процессы, протекающие и локально в суставе, и в организме [2]. Для оценки степени выраженности и вектора направленности иммунных процессов необходимо знать физиологические значения показателей, косвенно характеризующих воспалительный, апоптотический и некротический компоненты, как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости. И если физиологические значения показателей этих маркеров в сыворотке крови известны, то для синовиальной жидкости они не изучены. Исследователи [3] оценивают степень выраженности и вектор направленности иммунных процессов в синовиальной жидкости, коррелируя их с сывороткой крови, что само по себе является предметом дискуссии. Поэтому для объективности оценки результатов исследований необходимо знание физиологических значений показателей в синовиальной жидкости. Мы не обнаружили данных о физиологических значениях показателей, косвенно характеризующих выраженность воспалительных, апоптотических и некротических компонентов в синовиальной жидкости.

Цель исследования – выявление физиологических значений уровней лактоферрина, интерлейкина-4, интерлейкина-6, γ -интерферона; иммуноглобулинов А, М, G, E; циркулирующих иммунных комплексов с раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) 3,5% и 7,5%; антител к нативной и денатурированной ДНК в синовиальной жидкости коленных суставов у людей.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнялось в период с 2005 по 2007 гг. в Тюменском филиале ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН. Материалом для работы послужили пунктаты синовиальной жидкости, взятые у 32 лиц в возрасте 30–45 лет, погибших в результате черепно-мозговой травмы в течение не более 2 часов, у которых в дальнейшем при вскрытии не отмечались морфологические признаки поражения коленных суставов. Забор синовиальной жидкости и вскрытие коленных суставов осуществлялись в первые 6 часов после констатации факта смерти врачами. Каждому участнику исследования присваивался индивидуальный код, по которому он проходил в базе данных.

При заборе синовиальной жидкости у трупов сустав пунктировался стандартным доступом пункционной иглой. В начале в коленный сустав вводилось 10,0 мл изотонического 0,9% раствора NaCl₂, затем внутрисуставная жидкость отбиралась в сухую центрифужную пробирку. Полученные уровни иммунологических показателей синовиальной жидкости у трупов впоследствии делились на 10, в результате мы получали истинные значения концентраций искомого. На сегодняшний день существует значительное число показателей, характеризующих функциональное состояние иммунной системы [5, 7, 8]. В патогенезе остеоартроза важную роль играют воспалительный, апоптотический и некротический компоненты [3]. Поэтому из большого количества иммунологических показателей мы использовали только ряд параметров, которые могут характеризовать выраженность и вектор направленности воспалительных, апоптотических и некротических процессов, протекающих локально в суставе.

Определялись физиологические значения уровней острофазного белка лактоферрина; провоспалительных цитокинов: интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), γ -интерферона

(ИНТ- γ); основных классов иммуноглобулинов: Ig A, Ig M, Ig G, Ig E; циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с ПЭГ 3,5% и 7,5% в синовиальной жидкости.

Замер уровня лактоферрина вели на тест-системах «Лактоферрин-стрип D-4106» производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» по инструкции фирмы-производителя. Определение уровней ИЛ-4, ИЛ-6, ИНТ- γ выполнялось на тест-системах «Тест-система иммуноферментная для определения ИЛ-4 человека», «Тест-система иммуноферментная для определения ИЛ-6 человека», «Тест-система иммуноферментная для определения γ -интерферона человека» производства ООО «Цитокин» по инструкциям фирмы-производителя. Концентрация синовиальных Ig A, M, G, определялась методом радиальной иммунодиффузии в геле по О. Mancini (1965). Уровень Ig E определяли тест-системой «Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения иммуноглобулина E в сыворотке крови человека» производства ООО «Иммунотекс» по инструкциям фирмы-производителя. Для количественного определения ЦИК использовали метод precipitation раствором ПЭГ с концентрацией 3,5% и 7,0% [7].

Физиологические значения уровней антител к нативной ДНК (нДНК) и денатурированной ДНК (дДНК), которые косвенно могут характеризовать выраженность и направленность пролиферативных (апоптотических и некротических) процессов [5; 7], определялись тест-системами «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ Симбидрибор, по инструкциям фирмы-производителя.

Обсчет результатов проводился по международным требованиям, предъявляемым к обработке результатов данных научных исследований при помощи программы «Биостат» [1].

Результаты. Выявленные физиологические значения основных иммунологических показателей в синовиальной жидкости коленного сустава приведены в табл.

Таблица

Физиологические значения иммунологических показателей в синовиальной жидкости коленного сустава

Показатели	Физиологич. значения
Уровень лактоферрина (нг/мл)	132,20±16,12
Уровень ИЛ-6 (пг/мл)	0,12±0,01
Уровень ИЛ-4 (пг/мл)	6,94±0,47
Уровень ИНТ- γ (пг/мл)	27,31±1,54
Уровень Ig A (г/л)	1,26±0,11
Уровень Ig M (г/л)	0,38±0,02
Уровень Ig G (г/л)	1,55±0,15
Уровень Ig E (Ме/мл)	9,89±0,44
Уровень ЦИК с ПЭГ 3,5% (у.е./мл)	0
Уровень ЦИК с ПЭГ 7,5%	0
Уровень титра антител к нативной ДНК	0,13±0,01
Уровень титра антител к денатурированной ДНК	0,49±0,01

Физиологически в синовиальной жидкости коленного сустава присутствуют определенные уровни острофазного белка лактоферрина, ИЛ-6, ИЛ-4, ИНТ- γ и всех основных классов иммуноглобулинов. ЦИК являются итогом длинного и сложного каскада иммунологических реакций, возникающего в ответ на появление антигена. Отсутствие ЦИК в здоровом коленном суставе может свидетельствовать о том, что наличие острофазного белка лактоферрина, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИНТ- γ в синовиальной жидкости не связано с реакцией антиген – антитело, а является физиологичным. В здоровом коленном суставе в синовиальной жидкости присутствуют антитела к нДНК и к дДНК. Но в синовиальной жидкости преобладает уровень последних.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 1998.
2. Корнилов Н.Н. и др. // Травматол.я и ортопедия России. – 2002. № 2. – С. 47–59.
3. Михайлова Т.В. Взаимосвязь воспалительных, деструктивных и иммунных процессов у больных с остеоартрозом коленных суставов: Дис... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2003.
4. Насонова В.А., Хайтаев Н.Г. // Тер. архив. – 2001. – Т. 73, № 5. – С. 5–7.
5. Петров С.А. Взаимосвязь развития патологии иммунной системы и зрительного анализатора у тундровых ненцев Крайнего Севера: Дис... канд. мед. наук. – Тюмень, 2000.
6. Прокотьев Н.Я. // Развитие социального обслуживания населения ЯНАО: сб. науч. тр. – Салехард, 2003. – С. 120–125.
7. Унгер И.Г. Патогенез повторных воспалительных заболеваний стадии ремиссии, иммунологические изменения гомеостаза: Дис... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2001.
8. Хайтов Р.М. Физиология иммунной системы. – М., 2001.

* Тюменский филиал ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН 625027, г. Тюмень, ул. Котовского 5/2 (тел. 83452 200061)

УДК 616.33-002.1

ОКАЗАНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
ВОЕННОСЛУЖАЩИМ ВОЗДУШНО-ДЕСАНТНЫХ ВОЙСК

Ю.И.ЦИКУРИ, И.А.КУЗЬМИН*

Ключевые слова: медпомощь, органы пищеварения

Анализ показателей заболеваемости органов пищеварения у военнослужащих воздушно-десантных войск (ВДВ) за последние годы указывает на то, что в войсковых частях уделяется недостаточное внимание лицам, предъявляющим диспепсические жалобы. По-видимому, в результате такого отношения к военнослужащим им стала предоставляться меньшая возможность обследоваться и лечиться в стационаре. Например, в структуре лечившегося контингента ВДВ по основным классам болезней доля военнослужащих по призыву, госпитализированных в стационарные отделения госпиталей ВДВ по поводу заболеваний органов пищеварения, имеет явно выраженную тенденцию к снижению с 7,14% в 2006 г. до 2,8% случаев в 2008 г., то есть произошло в 2,55 раза уменьшение таких случаев. Доля военнослужащих по контракту также снизилась с 13,76% в 2006 г. до 8,9% в 2008 г. Рассматривая создавшуюся ситуацию, следует обратить внимание на то, что с 2003 г. отмечалась тенденция к возрастанию доли военнослужащих, госпитализируемых с заболеваниями органов пищеварения, однако после 2006 г. она стала прямо противоположной.

Основную долю (52,8% случаев) среди заболеваний органов пищеварения у военнослужащих по призыву составляют хронические гастродуодениты. У офицеров 38,9% всех заболеваний органов пищеварения приходится на язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки. В структуре лечившихся военнослужащих по контракту по основным классам заболеваний в ВДВ язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки занимает одно из первых мест – 3,45% случаев. Необходимо отметить, что нуждаемость в госпитализации военнослужащих срочной службы с болезнями пищевода, желудка и 12-перстной кишки возникает, как правило, в период прохождения курса молодого бойца, а также по прибытии из командировок, связанных с выполнением боевых задач. Высокая заболеваемость язвенной болезнью 12-перстной кишки наблюдается среди офицеров, неоднократно участвовавших в военных конфликтах. При этом установлено, что в 15,0% случаев язва в желудке или в 12-перстной кишке у военнослужащих контрактной службы обнаруживается при плановых обследованиях по поводу иных заболеваний. В пределах до 10% военнослужащих по призыву направляются на эндоскопическое исследование желудка и 12-перстной кишки только после рубцевания язвы.

Сохраняется проблема призыва на военную службу в ВДВ лиц с пониженным питанием, которая наблюдается в различных частях от 0,8% до 8,0% случаев. В связи с этим следует отметить, что показатели выявления, диспансерного наблюдения, лечения лиц с недостаточностью питания напрямую зависят от внимания к этой проблеме командования и медицинской службы частей. Показатели стационарного лечения лиц с недостаточностью питания довольно часто скрываются под маской иных нозологических форм и поэтому статистическому учету не поддаются.

Остается проблемной для ВДВ заболеваемость хроническим панкреатитом военнослужащих. Выявление в 2007-2008 гг. всего лишь нескольких случаев хронического панкреатита у военнослужащих в процессе стационарного их лечения свидетельствует об имеющихся недостатках при осуществлении диагностирования этого заболевания в лечебных учреждениях ВДВ. Довольно высокий уровень недиагностируемой заболеваемости военнослужащих болезнями пищевода, желудка, 12-перстной кишки, поджелудочной железы и печени указывает на необходимость оперативного решения вопроса, касающегося внедрения современных высокоинформативных фибро- и видеоэндоскопических методов исследований, УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости, серологических анализов крови на носительство HBsAg и антител к вирусам гепатитов В, С и Д в госпиталях ВДВ.

УДК 615.454.122:615.281.9:532.749

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ
РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА ПЕЧЕНИ *IN VITRO* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ ГЕПАТОЦИТОВ

И.М.ПРИВАЛОВ, Э.Ф. СТЕПАНОВА*

Ключевые слова: гепатопротекторное действие, моделирование

В последние годы использование культуры клеток животных и человека из чисто экспериментальной процедуры превратилось в технологический компонент многих биологических исследований и производственных процессов. Моделирование с использованием культуры клеток животных проводится как в хроническом, так и в остром опыте. Это моделирование позволяет существенно сократить сроки на первом этапе исследований. Модель, основанная на первичной культуре изолированных гепатоцитов, может быть предложена как система биосенсор, используемая для оценки чувствительности к повреждающим факторам. Первичная культура гепатоцитов является более нативной, чем культура HepG2.

Установлено, что возможно поддержание гепатоцитов свиней и собак в культуре с сохранением их исходных свойств до 15 суток при температуре $\pm 2^\circ\text{C}$ в питательной среде, которая меняется каждые трое суток [2]. Для создания модельной патологии обычно используются классические гепатотропные яды, дозы подбираются опытным путем. Для получения культуры гепатоцитов использовали печень молодых свиней, взятую после забоя животного. С помощью полученной первичной культуры изолированных гепатоцитов проводилось изучение субстанции кислого регуляторного белка печени, проявляющие биологическую активность в дозах 10^{-8} – 10^{-12} мг белка/мл. Регуляторные белки оказывают влияние на клеточную адгезию и пролиферацию, ход внутриклеточных биосинтетических процессов, а также проницаемость плазматической мембраны клетки *in vitro*.

Первоначальные испытания на модели роллерного органного культивирования ткани печени тритона *in vitro*, проведенные Институтом биологии развития РАН им. Н.К.Кольцова, выявили его мембранотропное действие. Это действие доказывалось по изменению вязкоупругих свойств мембраны гепатоцитов [2].

В качестве препаратов сравнения брали – раствор эссенциале 50 мг/мл и карсил 0,035 г таблетка. Эти препараты относятся к разным классам гепатопротекторов. Для проведения экспериментов по изучению эффективности гепатопротекторов была воспроизведена модель поражения клеток в культуре.

С этой целью в доклинической практике исследования гепатопротекторов часто используется тетрахлорметан (CCl_4), позволяющий создать токсическое поражение печени на животных. Это один из наиболее агрессивных прооксидантов значительно интенсифицирующих реакции ПОЛ. Его обычно используют для воспроизведения тяжелых форм гепатита. Для скрининговых исследований предпочтительней моделировать более «мягкие» модели поражения клеток печени. Поэтому моделировалось поражение печени лекарственными средствами. Наиболее выраженные патологии печени чаще всего вызываются нестероидными противовоспалительными средствами, такими как: парацетамол, индометацин, бутадиион, диклофенак. Лекарственные средства этой группы вызывают оксидативный стресс, нарушение белковосинтетических, гликолитических функций печени, и в большей степени, чем тетрахлорметан нарушают липидный обмен.

Из нестероидных противовоспалительных средств в качестве гепатотоксина был выбран индометацин. Гепатопатология при его применении характерна для острых воспалительных изменений печени. На первом этапе эксперимента была определена LC_{50} этого токсина для применяемой культуры клеток. Оценка действия вещества на клетки в культуре проводится по их выживаемости (рис. 1)

Как видно из рис., индометацин в концентрации 5,33 мкг/мл привел к гибели 47,06% клеток в культуре. Эксперимент длился в течении часа. Для исследования взято 12 образцов культуры. На следующем этапе было проведено определение EC_{50} для выбранных гепатопротекторов. Для этого использовался индометацин в концентрации LC_{50} (рис. 2-4).

* Г. Тула, Горбольница №1, Центральный военный госпиталь

* Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск Ставропольского края, пр. Калинина

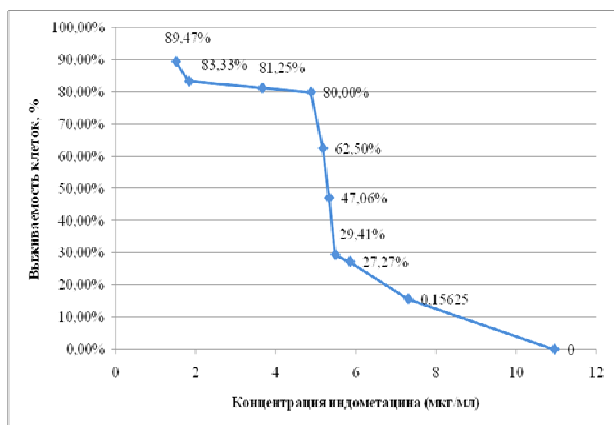


Рис. 1. Оценка выживаемости гепатоцитов в первичной культуре гепатоцитов под воздействием индометацина в зависимости от его концентрации

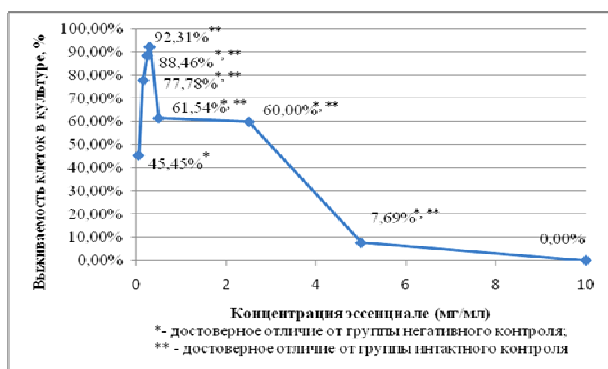


Рис. 2. Зависимость выживаемости гепатоцитов в культуре от концентрации эссенциале в культуральной среде на модели поражения индометацином

Наиболее эффективной концентрацией для эссенциале является 0,3 мкг/мл культуральной среды (рис.3). Эта концентрация обеспечивает при использовании EC_{50} индометацина выживаемость 92,31% гепатоцитов. Повышение концентрации эссенциале ведет к гибели гепатоцитов, вследствие возрастающей токсичности препарата. Наибольшая эффективная концентрация карсила составляет 1,725 мкг/мл культуральной среды (рис. 4). При использовании индометацина в концентрации EC_{50} выживаемость гепатоцитов составляет 80,77%. Эффективная концентрация исследуемого регуляторного белка печени – 10^{-12} мкг/мл культуральной среды (рис. 5). При этом наблюдается 84% выживаемости гепатоцитов. Следующее экстремальное значение выживаемости - 66,67% наблюдается при концентрации 10^{-21} . Зависимость доза – эффект по РБ печени коррелируется с результатами по исследованию воздействия регуляторного белка печени на аппарат размножения *Paramecium caudatum* [1].

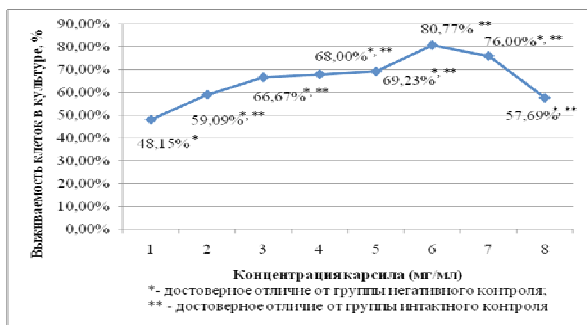


Рис. 3. Зависимость выживаемости гепатоцитов в культуре от концентрации карсила в культуральной среде на модели поражения индометацином

Результаты сравнительного анализа эффективности исследуемых препаратов на модели интоксикации индометацином приведены на рис. 5.

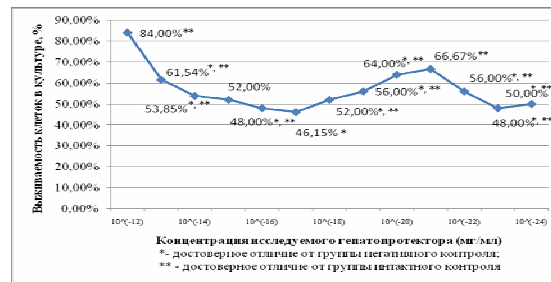


Рис. 4. Зависимость выживаемости гепатоцитов в культуре от концентрации исследуемого гликопротеина в культуральной среде на модели поражения индометацином

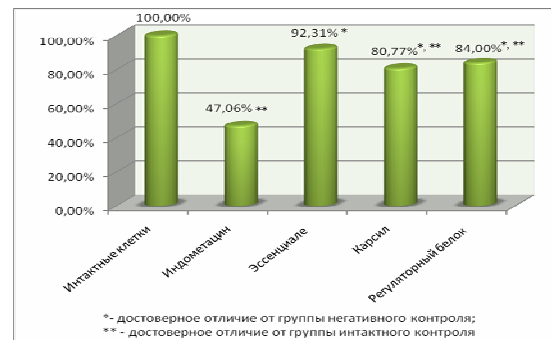


Рис. 5. Зависимость жизнеспособности клеток при исследовании терапевтического действия эссенциале, карсила, регуляторного белка печени на модели интоксикации индометацином.

При параллельном изучении эффективности эссенциале, карсила и регуляторного белка печени на модели поражения первичной культуры изолированных гепатоцитов индометацином было установлено, что все изучаемые препараты оказывают стимулирующее действие в отношении жизнеспособности гепатоцитов, подвергшихся интоксикации индометацином; степень жизнеспособности гепатоцитов под воздействием индометацина была различной и характеризовалась следующим образом: эссенциале > регуляторный белок печени > карсил. Отметим, что исследуемый препарат по сравнению с карсилом не уступает ему по активности, так как достоверной разницы между карсилом и исследуемым белком не обнаружено. Полученные результаты наглядно свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования регуляторного белка печени как гепатопротекторного средства.

Литература

1. Привалов И.М. // Мат-лы 65 юбил. открытой научно-практ. Конф. молодых ученых и студентов с между. участием. «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». Волгоград. – ВолГМУ, 2007. С. 206.
2. Borisenko A.V. et al. // In: Biochemical Physics Frontal Research, Ed. by S.D.Varfolomeev, E.B. Burlakova, A.A. Popov, G.E. Zaikov. Hauppauge NY, Nova Science Publishers Inc. 2006 P. 38–48.

УДК 612.1; 612.2; 612.6

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ДЦП

О.В. ЕВСТИГНЕЕВА*, М.В. БАЛЫКИН*

Ключевые слова: детский церебральный паралич

Данные статистики свидетельствуют, что в последние годы в нашей стране и за рубежом неуклонно увеличивается количество случаев пренатальной и ранней постнатальной патологии. За последние 12 лет уровень заболеваемости новорожденных увеличился с 173,7 до 399,4 случаев на тысячу родившихся [1]. Серьезным

* Кафедра адаптивной физической культуры Ульяновского государственного университета (432000 г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 38, тел. (8422) 32-10-23)

индикатором ухудшения состояния здоровья детей является уровень детской инвалидности. Детский церебральный паралич (ДЦП) – органическое поражение мозга, возникающее в периоде внутриутробного развития, в родах или в периоде новорожденности и сопровождающееся двигательными, речевыми и психическими нарушениями, а также нарушениями слуха, зрения и эмоционально-волевой сферы [2]. Характерной особенностью ДЦП является нарушение моторного развития ребенка, обусловленное аномальным распределением мышечного тонуса и нарушением координации движений. Двигательные нарушения при ДЦП достаточно разнообразны по проявлениям и тяжести. Наиболее часто выявляются спастичность и центральные парезы мышц. Как правило, нарушены механизмы межмышечного взаимодействия, ярко выражены тонические содружественные реакции. Распространенность двигательных нарушений и степень их тяжести зависят от формы заболевания, как и определяющие их механизмы [3].

Организм ребенка отличается от организма взрослого особенностями строения и функций органов. Главное отличие заключается в том, что организм ребенка в отличие от организма взрослого находится в состоянии непрерывного роста и развития. Считается, что ДЦП – не прогрессирующая патология, но мозг, развивающийся в патологических условиях, не всегда может удовлетворить потребности растущего организма, из-за чего может сложиться впечатление, что процесс со временем прогрессирует [5].

Исходя из этого, можно полагать, что стойкие двигательные нарушения могут оказать влияние на функционирование висцеральных систем на различных этапах развития детей с ДЦП.

Цель – изучение динамики морфо-функционального развития детей и подростков с легкой степенью тяжести ДЦП.

Организация и методы исследования. В исследовании приняли участие 248 детей, страдающих ДЦП – 109 мальчиков и 139 девочек. Возраст обследуемых от 11 до 16 лет. Для обеспечения большей однородности выбирались дети с различными формами ДЦП легкой степени тяжести [6]. Все дети способны самостоятельно ходить, имеют незначительные отклонения в походке и ручных действиях, могут себя обслуживать, у них достаточно развита манипулятивная деятельность. Но у больных могут наблюдаться неправильные патологические позы и положения, нарушения походки, движения недостаточно ловкие, замедленные. Среди вторичных нарушений и сопутствующих заболеваний в группах обследованных преобладают нарушения осанки, сколиозы грудного отдела I степени, деформации стоп, плоскостопия, миопии слабой степени, косоглазие, дизартрии слабой степени и др. Обследуемые были разделены на группы по половому признаку (мальчики и девочки) и возрасту (11-12, 13-14, 15-16 лет). В качестве основных показателей оценки физического развития исследуемых использовались: рост, масса тела, окружность грудной клетки и сила мышц кисти [7].

Таблица 1

Показатели антропометрии у детей с легкой степенью тяжести ДЦП 11-16 лет

	11 – 12 лет		13 – 14 лет		15 – 16 лет	
	Мальчики (n=26)	Девочки (n=46)	Мальчики (n=46)	Девочки (n=57)	Мальчики (n=36)	Девочки (n=36)
Рост, см	146,73±11,0	145,36±8,0	159,6±11,98	153,51±6,6	172,1±7,9	156,7±5,86
Масса тела, кг	41,01±9,72	35,89±7,25	49,04±8,95	43,51±5,35	57,12±5,59	49,59±6,56
Окружность грудной клетки, см	74,69±7,74	70,78±4,15	79,41±5,49	77,98±5,5	85,12±4,11	81,76±5,62
Экскурсия, см	6,1±1,51	5,6±1,99	7,62±2,34	6,65±1,76	8,86±1,99	5,97±2,0
Сила кисти, кг:						
Прав. рука	14,23±7,28	12,14±5,25	21,07±10,2	16,63±5,95	30,31±12,1	18,94±5,78
Левая рука	13,35±6,46	9,32±4,85	21,82±8,0	13,37±5,74	31,46±9,08	15,42±6,58

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) исследовались: частота сердечных сокращений (ЧСС); величины артериального систолического (АДС), диастолического (АДД) давления, пульсового давления (ПД) и среднего гемодинамического давления (АДСр); систолический объем крови (СОК), который рассчитывался по модифицированной формуле Старра для детей 8-15 лет; минутный объем крови (МОК); сердечный индекс (СИ); двойное произведение (ДП); индекс Кердо (ИК), отражающий активность отделов вегетативной нервной системы; общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [11,12].

Параметры системы внешнего дыхания регистрировались с помощью спирографа микропроцессорного портативного СМП –

21/01-«Р-Д» по общепринятой методике [9] с определением следующих показателей:

- легочные объемы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), резервный объем вдоха и выдоха (РОВд, РОВыд);
- легочная вентиляция: частота дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД);
- бронхиальная проходимость (индекс Тиффно (ФЖЕЛ/ЖЕЛ), максимальная вентиляция легких (МВЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1).

Использовали общепринятые методы статистического анализа с применением специального программного обеспечения [8].

Результаты. В процессе роста и развития организм ребенка претерпевает постоянные изменения. Так, например, максимальные темпы роста у девочек в 11-12 лет, у мальчиков – в 13-14 лет, по 6-7 см. в год. Максимальный прирост мышечной массы отмечается у девочек в возрасте 13, у мальчиков 14 лет, по 4-5 кг. в год [10]. В старшем школьном возрасте мальчики в физическом развитии уже уверенно преобладают над девочками. Результаты антропометрических исследований детей с ДЦП представлены в табл. 1.

Анализ основных показателей антропометрии у детей с легкой степенью тяжести ДЦП позволил выявить некоторые особенности физического развития в различных возрастных и половых группах. Внешние морфологические характеристики мальчиков с ДЦП во всех возрастных группах соответствуют среднестатистическим нормам и даже превосходят их по некоторым показателям. Например, значения роста, массы и ОГК у мальчиков с ДЦП в возрасте 11-12 лет превышают соответствующие величины у условно здоровых мальчиков этого возраста.

Во всех группах девочек с ДЦП наблюдается незначительное отставание массы и силы мышц, как правой, так и левой кисти. Значения роста так же не достигают средних значений нормы, и этот разрыв увеличивается от одной возрастной группы к другой. Следует отметить, что окружность грудной клетки у девочек во всех возрастных группах соответствует физиологическим нормам, однако величина экскурсии грудной клетки увеличивается с 11-14 лет, а затем отмечается ее снижение.

Одновременно с увеличением массы тела во всех группах мальчиков и девочек с ДЦП отмечено интенсивное нарастание силы мышц, которое, несколько отстает от роста массы тела, что соответствует физиологическим особенностям роста и развития.

Таблица 2

Основные параметры центральной и периферической гемодинамики у детей и подростков с легкой степенью тяжести ДЦП (M±m)

	11 – 12 лет		13 – 14 лет		15 – 16 лет	
	Мальчики (n=29)	Девочки (n=22)	Мальчики (n=42)	Девочки (n=32)	Мальчики (n=28)	Девочки (n=40)
АД, мм рт.ст.: – АДС – АДД	110,9±9,5 75,76±8,6	103,1±7,7 69,23±7,8	111,6±8,9 73,19±7,3	109,5±10,07 73,16±8,25	118,04±7,6 77,36±6,76	112,6±8,78 74,35±6,52
ЧСС, уд/мин	79,34±9,3	82,45±6,37	81,12±8,47	85,06±7,69	79,93±8,45	84,3±8,21
Пульсовое давление	35,14±6,24	33,86±6,36	38,4±6,49	36,38±6,28	40,68±6,57	38,28±6,92
Среднее давление	87,47±8,39	80,52±7,22	85,99±7,16	85,28±8,39	90,92±6,57	87,11±6,58
Систолический объем, мл	49,63±6,47	52,2±7,29	58,34±5,86	57,59±5,97	64,1±5,8	64,05±5,78
МОК, мл/мин	3956,36 ±809,78	4305,79 ±726,86	4727,40 ±644,3	4888,38 ±596,17	5113,48 ±644,03	5391,9 ±652,41
Сердечный индекс, мл/мин/м ²	2387,15 ±747,78	3065,38 ±949,64	2466,77 ±581,01	2716,42 ±406,56	2158,7 ±411,06	2719,91 ±481,67
Общее периферическое сопротивление, дин/см ⁵	1854,92 ±480,38	1556,02 ±404,62	1488,8 ±303,57	1423,72 ±273,01	1450,34 ±253,84	1312,96 ±205,19
Двойное произведение, усл. ед.	88,0±13,22	85,01±9,35	90,79±13,97	93,22±12,54	94,3±11,49	95,1±13,31
Индекс Кердо, усл. ед.	2,97±17,6	15,6±11,53	8,99±12,2	13,4±13,4	2,18±13,4	11,2±10,6

В норме в начале среднего школьного возраста девочки в физическом развитии опережают мальчиков, но потом тенденция сменяется на противоположную. Стандарты физического развития детей этого возраста имеют своеобразный перекрест. Полученные результаты показали, что мальчики с ДЦП уже в возрасте 11-12 лет по морфометрическим параметрам опережают девочек, и эта тенденция сохраняется в последующие годы.

В качестве важнейших физиологических переменных для анализа деятельности, состояний и резервных возможностей функциональных систем, обеспечивающих гомеостаз, используются АД, ЧСС, СОК, МОК и др. Результаты исследования сердечно-сосудистой системы детей с ДЦП представлены в табл. 2.

Одним из важных физиологических показателей, характеризующих деятельность ССС, является частота сердечных сокращений. Это весьма лабильный показатель функционального состояния ССС, который изменяется под влиянием как внутренних, так и внешних раздражителей, отражая различные стороны физиологического напряжения. Уровень частоты сердечбиений меняется в зависимости от силы влияния на сердце различных эндогенных и экзогенных факторов, сопряженных с деятельностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В норме у детей в период от 7 до 17 лет происходит снижение ЧСС в покое с 85-90 до 65-75 уд/мин. [12].

Показатели ЧСС у мальчиков с легкой степенью ДЦП в период 11-12 лет ниже среднестатистических значений нормы, в 13-14 лет соответствует условной норме, а в 15-16 лет незначительно выше нее; ЧСС у девочек с ДЦП незначительно отличается во всех возрастных группах, и если в группе 11-12 лет данные значения соответствуют физиологической норме, то в 13-16 лет эти значения превышают среднестатистические нормы.

Кровеносные сосуды ребенка отличаются хорошей эластичностью, обладают высокой реактивностью и способностью к вазомоциям. Для ребенка 13 лет нормой является артериальное давление 105/60 мм рт. ст., а для молодого человека 18 лет – 120/70 мм рт. ст. У обследованных мальчиков с ДЦП в возрасте 11-14 лет систолическое артериальное давление повышено по сравнению с физиологической нормой, в группе 15-16 лет – эта величина приближена к нормальной, несколько превышая ее. Диастолическое артериальное давление у мальчиков 11-16 лет существенно выше физиологической нормы, тенденции к стабилизации данного показателя не наблюдается при переходе от одной возрастной группы к другой. Анализ показателей артериального давления у девочек с легкой степенью ДЦП показал, что у девочек с легкой степенью ДЦП АД в 11-16 лет соответствует возрастной норме; тогда как АДД повышено во всех возрастных группах и продолжает расти с взрослением обследованных.

Ударный объем крови обеспечивает снабжение организма кислородом и питательными веществами, характеризует непосредственную насосную функцию сердца и определяет доставку кислорода тканям. У взрослого человека при горизонтальном положении тела в условиях покоя СОК составляет 60-80 мл [13].

Необходимо отметить, что у обследованных мальчиков величина ударного объема увеличивается с возрастом и к 15-16 годам достигает значений нормы. Максимального значения уровень СО достигает в 16 лет. Систолический объем крови у девочек с ДЦП так же увеличивается с возрастом и в 15-16 лет соответствует физиологической норме. Минутный объем крови является интегральной характеристикой кровообращения, характеризующей производительность аппарата кровообращения, подчинен обеспечению метаболических потребностей. По данным разных авторов нормальные значения МОК колеблются в широких пределах – от 3-6 до 6-8 л/мин [12]. Величину МОК, наряду с ОПСС, определяют СОК, ЧСС и венозный возврат крови к сердцу.

Надо отметить, что показатели МОК во всех обследованных группах детей с ДЦП увеличиваются с 11 до 16 лет – с 4 до 5,1 л у мальчиков, и с 4,3 до 5,4 л у девочек. В то же время, значения МОК у девочек превышают данные величины в группе обследованных мальчиков. За период 11-16 лет МОК увеличивается за счет увеличения СОК от 49,6 до 64 у мальчиков и от 52,2 до 64 мл у девочек, но снижения ЧСС при этом не отмечается.

У здорового человека пульсовое давление составляет 30-40 мм рт. ст., оно зависит от пола, среднего АД [13]. И у мальчиков, и у девочек с легкой степенью ДЦП данная величина находится в пределах нормы и увеличивается с возрастом. Важнейший показатель состояния системы кровообращения – среднее гемодинамическое давление. По мнению ряда авторов [10], эта величина выражает энергию непрерывного движения крови и в отличие от величин систолического и диастолического давления довольно устойчива и удерживается в пределах возрастного диапазона с большим постоянством. В норме среднее давление составляет 80-90 мм рт. ст., однако зависит от возраста обследуемых.

У детей с легкой степенью ДЦП значения среднего АД соответствуют физиологической норме, однако следует отметить,

что данная величина у девочек увеличивается с возрастом, тогда как в группе мальчиков такой закономерности не выявлено.

Периферическое сопротивление является одним из основных факторов, определяющих колебания артериального давления и относительное постоянство среднего динамического давления. Величина периферического сопротивления в основном (на 90%) определяется степенью проходимости прекапиллярного русла [12]. Результаты исследования общего периферического сопротивления сосудов свидетельствуют о снижении его показателей в обеих группах подростков в процессе взросления (у мальчиков – на 21,8 %, у девочек – на 15,6 %). Механическая деятельность сердца занимает важное место в обеспечении гемодинамических функций. Для ее оценки используется индекс Робинсона или «двойное произведение». О повышенной энергетике сердца говорит ДП ≥ 100 усл. ед. [14]. По данным нашего исследования, величина ДП у детей с легкой степенью ДЦП в среднем ниже 100 усл. ед.

Выявить колебания вегетативного тонуса преобладающего у человека в состоянии относительного мышечного покоя позволяет индекс Кердо. У мальчиков всех возрастных групп наблюдается преобладание симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему – индекс Кердо в среднем равен 4,7. У девочек 11-16 лет так же отмечено преобладание симпатического тонуса, причем данный показатель снижается с возрастом, однако его значения существенно выше, чем у мальчиков и составляя в среднем 13,36. Частота дыхания у ребенка с возрастом становится меньше. В 8-12 лет ребенок в спокойном состоянии совершает 19-22 дыхательных движения, а в 13-16 лет – 16-18 [10]. Число дыхательных движений у старших школьников – как у взрослых.

Таблица 3

Показатели системы внешнего дыхания у детей с легкой степенью тяжести ДЦП 11-16 лет

Измеряемые показатели	11–12 лет		13–14 лет		15–16 лет	
	Мальчики (n=29)	Девочки (n=22)	Мальчики (n=42)	Девочки (n=32)	Мальчики (n=28)	Девочки (n=40)
ЧД, л/мин	27,10±7,47	23,25±5,79	23,64±3,58	23,39±5,75	22,21±5,83	23,18±4,72
ДО, л	0,36±0,13	0,34±0,22	0,42±0,19	0,36±0,19	0,55±0,25	0,38±0,13
МОД, л/мин	9,45±4,43	7,62±3,85	9,94±4,66	8,56±5,06	11,86±5,76	8,86±3,67
Ровд, л	1,02±0,42	1,03±0,54	1,07±0,42	1,04±0,42	1,57±0,56	1,02±0,43
Ровд, л	0,84±0,46	0,64±0,48	1,21±0,83	0,97±0,63	1,52±0,99	0,91±0,71
ЖЕЛ, л	2,11±0,67	1,88±0,39	2,76±1,11	2,56±0,56	4,05±1,02	2,44±0,7
ЖЕЛ, л	1,9±0,55	1,76±0,41	2,67±1,0	2,39±0,58	3,56±0,84	2,17±0,7
МВЛ, л	50,28±15,65	48,89±15,63	62,56±26,33	61,53±17,71	68,38±20,03	50,61±21,61
ОФВ1, л	1,66±0,5	1,60±0,36	2,25±0,86	1,93±0,66	2,95±0,9	2,02±0,67
Индекс Тиффно, %	83,85±18,81	83,84±17,9	78,53±15,9	79,63±21,55	79,92±18,08	85,61±17,6

Из представленных данных видно (табл. 3), что ЧД как у мальчиков, так и у девочек с легкой степенью ДЦП существенно превышает физиологические значения нормы, причем у обследованных девочек данный показатель остается практически неизменным на протяжении всех исследований (с 11 до 16 лет).

Анализ значений ДО свидетельствует о том, что дыхание у мальчиков с ДЦП не только частое, но и глубокое: в группе мальчиков 11-12 лет показатели дыхательного объема превышают возрастные нормы, в группе 13-14 лет этот показатель приближен к норме, а в возрасте 15-16 лет ДО вновь превышает нормальные значения для данного показателя. У девочек с ДЦП наблюдается незначительное увеличение величины ДО в процессе взросления и к 15-16 годам данный показатель соответствует физиологической норме. Поверхностный характер дыхания, его неритмичность компенсируются большей частотой дыхания у девочек с легкой степенью ДЦП.

Количественной характеристикой легочной вентиляции служит минутный объем дыхания (МОД) – объем воздуха, проходящий через легкие за 1 минуту. МОД у детей с ДЦП превышает возрастные нормы. Прирост показателя отмечен у мальчиков в период с 13-14 до 15-16 лет, у девочек наибольший прирост значений МОД приходится на период с 11-12 до 13-14 лет.

Определение минутного объема дыхания показало, что у детей с ДЦП обоим пола дыхание характеризуется нарушением ритмичности, избыточной учащенностью и гипервентиляцией легких. Важным показателем анатомо-физиологических свойств аппарата внешнего дыхания являются ЖЕЛ, ОФВ1 и Индекс Тиффно. Изменение этих показателей способствует распознаванию ранних стадий нарушения бронхолегочной системы.

В норме индекс Тиффно составляет от 87 до 95% и мало зависит от пола, возраста и антропометрических данных. Нижней границей индекса Тиффно у детей можно считать 83%, существенным снижением – 80% и менее [9]. В группах обследованных детей величина ИТ находится в пределах нижних границ нормы в возрасте 11-12 лет. В группе мальчиков 13-16 лет ИТ снижен; у девочек 13-14 лет этот показатель также ниже нормы, а в группе 15-16 лет – соответствует физиологической норме.

Объём форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) отражает состояние крупных дыхательных путей и часто выражается в процентах от ЖЕЛ (нормальное значение ОФВ1 равна 75% ЖЕЛ). У мальчиков с ДЦП в возрасте 11-14 лет значения ОФВ1 находятся в пределах нормы для данной группы обследованных, однако в 15-16 лет эта величина несколько снижена по отношению к ЖЕЛ. Во всех группах девочек с легкой степенью ДЦП значения ОФВ1 соответствуют значениям ЖЕЛ обследованных детей.

Для оценки индивидуальной величины ЖЕЛ на практике принято сравнивать ее с так называемой должной ЖЕЛ (ДЖЕЛ), которую вычисляют по различным эмпирическим формулам. Показатели ЖЕЛ мальчиков с ДЦП 11-16 лет превосходят физиологические нормы для данных возрастных групп, но сравнивая эти значения со значениями должных величин следует отметить, что в возрасте 11-14 лет ДЖЕЛ мальчиков с ДЦП превышает фактические значения данного показателя в этих группах, тогда как в группе 15-16 лет фактическая ЖЕЛ выше ДЖЕЛ для данной группы обследованных.

Зафиксированные значения ЖЕЛ у девочек с ДЦП показали, что в возрасте 11-14 лет эти величины выше возрастной нормы, а в 15-16 лет – ниже.

Выводы. Данные антропометрических исследований показали, что физическое развитие мальчиков с легкой степенью ДЦП соответствует значениям нормы и несколько превышает их в группе 11-12 лет; девочки с ДЦП во всех возрастных группах уступают по физическому развитию своим условно здоровым сверстницам. Анализ основных параметров центральной и периферической гемодинамики обследованных детей показал, что к 15-16 годам как у мальчиков, так и у девочек происходит повышение систолического АД, пульсового АД, систолического объема и минутного объема кровообращения. Диастолическое АД во всех возрастных и половых группах обследованных с ДЦП превышали физиологическую норму. Следует отметить снижение ОПСС в процессе возрастных изменений. Определение вегетативного статуса у детей с ДЦП свидетельствует о преобладании тонуса симпатической нервной системы, сопровождающегося положительными тропными влияниями на сердечно-сосудистую систему во всех возрастных и половых группах.

Анализ системы внешнего дыхания показал, что у детей с легкой степенью ДЦП дыхание характеризуется нарушением ритмичности и гипервентиляцией. Повышенные значения индекса Тиффно в сочетании со снижением ЖЕЛ, обнаруженное в группе девочек 15-16 лет, могут свидетельствовать о рестрикции легочной ткани, вызванное ригидностью стенок грудной клетки.

Литература

1. Суханова Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период. М. 2006.
2. Финни Р.А. Ребенок с церебральным параличом/ Под ред. Е.В. Ключковой. М. 2001.
3. Куренков А.Л. // Ж. неврол. и психиатрии. 2004. №2. С. 16–20.
4. Физическая реабилитация детей с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата/ Под ред. Н.А. Гросс. М. 2000.
5. Вернер Д.Г. Что такое детский церебральный паралич. М. 2003.
6. Дембо А.Г. Врачебный контроль в спорте. М. 1988.
7. Стандарты морфофункционального развития школьников г. Ульяновска/ Лёвушкин С.П. и др. Ульяновск. 2000.
8. Железняк Ю.Д., Петров П.К. Основы научно-методической деятельности в физической культуре и спорте. М.: Академия. 2002.
9. Анохин М.И. Спирография у детей. М.: Медицина. 2003.
10. Рук-во для школьных врачей/ Большакова М.Д. и др. М. 1987.
11. Судаков К.В. Функция системы организма. М. 1987.
12. Псеунок А.А. Физиология кровообращения: Монография. Майкоп: Изд-во АГУ. 2003.
13. Солодов А.С. и др. Физиология человека: общая, спортивная, возрастная: уч-к для высш. учеб. заведений физ. культуры. М. Изд. 2-е, испр. и доп.: Олимпия Пресс. 2005.

14. Баевский Р.М. и др. Оценка адаптационных возможностей организма и риск заболеваний. М.: Медицина. 1997.

УДК 611.3

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ТИПОВ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ КОНСТИТУЦИИ

Ж.В. ЮХИМЕНКО*

Ключевые слова: заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, психосоматическая конституция.

В последние годы наблюдается значительный рост и «омоложение» хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, патогенез которых отличается сложностью и мультифакториальностью. Исследования современных ученых показали, что в формировании заболеваний верхних отделов пищеварительной системы ведущую роль играют наследственная предрасположенность, инфицирование хеликобактером пилорического отдела, наличие перинатальной патологии в анамнезе, стрессовые ситуации, нарушение качества и режима питания, а также конституциональные особенности вегетативной регуляции [2,5]. При этом первые два фактора являются практически не управляемыми.

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ППЦНС), выявляемые более чем у 90% детей на 1 году жизни, сопровождаются дискоординацией моторной и/или секреторной функции пищеварительного тракта, обусловленной расстройством вегетативных влияний. Это свидетельствует о частом нейросоматическом генезе заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. В более старшем возрасте последствия перинатальной патологии ЦНС способствуют более тяжелому и длительному течению заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Хронические заболевания этой области пищеварительной системы у детей с последствиями перинатальной патологии ЦНС регистрируются в 3-4 раза чаще, чем у их здоровых сверстников [2,5,6].

Для выявления структуры заболеваний гастродуоденальной зоны на фоне последствий перинатальной патологии нервной системы, нами осуществлено клинико-функциональное и экспериментально-психологическое обследование 140 детей 5-9 лет. Были сформированы две группы детей: I – дети, имеющие последствия перинатальной патологии нервной системы, – 100 человек, II группу составили 40 неврологически здоровых детей.

У половины детей с последствиями ППЦНС выявлены нарушения со стороны пищеварительной системы, причем у каждого четвертого ребенка они имели хроническое течение. У трети детей I группы выявлены дисфункции билиарного тракта, которые сочетались с нарушением вегетативной регуляции, подтвержденным клиническим и функциональными методами обследования. При этом спазм сфинктера Одди и нарушения моторики по гиперкинетическому типу были сопряжены с ваготонией, а недостаточность сфинктеров желчных путей с гипомоторикой – с симпатикотонией.

Таблица 1

Сравнительная характеристика заболеваний пищеварительной системы детей 5-9 лет.

Нарушения	I группа (N=100) %	II группа (N=40) %
Хронический гастрит, гастродуоденит	21,0*	5,0
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3,0	-
Дисфункции билиарного тракта	35,0*	7,5
Запоры	54,0*	12,5
Сочетание синдромов	48,0*	5,0

Примечание: * – достоверность различий между группами (p<0,05)

Более чем у половины детей, имеющих последствия перинатальной патологии, выявлены нарушения функционирования кишечника, что в 3,5 раза чаще, чем у детей контрольной группы.

У детей I группы обострения и рецидивы хронических заболеваний гастродуоденальной зоны совпадали с ухудшением неврологического статуса. При сравнении сроков обострения хронических

* ГОУ ВПО Ивановская ГМА (153462, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8)

заболеваний верхних отделов пищеварительной системы и сроков ухудшения неврологического статуса выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь (0,7). Это подтверждает вывод о нейросоматическом генезе заболеваний пищеварительной системы, формирующихся на фоне перинатальных нарушений нервной системы.

С другой стороны, у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта страдает нутриентный обмен, что влияет на рост и развитие ребенка, нарушается функция печени, что приводит к появлению симптомов хронической интоксикации, быстрой утомляемости и слабости и способствует развитию школьного дисадаптивного синдрома.

Мы установили, что у 80% детей с заболеваниями пищеварительного тракта имеются нарушения типов семейного воспитания в основном по вариантам доминирующей гиперпротекции и повышенной моральной ответственности. При анализе проективных рисуночных тестов выявлено, что подавляющее большинство этих детей находятся в состоянии длительного и выраженного эмоционального перенапряжения. У 62% детей обнаружен высокий уровень межличностной тревожности, у 58% – нарушенная самооценка, у 43% – неудовлетворенность своим социальным статусом в коллективе сверстников, а также у 37% – нарушения взаимоотношений с педагогами.

Таким образом, учитывая нейросоматическую природу нарушений здоровья, протекающих на фоне хронического стресса, необходим комплексный подход к лечению и реабилитации детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительной системы, возникающими на фоне последствий перинатального поражения ЦНС. Каждый ребенок, страдающий хроническим заболеванием верхних отделов пищеварительной системы, должен получать консультацию невролога и коррекцию выявленных нарушений. Уже с раннего возраста следует активно предупреждать развитие гастродуоденальной патологии, что особенно важно у детей с наследственной предрасположенностью. Профилактические мероприятия должны включать рекомендации не только по режиму и составу питания, физическому и нервно-психическому развитию, но и семейному воспитанию и социальной адаптации.

Одним из подходов к первичной профилактике нежелательных изменений в состоянии здоровья ребенка является индивидуализация всех проводимых мероприятий, при этом надо учитывать особенности клинического течения заболевания и вегетативно-функциональные и психические составляющие. Особенно это надо учитывать у детей с патологией гастродуоденальной зоны, так как в патогенезе этих соматических расстройств большую роль играют психогенные факторы, усугубляющие вегетативные нарушения [1,5]. Поэтому в стандартную схему лечения детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительной системы необходимо включить рекомендации по коррекции эмоциональных и вегетативных нарушений, составленные с учетом индивидуальных особенностей ребенка.

Мы предлагаем обогатить традиционную программу профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий рекомендациями, основанными на учете индивидуальных свойств детей разных конституциональных типов. Методологической основой выделения типа психосоматической конституции явилось представление о неразрывности психического и соматического здоровья человека. В нашем подходе ключевым параметром индивидуальности выбрана направленность психической активности: вовне – экстраверсия, вовнутрь – интроверсия или его уравновешенность – центроверсия. Установлено, что фактор «экстраверсия-интроверсия» системнообразующее качество психосоматической конституции у детей. Проведенные ранее исследования показали, что существуют антропометрические, нейрофизиологические, вегетативные и психологические параметры, имеющие четкие, сохраняющиеся с возрастом различия у детей разных конституциональных типов [1,3].

Разработанная концепция трех конституциональных типов (интро-, экстра-, центровертов) с выделением психологических и морфологических особенностей ребенка, его вегетативной регуляции и характеристик биоэлектрической активности головного мозга, позволяет, с одной стороны, – регистрировать конституциональную предрасположенность к целому ряду вегетативно-висцеральных, эндокринных, иммунных расстройств; с другой – точно выбирать индивидуальную программу реабилитации и оздоровления.

Мы изучили особенности заболеваний верхних отделов пищеварительной системы у 100 детей 5-9 лет, имеющих разные конституциональные типы, установили четкие различия в клиническом течении заболеваний и обосновали дифференцированные

программы их реабилитации. В предыдущих работах, касающихся изучения состояния здоровья детей разных конституциональных типов, было отмечено, что центроверты составляют половину популяции, количество детей, отнесенных к интровертам и экстравертам, вдвое меньшее и распределяется поровну.

В нашем исследовании интроверты составили 40% выборки, экстраверты – 42%, центроверты – 18%. Следовательно, заболевания верхних отделов пищеварительного тракта проявляются преимущественно у детей крайних конституциональных типов. Воспалительные заболевания гастродуоденальной зоны не обнаружены у центровертов, а у экстра- и интровертов – встречались с равной частотой. Дисфункции билиарного тракта чаще встречались у детей экстра- и интровертов, чем у центровертов.

При анализе клинической картины заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и данных дополнительных методов обследования (фиброэзофагогастродуоденоскопия) выделили 2 клинических типа хронического гастродуоденита [4]. Язвенноподобный гастродуоденит встречался преимущественно у интровертов, гастритоподобный – у экстравертов.

Язвенноподобный тип характеризовался «голодными» и ночными болями, изжогой, отрыжкой воздухом или кислым, секреторная функция желудка при этом повышена. Гастритоподобный тип проявлялся ранними ноющими болями в эпигастрии после еды, особенно обильной, жареной и жирной, боли проходили самостоятельно через 1-1,5 часа, они сопровождались тяжестью, чувством переполнения желудка, секреторная функция была понижена.

Дискинезии толстой кишки у обследованных детей характеризовались запорами, протекали по 2 клиническим типам.

Запоры чаще встречались у интровертов и экстравертов и носили различный характер: более половины интровертов страдали спастическим запором, у большинства экстравертов выявлен атонический запор. Спастический запор характеризовался болями в нижних и нижнебоковых отделах живота, схваткообразными, проходящими после опорожнения кишечника, иногда при этом типе отмечалось чередование запора и поноса, «овечий кал», часто беспокоило ощущение неполной дефекации. Основными симптомами атонического запора были жалобы на прогрессирующий характер запора (увеличение длительности запора), распирающие боли в животе, каломазание.

В отличие от детей других конституциональных типов, центроверты предъявляли минимальное количество жалоб, но при ультразвуковом обследовании у них были выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, нарушения холереза в виде «сладж»-феноменов, уплотнения стенки желчного пузыря, эхогенности печени, изменения эхогенности печени, увеличения доли (долей) печени, при этом нарушения сократительной функции желчного пузыря обнаружено не было. Для большинства экстравертов и интровертов были характерны дисфункции билиарного тракта, при этом клиническая картина, жалобы, данные УЗИ у детей разных конституциональных типов принципиально отличались: гипермоторный тип чаще встречался у интровертов, а гипомоторный – у экстравертов.

Таблица 2

Структура заболеваний пищеварительной системы у детей с ППНЦС с учетом типа психосоматической конституции.

Нарушения	экстраверты (N=42)	центроверты (N=18)	интроверты (N=40)
Удельный вес в группе			
Гастритоподобный гастродуоденит	23,81**	5,55	2,5
Язвенноподобный гастродуоденит	16,67**	-	52,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	-	-	7,5
Дисфункция билиарного тракта по гипермоторному типу	7,14**	5,55**	42,5
Дисфункция билиарного тракта по гипомоторному типу	35,71*,**	11,11	7,5
Диспанкреатизм	2,38*	61,11**	5,0
Спастический запор	4,76**	11,11**	57,5
Атонический запор	38,1*,**	16,67	2,5

Примечание: * – достоверность различий с подгруппой центровертов ($p < 0,05$); ** – достоверность различий с подгруппой интровертов ($p < 0,05$)

При гипермоторном типе и спазме сфинктера Одди дети жаловались на приступообразные, острые, но кратковременные боли в

правом подреберье и эпигастрии, возникающие через 30 мин. после еды, связанные с эмоциональным или физическим напряжением, употреблением жирной пищи. Дискинезии по гипомоторному типу с недостаточностью сфинктера Одди характеризовалась длительными тупыми, ноющими болями, возникающими через 1-1,5 часа после еды, чувством распирания в правом подреберье, тошнотой, снижением аппетита. Для оценки состояния сфинктера Одди проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) с желчегонным завтраком, измерялась ширина общего желчного протока и протока поджелудочной железы, что позволяло оценить функции сфинктера Одди. Замедление опорожнения желчного пузыря или снижение объема выделенной желчи расценивалось как гипомоторная дисфункция, ускоренное и/или избыточное выделение желчи – как гипермоторная. Эвакуаторную способность желчного пузыря изучали с помощью показателя двигательной функции (ПДФ), норма – 0,59-0,75.

У экстравертов по данным УЗИ выявлено слабое сокращение желчного пузыря и недостаточность сфинктера Одди (ПДФ>0,75). У интровертов – усиленное сокращение желчного пузыря и спазм сфинктера Одди (ПДФ<0,59). Согласно полученным ранее данным, у экстравертов преобладает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, что ослабляет моторную и секреторную функции пищеварительного тракта. Предрасположенность к гипермоторным и гиперсекреторным состояниям у детей-интровертов сопряжена с ваготонией.

Таким образом, в структуре патологии пищеварительного тракта у экстравертов преобладали гастритоподобный гастродуоденит, дискинезии билиарной системы по гипомоторному типу и атонический запор, что отражает их конституционально повышенную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. У интровертов, наоборот, чаще встречались язвенноподобный гастродуоденит, дискинезии билиарной системы по гипермоторному типу и спастический запор, сопряженные с конституциональной ваготонией. Это диктует необходимость включения вегетотропных препаратов в программу реабилитации таких детей. У центровертов, в отличие от детей других конституциональных типов, патология пищеварительной системы встречалась реже и характеризовалась диспанкреатическими изменениями.

Следовательно, для профилактики возникновения и хронизации функциональных нарушений верхних отделов пищеварительного тракта в питании детей-интровертов должны преобладать супы на овощном отваре, нежирные сорта мяса или рыбы в отварном или запеченном виде, любые фрукты, кроме кислых, разбавленные соки – продукты, не раздражающие слизистую желудка и содержащие повышенное количество витаминов А, С, растительной клетчатки и жидкости для профилактики повышения кислотности, улучшения оттока желчи и опорожнения кишечника. Для центровертов необходимо обогащение рациона пищевыми волокнами (курага, клубника, овсяная и гречневая крупы, морские водоросли, пшеничные отруби), которые снижают уровень холестерина и уменьшают литогенность желчи, усиливают обмен веществ и профилируют повышение массы тела. В питании экстраверта следует широко использовать кисломолочные продукты, творог, неострые сыры, молочные каши, сырые овощи для стимуляции моторного аппарата желудка.

В конституциональные особенности детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта вносят вклад сбой эмоционально-поведенческих реакций, которые имеют различия. При количественном сходстве отклонений в эмоциональной и поведенческой сфере у интро- и экстравертов они имели качественные отличия. Три четверти интровертов имели высокий уровень тревожности чаще за счет переживаний социального стресса (низкая активность социальных контактов), из-за страха самовыражения, боязни не оправдать ожидания окружающих. Страхи у интровертов усугублялись низким уровнем самооценки. Среди экстравертов 38% детей имели высокий уровень тревожности, связанный с фрустрацией потребности в достижении успеха, с социальным стрессом (страх утраты власти и отсутствия признания), проблемами с педагогами, обусловленные конфликтностью экстравертов и завышенной самооценкой. У трети центровертов выявлялся повышенный уровень тревожности, обусловленный страхами проверки знаний и необходимостью самовыражения.

Учитывая четкие различия клинического течения заболеваний пищеварительного тракта у детей разных конституциональных типов, в программу сопровождения детей с этими заболеваниями должны быть включены дифференцированные рекомендации, составленные на основе конституциональных особенностей

детей. При этом одним из главных составляющих программы реабилитации детей заболеваниями пищеварительной системы должно стать семейное консультирование, которое позволит нормализовать семейный микроклимат и устранить хронические психотравмирующие факторы, привлечь родителей к активному участию в реабилитационных мероприятиях.

Литературы

1. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства у детей. 2-е изд. М.: Изд-во Института психотерапии, Изд-во НГМА, 2000. 320 с.
2. Бережанская С.Б., Созаева Д.И. // Мат-лы УП конгр. педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». М., 2002. С.36.
3. Бобошко И.Е. и др. // Вестник Ивановской ГМА. Иваново, Т.7, №3-4, 2002. С. 81-87.
4. Болезни детей старшего возраста: Рук-во для врачей /Шилиев Р.Р. и др. М., МЕДпресс-информ, 2002. 608с.
5. Лежнина И.В. и др. // Мат-лы УП конгр. педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». М., 2003. С. 198.
6. Филофова М.С. и др. // Мат-лы I Всерос. конгр. «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С.203.

УДК 616-001.1; 617.54; 617.55-001.31

ТАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

Е.Н. ВАЛЫКА, А.А. МАКСИН*

Ключевые слова: торакоабдоминальная травма, хирургия

Значительное увеличение торакоабдоминальных травм за последние годы вследствие ухудшения криминальной обстановки, роста дорожно-транспортных происшествий, числа пострадавших от стихийных бедствий, террористических актов и массовых беспорядков в период перехода в XXI столетие является основной причиной смерти лиц наиболее трудоспособного возраста [1]. Торакоабдоминальные повреждения представляют собой наиболее сложную проблему в хирургии и составляет более 10% от всех травм грудной и брюшной полости. Торакоабдоминальные повреждения отличаются тяжестью, значительными расстройствами важных функций организма, что обуславливает высокую частоту послеоперационных осложнений, которая достигает 50% [6]. Летальность достигла 15,9-49,5%[5].

Характерной особенностью торакоабдоминальных ранений является тяжесть состояния из-за множественных повреждений различных органов, сопровождающиеся большой кровопотерей и шоковым состоянием больных [3]. Данное обстоятельство диктует необходимость минимального обследования и проведения срочного оперативного вмешательства с ревизией органов грудной клетки, брюшной полости из рационального доступа, а также параллельным проведением противошоковых мероприятий [5]. Социальная значимость торакоабдоминальной травмы определяется тем, что ~90% пострадавших являются лицами трудоспособного возраста, лечение и реабилитация которых отличается значительной длительностью, большим количеством гнойно-септических осложнений [2]. Кроме того, актуальность проблемы обусловлена большой частотой инвалидности указанных пациентов из-за развившихся осложнений [4,5].

Цель работы – анализ и улучшение результатов лечения пострадавших с торакоабдоминальными ранениями.

Материалы и методы. В исследовании представлен материал по лечению 112 больных с торакоабдоминальными ранениями, находившихся на лечении с января 1998 по январь 2008 гг. в условиях торакального отделения Ульяновской областной клинической больницы. Из них 107 (95,5%) мужчин и 5 (4,5%) женщин. Возраст больных колебался от 14 до 71 года, средний возраст составил 30±2,3 лет. В структуре механизма нанесения травмы преобладали ножевые ранения – 98 (87,5%) больных; огнестрельные – 11 (9,8%); ранения фрагментами ребер при закрытой травме – 3 (2,7%).

* Каф. факультетской хирургии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета

Большое значение в определении торакоабдоминальных травм имеет локализация ран на грудной клетке – на уровне 5-9-го межреберья. Из лабораторно-инструментальных исследований проводили: рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной и плевральной полостей, перикарда, анализы крови, мочи. В сложных случаях больным проводилась лапаро- и торакоскопия. Активность хирургического вмешательства и очередность выполнения доступов определялась тяжестью травмы. Тяжесть состояния оценивали по системе APACHE II [7,8]. У 78 (69,6%) из 112 больных, госпитализированных в стационар, тяжесть состояния у 11 человек – 10-15 баллов (I ст. тяжести), у 23 (20,5%) – от 16 до 25 баллов (II ст.), у 7 (6,2%) – от 26 до 30 баллов (III ст.), у 4 (3,6%) – ≥ 31 балл (IV ст. тяжести). В зависимости от преобладания той или иной симптоматики выделялись три группы лиц с разной тактикой хирургического лечения: 1-я группа – это пострадавшие с преобладанием симптомов повреждения органов грудной клетки – 45 (40,2%); 2-я группа – больные с преобладанием симптомов повреждения органов брюшной полости – 35 (31,2%); 3-я группа – пациенты с одинаковыми по сложности повреждениями органов и грудной и брюшной полостей – 32 (28,6%).

Результаты. В зависимости от локализации травмы и объема повреждений выполнялись сочетания доступов: в первую очередь торакотомия, а затем лапаротомия – 37 (33,0%), торакотомия и френотомия – 33 (29,5%) соответственно, лапаротомия и дренирование плевральной полости без торакотомии – 14 (12,5%), первым этапом лапаротомия, вторым – торакотомия – 13 (11,6%), одновременно торакотомия и лапаротомия – 7 (6,3%), торакофренолапаротомия – 6 (5,3%), торакотомия поэтапно с 2-х сторон и одновременно лапаротомия – 2 (1,8%).

Тяжесть состояния диктовали требования к выбору доступов, их очередности и объёму вмешательств. Результаты хирургического лечения больных с торакоабдоминальными повреждениями зависели от последовательности вмешательств для быстрого обеспечения гемостаза. Этапность и очередность вмешательств базировалась на определении приоритета кровотечения по данным рентгенографии грудной клетки, УЗИ брюшной, плевральных полостей и полости перикарда [8]. Торакотомия проводилась первично при явных признаках внутриплеврального кровотечения и отсутствии грубых симптомов повреждения органов брюшной полости. Показанием для неё был большой (>1000 мл) и прогрессирующий (>300 мл в час) гемоторакс, при положительной пробе Рувилуа – Грегуара.

При торакотомиях применяются различные доступы к органам грудной и брюшной полости. И среди всех пациентов, как указано выше, мы у 30,3% пострадавших применяли методики торакотомии и френотомии: органы грудной клетки стандартно ушивались из торакотомии, чаще низкой, в 6, 7 межреберье, органы брюшной полости – после диафрагмотомии. Нами отмечено удобный подход к органам верхнего и среднего этажей органов брюшной полости через френотомию. При клинической картине повреждения органов брюшной полости первично выполнялась лапаротомия. Перед лапаротомией проводилось дренирование плевральной полости по Бюлау, использовали стандартные растворы глюцидира 50,0 мл на 400 мл аутокрови. В среднем было перелито в таких случаях $\sim 0,8 \pm 0,3$ л. Торакотомия выполнялась вторым этапом при наличии продолжающегося кровотечения и массивного сброса воздуха – это переднебоковая торакотомия в 7 межреберье.

Торакофренолапаротомия выполнялась при массивных повреждениях, чаще огнестрельных ранениях, ранениях с повреждением труднодоступной поверхности печени, нижней полой вены. У всех больных была клиника геморрагического шока, на операции были выявлены множественные поражения органов грудной и брюшной полостей.

Самую тяжелую группу составили пациенты с сочетанными, одинаковыми по сложности травмами органов брюшной полости и грудной клетки – 32 (28,6%). У 7 (6,3%) из 112 больных были выполнены одновременно лапаротомия и торакотомия двумя бригадами, у 10 (8,9%) больных произведены поэтапно торакотомия и лапаротомия, у 7 (6,3%) выполнена торакотомия и френотомия, у 2 (1,8%) торакотомия с двух сторон и лапаротомия одновременно 2-мя бригадами, торакофренолапаротомия – у 6 (5,3%). По локализации преобладали левосторонние

68 (60,7%), в меньшей степени правосторонние – 41 (36,6%), двухсторонние – 2 (1,8%) и срединные – 1 (0,9%) ранения.

В 72 (64,3%) случаях нами проводилась реинфузия полостной аутокрови, при этом переливалось $1,5 \pm 0,5$ л крови. После дренирования плевральной полости – реинфузия аутокрови, выделившейся через дренаж по Бюлау у 12 (10,7%) больных. Гемотранфузии проводились у 77 (68,7%). Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 16 (14,3%) больных: нагноение послеоперационной раны – 3, что составило 2,7% от всех исследуемых больных, свернувшийся гемоторакс – 3 (2,7%), плеврит – 2 (1,8%), кровотечение – 2 (1,8%) и у одного пациента выявлена эмпиема плевры, абсцесс брюшной полости – у 1, остеомиелит ребер – 1, свищ поджелудочной железы – 1, флегмона грудной клетки – 1 и перикардит.

После операций умерло 11 больных. Летальность составила 9,8%. Из них 9 больных умерли от шока, 1 – от перитонита из-за не состоятельности кишечного шва после резекции тонкой кишки и 1 – от полиорганной недостаточности.

Выводы. Оперативное лечение при торакоабдоминальных ранениях следует начинать с зоны наибольших повреждений – торако- или лапаротомии. Лапаротомии проводятся с одновременным дренированием плевральной полости по Бюлау. Шире нужно использовать реинфузию аутокрови. Применяемая нами методика торакофренолотомии, как доступ к поврежденным органам и грудной и брюшной полости должна иметь место в хирургической практике.

Литература

1. Алимов А.Н. и др. // Новые технологии в хирургии. Ростов-на-Дону, 2005. С. 6-7.
2. Багадасарова Е.А. и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2006. № 4. С. 65.
3. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М: Медицина, 1981. 221 с.
4. Добровольский С. Р. и др. // Хирургия. 2007. № 5. С. 32.
5. Ермолов А. С. и др. // Хирургия. 2006. № 9. С. 16-20.
6. Русаков А. Н. и ф. // Новые технологии в хирургии. Ростов-на-Дону, 2005. С. 31-32.
7. Baker S.P. et al. // J Trauma. 1974. № 14. С. 187-196.
8. Knaus W.A. et al. // Crit Care Med. 1985. № 13.P. 818-829.

УДК 616. 12 (075)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКОГО РАСТВОРА «КУСТОДИОЛ» И ПОСТОЯННОЙ КРОВЯНОЙ КАРДИОПЛЕГИИ НЕМОДИФИЦИРОВАННОЙ КРОВЬЮ ПРИ КОРРЕКЦИИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

И.В. ПОЛЕТАЕВ*

Интраоперационная защита миокарда является одной из составляющей успеха оперативного лечения при операциях на открытом сердце. Повышению эффективности защиты миокарда способствует оптимизация параметров кардиopleгии (КП). Совершенствование данного метода рассматривается в аспекте разработки наиболее эффективных растворов для перфузии миокарда в периоде асистолии, оптимизации температурных режимов остановленного сердца и способов восстановления кровотока в миокарде после ишемии. В зависимости от метода и способа КП кардиопротекция миокарда осуществляется либо за счет снижения до минимума энергетических потребностей миокарда при условии ишемии миокарда, либо за счет уменьшения энергетических потребностей в условиях постоянной или периодической доставки кислорода и (или) энергетического субстрата по коронарным сосудам. В кардиохирургии нет единого мнения по поводу применения кардиopleгии: кристаллоидной или кровяной [12], вне- или внутриклеточной. В настоящее время основной метод защиты миокарда при коррекции приобретенных пороков сердца – это холодовая кристаллоидная кардиopleгия. Одной из ее разновидностей является внутриклеточный кардиopleгический раствор (КПР) «Кустодиол», разработанный на основе раствора Бретшнайдера [1,2]. Особенностью этого КПР является его большая буферная емкость, наличие метаболических

* Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск

субстратов и большая длительность кардиоплегического эффекта. Применение этого КИР по высокообъемной методике [4] имеет ряд недостатков: выраженная гемодилюция; необходимость удаления раствора «на выброс», что неминуемо ведет в потере части эритроцитов с последующей потребностью в гемотрансфузиях. Более длительный период собственно КИР увеличивает время окклюзии аорты. Вымывание солей Ca^{++} из миокарда способствует возникновению аритмий и снижению сократительной способности миокарда в период реперфузии.

Стремление к поддержке в миокарде кислородотранспортной функции дало начало использованию КИР в комбинации с аутокровью, или так называемой кровяной кардиоплегии (ККП) [6,9]. Теоретическими предпосылками, способствующими внедрению метода ККП, послужили следующие положения. Быстрая остановка сердца, вызываемая в условиях гипотермии, сводит к минимуму потребности миокарда в кислороде и субстратах, однако сохраняющийся в условиях ишемии, даже при гипотермии уровень потребления кислорода и расхода макроэргов значительно лучше удовлетворяется при использовании кислородоемкого и богатого субстратами кровяного перфузата. ККП обеспечивает лучшую защиту АТФ в миокарде [8], чем кристаллоидная, благодаря доставке кислорода и субстратов, обеспечивающих синтез АТФ в миокарде [11]. Нормотермическая ККП поступает в коронарные сосуды почти непрерывно анте- и ретроградно [5,10,13]. На практике приходится прерывать поступление кардиоплегического раствора. Время ишемии достигает 8-10 мин; по мнению [9], до 15 мин считается безопасным при условии отсутствия механической и электрической активности миокарда. Модифицированная методика изолированной постоянной перфузии коронарных артерий немодифицированной оксигенированной кровью со шприцевой калиевой фармакоолодической кардиоплегией [3] применяется в нашей клинике с 1998 г.

Цель исследования – изучение эффективности высокообъемной кардиоплегии КИР внутриклеточного типа «Кустодиол» и изолированной постоянной перфузии коронарных артерий немодифицированной оксигенированной кровью со шприцевой калиевой фармакоолодической кардиоплегией при коррекции приобретенной клапанной патологии сердца.

Материал и методы. Обследовано 174 пациента, оперированных по поводу хирургической коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Анестезиологическое обеспечение с использованием пропофола, севофлора и фентанила соответствовало сложности оперативного вмешательства. Пациенты, путем рандомизации были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой интраоперационной кардиопротекции. 1 группа больных (n=66) – интраоперационная защита миокарда осуществлялась методом непрерывной коронарной перфузии немодифицированной кровью со шприцевой кардиоплегией в условиях умеренной гипотермии и/или нормотермии. 2 группа (n=108) – кардиопротекция внутриклеточным КИР «Кустодиол» по стандартной методике «теплое тело – холодное сердце» в условиях нормотермии с обкладыванием сердца «ледяной крошкой». Основной этап операции выполняли в условиях нормотермической перфузии (34,5-36,0°C) с перфузионным индексом (ПИ) 2,5 л/мин/м². Первичный объем заполнения оксигенатора без использования компонентов донорской крови был сопоставим в обеих группах.

Таблица 1

Антропометрические данные больных по группам

	1 группа	2 группа
Возраст	42,2±9,8	49±12
Пол м/ж	33/33	47/61
Вес	69±13	73,7±14
Рост	167±8,8	165±9,6
S м ² тела	1,75±0,18	1,79±0,19
ОЦК	5,01±0,97	5,4±0,99
Hb (г/л)	137±18	138±14,5
ОСП	4,41±0,47	4,62±0,55
Длительность ИК, мин	156±73	141±42,5
Время пережатия аорты, мин	120±45	124±36,2
Коэффициент время ИК / время пережатия аорты	1,3	1,14

Мониторинг гемодинамики включал регистрацию АД, ЦВД, ЧСС, ЭКГ, давления поступления кардиоплегического раствора в коронарные сосуды (анте- и ретроградно). Мониторинг КЩС и газового состава крови. Учитывали диурез, кровопотерю, инфузионную нагрузку, необходимость в гемотрансфузиях.

Регистрация параметров велась на этапах: I – в предоперационный период до индукции вводного наркоза. II – в интраоперационный период (через 5 мин после начала ИК, пережатия аорты и индукции КИР, через 40 минут проведения ИК, после снятия зажима с аорты и восстановления сердечной деятельности, в конце операции. III – в ближайший послеоперационный.

Результаты. Из табл.1 и 2 следует, что группы пациентов сопоставимы были по основным клиническим и демографическим данным, объему выполненным операциям, длительности ИК окклюзии аорты.

Таблица 2

Объем выполненных операций

	1 группа число	%	2 группа число	%
Протезирование МК	20	30,3%	44	42%
Протезирование МК и пластика ТК	17	25,8%	15	13%
Протезирование МК и АК	2	3,0%	3	2,7%
Протезирование МК и АК, пластика ТК	2	3,0%	1	1%
Протезирование АК	21	31,9%	33	30,6%
Протезирование АК и пластика ТК	3	4,5%	7	6,5%
Протезирование ТК	1	1,5%	5	4,6%

На рис. 1 видно, что до ИК исходные величины K^+ , pH, BE не различались. после начала ИК отмечается более высокий уровень гиперкалиемии в 1 группе (K^+ 5,71±1,15 ммоль/л) по сравнению со 2-й группой (5,12±0,92 ммоль/л), который сохранялся на протяжении всего ИК (K^+ 1 группы 6,08±1,02; K^+ 2-й группы 4,43±0,67). В конце операции после окончания ИК и в послеоперационном периоде разница K^+ в обеих группах статистически сопоставима (5,75±1,33 и 4,69±0,62 ммоль/л соответственно). Одно из условий проведения ККП – это неизбежная системная гиперкалиемия. При исследовании КЩС отмечена тенденция к росту дефицита оснований (BE) в 1 группе во время ИК и в послеоперационном периоде для коррекции ацидоза требовалось введение гидрокарбоната кальция 113±65 мл.

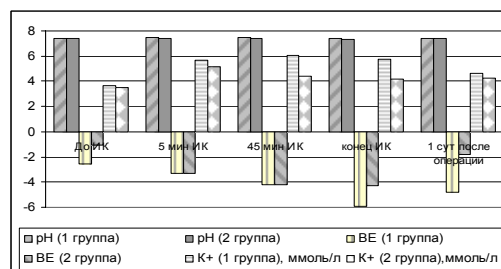


Рис. 1. Динамика изменений показателей крови

При исследовании газового состава крови pO_2 (рис. 2) и pCO_2 (рис. 3) отмечена тенденция к гиперксемии в 1 группе и гиперкапнии во 2-й группе, хотя артерио-венозная разница по O_2 достоверно выше во 2-й группе. В 1 группе при постоянной перфузии миокарда был высокий уровень метаболизма миокарда.

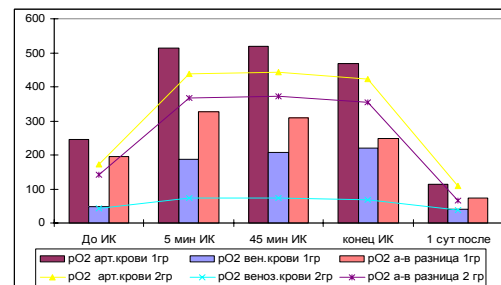


Рис. 2. Насыщение кислородом крови

Концентрация лактата в сыворотке крови может быть использована для оценки баланса между потреблением O_2 и метаболической потребностью в O_2 . Рост содержания молочной кислоты >4 мэкв/л (ммоль/л), продолжающееся в течение нескольких часов, рассматривают как доказательство тканевой ишемии. В 1-й группе содержание лактата до и после ИК составляло 1,33–3,23 ммоль/л, во 2-й группе 1,22–2,41 ммоль/л соответственно.

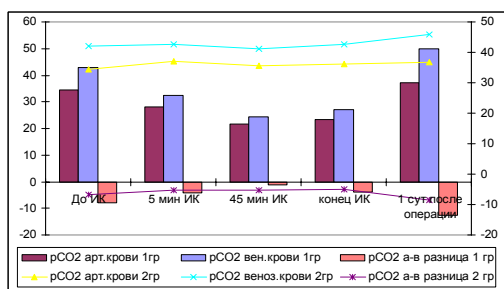


Рис. 3. Насыщение CO₂ крови

Оптимальное снабжение всех тканей и органов O₂ является эквивалентом адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы. Показатель доставки кислорода (DO₂I) прямо пропорционален минутному объему кровообращения (МОК). При проведении ИК показатель МОК должен соответствовать объемной скорости перфузии (ОСП). Статистически значимых различий DO₂I (мл/мин/м²) в группах не было (рис. 4)

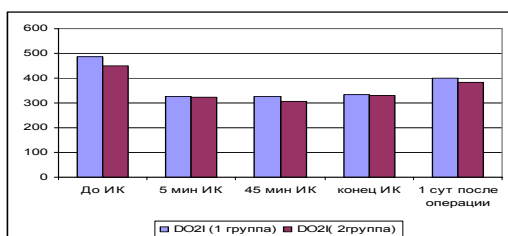


Рис. 4. Динамика доставки O₂ во время ИК

По механизму возникновения асистолии не выявлено статистически значимых отличий. В 1 группе асистолия наступала чаще через период а-в блокады (93%), через фибрилляцию желудочков у 7% больных, во 2-й группе асистолия наступала через период а-в блокады (87%), через фибрилляцию желудочков у 13% больных. Благоприятным считали наступление асистолии через развитие внутрисердечной блокады с точки зрения энергосбережения. Индукция холодного (t=4°C) кардиоплегического раствора «Кустодиол» чаще вела к электромеханической нестабильности в период индукции асистолии с большим расходом энергетических субстратов. Важна была возможность оценить уровень и качество асистолии (возникновение спонтанной электрической активности в виде появления на ЭКГ зубца Р, низкоамплитудных волн; видимой механической активности сердца). Хороший уровень асистолии во время основного этапа операции отмечен во 2-й группе (88%) по сравнению с 1 (75%), удовлетворительный в 1 группе (21%) и 2 группе (10%). Неудовлетворительный уровень, проявлявшийся периодически механической и электрической нестабильностью миокарда на ЭКГ, требовал дополнительной инфузии кардиоплегического раствора в 1(4%) и 2(2%) группах.

Возникновение фибрилляции в период реперфузии часто используется как маркер эффективности защиты миокарда и связано с недостаточной защитой миокарда при операциях в условиях ИК. Преобладающим механизмом восстановления сердечной деятельности при переходе из асистолии к синусовому ритму наблюдалось через развитие а-в блокады в 71% и 64% больных в 1 и 2 группах соответственно, что расценивалось как оптимальное с точки зрения энергосбережения. После однократной электрической дефибрилляции сердечная деятельность восстановилась у 19% и 23% больных, соответственно отнесенных к 1 и 2 группам. После многократной электрической дефибрилляции сердечная деятельность была восстановлена у 5% и 7% больных 1 и 2 группы. У подавляющего числа больных (94%) эти нарушения ритма были купированы к моменту окончания оперативного вмешательства. Лишь у 5% больных потребовалась продленная (до 3 сут.) электрическая стимуляция сердца. Таким образом, мы не выявили статистически значимых различий в сравниваемых группах по таким признакам, как число спонтанных восстановлений синусового ритма, число дефибрилляций и количество больных, потребовавших электрокардиостимуляции.

Анализ использования адреномиметических препаратов в интра- и послеоперационном периоде подтверждает выявленные

закономерности: общая потребность в инотропной поддержке и ее длительность в обеих группах сопоставимы (43,9% и 37,9% пациентов 1-й и 2-й соответственно). Это связано как с недостаточной защитой миокарда в период аноксии, так и с чрезмерной гемодилюцией во время ИК. Нельзя исключить и влияние метаболического ацидоза. Наиболее часто адреналин применялся во 2-й группе – в 8,3% случаев по сравнению с 1 группой (3,0%). В 1-й группе, несмотря на более длительное время ИК (156 мин по сравнению со 141 мин), инотропная поддержка дофамином применялась чаще (40,9% пациентов). Длительность искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде составила в 1 группе 378±117 мин и во 2-й группе 282±161 мин. Ранняя активизация вполне выполнима в сроки до 5 часов после операций с ИК в условиях общей анестезии сниженными дозировками фентанила, дипривана, дормикума, отказа от оксibuтирата натрия из-за его малой управляемости, длительности пробуждения. В 1 группе применяли оксibuтират натрия интраоперационно, что сказалось на более длительной послеоперационной ИВЛ.

Выводы. Кристаллоидная КП внутриклеточным раствором «Кустодиол» (высокообъемная методика) обеспечивает хорошую защиту миокарда при условии его правильного применения и эффективно предупреждает повреждения, возникающие и индуцированные в период тотальной ишемии миокарда и реперфузии. Метод ККП на основе аутокрови в техническом отношении является простым и доступным. Учитывая, что период ишемии миокарда при этом методе сведен до минимума, эту методику можно рекомендовать при оперативном лечении больных с тяжелой сопутствующей патологией, при предполагаемых длительных сроках выключения сердца из кровотока. Недостатком данного метода является невозможность обеспечить «сухое операционное поле» и возникающие при этом технические сложности.

Литература

1. Дементьева И.И. и др. // Анестезиол. и реаниматол. 2007. № 2. С. 34–37.
2. Жигоков И.Л. и др. // Анестезиол. и реаниматол. 2006. № 2. С. 13–18.
3. Лавров А.А. Непосредственные результаты операции «лабиринт» в лечении хронической фибрилляции предсердий у больных с пороками сердца: Дис... канд. мед. наук. С., 2006.
4. Ковалева Е.В. Защита миокарда при длительном «выключении» сердца в условиях искусственного кровообращения: Дис... докт. мед. наук. М., 2004.
5. Семеновский М.Л. и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2004. № 5. С. 22–29.
6. Скибров И.Р. Кровяная кардиоплегия при операциях на сердце в условиях ЭКК: Дис... канд. мед. наук. СПб., 1998.
7. Шаталов А.Е. и др. // Вест. хир. 2004. Т. 163. № 5. С. 128.
8. Amark K. et al. // Ann Thorac Surg. 2005. № 80. P. 989–994.
9. Calafiore A.M. et al. // Ann Thorac Surg. 1995. Vol. 59. P. 398.
11. Chocron S. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2000. Vol. 61, № 3. P. 610–616.
12. Doenst T. et al. // Eur J Cardiothorac Surg. 2008. № 33. P. 862–871.
13. Guru V. et al. // Is // Circulation. 2006. № 114. P. 331–338.
14. Franke U.F. et al. // Eur J Cardiothorac Surg. 2003. № 23. P. 341–346.

УДК 616.344.-002.45

ЛОКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

С.В. БЕЛОВА, О.В. ЕРЁМИНА, В.И. МИДЛЕНКО, В.Н. СИБГАТУЛЛИН, А.В. СМОЛЬКИНА*

Ключевые слова: язвенная болезнь, клеевые аппликации

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является заболеванием всего организма, так как патологический процесс вовлекается не только желудок и тонкий кишечник, но и ряд других органов и систем [2–4]. И как показывает практика, у 60–70% больных в ближайшие годы после выписки из хирургического стационара наступает рецидив язвы после ушивания [1]. В наиболее неблагоприятных условиях

* Кафедра госпитальной хирургии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского госуниверситета, г. Ульяновск

находится печень, так как она оказывается барьером на пути тока крови из желудочно-кишечного тракта. «Печень является важнейшим стражем организма, превращая идущие от пищеварительного канала, ядовитые для других органов вещества в безвредные». (Павлов И.П., 1949). Опыт хирургического лечения язвенной болезни и изучения отдаленных результатов оперативного вмешательства показали, что у больных с нарушением состояния печени тяжелее протекает послеоперационный период и чаще возникают послеоперационные осложнения [6,7,9].

Представляет интерес изучение причинно-следственных связей в формировании сочетанных заболеваний желудка, ДПК, печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и их взаимовлияние на течение основного заболевания [5, 8].

Цель работы – изучение морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудка, ДПК и повысить эффективность лечения язвенной болезни в период обострения в сочетании с патологией печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы при локальном способе лечения.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 97 больных ЯБЖ и ДПК, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении Ульяновской городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Ульяновска с 2005 по 2008 гг., в возрасте от 21 до 65 лет. С ЯБЖ было 40 человек (41,2%), с язвенной болезнью ДПК – 57 (58,8%). Из них мужчин – 74 (76,3%), женщин – 23 (23,7%). По возрасту больные распределились следующим образом: 21–30 лет – 10 (10,3%); 31–40 лет – 19 (19,5%); 41–50 лет – 44 (45,4%); 51–60 лет – 15 (15,5%); старше 60 лет – 9 (9,3%). Приведенные данные свидетельствуют, что язвенная болезнь чаще встречается у мужчин, составляет 76,3%. Язва чаще локализовалась в ДПК, чем в желудке. В возрастном составе преобладали больные в возрасте 41–50 лет. Диагноз язвенной болезни и поражения гепатобилиарной системы устанавливаются на основе комплексного обследования больных, включая клиничко-лабораторные, инструментальные и морфологические методы. У обследуемой группы больных язвенная болезнь сочеталась с дискинезией желчевыводящих путей, хроническим холециститом, хроническим гепатитом, хроническим панкреатитом. Контролем служила группа больных язвенной болезнью без сопутствующих заболеваний. Эту группу составили 30 больных ЯБЖ и ДПК, сопоставимых по возрасту, полу, давности заболевания, тяжести состояния. Пациенты этой группы получали традиционную противовоспалительную терапию.

Части больным по 20 человек в обеих группах проводили в комплексной терапии локальное лечение ЯБЖ и ДПК по разработанной нами методике клеевыми аппликациями. При наличии на язве фибрина применяли венгер (цитопротектор) и Т-активин (иммуномодулятор). При отсутствии фибрина применяли метилурацил – репарат и Т-активин. Лекарственные вещества в малых объемах высокой концентрации на единицу площади доставлялись к язве при помощи медицинского клея «Лифузоль». Клей, фиксируя лекарственные вещества на дне язвы, осуществлял пролонгированное их действие. При применении венгера лечебные эндоскопии проводили через 4–6 дней, при применении метилурацила и Т-активина – через 2–3 дня. Общеклинические методы обследования, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), биохимический анализ крови, УЗИ гепатобилиарной системы проводили всем больным. Клинически определяли общее состояние больных, интенсивность боли, локальную болезненность, напряжение мышц брюшной стенки. Клиническое течение язвенной болезни у больных с патологией печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы характеризовалось атипичностью течения и длительностью болевого синдрома. Определяли общий анализ крови и мочи, сахар крови, общий билирубин и его фракции, тимоловую пробу, трансаминазы, амилазу.

Эндоскопическое исследование проводилось фиброгастродуоденоскопом фирмы «Олимпус». На всех этапах лечения во время ФГДС брали несколько кусочков слизистой оболочки: из зоны язвенного дефекта, параульцерозной зоны и из участков интактной слизистой. Материал фиксирован в 10% нейтральном формалине. После срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Для оценки состояния слизистой оболочки использовали алгоритмы гистологического описания. В каждом препарате измеряли толщину слизистой оболочки, высоту ворсинок, высоту эпителиального пласта. Мы подсчитывали количество межэпителиальных лимфоцитов, плотность клеточной инфильтрации на единицу условной площади, процентное содержание лимфоцитов, плазма-

тических клеток, эозинофилов и лейкоцитов. Эти показатели характеризовали состояние местного иммунного статуса, степень аутосенсibilизации и активность воспалительного процесса.

Результаты. В ходе обследования установлено, что ЯБЖ в 45% случаев сочетается с холециститом, в 21% – с панкреатитом и в 34% течение ЯБЖ наблюдалось на фоне холецистопанкреатита. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки патология гепатобилиарной системы встречается чаще, чем при ЯБЖ. Хронический панкреатит наблюдался в 26,3% случаев, хронический холецистит и панкреатит – в 31,8% и 21,5% случаев, соответственно, а хронический холецистопанкреатит – в 20,4%.

У больных ЯБЖ и ДПК при наличии сопутствующей патологии других органов наблюдается атипичное течение язвенной болезни, которая выражается в удлинении сроков купирования болевого синдрома, локальной болезненности во всех верхних отделах живота, диспептических явлениях, что указывает на более тяжелое течение болезни и на необходимость применения дополнительных методов лечебного воздействия. При язвенной болезни ДПК по анализу биохимических изменений крови встречался в 15% всех больных хроническим гепатитом и проявляется следующими клиническими признаками: тяжесть и боли в правом подреберье, субиктеричность склер, гепатомегалия и биохимические изменения (увеличение общего билирубина, тимоловой пробы, аминотрансфераз). Хронический реактивный гепатит с умеренными проявлениями характеризовался только биохимическими сдвигами без заметных клинических признаков поражения печени. При оценке состояния местной иммунной системы в основной группе больных (с сопутствующими заболеваниями печени, желчных путей и поджелудочной железы) плотность клеточной инфильтрации была достоверно выше, чем в контрольной группе (без сопутствующей патологии) – 12340 ± 384 против 10218 ± 326 , причём клетки почти равномерно распределились в строме. В основной группе исследования у больных значительно чаще отмечались и межэпителиальные лимфоциты ($24,7$ на 100 эпителиоцитов, а в контроле их число составляло $20,4$). Полученные данные говорят о наличии различий в местной иммунной системе при язвенной болезни с сопутствующей патологией других органов желудочно-кишечного тракта. Возможно, выявленные сдвиги обусловлены сопутствующим хроническим процессом в печени, желчевыводящих путях и поджелудочной железе, что приводит к аутосенсibilизации организма.

После применения клеевых аппликаций у большинства больных морфологическая картина в зоне язвы проявлялась уменьшением некротических масс, снижением экссудативных явлений, в краях язвы и частично на дне её располагалась молодая соединительная ткань с большим количеством фибробластов. Анализ результатов локального лечения больных ЯБЖ и ДПК с сопутствующими заболеваниями печени, желчных путей и поджелудочной железы показал, что срок исчезновения острого воспаления у больных язвенной болезнью без сопутствующей патологии короче, чем при наличии этой патологии. Средние сроки исчезновения острого воспаления без сопутствующей патологии составляет в среднем при ЯБЖ $11,2 \pm 1,3$ дня, а при язвенной болезни ДПК – $10,2 \pm 0,5$ дня. При сопутствующем поражении печени, желчных путей и поджелудочной железы эти сроки достоверно удлиняются и составляют при ЯБЖ $15,7 \pm 1,4$ дней, а язвенной болезни ДПК – $13,5 \pm 1,0$ дней.

При сопоставлении результатов локального лечения клеевыми аппликациями по срокам исчезновения боли и локальной болезненности лечение больных язвенной болезнью ДПК с сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной системы более эффективно, в частности, боли в этих случаях купируются через $4,2 \pm 0,9$ дня, локальная болезненность при пальпации исчезла через $8,9 \pm 1,4$ дня. При наличии же сочетанного поражения эти сроки удлинялись до $6,4 \pm 1,4$ и $12,2 \pm 1,2$ дней, соответственно.

Выводы. У больных ЯБЖ и ДПК в сочетании с патологией гепатобилиарной системы в разгар заболевания наблюдаются более значительные изменения в слизистой оболочке, сопровождающие язвенный дефект, по сравнению с язвенной болезнью без сопутствующей патологии. Разработанная нами методика локального лечения клеевыми аппликациями в сочетании с лекарственными веществами должна иметь место в лечении язвенной болезни. При наличии сопутствующей патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы полученные результаты указывают на более тяжелое течение язвенной болезни и на необходимость дополнительных методов лечебного воздействия.

Литература

1. Жерлов Г.К. и др. // Хирургия. 2005. № 3. С. 18–22.
2. Кокуева О.В. и др. // Кубанский научно-мед. вест. 2006. № 7-8 (88-89). С. 161–164.
3. Крылов Н.Н. // Вест. хир. гастроэнтерол. 2007. № 1. С. 25.
4. Чернов В.Н. и др. // Мат-лы V Всерос. научно-практ. конф. «Неотложная хирургия». М. Ростов-на-Дону. 2008. С. 30-32.
5. Шамурова Ю. // Врач. 2008. № 3. С. 73–75.
6. Lohr H.F. et al. // J Hepatol. 1999. № 31 (3). P. 407–415.
7. Talian G. // Ann Intern Med. 1997. Vol. 1, № 127 (1). P. 89.
8. Wormstey K. // Mt Sinai J Med. 1981. № 48 (5). P. 391–396.
9. Zignego A.T. // Hepatology. 2000. № 31 (2). P. 474–479.

УДК: 615.225.2

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

А.А. ДЕМИДОВА, К.С. КАРАХАНИЯ, В.П. ОМЕЛЬЧЕНКО, Е.С. ПОСТНИКОВА

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аденоблокатор

При артериальной гипертензии (АГ) имеется сочетание факторов, каждый из которых способен играть существенную роль в нарушении вегетативной регуляции сердца [3]. Это обстоятельство определяет несомненную актуальность поиска эффективных лекарственных веществ в отношении одновременного снижения артериального давления (АД) и коррекции нарушений ритмогенеза в сердце. Для лечения АГ и профилактики развития аритмий возможно использование лекарственных веществ из группы кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов [4]. Учитывая широкий спектр антигипертензивных препаратов, врач должен иметь объективный инструмент для прогнозирования эффективности лекарственных веществ. Практически значимо применение острой фармакологической пробы (ОФП) с прогнозированием эффективности с помощью математической модели.

Цель – разработка прогностического аппарата для назначения лекарств больным АГ с нарушением ритма сердца.

Материалы и методы. Результаты работы получены при обследовании 31 больного АГ (18 мужчин (58,1%) и 13 женщин (41,9%)). Возраст пациентов колебался от 39 до 58 года (51,2±1,2 года). Большинство больных имели II степень тяжести АГ (90,3%). Пациентам в течение 12 недель назначали карведилол (Макиз-Фарма, Россия) в дозе 50-75 мг/сут при двукратном приеме. Индивидуальная дозировка подбиралась путем титрования. После лечения оценивали эффективность применения карведилола с учетом антигипертензивного, антиаритмического эффектов и влияния препарата на вегетативную регуляцию сердца.

При ОФП карведилол назначали однократно в терапевтической дозировке. Исходно и через 45-60 мин после введения лекарства исследовали вариабельность ритма сердца (ВРС). Самым информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердца является определение ВРС [1]. Анализ ВРС включал изучение общей вариабельности (статистические методы во временной области) и исследование периодических составляющих ВРС (частотный анализ). Использовали кратковременные в течение 10 мин и долговременные в течение суток записи. Запись и анализ кардиоинтервалов реализованы с помощью автоматизированной системы «Кармин» (г. Таганрог). ЭКГ-сигнал регистрировали во II стандартном отведении.

Количественно оценить частотные составляющие колебаний ритма сердца позволяло применение спектрального анализа ВРС [6]. В работе использовали непараметрический метод спектрального анализа, к которому относится быстрое преобразование Фурье и периодограммный анализ. Выделяли три главных спектральных компонента [2], которые соответствовали диапазонам дыхательных волн и медленных волн 1-го и 2-го порядка. Спектральные компоненты получили названия высокочастотных (High Frequency – HF), низкочастотных (Low Frequency – LF) и очень низкочастотных (Very Low Frequency – VLF). HF компо-

нент спектра ВРС (0,15-0,4 Гц) связан с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма. LF компонент (0,04-0,15 Гц) имеет смешанное происхождение и связан как с вагусным, так и с симпатическим контролем ритма сердца. VLF-составляющая отражает степень активации высших вегетативных центров, или эрготропных систем, ответственных за адаптацию. ТР или общая мощность спектра отражала суммарное влияние регуляторных систем на сердечный ритм.

Математическую модель разрабатывали методом множественной регрессии. Статистические процедуры проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» (StatSoft).

Результаты. У больных АГ в 51,7% имели место нарушения ритма сердца. В структуре аритмий преобладали наджелудочковая экстрасистолия – 20,3%. На втором месте по встречаемости регистрировалась фибрилляция предсердий (18,8%). Реже имелись отдельные желудочковые экстрасистолы и сочетание желудочковых с наджелудочковыми экстрасистолами (по 6,3% соответственно). У 48,3% обследуемых нарушений ритма нет.

Таблица 1

Частотные показатели ВРС у больных АГ и здоровых людей контрольной группы

Показатель	Больные АГ (n=31)	Здоровые (n=30)
ТР, мс ² /Гц	1003,2±23,8*	2521,7±34,8
VLF, мс ² /Гц	389,3±14,3*	754,6±19,8
VLF, %	61,2±4,5*	35,6±3,7
LF, мс ² /Гц	220,7±9,6*	618,3±18,9
LF, н.е.	241,2±11,3*	756,7±28,4
LF, %	18,9±0,8	24,6±1,4
HF, мс ² /Гц	97,2±2,9*	804,3±2,6
HF, н.е.	128,2±5,2*	832,1±12,6
HF, %	19,9±1,3*	39,8±3,5
LF/HF	1,8±0,4*	0,8±0,04

* – достоверные различия между показателями по сравнению с контролем при p<0,05

У больных АГ при исследовании ВРС было установлено снижение всех временных показателей, что свидетельствовало о нейропатии, ассоциированной с нарушением функционирования, прежде всего, мелких нервных волокон. При изучении спектральных характеристик ВРС было установлено понижение абсолютной мощности низкочастотных и высокочастотных компонентов. (табл.1). Это объясняет вовлечение в патологический процесс обоих эфферентных звеньев вегетативной нервной системы [5]. Типичными изменениями частотных характеристик ВРС у больных АГ были спад мощности во всех частотных диапазонах, отсутствие прироста низкочастотного компонента при ортостатической пробе, обусловленное нарушением симпатической регуляции или снижением чувствительности барорефлекса, аномальное снижение общей мощности спектра. Баланс отделов вегетативной нервной системы был сдвинут в сторону относительного преобладания симпатико-адреналовой активности.

При проведении ОФП с карведилолом наиболее подвижными из всех показателей суточного мониторингирования ЭКГ были частотные параметры ВРС. Индивидуальный анализ частотных показателей ВРС больных АГ позволил выделить два типа реакций на однократный прием лекарственного средства (табл.2). Паттерн изменения частотных параметров ВРС у больных при первом и втором типе реакций при однократном приеме терапевтической дозы карведилола представлен в табл.3. При 1 типе реакции частотных показателей ВРС на ОФП с карведилолом у больных АГ общая мощность спектра повышалась на 20,1%, мощность о VLF и LF снижалась на 17,8% и 24,8%, соответственно, а HF повышалась на 39,9%. Индекс ваго-симпатического равновесия снижался на 50%. Исходно у больных при 1 типе реакции частотные показатели ВРС в отличие от общих показателей по группе были повышены (табл.2).

Таблица 2

Динамика частотных показателей ВРС у больных 1 группы при ОФП

Показатель	1 тип реакции (n=22)		2 тип реакции (n=9)	
	До ОФП	После ОФП	До ОФП	После ОФП
ТР, мс ² /Гц	1044,6±22,5	1254,6±19,3*	946,2±20,7	948,1±17,8
VLF, мс ² /Гц	396,4±13,8	325,9±9,7*	380,2±10,5	341,1±8,8*
LF, мс ² /Гц	234,8±9,7	176,6±8,2*	204,5±9,9	200,1±7,2
HF, мс ² /Гц	111,2±2,2	155,6±2,1*	82,3±2,5	99,5±1,9*
LF/HF	2,2±0,3	1,1±0,2*	2,5±0,5	2,0±0,1

* – достоверные изменения показателей в динамике пробы при p<0,05

Таблица 3

Паттерны изменения частотных параметров ВРС у больных 1-й группы при 1-м и 2-м типе реакций на ОФП

Показатели	1-й тип		2-й тип	
	Отличие исходного значения по сравнению с общим показателем по группе	Динамика показателя после пробы	Отличие исходного значения по сравнению с общим показателем по группе	Динамика показателя после пробы
TP, мс ² /Гц	↑	↑	↓	-
VLF, мс ² /Гц	↑	↓	↓	↓
LF, мс ² /Гц	↑	↓	↓	-
HF, мс ² /Гц	↑	↑	↑	↑
LF/HF	↑	↓	↑	↓

При 2 типе реакции частотных показателей ВРС на ОФП с карведилолом в подгруппе больных АГ общая мощность спектра и мощность низкочастотной компоненты не менялись, мощность очень низких частот VLF снижалась на 10,3%, а высоких повышалась на 8,9%. Индекс ваго-симпатического равновесия снижался на 20%. Исходно у больных при 2 типе реакции все частотные показатели ВРС в отличие от общих показателей по группе были снижены, исключая повышенный индекс ваго-симпатического равновесия, отражающий превалирование симпатических влияний на сердце в отличие от парасимпатического.

При однократном приеме карведилола у 71% больных АГ наблюдали изменения спектра ВРС, отражающие снижение симпатических и относительное повышение парасимпатических влияний на сердце. У остальной части больных изменений в ВРС при проведении ОФП не происходило, что свидетельствовало о структурно-функциональных повреждениях нервных волокон.

Таблица 4

Влияние динамики ВРС при проведении ОФП на антигипертензивную эффективность карведилола у больных 1-й группы

Тип реакции на ОФП	Встречаемость достижения целевого АД	Отсутствие достижения целевого АД	χ^2	P
1-й тип	21 (67,7%)	1 (3,2%)	2,28	P>0,05
2-й тип	7 (22,6%)	2 (6,5%)		

Оценивая прогностический вклад результатов изменения частных показателей ВРС при ОФП на антигипертензивную и антиаритмическую эффективность 12-недельной терапии карведилолом, было отмечено, что у больных АГ от типа реакции спектра ритма сердца при однократном приеме препарата зависела только эффективность антиаритмической терапии (табл.4-5). Независимый критерий χ^2 имел значение выше критического и статистическую значимость только относительно прогноза антиаритмической эффективности карведилола. У больных АГ антиаритмическая эффективность карведилола была выше у тех пациентов, у которых при проведении ОФП был 1-й тип реакции частотных параметров спектра.

Таблица 5

Влияние динамики ВРС при проведении ОФП на антиаритмическую эффективность карведилола у больных 1-й группы

Тип реакции на ОФП	Положительный антиаритмический эффект	Отсутствие антиаритмического эффекта	χ^2	P
1-й тип	22 (71%)	0	11,2	P<0,05
2-й тип	5 (16,1%)	4 (12,9%)		

Математическая модель, позволяющая прогнозировать эффективность лечения по результатам ОФП, была получена методом множественной регрессии и имела вид:

$$P=0,71-0,004TP_{до}+0,004TP_{п}-10^{-4}LF_{до}-0,0024LF_{п}-0,004HF_{до}+0,003HF_{п},$$

где P – вероятность эффективного лечения карведилолом с достижением целевого АД и снижением встречаемости нарушений ритма сердца, $TP_{до}$ – общая мощность спектра ВРС до ОФП, $TP_{п}$ – общая мощность спектра ВРС после ОФП, $LF_{до}$ – низкочастотная компонента спектра ВРС до ОФП, $LF_{п}$ – низкочастотная компонента спектра ВРС после ОФП, $HF_{до}$ – высокочастотная компонента спектра ВРС до ОФП, $HF_{п}$ – высокочастотная компонента спектра ВРС после ОФП. Проведение ОФП с карведилолом, оценка частотных составляющих анализа ВРС до и после пробы, а также применение математической модели позволяло

прогнозировать дальнейшую курсовую антигипертензивную и антиаритмическую эффективность лекарственного препарата.

Выводы. У больных АГ с нарушениями ритма сердца перед курсовым применением β -адреноблокатора карведилола рекомендуется проводить ОФП с оценкой частотных показателей ВРС. Использование математической модели с расчетом эффективности курсового применения препарата повышает обоснованность его выбора для длительного лечения больных АГ.

Литература

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. – М, 2000.
2. Иванов Г.Г. // Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике. – М, 2000. – С.24–
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. – М, 2001.
4. Марцевич С. Ю. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т.1, № 2. – С.87–93.
5. Потешкина Н.Г. и др. // Вестн. аритмол. – 2002. – № 30. – С.54–57.
6. Рагозин А.Н. и др. // Медленные колебательные процессы в организме человека, теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики, хаоса и фракталов в физиологии и медицине. – Новокузнецк, 2001. – С.83–92.

УДК 615.457

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГНОЗИРУЮЩЕГО МЕТОДА АНАЛИЗА ИЕРАРХИЙ В ФОРМЕ СААТИ ПРИ ВЫБОРЕ ЗАГУСТИТЕЛЯ ДЛЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Е.Т.ЖИЛЯКОВА, Т.С.КИСЕЛЕВА, О.О.НОВИКОВ, М.Ю.НОВИКОВА, Д.А.ФАДЕЕВА, М.А.ХАЛИКОВА*

Ключевые слова: иерархия в форме Саати, глаза

По Международной классификации болезней, травм и причин смерти, заболевания глаз являются самыми распространенными. Различные травмы глаз составляют – 8%, катаракта – 3,9%, миопия – 2,1%, глаукома – 1,9% [1,3,5]. Получили распространение новые заболевания глаз, связанные с воздействием технических средств. Все чаще возникает состояние, называемое «синдром сухого глаза» (ССГ). Число глазных заболеваний растет и определяется многими факторами, в том числе неблагоприятной экологической обстановкой, техногенным воздействием, нагрузкой на органы зрения, которая возрастает по мере развития цивилизации. Проблема создания офтальмологических препаратов, частности глазных капель (ГК), остается актуальной.

Препараты для офтальмологии представляют собой особую группу лекарственных средств, применяемых в терапии человека. Это определяется рядом важных причин социального, медицинского и фармацевтического характера: исключительная роль органа зрения в обеспечении необходимого уровня и качества жизни человека; физико-оптические механизмы зрения века; возможность и необходимость лекарственного воздействия непосредственно на передний отдел глаза; строгие требования к качеству и безопасности лекарственных препаратов для офтальмологии; особенностью строения слизистой оболочки – слизистой оболочки глаза является самой чувствительной из всех слизистых организма, она резко реагирует на изменение осмотического давления и наличие механических включений; слезная жидкость является барьером для микроорганизмов из-за присутствия в ней лизоцима, но при ряде заболеваний его количество уменьшается, поэтому особое значение имеет стерильность глазных лекарственных форм; комфортность глазных капель заключается в отсутствии отрицательных ощущений при инстилляции офтальмологических лекарственных форм; технологические трудности при разработке составов и технологий и их внедрении в производство, связанные с достаточно узкой номенклатурой лекарственных и вспомогательных фармацевтических веществ, разрешенных для введения в глаз.

Наиболее распространены при лечении глазных заболеваний глазные капли. По предложенной нами гармонизации требо-

* 308015, Белгород, ул. Победы 85, Белгородский госуниверситет

ваний к качеству глазных капель согласно требованиям Европейской фармакопей, можно выделить следующие показатели [7].

Определение. Капли глазные – лекарственная форма в виде стерильного водного или масляного раствора или суспензии, содержащая одно или несколько действующих веществ, предназначенная для инстилляций в конъюнктивальный мешок, конъюнктиву глаза или на глазное яблоко. В качестве растворителей используют стерильные воду дистиллированную, изотонический раствор, буферные растворы, масла.

Стабильность. Капли глазные должны быть стабильны на протяжении всего срока хранения и использования.

Если стабильность готовой лекарственной формы не может быть достигнута по объективным причинам, то применяют технологию получения сухих стерильных порошков для растворения или суспендирования в стерильном растворителе. Приготовленная суспензия должна легко ресуспендироваться.

Изотоничность. Капли глазные должны быть изотоничны слезной жидкости и соответствовать осмотическому давлению 229-360 мОсм/кг. Иногда применяют гипо- и гипертонические капли глазные, о чем отмечается в частных фармакопейных статьях. Метод определения изотоничности-криоскопический.

Изогидричность. Капли глазные должны быть изогидричны. Допустимые значения pH, комфортные для глаза – 5,5-9,0. Контроль показателя ведут потенциометрически (ГФ Х1 с.113).

Наличие механических включений. Капли глазные должны быть без механических включений. Коэффициент дефектности $\leq 1,5$. Испытание капель глазных на механические включения осуществляют по РДИ 42-504-00 «Инструкция по контролю на механические включения глазных капель» [2].

Стерильность. Капли глазные должны быть стерильными. Производство осуществляют в асептических условиях. Стерилизацию капель ведут методами, указанными в частных фармакопейных статьях. Определение стерильности производят в соответствии со статьей «Испытание на стерильность» (ГФХ1, с.187).

Прозрачность. Капли глазные должны быть прозрачными, при отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях. Определение прозрачности и степени мутности растворов глазных капель производят в соответствии со статьей «Определение прозрачности и степени мутности жидкостей» (ГФХ1 издания, с.198).

Пролонгирующий эффект (вязкость). Этот показатель позволяет продлить контакт глазных капель с роговицей глаза, из-за чего возможность фармакологического эффекта увеличивается, а число инстилляций – уменьшается. Добить этого возможно за счет увеличения вязкости раствора. Для увеличения вязкости водных растворов добавляются загустители водной среды: производные метилцеллюлозы (гидроксипропилметилцеллюлоза, оксиметилцеллюлоза), низкомолекулярные и высокомолекулярные декстраны, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и их комбинации, и другие вспомогательные вещества. Суспензионные глазные капли содержат суспензионную фазу в виде наимельчайшего порошка, которая должна обладать седиментационной устойчивостью, а осадок легко ресуспендироваться. Исходя из основной задачи любого лекарственного средства – высокого фармакологического эффекта, при разработке глазных капель он может быть достигнут увеличением вязкости водного раствора. При анализе фармакопей различных стран такой показатель не приводится. Изученные нами глазные капли, выпускаемые промышленностью, имеют вязкость, близкую к вязкости слезной жидкости 1,03-1,92 сПз, поэтому контакт лекарственного раствора со слизистой или роговицей глаза короткий. В таблице 1 приведены составы глазных капель, химические и физико-химические показатели их растворов. Определение pH, вязкости проводили фармакопейными методами.

Для использования прогнозирующего метода парных сравнений в форме Саати [4, 6] при разработке составов глазных капель из гармонизированных показателей нами требований были установлены следующие критерии.

Критерий 1. Изогидричность (pH). Этот критерий является фармакопейным и для глазных капель обязательным. Сдвиг величины pH в кислую сторону, создает дискомфорт при инстиллировании глазных капель. У пациента возникают болевые ощущения и повышенное слезоотделение. Последнее обстоятельство вызывает вымывание лекарственного вещества из конъюнктивального мешка. Гипертонические капли могут иметь значение pH более 7,4, но это должно быть оправдано клинической ситуацией.

Надо иметь в виду, что сдвиг величины pH в ту или иную сторону может привести к гидролизу действующего вещества. Кроме того, постоянное значение pH раствора может служить косвенным показателем стабильности глазных капель.

Дексаметазон (ОАО «Фармак», Киев), В 1 мл дексаметазона фосфата – 1 мг, кислота борная, натрий тетраборнокислый 10-водный, трилон-Б, БАХ, вода для инъекций; плотность – 1,003 г/см³, кинематическая вязкость – 1,390сСт; динамическая вязкость – 1,394 сП, pH=6,5. Ни один из приведенных водных растворов не обладает вязкостью, поэтому инстиллирование таких глазных капель приходится проводить 6-8 раз в сутки. Кроме того, pH пилокарпина гидрохлорида не соответствует физиологическому значению слезной жидкости.

Таблица 1

Физические и физико-химические показатели исследуемых пролонгаторов-загустителей в различных концентрациях

Исследуемый раствор	Плотность, г/см ³	pH	Кинематическая вязкость, сСт	Динамическая вязкость, сПз	Условия растворения
ПВП (4%)	1,005	3,33	1,725	1,730	Легко растворяется
ПВП (15%)	1,039	3,73	4,992	5,182	
ПВП (30%)	1,074	3,85	25,375	27,233	
ПВС (1%)	0,999	7,00	2,196	2,190	Растворяется с предварительной стадией набухания
ПВС (2%)	1,001	6,00	4,532	4,536	
ПВС (3%)	1,003	6,22	7,925	7,940	
ПВС (4%)	1,005	5,86	13,100	13,160	
ПВС (5%)	1,008	5,90	24,960	25,160	
ПВС (6%)	1,010	5,89	47,730	48,210	Растворяется при измельчении
Декстран ВСМ(5%)	1,015	6,44	5,038	5,114	
Декстран ВСМ(10%)	1,027	6,35	8,646	8,653	Растворяется при набухании и нагревании
ГЭЦ (0,025%)	0,996	6,96	1,59	1,58	
ГЭЦ (0,05%)	0,996	6,43	1,96	1,95	
ГЭЦ (0,1%)	0,997	6,40	3,35	3,34	
ГЭЦ (0,2%)	1,006	6,25	9,590	9,650	
ГЭЦ (0,5%)	1,006	6,27	186,46	187,58	
ГЭЦ (1%)	-	6,27	-	-	
ГЭЦ (2%)	-	6,07	-	-	
Plasdone S-630 (1%)	0,997	7,090	1,496	1,491	
Plasdone S-630 (3%)	1,000	5,810	1,755	1,755	
Plasdone S-630 (5%)	1,002	5,724	2,244	2,248	Растворяется при перемешивании
Plasdone S-630 (7%)	1,008	4,172	2,835	2,857	
Plasdone S-630 (10%)	1,017	4,102	4,798	4,879	Легко растворяется
ПЭГ (0,5%)	0,995	7,14	1,409	1,402	
ПЭГ (1%)	0,996	7,11	1,456	1,450	
ПЭГ (2%)	0,997	7,04	1,609	1,604	
ПЭГ (3%)	0,998	6,85	1,766	1,762	
ПЭГ (5%)	1,002	6,64	2,197	2,201	
ПЭГ (7%)	1,008	6,51	2,711	2,733	
ПЭГ (10%)	1,010	5,91	3,284	3,317	Растворяется с предварительной стадией набухания
NaКМЦ (0,5%)	0,995	5,25	2,489	2,477	
NaКМЦ (1%)	0,997	5,05	5,054	5,039	
NaКМЦ (1,5%)	1,002	4,97	9,82	9,90	
NaКМЦ (2%)	1,007	4,85	28,8	29,00	Легко растворяется в воде
ГПМЦ (0,1%)	0,997	7,05	2,87	2,87	
ГПМЦ (0,2%)	0,997	6,96	3,55	3,56	
ГПМЦ (0,3%)	0,997	6,13	6,09	6,12	
ГПМЦ (0,4%)	0,997	6,28	10,53	10,56	
ГПМЦ (0,5%)	0,997	5,81	37,04	37,16	

Критерий 2. Растворимость. По определению, глазные капли представляют собой растворы в воде или в масле, реже – тонкие суспензии. Поэтому растворимость лекарственных и вспомогательных веществ в том или ином растворителе, при производстве глазных капель априори является важным критери-

ем. Особенное значение этот критерий приобретает в тот момент, когда лабораторные наработки глазных капель масштабируются на производственные мощности.

Критерий 3. Пролонгирующий эффект. Заболевания глаз, например, глаукома и катаракта лечатся годами. При этом инстиллирование глазных капель делают до 6-8 раз в сутки. Следствием терапии могут являться различные негативные патологические состояния медикаментозной природы: раздражение слизистой оболочки, ее изъязвление и др. При изготовлении глазных капель на водной основе, технологически этот показатель можно достигнуть увеличением вязкости за счет загустителей.

Критерий 4. Стойкость. Учитывая специфическую особенность органа зрения, трудно подобрать сочетание лекарственных веществ, выполняющих комбинированную функцию. При некоторых заболеваниях (катаракта, глаукома, травма глаза) инстиллирование показано длительное время. За этот период могут возникнуть побочные эффекты, поэтому целесообразно создание глазных капель комбинированного состава.

Используя инструмент прогнозирующей методики в форме Саати и систему поддержки решений можно рассчитать и комплексировать наиболее подходящие загустители и их концентрации. Выбор загустителей производится при сравнении показателей с точки зрения каждого критерия. Физические и физико-химические характеристики загустителей представлены в табл. 1.

В качестве загустителей исследовались декстран высокомолекулярный (ВСМ) 5% и 10%, поливинилпирролидон (ПВП) 4%, 15% и 30%; поливиниловый спирт (ПВС) 1-6%, гидроксизтилцеллюлоза (ГЭЦ) 0,025%, 0,05%; 0,1%; 0,2%; 0,5%; 1%; 2%; пласдон S - 630 1%, 3%, 5%, 7%, 10%; полиэтиленгликоль (ПЭГ) 0,5%, 1-3%, 5%, 7%, 10%; натрия карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ) 0,5%, 1%, 2%, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) 0,1%-0,5%. Выбор загустителей осуществлялся по следующим значениям: вязкости, значению pH, условиям растворимости.

Для выбора наиболее подходящего загустителя для глазных капель дексаметазон за основу принимали вязкость загустителей, предполагаемых для введения в лекарственную форму. Конкретных данных по вязкости для глазных капель при литературном и патентном поиске не найдено. Поэтому за достаточную вязкость глазных капель принимали скорость истечения офтальмологического раствора из аптечной пипетки. Критерием приняли скорость формирования капли в пипетке и время в течение, которого капля находилась в конъюнктивальном мешке. Эти два показателя наиболее соответствуют вязкости загустителей равной 4-8 сПз.

При обосновании выбора состава с использованием метода анализа иерархий важной процедурой является разработка критериев отбора загустителей. Формирование этих критериев не является формальной процедурой, т.к. надо учитывать требования, предъявляемые к ГК. Возникает необходимость в определении интегральной оценки предпочтительности того или иного варианта, то есть в комплексировании сравнений по различным критериям. Поэтому одним из вопросов является разработка процедуры такого комплексирования, начиная с обоснования метода проведения сравнений альтернатив и завершая оценкой относительных важностей самих выбранных критериев. При этом процедура парных сравнений ведется на основе физико-химических характеристик компонентов. При выборе состава ГК использовалась иерархическая процедура поддержки принятия решений, что важно для последовательности выбора. Иерархическое представление процедуры выбора альтернатив – на рис. 1.

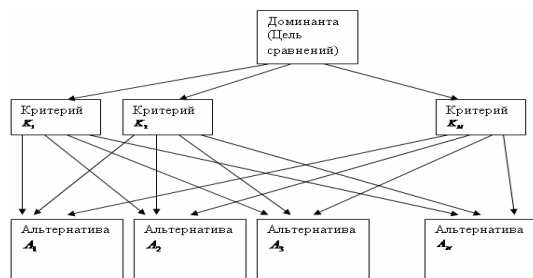


Рис. 1 Иерархическое представление процедуры выбора альтернатив

Необходимые расчеты всех характеристик были проведены с учетом доминанты вычисления – создания глазных капель

антикатарального действия. По результатам экспертных оценок заполнялась матрица парных сравнений (табл. 2).

Таблица 2

Структура матрицы парных сравнений

	A ₁	A ₂	A ₃	A _N
A ₁	C ₁₁ =1	C ₁₂	C ₁₃	C _{1N}
A ₂	C ₂₁ =1/C ₁₂	1	C ₂₃	C _{2N}
A ₃	C ₃₁ =1/C ₁₃	C ₃₂ =1/C ₂₃	1	C _{3N}
A _N	C _{N1} =1/C _{1N}	C _{N2} =1/C _{2N}	C _{N3} =1/C _{3N}	1

Символы A₁, A₂, A₃, A_N – наименования сравниваемых вариантов возможного выбора (критериев или альтернативных веществ), c_{ik} – оценки отношений соответствующих соотношению значений силы сравниваемых вариантов. Для заполнения матрицы парных сравнений использовали набор суждений о степенях превосходств одних альтернатив над другими. (табл. 3).

Таблица 3

Шкала суждений и количественных значений их силы в методе Саати

Суждение (Высказывание)	Значение силы (m)
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

При парных сравнениях в соответствующие клетки помещаются числа из последнего столбца таблицы 2 согласно следующей схеме. В случае если альтернатива A₁ превосходит альтернативу A₂ и степень превосходства выражается суждением с номером m (левый столбец табл. 1), в соответствующую клетку матрицы парных сравнений помещается число c₁₂=m, и осуществляется присвоение c₂₁=1/m, когда признано, что альтернатива A₂ в той же степени превосходит альтернативу A₁.

Интегральная оценка весомостей альтернатив на основе парных сравнений произведена по формуле:

$$v_i = \sqrt[N]{\prod_{j=1}^N c_{ij} / \sum_{i=1}^N \sqrt[N]{c_{ij}}}, i = 1, \dots, N$$

Таблица 3

Расчет интегральных весомостей с точки зрения пролонгирующего эффекта

	ГЭЦ	ГПМЦ	ПВП	Декстран	Весомости
ГЭЦ	1	0,5	2	1	0,21
ГПМЦ	0,5	1	2	0,50	0,18
ПВП	2	2	1	0,50	0,25
Декстран	2	2	2	1	0,36

Анализируя данные табл.3, видно, что наибольшим пролонгирующим эффектом для глазных капель дексаметазона является декстран 10%. Расчет интегральных весомостей с точки зрения pH представлен в табл. 4.

Таблица 4

Расчет интегральных весомостей с точки зрения pH

	ГЭЦ	ГПМЦ	ПВП	Декстран	Весомости
ГЭЦ	1	0,5	0,5	1	0,208654
ГПМЦ	0,5	1	2	0,5	0,248133
ПВП	0,5	0,5	1	2	0,248133
Декстран	1	2	0,5	1	0,295081

Анализируя табл. 5, видно, что наибольшей интегральной весомостью обладает декстран высокомолекулярный 10%.

Таблица 5

Расчет интегральных весомостей с точки зрения растворимости

	ГЭЦ	ГПМЦ	ПВП	Декстран	Весомости
ГЭЦ	1	0,5	1,00	3,00	0,266205
ГПМЦ	2,00	1	1,00	3,00	0,376476
ПВП	0,50	1,00	1	2,00	0,2405431
Декстран	0,33	0,33	0,50	1	0,055556

Анализируя данные табл. 5, видно, что наибольшей интегральной весомостью с точки зрения растворимости обладает ГПМЦ. Расчет интегральных весомостей с точки зрения стоимости представлен в табл. 6.

Таблица 6

Расчет интегральных весомостей с точки зрения стоимости

	ГЭЦ	ГПМЦ	ПВП	Декстран	Весомости
ГЭЦ	1	0,50	4,00	0,13	0,10978
ГПМЦ	2	1	0,14	0,14	0,069782
ПВП	0,25	7	1	0,13	0,106176
Декстран	8	7	8	1	0,714262

Наименьшей стоимостью обладает загуститель ГПМЦ, что наиболее предпочтительно при производстве глазных капель. С точки зрения пролонгирующего эффекта и значения pH наиболее подходящим загустителем является декстран 10%. Но с точки зрения растворимости – ГПМЦ 0,3%, и точки зрения стоимости – ГПМЦ 3%. Для того, чтобы остановить свой выбор на конкретном загустителе производят расчет результирующих интегральных весомостей по всем критериям (табл.7).

Таблица 7

Результирующие интегральные весомости по всем критериям для глазных капель дексаметазон

Загустители	Результирующие весомости
Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,2%	0,208
Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,3%	0,221
Поливинилпирролидон 15%	0,274
Декстран ВСМ 10%	0,303

Наиболее предпочтителен загуститель декстран высокомолекулярный в концентрации 10%.

Литература

- Егоров А.Е. и др. Ваши глаза. М.: Академкнига. 2002.
- Инструкция по контролю на механические включения глазных капель РДИ 42-504-00, утвержденная Департаментом государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава РФ // Новая аптека. 2001. № 4.
- Либман Е.С. // Вестник офтальмологии. 2004. Т.120. № 1. С. 10–12.
- Литвак Б.Г. Экспертная информация: методы получения и анализа. М.: Радио и связь. 1982.
- Морозов В.И. Фармакотерапия глазных болезней: справочник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 2001.
- Саати Т. Принятие решений: метод анализа иерархий: Пер. с англ. М., 1993.
- British pharmacopoeia 2002. London: Stationery Office. 2002.

УДК 611.341.428

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ДЕГИДРАТАЦИИ И КОРРЕКЦИИ ФИЗРАСТВОРОМ

С.Т. ГУСЕЙНОВА*

Ключевые слова: тонкая кишка, дегидратация, коррекция

При дегидратации в первую очередь страдают сердечно-сосудистая (микроциркуляция), пищеварительная, мочевая и иммунная системы. Но какие морфологические изменения происходят в иммунных органах и лимфатическом русле изучены мало и нуждаются в целенаправленном исследовании. Морфологией иммунных образований ЖКТ занимались многие ученые [1–5, 11–16], но их изменения при дегидратации и коррекции физраствором недостаточно изучены.

Вода в среде обитания относится к веществам, имеющим огромное значение для человечества. С древних времен проявляется интерес ученых к воде как предмету изучения. Наибольший интерес представляет вода основной компонент живого организма. В настоящее время водный фактор занимает одно из ведущих мест в форми-

ровании риска для здоровья населения. Загрязнение водных объектов бактериальной и химической природы является причиной прямого патогенетического воздействия воды на здоровье населения [10].

Цель работы – изучение влияния дегидратации через 3,6,10 суток и коррекция ее введением физраствора на клеточном уровне в пейеровых бляшках (ПБ) тонкой кишки в эксперименте на белых крысах.

Материал и методы. Материалом для исследования служили пейеровы бляшки половозрелых крыс, массой 180–200 г. Опыты проводили по сериям: 1 группа – контрольные (интактные крысы) – 10 экз; в каждой из последующих сериях 3,6,10 суток обезвоживания и коррекции физраствором – по 10 крыс. Дегидратацию животных производили путем кормления их сухим овсом без доступа к воде в течение 3,6,10 суток. Такая модель широко применяется в эксперименте. Объектом для исследования, служили ПБ тонкой кишки. Физраствор вводили 1 мл внутривенно.

Макро- и микроскопическое препарирование и морфометрия лимфоидных образований тонкой кишки. Выявление лимфоидных органов тонкой кишки по Хеллману и описание микропографии. Окраска гистологических препаратов по Ван Гизону, гематоксилин-эозином, азур II – эозином, пучков коллагеновых волокон – по Маллори, эластических – волокон-фуксином по Вейгерту ретикулярных волокон – по Футу, окраска по Романовскому – Гимзе, Курнику, азотнокислым серебром – по В.В. Курпьянову. При работе с крысами руководствовались правилами работы с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. №755).

Результаты исследования. Выявлено, что различная длительность обезвоживания вызывает неоднозначные анатомические, гистологические, цитологические и морфометрические изменения в лимфоидных образованиях тонкой кишки. Если в первые 3 дня идут процессы перераспределения клеток в пейеровых бляшках, то на 6 и 10 дни дегидратации ослабевает лимфоидная ткань, уменьшается содержание лимфобластов, митозов, увеличивается достоверно ($p < 0,05$) количество деструктивных клеток (табл. 1,2).

Анализ собственного исследования показывает, что по мере возрастания сроков обезвоживания морфометрические показатели пейеровых бляшек (ПБ) уменьшаются. Длина ПБ уменьшается на 3 день 6,2%, на 6 день 7–8%, на 10 день – 12,1%. Ширина ПБ укорачивается в пределах 5–7%, а высота уменьшается на 6–14%. Количество отдельных лимфоидных узелков в одной ПБ не меняется (6–11), а лимфоидные узелки с центрами размножения на 6 сутки уменьшаются на 38–40%, а к 10 суткам дегидратации центры размножения в лимфоидных узелках не определяются. Структурные и морфометрические изменения наступают и в строении одиночных лимфоидных узелков. Параметры этих узелков уменьшаются на 22–32%.

При дегидратации меняется процентное содержание клеток. Содержание малых, средних и больших лимфоцитов уменьшается в пределах 8–20%. Из них при 3-суточной дегидратации – на 8–9%, при 6-суточном обезвоживании – на 11–12%, при 10-суточной дегидратации – на 18–20%, т.е. происходит динамичное снижение числа указанных клеток. Введение физраствора достоверно ($p < 0,5$) улучшает эти показатели при 3-суточном обезвоживании и достоверно не оказывает влияние при 6- и 10-суточной дегидратации. При длительности обезвоживания на 6 и 10 сутки исчезают митозы и зрелые плазмциты. При 10-суточной дегидратации не определяются макрофаги и тучные клетки. Заметно возрастает процент деструктивных клеток при 10-суточной дегидратации в 8–10 раз.

Следует отметить, что если первые 3 дня обезвоживания физраствор оказывает заметное морфологическое улучшение в строении ПБ, то в более длительные сроки физраствор мало эффективен и следует искать другие заменители крови и лимфы и пути их стимуляции (перфторан и т.д.). При сравнении экспериментальных и контрольных данных отмечается, что уже на 3 день дегидратации заметны сдвиги в сторону увеличения расстояния между лимфоидными узелками, лимфатическими и кровеносными капиллярами, кишечными эпителиоцитами. Такие морфологические изменения естественно могут нарушить всасывание продуктов пищеварения и путей миграции лимфоцитов и макрофагов.

В гастроэнтерологии значительный процент больных страдает от эксикоза и нарушения процесса всасывания секретов транспорта пищевых веществ. Патогенез дегидратации представляет важнейший интерес и для иммунологов, ибо при обезвоживании страдают лимфоидные образования желудочно-кишечного тракта. Углубленные поиски морфогенеза структур местного иммунитета слизистой оболочки тонкой кишки нуждаются в современных

* Дагестанская ГМА, Махачкала

методах исследования. Тесные взаимоотношения иммунных органов со стенками желудочно-кишечного тракта и их участие в обеспечении местного иммунитета слизистых оболочек требуют углубленного исследования. Значительный интерес представляет выяснение взаимосвязи морфологических, цитологических и гистотопографических особенностей лимфоидных узелков с факторами обезвоживания организма.

Таблица 1

Морфометрия (мм) пейеровых бляшек подвздошной кишки у белых крыс при дегидратации 3,6,10 суток и коррекции физраствором (X+Sx)

Параметры пейеровых бляшек	Контроль	1	2	3	4	5	6
Длина	5,9±0,40	5,6±0,20	5,7±0,30	5,3±0,2	5,2±1,2	5,1±0,2	5±0,4
Ширина	3,7±0,24	3,6±0,10	3,7±0,10	3,5±0,1	3,4±0,9	3,2±0,1	3,2±0,3
Толщина	0,75±0,02	0,72±0,10	0,72±0,20	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,1	0,5±0,2
Кол-во лимфоидных узелков в одной бляшке	7,5±0,4 (6-11)	7,2±0,20 (6-11)	7,4±0,40 (6-11)	6,5±0,4 (6-11)	6,5±0,4 (6-11)	6,0±0,4 (6-11)	6,0±0,4 (6-11)
Лимфоидные узелки с центром размножения	2,1±0,30	1,9±0,20	2,2±0,40	1,6±0,3	1,4±0,4	-	-
Лимфоидные узелки без центра размножения	5,1±0,40	5,3±0,20	5,4±0,30	5,4±0,2	5,4±0,2	5,0±0,2	5,0±0,2
Толщина одиночных лимфоидных узелков(мкм)	181±6,2	170±4,5	180±0,50	160±3,5	160±3,5	160±2,5	160±1,5
Ширина одиночных лимфоидных узелков (мкм)	224±8,0	210±7,2	220±1,5	195±2,1	14±2,5	180±1,2	185±1,1

Примечание: 1 – дегидратация 3 суток; 2 – физ.раствор после 3-х суток; 3 – дегидратация 6 суток; 4 – физраствор после 6-ти суток; 5 – дегидратация 10 суток; 6 – физ.раствор после 10 суток

Таблица 2

Цитологический состав (в %) групповых лимфоидных узелков подвздошной кишки у белых крыс при дегидратации 3,6,10 суток и введении физраствора (X+Sx)

Клетки	Контроль	1	2	3	4	5	6
Малые лимфоциты	56,4±2,1	52,2±2,2	52,4±1,2	49,3±1,4	50,2±1,4	44,3±1,2	45±1,1
Средние лимфоциты	16,8±1,8	18,1±1,2	18,5±0,6	14,1±0,3	12,2±0,4	11,2±0,2	10,2±0,5
Большие лимфоциты	10,2±1,2	11,3±1,5	5,4±0,2	8,1±0,2	7,2±0,2	6,9±0,01	6,5±0,2
Митозы	0,4±0,02	0,6±0,1	0,6±0,2	0,2±0,01	-	-	-
Зрелые плазмацинты	0,6±0,1	0,2±0,01	0,3±0,01	0,1±0,01	-	-	-
Незрелые плазмацинты	1,7±0,2	1,4±0,02	1,5±0,02	0,9±0,01	0,7±0,1	0,4±0,01	0,4±0,02
Макрофаги	2,9±0,3	3,8±0,4	4,1±0,5	2,5±0,2	1,2±0,2	-	-
Тучные клетки	0,5±0,1	6,2±0,2	1,2±0,2	1,4±0,02	0,7±0,1	-	-
Ретикулярные клетки	6,7±1,12	4,4±0,4	8,4±0,5	3,8±0,2	4±0,2	3,4±0,4	1,4±0,5
Деструктивные клетки	3,8±0,4	7,9±0,6	7,6±0,4	14,8±1,2	23,8±1,1	33,7±0,2	35,1±1,4
Плотность клеток на ед. площади	40,4	35,6	36,2	32,4	34,5	26,3	36,4

Примечание: 1 – дегидратация 3 суток; 2 – физраствор после 3-х суток; 3 – дегидратация 6 суток; 4 – физраствор после 6 суток; 5 – дегидратация 10 суток; 6 – физраствор после 10 суток.

ПВ очень чувствительны к фактору дегидратации, и морфологические изменения при этом выражаются в уменьшении размеров узелков и бляшек, перераспределении цитологического состава, исчезновении бластов и митозов клеток, снижается содержание макрофагов и тучных клеток и т.д., что по-видимому связано с явлениями токсикоза при обезвоживании. Уменьшение площади пейеровых бляшек у белых крыс отмечают и другие исследователи [6,7,8,9] при токсических состояниях организма.

Литература

1. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. // Мед. ж. Астрахань, 2007. №2, С.60.
2. Гусейнова С.Т. // Морфология. 2008. №2. С.38.
3. Иванова Е.А. // Морфология. 2008. №4. С.69.

4. Каххаров З.А. // Морфология, 2008, №4, С.73.
5. Магомедов М.А., Малачилаева Х.М. // Сборн. научн. тр., посвящ. 10-летию ЦНИЛ ДГМА, Махачкала. 2000. С.7–9.
6. Отажоннова А.Н. // Авиценна. 2005. №1-2. с.46.
7. Панфилова А.Б., Перфилова Е.А. // Морфологические ведомости. 2008. №1-2. С.196–197.
8. Пугачев И.Н. и др. // Морфология. 2008. №4. С.90.
9. Пугачев П.В. // Архив АГЭ. 1990. №2. С.68–74.
10. Сайфутдинов М.М., Омариева Э.О. Воды Дагестана. Махачкала. 2006. 212 с.
11. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар, 2000. 284 с.
12. Юлдашев А.Ю. и др. Функциональная морфология иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки. Ташкент: Янги асравлоди, 2008. 47 с.
13. Allen A., Flemstrom G. // An Y.Physiol Cell Physiol. 2005. Vol. 288. P.1–43.
14. Atuma C. // Acta Univer Upsal. 2000. P. 17–23.
15. Ruzsna J. et al. Lymphologie Physiologie und Phooigi der Lymphgefäße und des lymphknotenlaufs Budapest, Akademia Klado. 1969. 625 s.
16. Bienthstook G., Befus A.D.// Immunology. 1980. Vol. 41. P.249–270.

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

И.В. РОМЕНСКАЯ*

Ключевые слова: лазерная коагуляция, макулярный отек

Проблема сахарного диабета приобретает особую актуальность ввиду широкой распространённости, а также тяжести его осложнений, одно из лидирующих мест в структуре которых занимает диабетическая ретинопатия (ДР). Наиболее эффективным методом лечения ДР является лазерная коагуляция (ЛК) сетчатки. Но наряду с положительными результатами, общепризнанным является существенный процент осложнений ЛК, многократно возрастающий при наличии диабетического макулярного отека (ДМО). Направления поиска эффективных методов медикаментозного лечения ДР охватывают широкий спектр патогенетических звеньев данного осложнения в качестве объектов терапевтического воздействия. В последние годы в многочисленных исследованиях акцентируется важная роль нарушений иммунологического гомеостаза в развитии ДР. Коррекция иммунологических нарушений как патогенетически ориентированная терапия может быть одним из путей повышения эффективности лечения больных с ДР. Реализация задачи эффективного медикаментозного лечения ДР, в том числе ДМО, обеспечит качественно новый уровень ЛК сетчатки в аспекте профилактики ятрогенных осложнений этой процедуры (кровоизлияния, фиброз усиление макулярного отека).

Цель работы – оценка эффективности медикаментозного лечения пациентов с ДР и ДМО в комплексе с лазерно-хирургическим лечебно-реабилитационными мероприятиями на основании сравнительного исследования данных.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения двух групп лиц с непролиферативной диабетической ретинопатией на начальной и умеренной стадии (по модифицированной классификации ETDRS), не имеющих достоверных отличий по возрасту, полу, длительности заболевания, уровню сахара крови и гликолизированного гемоглобина.

Пациенты 1-й группы (54 человека) получали традиционное лечение (внутрь кавинтон, дицинон, мигрилене форте). Пациенты 2-й группы (60 человек) – комбинацию препаратов микардис и вобэнзим (М+В). Выбор препаратов связан с особенностями их терапевтического действия. Вобэнзим обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, противоотечными, фибринолитическими, антиагрегационными свойствами [1], способен подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов, снижать активность адгезивных молекул, повышать фагоцитарную активность клеток и способность нейтрофилов и макрофагов к взаимодействию.

* ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова Росмедтехнологии, Москва, 127486, Бескудниковский бульвар, д. 59А

вию с антигенами, снижать уровень белков острой фазы воспаления и подавлять образование иммунных депозитов в тканях [2, 5, 6]. Схема назначения препарата: внутрь 5 таб. 3 раза в день в течение 1 месяца. Микардис является блокатором ангиотензина II (тип АТ1), благодаря чему способствует снижению секреции адгезивных молекул, провоспалительных цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста – условий, определяющих усугубление течения ДР [3, 4]. Микардис назначался по схеме: 1 таб. 1 раз в день в течение 1 месяца.

В сыворотке крови пациентов с ДМО методом иммуноферментного анализа определяли провоспалительные цитокины: интерлейкин-1В (ИЛ-1В), фактор некроза опухоли (ФНО-α), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и молекулы межклеточной (sICAM1) и поверхностной (sVCAM1) адгезии. Данные регистрировали до начала медикаментозного лечения, через 1 месяц после него (но до лазерного вмешательства) и, соответственно, через 1, 3 и 6 мес. после ЛК. Определение ЦИК проводили методом жидкостной преципитации в 4% растворе полиэтиленгликоля-6000 на 0,01 М боратного буфера pH 8,4. Величину оптической плотности исследовали при длине волны 450 нм на вертикальном спектрофотометре Multiscan MMC-340 (США). Количество ЦИК выражали в условных единицах: величина оптической плотности 1000 (усл.ед.). Определение ИЛ-1В, ФНО-α в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах производства ООО «Цитокины» (Санкт-Петербург) по инструкции производителя, а sICAM и sVCAM – на коммерческих тест-системах производства Bender Medsystems (Австрия). Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм. Исходные значения иммунологических показателей сыворотки крови в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Иммунологические показатели сыворотки крови

	ИЛ-1В пг/мл	ФНО-α пг/мл	ЦИК усл.ед.	sICAM 1 нг/мл	sVCAM 1 нг/мл
1 группа	212,4±17,2	135,9±25,5	96,5±8,9	489,1±22,2	2059,1±76,4
2 группа	214,2±18,6	137,9±22,3	95,9±7,4	485,2±19,8	2068,3±71,3

Проводили стандартное офтальмологическое обследование, осмотр глазного дна с линзой Гольдмана, фоторегистрацию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) по программе макулярной картирования «Macular Thickness map» и электрофизиологические исследования. Данные регистрировали до медикаментозного лечения, через 1 месяц после (но до лазерного вмешательства) и через 1 месяц после ЛК.

Офтальмоскопические изменения у больных соответствовали картине непролиферативной ДР. На глазном дне выявлялись: множественные микроаневризмы, по виду – небольшие красные точки, единичные или множественные (мелкие и крупные) интратретинальные геморрагии, расширенные с неравномерным калибром вены, в макулярной области определялось утолщение сетчатки с вовлечением или без вовлечения фovea, с отложением депозитов твердого экссудата – восковидных, с четкими краями, часто в форме колец. Достоверных офтальмоскопических различий между группами нет. На глазном дне у пациентов 1-й группы выявлялись множественные микроаневризмы и геморрагии – в 81,9% случаев, твердые экссудаты – в 25,7%, мягкие экссудаты – в 18,5%, ДМО – в 56% случаев. Во 2-й группе микроаневризмы и геморрагии – 83,1% случаев, твердые экссудаты – 27,7%, мягкие экссудаты – 19,1%, ДМО – 59,4% случаев. По данным ОКТ, объем сетчатки в 6-мм зоне у больных сравниваемых групп статистически не отличался, составив, соответственно, $9,15 \pm 0,12 \text{ мм}^3$ в 1-й группе и $9,22 \pm 0,15 \text{ мм}^3$ – во 2-й группе. До начала консервативного лечения острота зрения с коррекцией, варьируясь от 0,07 до 0,6 в обеих группах, составила 0 группам, соответственно $0,41 \pm 0,05$ в 1-й группе и $0,40 \pm 0,06$ – во 2-й группе. По данным электроретинограммы (ЭРГ), в белом свете амплитуда волны «а» составила $15,0 \pm 0,6 \text{ мкВ}$ (умеренное снижение), волны «в» – $54,3 \pm 1,4 \text{ мкВ}$ (норма), в красном свете волны «а» – $4,2 \pm 0,7 \text{ мкВ}$ (норма), волны «в» – $18,1 \pm 0,4 \text{ мкВ}$ (умеренное снижение).

Результаты. На фоне проведенного первого этапа лечения до ЛК офтальмоскопическая картина пациентов обеих групп имела разнонаправленный характер изменений количества и выраженности патологических признаков ДР: на фоне отсутствия достоверной динамики в 1-й группе, у пациентов 2-й группы отмечено снижение патологических признаков на 56%.

В процентном соотношении после медикаментозного лечения в 1 группе улучшение зрительных функций зафиксировано в 11% случаев, ухудшение – в 17%, без изменений – в 72%. Соответственно, во 2-й группе улучшение отмечено в 42% случаев, ухудшение – в 8%, без изменений – в 50% случаев. Абсолютные средние-групповые значения повысились относительно исходных данных с $0,41 \pm 0,05$ до $0,43 \pm 0,05$ в 1-й группе и с $0,40 \pm 0,06$ до $0,45 \pm 0,05$ – во 2-й группе ($p < 0,05$). Изменения, выявленные в ходе повторных ОКТ-исследований, продемонстрировали, что медикаментозная коррекция в 1-й группе определяла слабо достоверную тенденцию снижения отека (объема) сетчатки с $9,15 \pm 0,12$ до $9,08 \pm 0,2 \text{ мм}^3$, во 2-й группе отмечено статистически достоверное уменьшение с $9,22 \pm 0,15$ до $8,42 \pm 0,17 \text{ мм}^3$ ($p < 0,01$). Таким образом, во 2-й группе выявлено достоверное, по данным ОКТ, уменьшение отека сетчатки ($p < 0,05$).

Данные ЭРГ указывают на повышение после лечения в обеих группах амплитуды волн «а» в белом свете, но их значения также как и до лечения оставались умеренно сниженными. Повысились и остались в пределах нормы амплитуды волн «а» в красном свете. Амплитуды волны «в» в белом свете повысились и были в пределах нормальных значений в обеих группах. Амплитуды волны «в» в красном свете повысились, но их значения также как и до лечения были умеренно снижены.

Через 1 месяц после ЛК на глазном дне в 1-й группе пациентов отмечено увеличение геморрагических очагов и офтальмоскопических признаков отека сетчатки. У пациентов 2-й группы ДР выявлялось достоверное уменьшение количества микроаневризм и твердых экссудатов. Снижение ДМО диагностировано в 1-й группе в 12% случаев, и во 2-й группе – в 22% случаев.

Изменения сетчатки в макулярной области выглядело следующим образом: в 1-й группе произошло уменьшение отека (объема) сетчатки до $8,94 \pm 0,17 \text{ мм}^3$; во 2-й группе – до $8,02 \pm 0,14 \text{ мм}^3$ ($p < 0,05$). Таким образом, во 2-й группе пациентов, получавших сочетание препаратов М+В, совокупность офтальмоскопических признаков свидетельствовала о стабилизации и регрессии ДР, в то время как у пациентов 1-й группы с традиционным лечением увеличилось количество мягких экссудатов и других офтальмологических изменений, что было неблагоприятным прогностическим признаком перехода непролиферативной ДР в пролиферативную.

Таблица 2

Динамика параметров ЭРГ (М±m)

группа	В белом свете				В красном свете			
	волна «а» (норма 18-45 мкВ)	волна «в» (норма 53-100 мкВ)	волна «а» (норма 1-18 мкВ)	волна «в» (норма 22-55 мкВ)	волна «а» (норма 1-18 мкВ)	волна «в» (норма 22-55 мкВ)	волна «а» (норма 1-18 мкВ)	волна «в» (норма 22-55 мкВ)
	после мед. лечения	после ЛК	после мед. лечения	после ЛК	после мед. лечения	после ЛК	после мед. лечения	после ЛК
1	$15,4 \pm 0,8$	$16,2 \pm 1,3$	$52,2 \pm 3,1$	$52,4 \pm 1,5$	$4,3 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,6$	$17,2 \pm 0,8$	$18,9 \pm 1,4$
2	$17,2 \pm 1,3$	$14,2 \pm 0,5$	$58,4 \pm 1,2$	$54,8 \pm 1,4$	$6,4 \pm 1,1$	$6,9 \pm 0,7$	$18,2 \pm 1,8$	$21,5 \pm 1,2$

Острота зрения ухудшилась через 1 мес. после ЛК у 51% пациентов 1-й группы против 11% – во 2-й группе. В дальнейшем отмечена положительная динамика в сравниваемых группах. Прирост остроты зрения был более существенным во 2-й группе, составив $0,54 \pm 0,05$, по сравнению с контролем ($0,44 \pm 0,05$).

Данные ЭРГ: амплитуды волны «а» в белом свете, несмотря на некоторое повышение значений после медикаментозного лечения, и после ЛК соответствовала умеренной патологии во всех группах ($< 18 \text{ мкВ}$). В отдаленные сроки наблюдения во 2-й группе наблюдалось ее повышение до субнормальных значений ($17,6 \pm 0,8 \text{ мкВ}$). Амплитуда волны «в» в белом свете после лазерного воздействия в группе контроля повысилась до субнормальных значений ($52,4 \pm 1,5 \text{ мкВ}$), а во 2-й группе повысилась до нормы. Величина амплитуды волны «а» в красном свете до операции была в пределах нормы в обеих группах. В послеоперационном периоде отмечался дальнейший ее рост в пределах нормальных значений в 1-й группе до $5,2 \pm 1,6 \text{ мкВ}$ и более высокое значение во 2-й группе – до $6,9 \pm 0,7 \text{ мкВ}$.

Величина амплитуды волны «в» в красном свете соответствовала умеренной патологии на протяжении всего периода наблюдения, включая предоперационный. После лазерного воздействия отмечалось постепенное повышение этого показателя с умеренно сниженных величин до операции ($18,2 \pm 1,8$ мкВ) до субнормальных значений в раннем послеоперационном периоде ($21,5 \pm 1,2$ мкВ). Эволюция клинической картины ДР у обследованных больных полностью соответствовала характеру изменений данных иммунологических исследований.

В частности, через 1 месяц после проведенного лечения в обеих группах было зафиксировано достоверное снижение концентраций определяемых провоспалительных цитокинов. Концентрации ИЛ-1 β в 1-й группе снизились с $212,4 \pm 17,2$ до $138 \pm 17,2$ пг/мл ($p < 0,05$), а во 2-й – с $214,2 \pm 18,6$ до $97 \pm 14,5$ пг/мл ($p < 0,05$).

Более значимое снижение показателя определялось во 2-й группе пациентов. Аналогичная тенденция была зафиксирована и для ФНО- α . В 1-й группе было зафиксировано снижение концентраций изучаемого цитокина с $135,9 \pm 25,5$ до $83 \pm 23,4$ пг/мл ($p < 0,05$), а во 2-й группе – с $137,9 \pm 22,3$ до $47 \pm 15,3$ пг/мл ($p < 0,05$).

Через 1 месяц после проведения ЛК у пациентов 1-й группы повысились концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α до $160 \pm 16,9$ пг/мл и $134 \pm 15,9$ пг/мл, соответственно. Полученные значения концентраций изучаемых провоспалительных цитокинов достоверно не отличаются от данных, полученных до лечения, и оставались на этом уровне через 3 и 6 месяцев наблюдения. У пациентов 2-й группы повышение концентраций ИЛ-1 β , ФНО- α было недостоверным ($p > 0,05$) как через месяц после проведения ЛК, так и в отдаленные сроки наблюдения.

Исследование интегрального показателя гуморального звена иммунной системы – ЦИК показало отсутствие достоверной разницы его уровня у пациентов 1-й группы на всех этапах наблюдения. У пациентов же 2-й группы через 1 месяц после медикаментозного лечения было выявлено достоверное снижение уровня изучаемого показателя ($p < 0,05$). Его повышение после ЛК не носило достоверного характера.

Та же закономерность выявлена и при анализе изменений концентрации молекул межклеточной адгезии. При этом во 2-й группе на фоне лечения (М+В) отмечено достоверное снижение sVCAM1 и sICAM1 в сыворотке крови пациентов относительно данных, полученных в контроле через месяц после начала лечения, а проведение ЛК не влияет на концентрацию молекул адгезии на всех этапах наблюдения.

Выводы. Использование предлагаемой схемы комбинированного медикаментозного лечения до проведения ЛК снижает активность воспалительного процесса и иммунного реагирования, что создает благоприятный фон для проведения лазерного лечения больных СД и снижает риск возникновения послеоперационных осложнений.

Разработанный комбинированный метод лазерно-медикаментозного лечения макулярного диабетического отека является клинически эффективным и патогенетически обоснованным, что подтверждается положительной динамикой клинико-офтальмологических и лабораторных показателей относительно данных, полученных в группе, где использовалась стандартная схема лечения, на всех этапах наблюдения.

Литература

1. Мазуров В.И. и др. Использование препаратов вобэнзим и флогэнзим в комплексной терапии сахарного диабета // Информационное письмо. СПб, 2000.
2. Мазуров В.И. и др. // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1-2. С. 169–170.
3. Gandorfer A. // Ophthalmologica. 2006. Vol. 220. №3. P. 147.
4. Gandorfer A. et al. // Retina (Philadelphia, Pa). 2000. Vol. 20. № 2. P. 126–133.
5. Neuhof C., et al. // International Multiple Sclerosis Conference Rome. Bologna, 1998.
6. Ward P.A., Mulligan // New drugs in Allergy and Asthma. 2003. Vol. 43, Suppl. P. 173–186.

УДК 616.33-002.44:616-092.6:546.46

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА

В.А. СТАРАВОЙТОВ, Л.Н. РОГОВА, А.В. СМЕРНОВ*

Ключевые слова: регенерация тканей, магний, язва

Установлена роль магния (Mg^{2+}) в активации механизмов локальной резистентности тканей в норме при действии на них повреждающих факторов [1]. Mg^{2+} участвует в регуляции энергетического метаболизма, белкового синтеза и синтеза нуклеиновых кислот, в стабилизации генома, что необходимо для клеточной пролиферации и дифференцировки [2]. Известна роль Mg^{2+} -дисбаланса в патогенезе язвы желудка [3,4].

Цель исследования – оценка влияния Mg^{2+} -содержащей композиции на локальные процессы регенерации тканей при экспериментальной язвенной болезни (ЭЯБ).

Методы исследования. Эксперименты выполнены на белых крысах линии Вистар обоего пола, массой от 250 до 310 г, находящихся на стандартной диете. Все экспериментальные животные были разделены на две группы: в первой (70 крыс) исследовали Mg^{2+} баланс, во второй (50 крыс) производили морфологические, в том числе иммуногистохимические исследования (ИГХИ) в зоне язвенного дефекта. ЭЯБ желудка моделировали в антральном отделе по методу Окабе С. (S. Okabe, 2005) под нембуталовым наркозом (30 мг/кг массы). В качестве Mg^{2+} -содержащей лекарственной композиции (МЛК) использовали свечи, содержащие бишофит, которые вводили rectum.

Первую группу составили: 1 серия – исход, интактные животные (14 крыс); 2 серия – контроль, выполнялось оперативное вмешательство, но ЭЯБ не моделировали (14 крыс); 3 серия – моделирование ЭЯБ (14 крыс); 4 серия – контроль с лечением, выполнялось оперативное вмешательство, ЭЯБ не моделировали и производили лечение МЛК (14 крыс); 5 серия – моделирование ЭЯБ и лечение МЛК (14 крыс). Вторую группу составили: 6 серия – исход, интактные животные (10 крыс); 7 серия – контроль, выполнялось оперативное вмешательство, но ЭЯБ не моделировали (10 крыс); 8 серия – моделирование ЭЯБ (10 крыс); 9 серия – контроль с лечением, выполнялось оперативное вмешательство, ЭЯБ не моделировали и производили лечение МЛК (10 крыс); 10 серия – моделирование ЭЯБ и лечение МЛК (10 крыс). Животных обеих групп выводили из эксперимента на 7-е сутки и производили забор материала.

Содержание Mg^{2+} в плазме, лимфе и суточном объеме мочи определяли набором фирмы «Лаксма», содержание Mg^{2+} в эритроцитах – по реакции с титановым желтым. Морфологические показатели оценивали после приготовления парафиновых срезов и окраски гематоксилин-эозином. Для идентификации EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) и Ki67 (маркер и регулятор пролиферации) использовались антитела, соответственно, EGFR кат. номер EL 509, DakoCytomation и MIB-1, Immunotech, Inc., Cat. № 0505; и проводили оценку удельного количества EGFR- и Ki67-позитивных клеток в % в собственной пластинке слизистой оболочки (СПСО), подслизистой основе (ПО) и мышечной оболочке (МО) антрального отдела желудка. Средние величины при нормальном распределении выражались как $M \pm m$, значимость различий оценивали по коэффициенту Стьюдента; при распределении отличным от нормального – как медиана (Me), 25 и 75 перцентиль, достоверность различий оценивали с применением критерия Уилкоксона при уровне значимости $Q < 0,05$.

Таблица 1

Содержание Mg^{2+} в биологических жидкостях у крыс при ЭЯБ ($M \pm m$)

Биологические жидкости	1 серия (исход)	2 серия (контроль)	3 серия (ЭЯБ)
v. porta (эритроцит. масса, ммоль/л)	$1,46 \pm 0,12$	$1,65 \pm 0,08$	$1,68 \pm 0,09$
v. porta (плазма, ммоль/л)	$1,13 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,04^{**}$	$0,85 \pm 0,03^{**}$
tr. intestinalis (лимфа, ммоль/л)	$1,07 \pm 0,05$	$1,00 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,05$
Моча (ммоль/сут)	$30,41 \pm 2,81$	$20,20 \pm 2,17^{**}$	$7,47 \pm 1,10^{***\square\square\square}$

Здесь и далее: сравнение с исходом – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$; **** – $p < 0,001$. Сравнение с контролем – $\square$ – $p < 0,05$; $\square\square$ – $p < 0,01$; $\square\square\square$ – $p < 0,005$; $\square\square\square\square$ – $p < 0,001$

Результаты. У всех животных 3-й и 8-й серии сформировались язвенные дефекты. В контрольной серии отмечалась тенденция к возрастанию уровня Mg^{2+} в эритроцитах крови из v. porta, уровень Mg^{2+} в плазме крови, Mg^{2+} урез при этом значительно снижался по отношению к исходному. Уровень Mg^{2+} лимфы из tr. intestinalis оставался на уровне исходных значений (табл. 1). На фоне ЭАЯ уровень Mg^{2+} в эритроцитах и плазме крови из v. porta оставался почти неизменным, как и лимфе из tr. intestinalis, а Mg^{2+} урез еще более уменьшался по отношению к контролю.

Анализ приведенных данных позволяет предположить, что в контрольной серии на уровне кишечника преобладают потери Mg^{2+} , о чем свидетельствует снижение уровня в плазме крови из v. porta; на уровне почек происходит его задержка, о чем свидетельствует уменьшение потерь с мочой, при этом отмечается тенденция к возрастанию уровня клеточного Mg^{2+} , о чем свидетельствует его небольшой прирост в эритроцитах.

Данное состояние позволяет считать Mg^{2+} -баланс скомпенсированным. Анализ данных при ЭАЯ позволяет предположить, что, несмотря на активацию почечных механизмов (еще более сильное снижение Mg^{2+} -уреза) и отсутствие усиления кишечных потерь (величина Mg^{2+} в крови из v. porta на уровне контрольных значений), не отмечается его возрастания в клетке, о чем свидетельствует неизменный уровень Mg^{2+} в эритроцитах. Это состояние можно оценить как декомпенсацию Mg^{2+} баланса при ЭАЯ. Одним из регуляторов пролиферативных процессов в слизистой желудка являются EGFR, действующие в фазах G0 - G1 и индуцирующих вхождение клетки в S-фазу. Связываясь с лигандом, рецептор погружается в цитозоль в составе эндосом к ядру (интернализация) и индуцирует митоз [5,6].

Таблица 2

Удельное количество иммунореактивных клеток (в %) при ЭАЯ по данным ИГХИ (Me[25 и 75 перцентиль])

Регулятор пролиферации	Локализация	6 серия (исход)	7 серия (контроль)	8 серия (ЭАЯ, края язвы)	8 серия (ЭАЯ, перифокальная зона)
Ki67	СПСО	8[5,63;9,75]	19[19;19,4]#	22[20,5;24,75]#	18,5[15,5;20]#
EGFR	ПО	2,5[2;2,88]	4[3,18;4]#	0[0;0]#*	0[0;1]#*
Ki67	СПСО	1[0;1]	1[1;2]#	19,5[19;20,75]#*	10,5[5;11]#*
EGFR	ПО	0[0;0]	1[0,25;2,5]#	41[34,5;44,5]#*	10[7,20;25]#*
Ki67	МО	0[0;0]	0[0;0]	10,5[6;12,75]#*	5[5;13]#*

Здесь и далее: сравнение с исходом - # - $Q < 0,05$, сравнение с контролем - * - $Q < 0,05$

В контрольной серии в СПСО и ПО отмечалось повышение удельного количества EGFR – и Ki67-позитивных клеток. Т.о. операционная травма приводит к активации пролиферации в СПСО и ПО (табл. 2). В МО в исходе и контроле EGFR- и Ki67-позитивных клеток не выявлено. МО желудка представлена гладкой мышечной тканью, и обычное функционирование этих клеток связано с пребыванием в фазе G1, в которой могут определяться только минимальные количества Ki67 или не определяться совсем, а экспрессия EGFR отсутствует в миоцитах в любых физиологических состояниях [7].

После моделирования ЭАЯ в СПСО края язвы и перифокальной зоне отмечалось достоверное снижение удельного количества EGFR – позитивных клеток, а количество Ki67 – позитивных оставалось на уровне контрольных значений. Данная картина свидетельствует о слабости процессов пролиферации, т.к. EGFR либо перестает экспрессироваться, либо не рециклирует, а подвергается деградации в эндосомах. В это время, в ПО как края язвы, так и в перифокальной зоне отмечалось достоверное увеличение удельного количества количества EGFR- и Ki67-позитивных клеток, что свидетельствует об активных процессах пролиферации: часть клеточной популяции уже находится в процессе митоза (Ki67-позитивные клетки), а часть готовы к вступлению в митоз (EGFR-позитивные клетки). Преобладание пролиферации в ПО при отсутствии пролиферации в СПСО отражает тенденцию к хронизации язвенного дефекта [8]. В МО значительно возрастало удельное количество Ki67-позитивных клеток (особенно в крае язвы), что свидетельствует о пролиферации в данной зоне. При язве в МО отмечается повышение экспрессии Ki67 как в крае, так и в перифокальной зоне, с преобладанием в крае язвы. Проллиферация в МО крайне важна для вос-

становления ее целостности, что позволит восстановить целостность стенки желудка и, соответственно, предотвратить возможность перфорации и пенетрации. Таким образом, при ЭАЯ процесс пролиферации происходит не одновременно в различных слоях стенки желудка. Он активен в ПО и МО и менее выражен в СПСО, что обеспечивает восстановление целостности желудка как органа, но не обеспечивает полноценного заживления язвенного дефекта. У крыс с язвенным дефектом, получающих МЛК (5-я и 10-я серии), площадь язвенного дефекта составила 35,25[32;63,95] мм², что на 37,8% меньше чем в сериях без лечения ($Q < 0,05$).

Таблица 3

Влияние магнийсодержащих суппозиториев на морфологические показатели в дне язвы (Me[25 перц;75 перц])

Показатели	8 серия (ЭАЯ)	10 серия (ЭАЯ с лечением)
Грануляционная ткань, баллов	1[1;1]	3[2,25;3]#
Сосудистый компонент, баллов	0[0;1,75]	1,5[1;2]

Сравнение с язвой 7 суток - # - $Q < 0,05$

Кроме того, возрастало количество грануляционной ткани в дне язвы, появлялась тенденция к возрастанию сосудистого компонента. Грануляционная ткань является основой для «наполнения» регенерирующего эпителия, а без восстановления кровоснабжения регенерация представляется затруднительной [8] (табл. 3). При применении МЛК у крыс с язвой и у контрольных животных уменьшалось содержание Mg^{2+} в плазме крови из v. porta, лимфе из tr. intestinalis, моче и увеличивалось в эритроцитах (внутриклеточном секторе) крови из v. porta по сравнению с исходом.

Таблица 4

Содержание Mg^{2+} в биологических жидкостях у крыс при ЭАЯ с лечением (M±m)

Биологические жидкости	1 серия (исход)	4 серия (контроль с лечением)	5 серия (язва с лечением)
v. porta (эритроцит. масса, ммоль/л)	1,46±0,12	1,89±0,15*	2,39±0,21***
v. porta (плазма, ммоль/л)	1,13±0,09	0,91±0,04*	0,92±0,03*
tr. intestinalis (лимфа, ммоль/л)	1,07±0,05	0,88±0,04***	0,9±0,02***
Моча (ммоль /сут)	30,41±2,81	23,03±1,83*	28,28±2,22

Анализ результатов позволяет предположить внутриклеточное перераспределение Mg^{2+} , о чем свидетельствует возрастание его уровня в эритроцитах и снижение в лимфе из tr. intestinalis. Так же происходит задержка Mg^{2+} почками, о чем свидетельствует снижение Mg^{2+} -уреза; возрастают потери Mg^{2+} через кишечник, о чем говорит снижение уровня Mg^{2+} в плазме крови из v. porta. Т.о., на фоне секреции Mg^{2+} через кишечник и задержки его в организме при участии почек, отмечается прирост его клеточного содержания, что является признаком компенсации Mg^{2+} -дисбаланса в результате коррекции его МЛК [1] (табл. 4).

Таблица 5

Удельное количество иммунореактивных клеток (в %) при ЭАЯ с лечением по данным ИГХИ (Me[25 и 75 перцентиль])

Регулятор пролиферации	Локализация	6 серия (исход)	9 серия (контроль с лечением)	10 серия (ЭАЯ с лечением, края язвы)	10 серия (ЭАЯ с лечением, перифокальная зона)
Ki67	СПСО	8[5,63;9,75]	13[13;13,75]#	3[3;6,38]#*	20,75[11;33]#
EGFR	ПО	2,5[2;2,88]	1,5[1;2]#	6[6;15]#*	5[3;9]#*
Ki67	СПСО	1[0;1]	5[4,25;5,75]#	5[5;5]#	5[3;5,5]#
EGFR	ПО	0[0;0]	0[0;0]	8[8;24,75]#*	2[2;4,25]#*
Ki67	МО	0[0;0]	0[0;0]	29,5[15,44]#*	6[3;9]#*

В контрольной серии с лечением в СПСО отмечался спад удельного количества EGFR-озитивных и рост числа Ki67-позитивных клеток по отношению к исходному. Это свидетельствует о том, что в СПСО идут процессы пролиферации, которые близятся к завершению, о чем свидетельствует снижение числа EGFR-позитивных клеток. В ПО отмечается аналогичная динамика, что, по-видимому, говорит о действии ростовых стимулов, т.к. EGFR-позитивные клетки отсутствуют, а удельное количество Ki67-позитивных выше, чем в исходе. В МО Ki67-позитивные

клетки отсутствуют, как и в исходе, что говорит об отсутствии пролиферативной активности и соответствует нормальному физиологическому состоянию дифференцированных миоцитов.

При ЭАЯ с лечением в СПСО края язвенного дефекта отмечалось возрастание удельного количества EGFR-позитивных и снижение числа Ki67-позитивных клеток по отношению к контролю. Снижение пролиферативной активности при уменьшении площади язвенного дефекта, вероятно, связано с вступлением большей части клеток в стадию дифференцировки и специализированному выполнению своих функций. Умеренное повышение удельного количества клеток, содержащих EGFR на мембране, свидетельствует о готовности этой части популяции клеток к пролиферации. В СПСО края язвенного дефекта отмечаются процессы пролиферации и дифференцировки, направленные на восстановление слизистой оболочки желудка. В СПСО перифокальной зоны возрастает количество как EGFR- так и Ki67-позитивных клеток, что свидетельствует как о выраженных в настоящее время процессах пролиферации, так и о готовности части популяции ее начать. Обнаруженные нами морфологические изменения соответствуют представлениям о том, что закрытие язвенного дефекта происходит при активных пролиферативных процессах в перифокальной зоне, откуда слизистая оболочка «наползает» и эпителизирует язвенный дефект [8].

В ПО края язвенного дефекта возрастает только количество EGFR-позитивных клеток, а количество Ki67-позитивных остается на уровне контрольных значений. Вероятно, пролиферация будет реализовываться в ближайшей перспективе. Аналогичная картина отмечается и в перифокальной зоне, однако возрастание удельного количества EGFR-позитивных клеток выражено слабее. В МО края язвы и в перифокальной зоне, как и при ЭАЯ без лечения, отмечается возрастание количества Ki67-позитивных клеток, что свидетельствует о пролиферации в ней. Однако степень возрастания их в крае язвенного дефекта при ЭАЯ с лечением значительно более выражено, чем при ЭАЯ без лечения. Известно, что пролиферирующие клетки активно накапливают Mg^{2+} . Некоторая задержка Mg^{2+} в тканях согласуется с концепцией Н.Рубин, который показал *in vitro*, что Mg^{2+} является посредником проведения ростового сигнала внутрь клетки [9]. При взаимодействии EGF со своим рецептором происходит формирование ионных каналов TRPM6 и TRPM7, через которые Mg^{2+} поступает в клетку [10]. Таким образом, при ЭАЯ с лечением МЛК процесс пролиферации также происходит не одновременно в различных слоях стенки желудка. В СПСО края язвенного дефекта пролиферативные процессы сменяются дифференцировкой клеток, в то время как в перифокальной зоне они активны. Отмечается умеренно выраженная пролиферативная активность в ПО и более интенсивная пролиферация в МО.

МЛК вызывает более выраженную задержку Mg^{2+} тканями и оптимизирует пролиферативные процессы в зоне язвы, которые проявляются в процессах дифференцировки СПСО края язвенного дефекта, активацией пролиферации в перифокальной зоне СПСО, умеренной пролиферацией в ПО и значительно более интенсивной пролиферацией в МО. Применение МЛК идет с увеличением количества грануляционной ткани в дне язвы, восстановлением сосудистого компонента, играющего положительную роль в заживлении, и уменьшением площади язвы. При этом отмечается внутриклеточное накопление Mg^{2+} и его задержка регенерирующими тканями. Все это позволяет считать Mg^{2+} -дисбаланс, развивающийся при ЭАЯ, значимым звеном патогенеза, а его коррекцию – патогенетически оправданной.

Заключение. Результаты свидетельствуют о том, что МЛК при ЭАЯ оказывает противоязвенный эффект и ее применение является патогенетически обоснованным. Противоязвенный эффект заключается в уменьшении площади язвенного дефекта за счет активации механизмов пролиферации и дифференцировки в СПСО, интенсивных пролиферативных процессах в МО, увеличении количества грануляционной ткани в дне язвы, что создает основу для наползания регенерирующего эпителия, улучшения кровоснабжения, что сопровождается внутриклеточным накоплением Mg^{2+} и его задержкой регенерирующими тканями

Литература

1. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: Изд-во. 2006.
2. Hartwig A. // Mutat Res.2001. Vol.475, №1-2.Р. 113–121.

3. Рогова Л.Н. //Микроэлементы в медицине.2001.Т.2, №3.С. 56–59.
4. Mooren F.C. //Magnes. Res.1999.Vol12, №4. Р. 311–318.
5. Благовещенская А.Д. и др.// Цитол.1994. Т.36. С.664–674 .
6. Shilo B. //Development.2005.Vol.132, №18. Р. 4017–4027.
7. Olwin B., Hauschka S. //The Journal of Cell Biology.1988.Vol.107, Р. 761–769.
8. Аруин Л.И. и др. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х. 1998.
9. Rubin H. //Archives of Biochemistry and Biophysics. 2007. Vol.458, Р. 16–23.
10. Muallem S., Moe O.W. //The Journal of Clinical Investigation.2007. Vol.117, №8. Р. 2086–2089.

УДК 616.12-005.155.3.085

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПО- И ГИПЕРИНСУЛИНИИ У КРЫС

Л.В.ВОХМИНЦЕВА, Н.Н.МАЯНСКАЯ, С.Д. МАЯНСКАЯ,
Л.Д. ХИДИРОВА*

Ключевые слова: моделирование гиперинсулемии, миокард

Исследование механизмов развития метаболического инфаркта миокарда (МИМ) показало, что ведущее значение в этом процессе имеет влияние гиперкатехоламинемии на фоне снижения продукции инсулина у лиц, подверженных действию длительного и сильного стресса [7]. Аналогичные изменения упоминаются в литературе, касающейся повреждений миокарда у больных сахарным диабетом и в экспериментах на животных, у которых вызывали развитие МИМ введением адреналина и глюкокортикоидов после предварительного снижения продукции инсулина в поджелудочной железе под влиянием аллоксана [7]. Значительно меньше в мировой литературе имеется сведений о действии самого инсулина на основные механизмы развития повреждения миокарда.

Особенности клинического течения некротических изменений в миокарде коронарогенного и некоронарогенного происхождения определяются бицидностью полиморфноядерных лейкоцитов [3], включая ее кислород независимый компонент, важной частью которого является их лизосомальный аппарат.

Цель работы – изучение особенностей изменений активности лизосом миокарда и нейтрофилов крови в эксперименте при моделировании гипо- и гиперинсулинемии.

Материал и методы. В исследованиях использовали 60 крыс-самцов Вистар, полученных из вивария НГМУ, массой 180 - 220 г. Гипоинсулинемию вызывали введением аллоксана (100-120 мг на крысу п/к). В другой серии опытов у крыс вызывали гиперинсулинемию введением инсулина (0,1 ед/1 кг массы тела).

Животных забивали под эфирным наркозом путем декапитации на 1, 3 и 14 сутки эксперимента – по 10-12 крыс на каждый срок. От экспериментальных животных брали для исследования цельную кровь, сыворотку крови и ткань сердца. В сыворотке крови и в гомогенате ткани сердца контрольных и экспериментальных крыс через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения инсулина определяли активность лизосомальных ферментов: кислой фосфатазы [11] и катепсина D, методом, описанным А.Д.Барретт [10].

Кислород независимая (КНЗ) бицидная активность нейтрофилов исследовалась в настоящей работе с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ-тест), который выявляет содержание катионных белков внутри клеток [7,8]. Кроме того, этот метод позволяет изучить распределение нейтрофилов по интенсивности окрашивания красителем зеленым прочным (НАК – низко активные клетки, т.е. с наличием в цитоплазме нейтрофилов единичных окрашенных гранул, САК – средние активные, т.е. заполняющие гранулами 2/3 цитоплазмы, и ВАК – высоко активные ПМЯЛ, когда гранулы занимают весь нейтрофил).

У животных в крови измеряли уровень суммарной фракции липопротеидов низкой и очень низкой плотности [5], электрофоретически определяли изменения спектра плазменных ЛП. Спектры фосфолипидов сыворотки крови разделяли на пластинках «Силуфол» (Чехия) методом тонкослойной хроматографии [4].

* ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52.

Статистическая обработка данных осуществлялась по общепринятым методикам пакетом прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 7.0 на ПК PC Pentium (III)-650 МГц MMX.

Результаты исследований. Для определения целостности клеток миокарда в гомогенате из ткани сердечной определяли свободную, неседиментируемую (после центрифугирования при 105000g) и удельную (в присутствии 0,1% раствора тритона X-100) активность лизосомальных ферментов (ЛЗФ): кислой фосфатазы и катепсина D. Данные ферменты были избраны для исследования с учетом их преимущественной локализации в миокардиоцитах (катепсин D) и в интерстициальных клетках (кислая фосфатаза), а также в лейкоцитах, инфильтрирующих миокард при его повреждении любого генеза. Кроме того, эти ферменты имеют также разную локализацию и внутри лизосомы: преимущественно в мембране органелл для кислой фосфатазы и внутри матрикса лизосомы – для катепсина. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Изменения активности кислой фосфатазы в сердечной мышце (мкмоль/г белка/мин) и в сыворотке крови крыс под влиянием инсулина in vivo (M±m)

Условия опытов	Свободная	Неседимен.	Общая	своб/общ	Сыворотка
Контроль А (39) Б	3,9±0,24 0,38±0,03	2,4±0,14 0,15±0,02	11,1±0,16 1,79±0,14	0,381±0,03 0,249±0,02	27,6±1,60 нет
Аллоксан А (19) Б	4,1±0,22 0,40±0,02	3,8±0,32* 0,18±0,02	6,9±0,53* 1,77±0,29	0,620±0,06* 0,230±0,03	37,2±2,31* 1,26±0,66*
Инсулин А15мин (11) Б	6,0±1,25* 0,38±0,04	4,9±0,09* 0,22±0,07	10,3±1,19 0,92±0,03*	0,552±0,01* 0,324±0,02*	36,2±3,14* 1,44±0,07
Инсулин А30мин (14) Б	8,8±0,65* 0,45±0,03	6,4±0,27* 0,33±0,05*	14,0±1,20 1,75±0,23#	0,634±0,09* 0,269±0,02	32,8±2,00 нет
Инсулин А60мин (15) Б	6,1±0,29 0,45±0,06	3,3±0,08* 0,18±0,11	13,7±1,23 2,03±0,45#	0,573±0,05* 0,264±0,06	29,3±1,24 нет
Инсулин А90мин (12) Б	14,9±1,38*# 0,68±0,12**	11,7±1,71*# 0,30±0,11*	17,2±2,17*# 2,44±0,32#	0,867±0,04*# 0,271±0,02	40,9±2,38* 0,34±0,04

Примечание: Активность фермента в мкмоль/г белка/мин; в скобках – число экспериментов; «А» – активность кислой фосфатазы; «Б» – активность катепсина D; * – здесь и в последующих таблицах достоверные отличия от контроля, P<0,05; # – достоверные различия в группе с введением инсулина, по сравнению с 15 мин., P<0,05

Из табл. 1 видно, что инсулиновая недостаточность, вызванная введением аллоксана, сопровождалась явлениями дестабилизации лизосомальных мембран, что подтверждалось повышением неседиментируемой активности кислой фосфатазы (КФ) и увеличением отношения свободной активности КФ к общей в основном за счет снижения удельной активности фермента. Гиперинсулинемия в первые 15 мин вызвала достоверное (p<0,05) рост свободной и неседиментируемой активности КФ в гомогенате из ткани миокарда, а также резким (в 1,5 раза) увеличением отношения свободной активности к общей (табл. 1). В дальнейшем эти сдвиги в сердечной мышце становились все более значительными и к 90 мин свободная активность превышала контроль в 3,8 раза, неседиментируемая – в 4,9 раза, общая – в 1,5 раза, отношение свободной активности к общей – в 2,3 раза.

Благодаря различию локализации в лизосоме изменения активности указанных ферментов были несколько отличными. Так, активность катепсина D в условиях инсулиновой недостаточности практически не изменялась. В противоположность этому уже через 15 мин после введения инсулина в сердце обнаруживалось значительное (почти вдвое) снижение общей активности фермента и повышение отношения свободной активности к общей (табл. 1). Но далее, еще через 15 мин, наблюдалось двукратное повышение неседиментируемой активности катепсина D и в 1,9 раза увеличивалась общая (удельная) активность фермента. Хотя изменения в активности катепсина D в миокарде зависят в первую очередь от изменений лизосомального аппарата самого сердца. Однако такой быстрый прирост общей активности фермента (через 15 мин после первого снижения), можно объяснить, пожалуй, только притоком нейтрофилов и макрофагов в миокард. Через 90 мин в миокарде увеличивалась в 1,8 раз свободная активность, в 2 раза – неседиментируемая, в 1,4 раза – удельная (P<0,05). Достоверное повышение неседиментируемой активности кислой фосфатазы и катепсина D говорит о том, что введение инсулина является чрезвычайно сильным стрессирующим

фактором, на который сердечные лизосомы отвечают повреждением с выходом ферментов в растворимую фракцию. Повреждение лизосом в этом случае тоже может быть следствием действия катехоламинов, концентрация которых в крови неизбежно растет уже в течение первых 30 мин после введения инсулина.

Из данных табл. 1 можно также видеть, что в сыворотке крови в наших опытах достоверно увеличивалась активность КФ в сыворотке крови и появлялась вполне определяемая активность катепсина D, чего не было у интактных животных. Появление катепсина D в крови после введения инсулина наряду с увеличением неседиментируемой активности в гомогенате ткани миокарда является еще одним свидетельством повреждений в сердце, вызванных гиперинсулинемией. Кроме того, источником лизосомальных ферментов в крови в данном случае могут быть клетки крови (нейтрофилы), которые усиленно секретируют лизосомальные ферменты в этих условиях, возможно, под влиянием катехоламинов, продукция которых увеличивается в первые минуты инсулиновой нагрузки [3]. Для подтверждения этого предположения в следующей серии было проведено изучение изменений содержания катионных белков в нейтрофилах у крыс с гиперинсулинемией (табл. 2).

Таблица 2

Влияние инсулина на содержание ЛКБ в нейтрофилах крыс

Группы животных	СЦК	ВАК	САК	НАК
Контроль (4)	0,73±0,06	2,3±0,73	46,5±5,33	49,2±7,28
Аллоксан (10)	0,93±0,04*	6,7±0,12*	52,2±2,30	40,4±3,03*
Инсулин 15 мин. (7)	1,1±0,019*	7,6±1,25*	62,1±2,09*	30,3±2,23*
Инсулин 30 мин. (4)	0,82±0,013#	1,0±0,01#	53,0±1,25	46,0±1,25#
Инсулин 60 мин. (7)	0,98±0,079*	5,6±2,51	61,0±1,95*	35,0±4,61

Примечание. СЦК – средний цитохимический коэффициент – количество катионных белков в клетках в условных ед; ВАК – высоко активные клетки; САК – средне активные клетки; НАК – низко активные клетки; * – достоверное отличие от контроля; # – достоверное отличие от уровня у животных через 15 мин после введения инсулина; В скобках – число животных

Оказалось, что у животных через 15 после введения инсулина значительно повышалось содержание лизосомальных катионных белков в ПМЯЛ, и увеличивалась доля нейтрофилов, интенсивно окрашивающихся специальным красителем зеленым прочным. Но уже через 30 минут резко снижалось число ВАК и увеличивалось количество САК и НАК. Это свидетельствует об активации процесса дегрануляции через 30 мин после введения инсулина. Об этом же свидетельствует достоверное снижение количества катионных белков в нейтрофилах.

Таблица 3

Изменение спектра фосфолипидов в сыворотке крови после введения инсулина

Введение инсулина	0	15 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
PNN	94,1±4,61	88,6±6,21	87,9±5,90	85,5±5,32	87,6±6,32	90,1±6,00
PNEA	64,8±3,38	63,2±4,11	68,2±4,22	65,9±3,87	64,7±4,04	63,5±4,11
PNS	35,5±2,23	34,8±2,25	38,1±2,17	33,5±2,15	34,4±1,18	31,1±2,00
KL	14,3±0,98	18,3±1,10*	19,4±1,12*	19,7±1,00*	18,0±0,86*	16,5±1,10
S	29,2±0,97	30,2±1,18	31,0±1,26	32,4±1,01*	31,5±1,13	31,3±1,04
LRN	3,06±0,08	10,3±0,33**	12,4±0,38**	11,2±0,13**	5,2±0,45**	7,4±0,83**
SUM	241,1±17,65	245,5±18,34	257,1±20,33	248,3±18,76	241,5±19,32	240,0±21,04

Примечание. PNN – фосфатидилхолин, PNEA – фосфатидилэтаноламин, PNS – фосфатидилсерин, KL – кардиолипид, S – сфингомиелин, LRN – лизофосфолипид, SUM – суммарное количество ФЛ на каждый момент исследования; * – достоверные изменения показателей, по сравнению с исходным значением, p<0,05. ** – p<0,01

Эти данные находятся в хорошем соответствии с изменениями активности кислой фосфатазы в сердечной мышце, что позволяет предполагать вполне весомый вклад форменных элементов крови в активацию лизосомального аппарата сердца при действии инсулина in vivo, равно, как и в увеличении активности лизосомальных ферментов в сыворотке крови под влиянием гормона. Таким образом, полученные косвенные доказательства повышения выхода лизосомальных ферментов из лейкоцитов [7,8]. С другой стороны эти результаты позволяют предположить, что, по крайней мере, часть проявлений действия гиперинсулинемии может опосредоваться через метаболическую перестройку, сопровождающую это состояние [12].

В связи с этим в работе было проведено исследование изменений фосфолипидов в сыворотке крови (табл. 3) и спектра плазменных липопротеидов (табл. 4). Из табл. 3 можно увидеть, что введение крысам инсулина сопровождалось умеренным увеличением кардиолипина в сыворотке крови ($p < 0,05$) на сроке с 15 по 90 мин. Кардиолипид локализуется чаще в мембранах митохондрий. Рост содержания кардиолипина в плазме крови может дополнительно свидетельствовать о признаках клеточного повреждения, возможно, кардиомиоцитов [6].

Значительное повышение содержания лизофосфолипидов в сыворотке крови ($p < 0,01$) начиналось сразу после введения инсулина и держалось на повышенном уровне до 120 мин. Накопление лизофосфолипидов является одной из важных причин лабильности лизосомальных мембран в сердечной мышце и в лейкоцитах с последующей неуправляемой лизосомальной цитолитической реакцией. К этому же ведет падение энергопродукции из-за нарушения структуры и функции митохондрий, о чем говорит появление кардиолипина в крови.

Многие заболевания сопровождаются изменениями липидного и липопротеидного спектра плазмы крови. Отмечено накопление липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Особое значение приобретает увеличение окисленных ЛПНП, которые обладают выраженным цитотоксическим эффектом на эндотелиальные клетки, что играет важную роль в атерогенезе, тромбогенезе и, наконец, в драматическом нарушении микроциркуляции и развитии тканевого повреждения [1,2,9]. В работах [13] показано, что повреждающее действие окисленных ЛПНП может быть опосредовано лизосомами, мембраны которых в этих условиях обнаруживают повышенную хрупкость.

Аналогичные изменения лизосомальных мембран с освобождением гидролаз с соответствующими последствиями могут быть вызваны действием катионных липидов [13]. Полагаем, что катионные липиды могут взаимодействовать с анионными липидами лизосомальной мембраны, что ведет к ее дестабилизации.

Таблица 4

Изменения спектра плазменных липопротеидов после введения крысам инсулина

Группы животных	ЛПНП+ЛПНП	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП ₂	ЛПВП ₃
Контроль (12)	58,9±1,81	6,9±0,70	13,4±1,04	40,2±1,80	39,4±1,71
Аллоксан (10)	58,4±3,23	7,8±1,10	11,8±1,04	39,7±2,40	41,2±1,60
Инс. 15 мин (7)	44,5±1,41*	7,1±1,10	16,1±1,60*	30,0±2,40*	46,9±2,05
Инс. 30 мин (7)	37,0±1,31*	7,5±2,80	17,2±1,10*	21,9±3,00*	53,5±2,21*
Инс. 60 мин (6)	36,0±1,20*	12,3±0,91*	11,7±0,50	34,9±1,70*	41,1±2,50

Количество ЛП выражено в оптических ед. плотности * – достоверные отличия показателей от таковых у контрольных животных, $p < 0,05$

Как можно видеть из табл. 4, введение аллоксана не влияло на содержание и спектр плазменных липопротеидов. После введения инсулина обнаруживалось значительное (на 30-60%) снижение количества плазменных липопротеидов низкой и очень низкой плотности (табл. 4). При этом введение инсулина влекло за собой также изменения спектра плазменных ЛП: отмечалось увеличение относительного содержания ЛПНП в плазме крови. Это повышение длилось в течение 30 мин. Через час уровень ЛПНП возвращался к контролю. Относительное содержание ЛПОНП поднималось только через 60 мин ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 5

Влияние гормонов и плазменных ЛП на содержание ЛКБ в нейтрофилах крыс, инкубированных с добавками *in vitro* в течение 30 мин при 37°C

Условия опыта	СПК	БАК	САК	НАК
Без добавок (7)	1,15±0,04	14,0±3,31	59,3±2,60	28,1±2,31
Инсулин (6)	1,3±0,03*	12,3±1,41	70,7±5,00	17,0±1,20*
ЛПОНП (6)	1,4±0,04*	24,8±2,09*	57,8±3,12	17,3±1,20*
ЛПНП (6)	1,4±0,06*	28,0±1,63	58,5±4,12	18,0±1,24*
ЛПВП (6)	1,1±0,04	8,3±0,51	61,2±2,15	30,5±2,23

Примечание. Условия инкубации: кровь – 50 мкл + инсулин – 1:425 (исх. р-р – 40 ед/мл); ЛП – по 50 мкл. * – достоверное отличие показателей от таковых в пробах без добавок, $p < 0,05$

Что касается липопротеидов высокой плотности, то суммарное количество этих белков под влиянием инсулина снижалось, но разные подклассы ЛПВП вели себя по-разному: ЛПВП₂ снижался на 34% через 15 мин, на 83% через 30 мин и на 12% –

через час. Относительное количество ЛПВП₃, напротив, после введения инсулина несколько увеличивалось: на 19% через 15 мин, на 36% – через 30 мин. К концу часа после введения инсулина содержание ЛПВП₃ возвращалось к исходному (табл. 4).

Поскольку у крыс после введения инсулина наблюдаются метаболические нарушения, включая изменения содержания липопротеидов в плазме крови, необходимо проверить, как эти сдвиги влияют на содержание катионных белков в нейтрофилах у крыс с гиперинсулинемией. Для решения этого вопроса проводили ЛКТ-тест после инкубации интактной крови с инсулином или липопротеидами разных подклассов (табл. 5).

Инкубация *in vitro* нейтрофилов с инсулином в течение 30 мин (табл. 5) вела к умеренному увеличению показателя СПК ($p < 0,05$). При этом не было обнаружено клеток с высокой способностью связывать краситель зеленый прочный, но росло число САК и снижалось число НАК. Подобные же изменения появлялись при инкубации нейтрофилов с липопротеидами высокой плотности. Это совпадает с данными, полученными при определении изменения спектра плазменных ЛП через 30 мин после введения инсулина, когда наблюдалось достоверное увеличение в крови именно липопротеидов высокой плотности. Таким образом, можно предположить, что, по крайней мере, часть проявлений действия гиперинсулинемии может опосредоваться через метаболическую перестройку, сопровождающую это состояние.

Литература

1. Алмазов В.А. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ. 1999. 208 с.
2. Благодосклонная Я.В. и др. // РМЖ. 2001. Т. 9. № 2. С. 67–81.
3. Демидов А.А. и др. // Сахарный диабет. 2001. № 3. С. 41.
4. Камышиников В.С. Спр-к по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Беларусь, 2000. Т. 2. 463 с.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб, 1995. 304 с.
6. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. М.; ГЭОТАР-Медиа. 2008. 463 с.
7. Панин Л.Е., Маянская Н.Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. Новосибирск: Наука. 1987. С. 198.
8. Пигаревский В.Е. // Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов. Л., 1988. С. 3–11.
9. Шевченко О.П. и др. Метаболический синдром. М: Реаформ, 2004. 141 с.
10. Barret A.J. // In: Lysosomes a Laboratory Handbook. Amsterdam – London Publ. Co. 1972. P. 46–120.
11. De Duve C. // Eur J Biochem. 1983. Vol. 137. № 3. P. 391.
12. Nagele H. et al. // Clin Biochem. 1997. Vol. 30. № 7. P. 531.
13. Wattiaux R. et al. // FEBS Letters. 1997. Vol. 417. № 2. P. 199–202.

УДК: 613.955/956:614.2

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОГРАММ

А.В. ШИШОВА, Л.А. ЖДАНОВА*

Ключевые слова: информационная нагрузка, экспертиза

В настоящее время отмечается увеличение информационных и учебных нагрузок на детей, растет количество педагогических инновационных программ. Наряду с применением новых педагогических технологий, нередко имеет место увеличение учебной нагрузки и интенсификация учебного процесса. Повышенные нагрузки, будучи не адекватными психофункциональным возможностям ребенка, могут приводить к заболеваниям. В таких учреждениях неблагоприятная динамика состояния здоровья учащихся особенно выражена. Проведенные нами исследования показали, что отклонения здоровья учащихся специализированной школы с углубленным изучением иностранного языка более выражены по сравнению с традиционной школой и проявляются увеличением числа часто болеющих детей в 1,5 раза, возникновением невротических реакций и неврозов (89% и 44% соответственно), аномалий осанки (45% и 2%), снижением остроты зрения (40% и 4%). Наши исследования свидетельствуют, что фактически любое превышение стандартной учебной нагрузки

* Ивановская ГМА 53012 г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8
adm@isma-ivanovo.ru

влечет за собой ухудшение здоровья учащихся. Отрицательное влияние оказывает на здоровье младших школьников введение дополнительных нагрузок на первом году обучения.

Это диктует необходимость проведения медицинской экспертизы всех впервые внедряемых в образовательный процесс педагогических программ для оценки влияния учебных нагрузок на состояние соматического и психического здоровья обучающихся. Технология ее проведения разработана нами в рамках реализации Федеральной целевой программы «Дети России». Она способствует обоснованию критериев отбора для обучения по этим программам и выбору их медицинского сопровождения, предполагающего оптимизацию оздоровительных и коррекционных мероприятий с учетом профиля возникающей патологии.

Перед использованием инновационной педагогической программы необходимо провести гигиеническую оценку условий обучения в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами (СанПиН 2.4.2.1178-02, [1]). По ст. 28 Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» [4] программы и методики обучения в части гигиенических требований допускаются к использованию при наличии санитарно-эпидемиологического заключения о соответствии их санитарным правилам. Если эти нормы не выдерживаются в образовательном учреждении, внедрять в нем новые программы и проводить их экспертизу нельзя, говорить о влиянии на здоровье детей этой инновационной программы некорректно.

Медицинскую экспертизу педагогической инновационной программы необходимо проводить в первый год ее внедрения в образовательном учреждении. Она предполагает оценку их влияния на здоровье обучающихся и проводится в несколько этапов:

1 этап. Контроль адаптации каждого ребенка к обучению и динамики показателей его здоровья в первый год обучения

Показатели здоровья детей на момент начала обучения по новой программе и уровень их функциональной готовности к обучению врач получает путем выкопировки этих данных из медицинской документации (форма № 026/у-2000), содержащей данные углубленного профилактического осмотра перед началом обучения. Контроль за адаптацией к обучению по методическим рекомендациям МЗ РСФСР [2] должен осуществляться в течение года, начиная с первых дней внедрения этой программы по критериям: динамика эмоционально-поведенческих реакций; возникновение симптомов пограничных нервно-психических расстройств; динамика массы тела; контроль гемоглобина (по показаниям); динамика остроты зрения; выявление нарушений осанки; контроль за артериальным давлением; частота острой респираторной заболеваемости; оценка полового развития.

Если внедрение программы проводится в декретированные периоды, то по существующей нормативно-правовой базе [3, 5–7] в конце учебного года всем детям проводится лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глистов), с 5 класса – ЭКГ, с 15 лет – флюорография. В эти периоды дети должны быть осмотрены врачами-специалистами (невропатологом, окулистом, отоларингологом, хирургом-ортопедом, стоматологом, с 10 лет (5 класс) – гинекологом, эндокринологом, урологом-андрологом). Педиатр обобщает результаты скрининг-тестов, параклинических обследований, заключения врачей-специалистов, ведет обследование ребенка. Если наблюдение за течением адаптации проводится в недекретированные периоды, то в конце года всех детей осматривает только врач-педиатр. По итогам профилактического осмотра дается анализ течения адаптации (благоприятное, условно-благоприятное и неблагоприятное) и заключение об оценке здоровья. Динамика показателей здоровья оценивается после проведения профилактического осмотра в конце учебного года.

2 этап. Анализ структуры и частоты заболеваний детей, обучающихся по инновационной программе в сопоставлении с нарушениями здоровья обучающихся традиционно.

Если динамика структуры и частоты заболеваний при использовании инновационной программы благоприятная (показатели здоровья и заболеваемость не ухудшаются, улучшаются или ухудшаются, но менее выражены, чем при традиционной программе), то это свидетельствует о ее направленности, сберегающей здоровье. В этом случае медицинский отбор детей для обучения не нужен и программа рекомендуется для использования без дополнительного медицинского сопровождения.

Если использование программы ведет к ухудшению показателей здоровья и/или росту частоты заболеваний, то при исполь-

зовании программы нужен отбор детей для обучения и медицинское сопровождение программы, предполагающее оптимизацию оздоровительных и коррекционных мероприятий с учетом профиля преобладающей патологии, возникающей при использовании данной программы. После проведения экспертизы вырабатываются рекомендации для родителей по целесообразности обучения по этой экспериментальной программе с позиции сохранения здоровья ребенка. Детям, ухудшившим показатели здоровья, имеющим неблагоприятное течение адаптации, особенно в сочетании с неблагоприятным социальным статусом и/или низкой успеваемостью, не рекомендуется продолжение обучения по данной программе. Необходимо рассмотреть вопрос об их переводе на обучение по программе меньшей сложности. По результатам экспертизы вырабатываются медицинские рекомендации к отбору детей при дальнейшем использовании этой программы. Для этого анализируется анамнез детей, имеющих неблагоприятное течение адаптации, выделяются факторы риска ухудшения здоровья исходя из биологического и социального анамнеза; показателей здоровья до внедрения инновационной программы; уровня функциональной готовности к обучению.

При дальнейшем использовании данной педагогической программы наличие факторов риска в анамнезе детей будет являться относительным медицинским противопоказанием для их обучения. Выработанное по итогам экспертизы медицинское сопровождение инновационной программы предполагает определение приоритетов оздоровительной работы при использовании данной программы, а также выработку рекомендаций по укреплению реабилитационной базы образовательного учреждения. Обязательными для внедрения в образовательный процесс являются мероприятия, направленные на профилактику нарушений со стороны тех систем, патология которых наиболее часто возникала у детей в процессе обучения.

Рекомендации по укреплению реабилитационной базы образовательного учреждения даются с учетом преобладающей патологии, возникающей при использовании данной программы. Этот алгоритм использован при экспертизе педагогической программы начальных классов с обогащением традиционной программы дополнительными предметами (4 учебных часа в неделю) и кружками (2 учебных часа в неделю) развивающего направления (75 человек). Контрольную группу составили первоклассники, обучавшиеся по традиционной программе начальной школы (83 человека).

Экспертиза показала, что *введение дополнительных предметов и кружка* на фоне традиционной программы начальной школы ведет к ухудшению состояния здоровья у 75,1% учащихся. Это проявляется уменьшением числа детей со второй (58,3 – 40,3%), и увеличением с третьей (33,3-58,3%) группой здоровья; увеличением числа часто болеющих детей (5,3 и 2,4% соответственно), большей частотой возникновения невротических реакций (86,1 и 75%), более частым формированием хронической патологии (8,3 и 2,5%), недостаточной прибавкой массы тела (45,8 и 14,3%), замедлением ростовых процессов у 14,7% первоклассников, а также более выраженным, чем при обычной программе, снижением эмоционального состояния и напряжением вегетативной регуляции. Следовательно, педагогические инновации начальной школы с обогащением традиционной программы дополнительными предметами и кружками развивающего направления оказывают негативное влияние на состояние здоровья детей.

В дальнейшем нужен отбор детей для обучения и медицинское сопровождение программы, предполагающее использование в образовательном процессе мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию нарушений осанки, близорукости, повышение резистентности организма, уменьшение гиподинамии, психотерапевтическую работу с учителем и учениками.

Выделены факторы риска нарушений здоровья: введение программы в период адаптации к школе, отсутствие у ребенка отдельной комнаты, отсутствие мотивации к посещению кружка, наличие невротических реакций накануне поступления в школу, гетерохрония интеллекта, повышенная активность и общительность по тесту Кеттела. При наличии этих факторов детям обучение по этой инновационной программе не рекомендуется в связи с высокой степенью вероятности ухудшения здоровья.

Отбор детей на обучение по данной программе, оптимизация оздоровительных и коррекционных мероприятий с учетом профиля преобладающей патологии, возникающей при использовании данной программы, способствует уменьшению негативного

влияния педагогических инноваций на здоровье детей: снижению заболеваемости на 35%, улучшению показателей физического развития у 41% учащихся, уменьшению тяжести невротических реакций с 37,5% до 5,2%, повышению умственной работоспособности на 23,3% и успешности усвоения школьной программы.

Литература

1. Гигиенические требования к условиям обучения в общеобразовательных учреждениях: СанПиН 2.4.2.1178-02. М., 2003.
2. Мероприятия по облегчению адаптации детей к условиям дошкольного учреждения и школы / Шиляев Р.Р. и др.: метод. реком. МЗ РСФСР. Иваново, 1987. 30 с.
3. О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям: Приказ Министерства здравоохранения РФ №151 от 7.05.98 г. М., 1998.
4. О санитарно-гигиеническом благополучии населения: Федеральный закон № 52 от 30.03.99 г. М., 2000.
5. О совершенствовании системы медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях (прилож. 1): Приказ Министерства здравоохранения и Министерства образования РФ № 186/272 от 30.06.92 г. М., 1992.
6. Об утверждении инструкции по проведению профилактических осмотров детей дошкольного и школьного возрастов на основе медико-экономических нормативов: Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ №60 от 14.03.95 г. М., 1995.
7. Об утверждении «Медицинской карты ребенка для образовательных учреждений: Приказ МЗ РФ № 241 от 3.07.00 г. М., 2000.

УДК 616.248-053.5+616.3

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.В. ВОЙТЕНКОВА, Л.П. БАРКОВАЯ, Н.К. КЛАДНИЦКАЯ, А.А. ЯЙЛЕНКО*

Ключевые слова: бронхиальная астма, пищевой тракт

В настоящее время одной из актуальных проблем в педиатрии как у нас в стране, так и во всём мире является рост аллергических заболеваний. Это явление связано с влиянием разных факторов: неблагоприятным состоянием экологии; потреблением высокоаллергенных продуктов, консервантов населением, особенно матерью во время беременности и кормления грудью; ростом патологии ЖКТ у детей; необоснованным и нерациональным применением лекарственных препаратов, среди которых особое значение имеют антибиотики. Среди аллергических заболеваний у детей высокий удельный вес занимает бронхиальная астма (БА), поэтому проблема её профилактики, диагностики и лечения приобретает первостепенное значение [1,4–7]. Аллергический процесс у ребёнка с атопией не ограничивается только проявлениями со стороны органов дыхания, а часто выливается в так называемый, «атопический марш» [2].

Все большее внимание уделяется сочетанной патологии различной локализации, в том числе и в педиатрии. Одним из наиболее часто встречающихся вариантов является сочетание поражений бронхолегочной и пищеварительной систем. Эмбриогенетически органы дыхания и пищеварения имеют тесную анатомо-функциональную связь, выраженность которой проявляется при патологических процессах хотя бы в одной из этих систем [5]. Кроме того, их объединяет общность регуляторных механизмов, возможность воздействия множества внешнесредовых факторов. Наряду с бронхолегочной системой ЖКТ непосредственно контактирует с внешней средой. Поэтому основными функциями этих систем являются с одной стороны поглощение, с другой стороны – выведение. Трофический гомеостаз вместе с кислородным режимом составляют основу жизнедеятельности организма человека и являются кардинальным условием преодоления патологических состояний. В связи с этим интерес представляет изучение частоты и взаимовлияния патологии бронхолегочной системы и ЖКТ.

Цель работы – изучение распространенности и клинико-функциональных особенностей патологии пищеварительной сис-

темы у детей и подростков с БА для повышения эффективности профилактики, диагностики и лечения сочетанной патологии.

Предметы и методы. Обследовано 107 детей в возрасте от 7 до 17 лет, страдающих БА (табл. 1). По возрасту преобладали дети старшего школьного возраста (12-18 лет). Во всех возрастных группах преобладали мальчики (78,5%), что согласуется с данными литературы о распределении больных БА по возрасту и полу [3].

Таблица 1

Распределение детей по возрасту и полу

Пол	Мальчики		Девочки		Всего	
Возраст	n	%	n	%	n	%
7-11 лет	24	22,4	5	4,7	29	27,1
12-14 лет	27	25,2	11	10,3	38	35,5
15-18 лет	33	30,9	7	6,5	40	37,4
Всего	84	78,5	23	21,5	107	100

Группу сравнения составили 80 детей от 7 до 18 лет, страдающих патологией ЖКТ: 42 (52,5%) мальчика и 38 (47,5%) девочек. Критериями для формирования этой группы детей явились неотягощенный аллергологический анамнез и отсутствие клинических проявлений аллергии. Исследованные группы сопоставимы по возрасту и полу.

Диагноз БА был выставлен на основании оценки данных анамнеза, клинических симптомов, исследования функциональных показателей дыхания в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2004 г.). У большинства обследованных была диагностирована бронхиальная астма легкой степени тяжести – 73 (68,2%), реже среднетяжелая (21,5%) и тяжелая форма (10,3%). По периоду заболевания при госпитализации дети распределились так: в стадии клинической ремиссии БА находилось 75 (70 %) детей, в стадии обострения – 32 (30 %) ребенка. В период обострения пациенты получали терапию в соответствии со стандартом лечения. В период ремиссии в зависимости от степени тяжести БА дети находились на базисной противовоспалительной терапии. Длительность течения БА у обследованных детей составляла от 1 до 13 лет.

Всем пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное исследование ЖКТ, включавшее: эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия) с прицельной биопсией слизистой антрального и фундального отделов желудка и двенадцатиперстной кишки и проведением морфологического исследования путем окрашивания биоптатов слизистой оболочки; интрагастральную рН-метрию; УЗИ паренхиматозных органов; нагрузочные тесты с лактозой; иммуноферментный анализ на определение антител к антигенам гельминтов, хеликобактер пилори.

Результаты. В последние годы обращает на себя внимание усиление роли аллергии в патогенезе заболеваний пищеварительного тракта. Аллергическое поражение ЖКТ одно из наиболее частых заболеваний в детском возрасте, которое может быть или единственным проявлением аллергии или сопровождать течение других аллергических заболеваний (БА, атопический дерматит).

При изучении факторов риска, влияющих на формирование атопического процесса в организме, у большинства детей, страдающих бронхиальной астмой, выявлена отягощенная наследственность по аллергическим или гастроэнтерологическим заболеваниям.

Таблица 2

Характер наследственности у детей с бронхиальной астмой

Число наблюдений	По линии отца, n		По линии матери, n	
Заболевания		%		%
Аллергические	38	50	44	51,8
Гастроэнтерологические	23	30,3	20	23,5
Аллергические и гастроэнтерологические	15	19,7	31	24,7
Всего	66	100	95	100

Как видно из табл. 2, у детей с БА большую роль в патогенезе заболевания играет отягощенная наследственность по аллергии и по заболеваниям гастродуоденальной зоны, особенно при их сочетании по материнской и отцовской линии. Эти данные соответствуют современным представлениям о БА, как о заболевании, в реализации которого важная роль отведена генетическим факторам.

Большое значение в формировании атопии придается неблагоприятному течению антенатального периода. По данным акушерского анамнеза, в основной группе только у 22 (29,9%) матерей, а в группе сравнения – у 27 (57,6%) беременность про-

* ГОУ ВПО СГМА Росздрава, кафедра педиатрии ФПК и ППС, 210019 г. Смоленск, ул. Крупской 28, т. (481)253-54-94; Смоленская детская областная клиническая больница, ул. М. Конева 30 Б, т. (481) 253-64-86.

текала физиологически. При патологическом течении беременности и родов в основной группе преобладали: гестоз (43,5%), угроза прерывания беременности (29,4%) и родоразрешение путем кесарева сечения (11,8%), а в группе сравнения – гестоз (52,8%). У матерей во время беременности и кормления грудью, отмечались те или иные проявления аллергии, которые коррелировали с частотой атопии в виде поражения кожи у детей раннего возраста и более ранней манифестации обструктивного синдрома.

Функциональные возможности ЖКТ детей первого года жизни адаптированы исключительно для видовоспецифичного, аутолитического питания грудным молоком. Перевод ребёнка на смешанное или искусственное вскармливание увеличивает риск проникновения в организм больших количеств чужеродных белков и формирования сенсибилизации, прежде всего, к белкам коровьего молока с развитием наиболее неблагоприятных форм аллергии [3].

При анализе характера вскармливания детей, страдающих БА в грудном возрасте выявлено, что они раньше переводились на искусственное вскармливание и только 13,1% из них в первые 12 месяцев жизни находились на естественном вскармливании. Искусственное вскармливание с рождения получали 29% детей, ранее искусственное (до 3 мес) – 39,3%. Большую роль в формировании БА и сопутствующей патологии, безусловно, играли перенесенные в раннем возрасте заболевания до манифестации БА (табл. 3).

Таблица 3

Частота и характер перенесенных заболеваний в раннем возрасте

Заболевания	n	%
Аллергодерматозы	73	44,2
Пневмонии	15	9,1
Частые ОРВИ	57	34,6
Кишечные инфекции	20	12,1

У детей, больных БА в анамнезе часто отмечались острые диареи, трактовавшиеся как острые кишечные инфекции, причем, бактериальный возбудитель подтверждался крайне редко. Острая диарея у детей могла быть клиническим проявлением дисбактериоза кишечника на фоне аллергического дерматита, интестинальным проявлением пищевой аллергии на прием различных облигатных аллергенов. Доказательством служит четкая связь обострений кожных проявлений и диарейного синдрома с приемом причинно-значимого аллергена. Частые респираторные заболевания, расцененные как ОРВИ, отмечены уже на первом году жизни, в это же время появлялись первые проявления обструктивного синдрома. Можно предположить, что этот симптомокомплекс был полиорганным проявлением аллергии, протекавшей в виде обострения кожного процесса и у ряда больных – гастроинтестинальных проявлений.

Наиболее часто больные БА в качестве триггера обострения БА называли физическую нагрузку – 87 (81,3%). Затем в порядке убывания следуют обострения аллергического ринита – 70 (65,4%), респираторная инфекция – 54 (50,5%), психоэмоциональный стресс – 25, (23,3%), смена метеоусловий – 23(21,5%), погрешности в питании – 17 (15,9%). Причем с утяжелением БА сезонность обострений уменьшилась и БА приобретала круглогодичное течение, круг триггеров расширился. При анализе клинической картины БА у обследованных больных обращает внимание частое сочетание с симптомами аллергического поражения слизистых верхних дыхательных путей (риносинусит), глаз (конъюнктивит) и кожи (табл. 4).

Таблица 4

Другие проявления атопии у больных БА

Другие проявления атопии	n	%
Аллергический ринит	70	65,4
Атопические поражения кожи (дерматит, экзема, крапивница)	26	24,3
Аллергический конъюнктивит, блефарит	33	30,8
Лекарственная аллергия	24	22,4
Непереносимость некоторых пищевых продуктов	17	15,9

Учитывая, что по тяжести БА у большинства детей была легкой степени тяжести, заболевание не оказало влияния на физическое развитие детей. Среднее гармоничное физическое развитие отмечено у 73 (68,2 %) детей первой группы и у 62 (77,5%) детей группы сравнения.

У всех больных БА проведен подробный сбор анамнеза, позволяющий заподозрить патологию органов пищеварения. Анализ сроков появления клинических признаков патологии ЖКТ показал, что у 17 (15,8%) детей с БА клиническая симптоматика предшествовала респираторным проявлениям, у 19 (17,7%) – имело место совпадение времени начала респираторных и гастроуденальных клинических проявлений, у 71 (66,4%) – симптомы поражения ЖКТ возникли позже, на фоне БА.

Наиболее распространенные жалобы со стороны органов пищеварительной системы укладывались в 3 основных синдрома: болевой и синдромы желудочной и кишечной диспепсии. На момент госпитализации жалобы предъявляли 24 (22,4%) ребенка, у 74 (69,2%) детей – жалобы со стороны пищеварительного тракта в анамнезе, 9 (8,4%) детей – жалоб не предъявляли (этим больным исследование проведено с согласия родителей при наследственной отягощенности по гастроэнтерологическим заболеваниям). Ведущим синдромом являлся болевой. Жалобы на боли в животе предъявляли 85 (86,7%) детей основной группы, из них у 76 (89,4%) жалобы на абдоминальные боли были редкими. Из 67 (83,8%) детей группы сравнения только 9 (13,4%) редко жаловались на боли в животе.

По отношению к приему пищи возникновение болей отображено в табл. 5, из которой следует, что почти половина обследованных пациентов с БА (42,3%), также как и в группе сравнения (44,8%) не отмечали связи с приемом пищи.

Таблица 5

Частота появления болей в животе по отношению к приему пищи

Группы	Основная		Группа сравнения	
Время появления боли	n	%	n	%
До еды	30	35,3	22	32,8
Во время еды	2	2,4	3	4,5
После еды	11	12,9	9	13,4
До и после еды	6	7,1	3	4,5
Не связаны с приемом пищи	36	42,3	30	44,8
Всего:	85	100	67	100

Диспепсические расстройства имели место у 76 (71%) детей с БА и у 56 (70%) – группы сравнения. Наиболее частой жалобой в группе детей с БА была изжога (59,2%), выявляемая отдельным симптомом (21,1%) или в сочетании с иными диспепсическими расстройствами. Реже отмечались тошнота и отрыжка (51,3% и 43,4 соответственно), из них в 9,2% и в 10,5% случаев – отдельными симптомами. В группе сравнения из диспепсических расстройств преобладала изжога 58,9%, из них у 25% – отдельным симптомом.

У 68 детей (63,5%) аппетит был не нарушен. На его снижение жаловались 17 детей (15,9%), на повышение – 22 (20,6%). В группе сравнения снижение аппетита имелось у 10 детей (12,5%), у 30 (37,5%) – повышение. При осмотре чистый язык отмечен у 6 (5,6%) детей, обложен белым налетом – у 67 (62,6%), у 34 (31,8%) – «географический», указывающий на наличие ПА. В группе сравнения: чистый язык отмечен у 8 (10%) детей, обложенный белым налетом – у 72 (90%). При пальпации органов брюшной полости у всех детей отмечалась болезненность различной локализации. Доминирующей локализацией боли при пальпации органов брюшной полости являлась эпигастральная область в обеих исследуемых группах (табл. 6).

Таблица 6

Локализация болей при пальпации органов брюшной полости

Группы	Основная		Группа сравнения	
Локализация	n	%	n	%
Эпигастрий	32	49,	30	39,5
Эпигастрий + правое подреберье	14	21,	18	23,7
Эпигастрий + мезогастрий	3	4,6	2	2,6
Эпигастрий + левое подреберье	4	6,2	2	2,6
Эпигастрий + мезогастрий	7	10,	5	6,6
Мезогастрий	2	3,1	8	10,5
Правое подреберье	2	3,1	9	11,8
Эпигастрий + правая подвздошная область	1	1,5	2	2,6
Всего:	65	100	76	100

У 74 (69,1%) детей с БА и 63 (78,7%) детей группы сравнения стул был ежедневный, оформленный. Изменение стула наблюдалось у 33(30,8%) детей основной группы и 17 (21,3%) – у группы сравнения; по характеру преобладали запоры в обеих группах.

Обращаемость детей в лечебно-профилактические учреждения по поводу болезней органов пищеварения не отражает истинной распространенности этих заболеваний, и у части детей гастроэнтерологические заболевания выявляются при проведении специальных исследований. Эндоскопические изменения слизистой оболочки (СО) верхнего отдела пищеварительного тракта, выявленные у детей с БА, в большинстве случаев носили поверхностный характер (78,9%), реже эрозивный (15,8%) или язвенный (5,3%). В 69,7% случаев имелось изолированное поражение желудка, а в остальных (30,3%) – сочетание с поражением СО 12-перстной кишки (ДПК). В группе сравнения также преобладал поверхностный характер изменений СО (85,1%), но в 2 раза реже диагностировано эрозивное поражение СО ДПК по сравнению с основной группой (6,4%). По данным ФЭГДС, в 98% случаев у детей с БА регистрировались нарушения моторики в виде дуоденогастрального, гастроэзофагеального рефлюксов, недостаточности кардии и привратника, в группе сравнения – 62,5%.

Таким образом, эндоскопически у 76 из 107 детей в основной группе выявлены признаки хронического гастрита (ХГ), несмотря на отсутствие жалоб при госпитализации.

Для окончательной постановки диагноза исследованы гастробиоптаты, полученные во время ФЭГДС из антрального и фундального отделов. Интерпретация данных биопсии осуществлялась по шкале Л.И. Аруина и оценивались следующие показатели: активность гастрита, наличие НР и степень обсемененности СО, кишечная метаплазия, атрофия. У 16 (21%) обследованных с БА и у 7 детей (15%) группы сравнения морфологически выявлена атрофия слизистой желудка, при этом и в основной группе, и в группе сравнения чаще диагностирована слабая степень атрофии (68,7% и 57,1% соответственно), средняя (25%, 42,9% соответственно), выраженная атрофия встречалась только у больных основной группы (6,3%). Степень активности ХГ, по нашим данным, у детей основной группы и группы сравнения при исследовании собственно СО желудка распределялась следующим образом: у детей с БА активный процесс в СО желудка выявлялся в 97,4% случаев, в группе сравнения – в 93,6%. Среди них есть различия по преобладанию степени активности. У детей основной группы в (47,4%) выявлялась средняя степень активности, в группе сравнения в (53,2%) случаев – слабая степень активности. Возможно, большая частота у детей основной группы связана с проведением базисной терапии у этих детей.

Ведущим этиологическим фактором в патогенезе хронического гастродуоденита и язвенной болезни считается *Helicobacter pylori* (НР), значение которого не подвергается сомнению.

Рассматривая НР как одну из причин развития ХГ, дети, страдающие БА, были распределены в несколько подгрупп в зависимости от наличия или отсутствия НР, выявляемого хотя бы одним из методов диагностики. В табл. 7 приведена частота инфицированности детей НР (методом ИФА и по данным гистоморфологического исследования). Выявлено, что инфицированность детей с БА хеликобактериями увеличивается с возрастом.

Таблица 7

Инфицированность детей *Helicobacter pylori* в зависимости от возраста (основная группа).

Методом ИФА

Возраст	7-11 лет		12-14 лет		15-17 лет	
НР	n	%	n	%	n	%
НР(+)	11	37,9	22	57,9	16	40
НР(-)	18	62,1	16	42,1	24	60
Всего	29	100	38	100	40	100

По данным гистоморфологического исследования

Возраст	7-11 лет		12-14 лет		15-17 лет	
НР	n	%	n	%	n	%
НР(+)	11	37,9	24	63,2	17	42,5
НР(-)	18	62,1	14	36,8	23	57,5
Всего	29	100	38	100	40	100

По данным гистоморфологического исследования

Возраст	7-11 лет		12-14 лет		15-17 лет	
НР	n	%	n	%	n	%
НР(+)	13	40,6	19	73,1	15	68,2
НР(-)	19	59,4	7	26,9	7	31,8
Всего	32	100	26	100	22	100

При анализе степени обсемененности установлено, что в обеих группах преобладала средняя степень обсемененности СОЖ НР, в основной группе – у 48,1% детей, в группе сравнения – в 59,1% случаев. Сильная степень обсемененности в основной группе выявлялась в 2 раза чаще (23,1 и 9,1% соответственно). Слабая степень обсемененности слизистой НР у детей с БА выявлена в 28,8% случаев, что практически не отличается от детей группы сравнения (31,8%).

При этом в основной группе выявлена взаимосвязь степени НР-инфицирования и степени тяжести БА. Чем тяжелее протекала БА, тем выше степень обсемененности СО антрума НР, что связано с особенностями и длительностью базисной терапии. Получены данные, касающиеся соотношения эндоскопических изменений СО желудка и ДПК и наличия НР. Из 60 случаев наличия поверхностных изменений СО желудка у детей с БА – 50 ассоциированы с НР, что составляет 83,3%.

Во всех случаях с эрозивными и язвенными изменениями, выявленных у детей с БА, обнаружены ХР. Это подтверждает то, что при более глубоких поражениях СО желудка НР диагностируется чаще, чем при поверхностных изменениях слизистой. Параллельно с гистоморфологическим исследованием гастробиоптатов из антрума у всех детей с БА проведено исследование антигенемии НР методом ИФА. Результаты исследования совпали в 49 случаях и только в 3 отмечено расхождение. В контроле расхождений результатов не наблюдалось. Все дети обследованы впервые и не получали эрадикационной терапии.

Выводы. В результате комплексного обследования детей с БА, поступивших в стационар в стадии клинической ремиссии БА (70%) или в стадии обострения (30 %) практически у всех (98%) выявлена патология системы пищеварения.

Факторами риска возникновения заболеваний гастродуоденальной зоны у детей с БА является: отягощенная наследственность по аллергическим и гастроэнтерологическим заболеваниям, особенно при их сочетании по материнской и отцовской линии; патология беременности; наличие и обострение аллергических заболеваний у матери во время беременности и кормления грудью; раннее смешанное и искусственное вскармливание, симптомы острых расстройств пищеварения на первом году жизни.

У детей с сочетанным поражением органов дыхания (БА) и верхних отделов пищеварительного тракта по данным ФЭГДС верифицирован терминальный эзофагит (20%), распространенный поверхностный (78,9%) гастрит, эрозивный гастрит (15,8%), и язвенная болезнь желудка и ДПК (5,3%). Установлена высокая частота (98%) нарушения моторики в виде дуоденогастрального, гастроэзофагеального рефлюксов, недостаточности кардии и привратника. Ведущим этиологическим фактором ХГД у больных БА является НР-ассоциированный, а степень обсемененности СО желудка зависит от тяжести астмы.

Стертость клинической картины, недостаточное внимание родителей и детей с БА к нарушениям работы ЖКТ затрудняют раннюю диагностику и лечение. Выявленная высокая частота и закономерности развития патологии пищеварительной системы у больных БА диктует необходимость включения в стандарт их обследования больных исследования состояния пищеварительной системы (после купирования симптомов БА). Кроме педиатра и аллерголога, эти дети должны находиться под наблюдением гастроэнтеролога с проведением плановой госпитализации и противорецидивного лечения согласно рекомендуемым срокам.

Литература

1. Балаболкин И.И. // Педиатрия. 2003. № 6. С. 4–7.
2. Балаболкин И.И. // Педиатрия. 2003. № 6. С. 99–102.
3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина. 2003.
4. Баранов А.А. // Рос. педиатрический ж. 1999. № 3. С. 5–7.
5. Римарчук Г.В. и др. Гастроинтестинальная аллергия у детей с atopическим дерматитом – клиника, диагностика, лечение М., 2004.
6. Мизерницкий Ю.Л. и др. // Аллергология. 2004. №3. С. 27–31.
7. Приворотский В.Ф. и др. // РМЖ. 2004. Т.12, №3. С. 129–134.

УДК 616.633.284

УКУСНАЯ КИСЛОТА КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ
РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛЫХ

И.З. КИТИШВИЛИ, Л.Л. ПАРФЕНОВ, В.Д. МИНЬКОВЕЦКИЙ,
Ю.Л. ГЛАДЧЕНКО

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), или синдром острого повреждения легких, синдром шокового легкого, синдром влажных легких, постперфузионный легочный синдром, некардиогенный отек легких, «влажное легкое» – все это синонимы, подразумевающие острую форму гипоксической гипоксической дыхательной недостаточности, характеризующейся тяжелой одышкой, гипоксией, утратой эластичности и отеком легких, рентгенологически выявляемая двусторонней инфильтрацией легких. На основе этих признаков были сформулированы критерии РДСВ, что позволило дифференцировать это состояние от других острых тяжелых поражений дыхания [1,2].

РДСВ, или синдром острого легочного повреждения, – это компонент полиорганной недостаточности, связанный с первичным или вторичным повреждением всех слоев альвеолокапиллярной мембраны (эндотелиального, интерстициального и альвеолярного) эндо- и экзотоксическими факторами [2–3,7]. По данным литературы, этиологическим фактором в развитии РДСВ являются шок, аспирация жидкостью, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, бактериальная септицемия, травма, переливание крови, панкреатит, вдыхание дыма токсических газов, передозировка героина, тотальная пневмония, утопление.

При РДСВ этиологические факторы повреждают все три слоя альвеолокапиллярной мембраны – эндотелий, интерстиций и альвеолярный слой. Развивается капиллярный застой, интерстициальный отек, ведущий к нарушению целостности капилляров и выходу жидкости, фибрина, эритроцитов и лейкоцитов из сосудов в легочную интерстициальную ткань, лимфатическую систему и альвеолы [8]. РДСВ сопровождается тяжелой гипоксией, вызванной резким дисбалансом и шунтированием крови в заполненных жидкостью отделах легких. Легкие становятся плотными и менее податливыми, что затрудняет механическую вентиляцию и ведет к резкому подъему давления в дыхательных путях. При РДСВ летальность составляет от 40 до 60 % [7,8].

Диагностика РДСВ основывается на оценке клинических симптомов; на функциональной оценке дыхательной недостаточности; на определении степени поражения альвеолокапиллярной мембраны; на функциональной и клинической оценке полиорганной недостаточности. Развитие симптомокомплекса РДСВ может идти сразу после поражения, но чаще через 24–48 часов: ранний признак – одышка, затем – нарастающее тахипное; физические признаки скудные / отсутствуют или бронхиальное дыхание / хрипы; при исследовании легких и газов крови – повышение минутной вентиляции, спад легочных объемов, острый респираторный алкалоз; при рентгенологическом исследовании – пятнистые, двусторонние диффузные облаковидные инфильтраты; рост сердечного выброса, в терминальной стадии – его снижение, метаболический алкалоз, тканевая гипоксия.

Результаты. Приводим шесть историй болезней больных, наркоманов, которые случайно или с суицидальной целью внутривенно ввели концентрированные растворы укусной кислоты или укусного ангидрида. В практике токсиколога эта патология ранее не встречалась, и описание патологического симптомокомплекса по данным литературы мы не нашли.

Больные были разделены на две группы: в первую группу вошли трое больных, наркоманы, которые ввели себе кислоту внутривенно в ветви нижней полой вены (паховая область, область нижней трети живота): это двое мужчин и одна женщина. Возраст 23–27 лет. Экспозиция до момента госпитализации в одном случае более суток, в двух случаях 7–8 часов. Введено в двух случаях по 2 мл укусного ангидрида в третьем – 5 мл укусной кислоты. В двух случаях (при введении укусного ангидрида и укусной кислоты) сразу же появилась одышка, чувство нехватки воздуха, а у больной с укусной кислотой – кровохарканье. В третьем случае при введении укусного ангидрида вышеперечисленные жалобы были отсрочены и возникли через несколько часов.

У всех больных этой группы при поступлении имелись мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, дыхание жесткое. ЧДД 30, 32, 46 в минуту, умеренная гипотония, тахикардия. Свободный гемоглобин крови 1,47 г/л - 0,37 г/л - 1,5 г/л; свободный гемоглобин мочи 0,88 г/л - 0,58 г/л - 0,9 г/л. При исследовании газов крови – респираторный алкалоз, метаболический ацидоз, рО₂ 46–42–41. На рентгенограммах в 2 случаях картина идентичная – легочный рисунок усилен за счет венозного застоя, на фоне которого множество разнокалиберных очагов инфильтрации по всем сегментам. Корни инфильтрованы, бесструктурны, синусы свободны. Диафрагма четкая, подвижная. В последующие сутки при рентгенконтроле нарастает число фокусов инфильтрации, в нижних отделах – сливного характера. В 1 случае рентгенография легких не проведена из-за кратковременности пребывания в стационаре.

При клинико-лабораторном исследовании у больных отмечалось повышение концентрации средних молекул крови и мочи, АСТ, АЛТ, тимоловой пробы крови, билирубина, нарастала анемия, лейкоцитоз, наблюдалось повышенное СОЭ, положительный фибриноген В, умеренная гипокальциемия, белок в моче.

Больным проводилось лечение: ИВЛ с ПДКВ, катетеризация центральных вен, антибиотики, гепарин, гликозиды, бронхо-, спазмолитики, гормоны, витамины группы В, С, актовегин, рибоксин, эссенциале, допамин, адреналин, переливание реополиглюкина, плазмы, растворов глюкозы, гипохлорида натрия. Но лечение не имело успеха при нарастании дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности. Смерть наступила через 10 часов, через 2 суток и через 11 дней.

При патологоанатомическом исследовании во всех случаях макро- и микроскопическая картина легких была идентичная. Слизистая дыхательных путей серо-красного цвета, в просвете трахеи и бронхов грязно-желтые, мутные, полужидкие массы. Легкие плотные на ощупь на всем протяжении, увеличены в объеме, на разрезе темно-красного цвета с синюшным оттенком, поверхность разреза усеяна множественными округлыми, плотными образованиями желто-серого цвета, заполненными вязкими желтоватыми массами. При сжатии с поверхности разрезов легких стекает жидкость темно-красного или грязно-желтого цвета, мутная жидкость пенистого характера. При микроскопическом исследовании – участки эмфизематозно расширенных и спавшихся альвеолярных полостей. В просвете отдельных альвеол отечно-геморрагическая жидкость и слущенный альвеолярный эпителий, целые и распавшиеся лейкоциты, сидерофаги, эритроциты. В просветах бронхов – пласты десквамированного бронхиального эпителия, лейкоцитарные тромбы в просветах отдельных сосудов, периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация. В печени, почках, головном мозге, сердце были выявлены изменения, расцененные как полиорганная недостаточность.

Вторую группу представляли больные с острыми отравлениями укусной кислотой вследствие внутривенного введения в область локтевой вены или вен кисти. У них отмечалась болезненность в местах инъекций, по ходу вен. В крови и моче уровень свободного гемоглобина был 1,6–0,29 г/л. Общее самочувствие не страдало. При рентгенографии легких патологических изменений не выявлено. Все больные выписались с выздоровлением.

Клинико-диагностическая картина при введении укусной кислоты в ветви нижней полой вены имеет сходные данные и соответствует критериям диагностики респираторного дистресс-синдрома взрослых. При введении укусной кислоты в периферические вены рук подобное состояние не развивается. Можем представить укусную кислоту, укусный ангидрид при введении их в ветви центральных вен как этиологический фактор развития РДСВ, как фактор прямого воздействия на эпителиальный, эндотелиальный слои альвеолокапиллярной мембраны. Надежным прогностическим критерием смертельного исхода у больных РДСВ являются недостаточность других жизненно важных систем организма; хроническое заболевание печени; сепсис.

Лечение РДСВ – трудная задача, включающая нормализацию легочного кровотока; респираторную поддержку; воздействие на альвеолокапиллярную мембрану; нормализацию дренирования мокроты; обеспечение искусственной оксигенации и элиминации CO₂; лечение, коррекцию полиорганной недостаточности; реабилитацию, т.е. предупреждение фиброобразования легких.

* НУЗ медико-санитарная часть г.Астрахань, Астраханская ГМА

Литература

1. Зильбер А.П. Респираторная медицина. Петрозаводск. 1996.
2. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Петрозаводск. 1995.
3. Лужников Е.А. и др. «Неотложные состояния при острых отравлениях. Медпрактика. М., 2001.
4. Лужников Е.А. и др. Диагностика и лечение кардиореспираторных нарушений при острых отравлениях: Метод. реком. М., 1994
5. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина. 1994.
6. Терапия: Пер. с англ. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.
7. Hopewell P.C., Murray J.F. //Ann. Rev. Med. 1976 Vol.27. P. 343–356.
8. Garber B.G. et al. // Crit. Care Med. 1996. Vol.24, №4. P. 1061–1066.

УДК 612.273-053

РЕАКЦИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ПЛОВЦОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЕЙСТВИИ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

О.В.АРБУЗОВА, М.В.БАЛЫКИН, Д.В.КОПТЕЛОВ*

Ключевые слова: нормобарическая гипоксическая тренировка

В последние годы нормобарическая гипоксическая тренировка приобретает широкое распространение, как средство повышения работоспособности в спорте [6,8], и как средство реабилитации в медицине [10]. В практике спортивной тренировки используются различные по времени и длительности интервальные гипоксические тренировки, действие которых направлено на увеличение аэробных возможностей [1, 4–5, 8], развитие гипоксической устойчивости и повышение функциональных резервов кардиореспираторной системы организма [9]. При этом гипоксическая тренировка является эффективным средством повышения неспецифической резистентности организма [7]. Несмотря на ее широкое применение, стандартные схемы её проведения используются без учёта физической подготовленности, возрастных особенностей, функциональных возможностей спортсменов.

Цель работы – оценка влияния прерывистой нормобарической гипоксической тренировки на кардиореспираторную систему и физическую работоспособность пловцов.

Методика. Для выбора оптимального режима гипоксической тренировки испытуемые подвергались однократному воздействию ступенчато-возрастающей гипоксии, которая моделировалась с помощью гипоксикатора «Тибет-4». Использовались гипоксические газовые смеси (ГГС) с различным содержанием кислорода (18, 15, 13, 10, 8%) с пребыванием на каждой ступени в течение 5 минут и 5-минутным отдыхом. По результатам тестирования был определен режим для прерывистой гипоксической тренировки, который включал в себя дыхание ГГС с 10% O₂ в течение 5 минут, с последующим интервалом отдыха 5 минут (нормоксия). Один тренировочный сеанс включал в себя пять таких прерывистых гипоксических воздействий. Гипоксическая тренировка включала в себя 14 сеансов, которые проводились ежедневно на протяжении двух недель.

В исследовании принимали участие спортсмены в возрасте 10–21 года, занимающиеся плаванием в центре спортивной подготовки и прошедшие предварительное медобследование. Испытуемые были разделены на три возрастные группы: 10–12; 13–15 и 18–21 год. Реакции кардиореспираторной системы определялись на всех этапах ступенчато-возрастающей гипоксии (18-15-

13-10 и 8% O₂). Уровень аэробной и анаэробной производительности оценивали до и после курса гипоксической тренировки.

Для оценки состояния респираторной системы использовались спирографические измерения, которые проводились на спирографе СМП – 21/ 01 (Россия). Потребление кислорода (VO₂) и выделение углекислого газа (VCO₂) определялось с использованием газоанализатора «Спирилит-2» (Германия). Тип энергообмена определялся по значению дыхательного коэффициента, который рассчитывался как соотношение выделенного углекислого газа к поглощённому кислороду. Частота сердечных сокращений и уровень насыщения крови кислородом (SaO₂) измерялся пульсовым оксиметром модель SO 3 DX (USA). Уровень максимального потребления O₂ (maxVO₂) рассчитывалась по формуле В.Л. Карпмана (1988) для спортсменов, тренирующихся на выносливость. Регистрация сердечного ритма производилась на одноканальном электрокардиографе АК1Т-07 «Аксион». Уровень физической работоспособности испытуемых оценивался по показателям теста PWC170 [2]. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета компьютерных математических программ Statistika S.S., ms Excel 2004.

Результаты. Механизмы адаптации к гипоксии имеют индивидуальные особенности и при этом зависят от пола, возраста и уровня спортивной тренированности. При ступенчато-возрастающей гипоксии, наблюдается снижение оксигенации крови во всех возрастных группах. При дыхании ГГС 13% O₂ SaO₂ снижается в младшей, средней и старшей группах: на 1,44% (p<0.01), 7,92% (p<0.01) и 6,57% (p<0.01), соответственно. Дальнейшее уменьшение содержания кислорода в ГГС до 10% привело к снижению показателя на 11,33% (p<0.001), 18,5% (p<0.001) и 12,81% (p<0.01), соответственно. Наиболее значительное снижение уровня оксигенации крови отмечалось при дыхании ГГС – 8% O₂, приводившее к снижению SaO₂ на 19,36% (p<0.001) в младшей возрастной группе, на 19,72% (p<0.001) в средней и на 17,62% (p<0.01) в старшей группе (табл.1).

Таблица 1

Реакция кардиореспираторной системы при нормобарической гипоксии пловцов различного возраста (M ± m)

	Контроль			Содержание O ₂ в газовой смеси (%)								
	10–12	13–15	18–21	10–12	13–15	18–21	10–12	13–15	18–21	10–12	13–15	18–21
SaO ₂ , %	98,11 ±0,11	97,92 ±0,18	96,5 ±0,79	96,67 ±0,47**	90,0 ±1,33***	89,93 ±1,97**	86,78 ±2,6**	79,47 ±3,01***	83,69 ±3,09**	78,75 ±2,78***	78,2 ±3,25***	78,88 ±2,66**
VO ₂ , мл/мин	6,01 ±0,25	4,34 ±0,28	3,52 ±0,21	18,35 ±1,92***	13,86 ±0,87***	7,07 ±0,86**	20,57 ±2,66***	16,23 ±1,92**	7,11 ±0,99**	25,67 ±2,98***	17,73 ±1,96***	8,59 ±1,17**
VCO ₂ , мл/мин	4,82 ±0,18	3,62 ±0,19	3,24 ±0,23	12,92 ±0,39***	10,11 ±0,48***	6,67 ±0,92***	15,37 ±1,51***	11,22 ±1,29***	7,14 ±0,98***	15,77 ±1,19***	12,72 ±1,32***	8,29 ±1,21***
V _E , л/мин	4,45 ±0,09	4,44 ±0,08	5,76 ±0,08	13,14± 1,8**	11,97 ±1,21***	12,37 ±1,14***	13,18 ±1,7***	13,46 ±1,89***	12,01 ±0,91***	13,45 ±1,83***	14,23 ±1,62***	13,5 ±0,97***
f, в мин	18,87 ±1,12	14,54 ±0,76	12,5 ±0,6	20± 1,67	16,15 ±0,99	15,56 ±1,13	20,22 ±1,75	16,38 ±0,89	15,13 ±1,77	21,22 ±1,87	15,38 ±0,1	16,38 ±2,08
Q, мл/мин	57,24 ±6,61	52,96 ±6,61	60,49 ±2,71	72,2± 9,54	69,44 ±4,31*	73,65± 8,24**	92,35 ±11,37*	72,22 ±5,27	76,46± 5,27*	73,83 ±7,28	64,81± 3,84*	80,57± 7,16*
HR, уд/мин	77,33 ±3,17	72,6 ±2,09	68,43 ±2,46	81± 2,09	79,62 ±1,8	78,43 ±3,69*	87,44 ±3,22*	83,91 ±2,37*	80,86 ±4,19*	93,33 ±5,87*	85,4 ±4,55*	82,14 ±3,76**

Примечание: * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 – достоверность по сравнению с контролем

Результаты этих исследований свидетельствуют, что при ГГС 13 и 10% O₂ падение SaO₂ в младшей возрастной группе наиболее выражено по сравнению с более старшими группами. Можно полагать, что это связано с высоким сродством гемоглобина к O₂ которое обеспечивает повышенную оксигенацию крови в сосудах лёгких и доставку O₂ в периферические органы и ткани. При ГГС 8% эти различия в группах нивелируются, что, очевидно, связано с уровнем насыщения кислорода в артериальной крови, близким по величине к pO₂ в венозной крови, сродство Hb к O₂, при котором снижено независимо от возраста [2].

Несмотря на артериальную гипоксемию, относительное потребление O₂ прогрессивно увеличивается: при дыхании ГГС с 13% O₂ в младшей группе испытуемых в 3,05 раз (p<0.001), у 13–14 летних в 3,19 раза (p<0.001) и в старшей возрастной группе в 2,01 раза (p<0.01). Наиболее выраженные изменения уровня потребления O₂ отмечалось при дыхании ГГС с 8% O₂, увеличиваясь в 4,27, в 4,08 и в 2,44 раза (p<0.001) в младшей, средней и старшей возрастных группах, соответственно. Характерно, что в контрольных исследованиях при нормоксии (контроль) наиболее высокий уровень VO₂ отмечается именно в младшей возрастной группе (табл.1) с тенденцией к его снижению в средней и стар-

* Ульяновский госуниверситет, 4322000, г. Ульяновск, ул. Л.Толстого, д.42

шей возрастных группах. Эти данные соответствуют [7] и обусловлены с возрастными особенностями метаболизма. Возможна и другая причина, вызванная тренированностью испытуемых средней и старшей возрастных групп, имеющих более высокую спортивную квалификацию и сравнительно низкий уровень метаболизма, характеризующий «экономичность» физиологических функций у спортсменов в состоянии относительного мышечного покоя [4,6]. Дыхание ГТС с пониженным содержанием O_2 привело и к повышенному выведению углекислого газа во всех группах, что связано в первую очередь с гипервентиляцией, возникающей в ответ на снижение O_2 в вдыхаемом воздухе.

Результаты исследования показали, что пониженное содержание кислорода в ГТС, приводившее к росту потребления кислорода, способствовало увеличению минутного объема дыхания (V_E) и кровообращения (табл.1). Более чем двукратный рост показателей минутного объема дыхания ($p < 0.001$) во время дыхания ГТС с 13–8% O_2 сопровождался ростом дыхательного объема и частоты дыхания. В младшей возрастной группе увеличение V_E шло чаще за счет глубины дыхания при низком использовании кислорода из каждого литра, вдыхаемого воздуха. В старшей возрастной группе рост минутного объема дыхания сопровождался увеличением дыхательного объема и частоты дыхания.

Динамика изменения показателей аэробной и анаэробной производительности пловцов в результате воздействия двухнедельного курса нормобарической гипоксической тренировки с 10% содержанием кислорода в ГТС ($M \pm m$)

Показатели	10–12 лет		13–15 лет		18–21 лет	
	до ИГТ	после ИГТ	до ИГТ	после ИГТ	до ИГТ	после ИГТ
$\dot{V}_{O_2 \max}$, мл/мин	2626,99 $\pm$ 17,22	2748,97 $\pm$ 16,69***	3380,77 $\pm$ 47,46	3577,49 $\pm$ 35,64**	3860,79 $\pm$ 22,98	4391,04 $\pm$ 52,86***
$\dot{V}_{O_2 \max}$, мл/мин кг	65,67 $\pm$ 1,09	68,72 $\pm$ 0,98*	70,43 $\pm$ 1,47	74,53 $\pm$ 1,12*	56,78 $\pm$ 0,48	64,57 $\pm$ 0,59***
W _{ан} , Вт/мин	258,47 $\pm$ 10,4	287,63 $\pm$ 9,11*	410,21 $\pm$ 18,97	465,7 $\pm$ 15,06*	531,81 $\pm$ 40,26	664,03 $\pm$ 32,21*
W _{ан} , Вт/мин кг	6,04 $\pm$ 0,22	7,17 $\pm$ 0,47*	7,58 $\pm$ 0,35	8,45 $\pm$ 0,23*	7,93 $\pm$ 0,56	9,78 $\pm$ 0,34*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – значимость различий с данными до ИГТ

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о наличии возрастных особенностей реакций сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Дыхание ГТС с 13% O_2 в младшей возрастной группе сопровождается увеличением относительных показателей минутного объема крови (Q) на 26,14%, у 13–15-летних – на 31,11% ($p < 0,05$), в старшей возрастной группе – на 21,75% ($p < 0,01$). Дыхание ГТС с 8% O_2 привело к увеличению относительного Q в группе 10–12-летних пловцов на 28,98% ($p < 0,01$); в средней возрастной группе – на 22,37% ($p < 0,001$); у спортсменов 18–21 года – на 33,19% ($p < 0,001$) (табл. 1).

Дыхание ГТС с пониженным содержанием O_2 приводит к наиболее выраженным компенсаторно-приспособительным реакциям кардиореспираторной системы спортсменов младшей возрастной группы, что, по-видимому, связано с началом пубертатного периода развития и с физиологическими изменениями, происходящими в этом возрасте. Данный возраст характеризуется повышенной возбудимостью ЦНС и временными изменениями регуляции дыхания при гипоксической гипоксии. Высокий уровень обменных процессов растущего организма, нуждается в большом количестве кислорода, поэтому создаются благоприятные условия для снабжения тканей организма кислородом: увеличение уровня оксигенации крови и усиление кровотока. Реакция кардиореспираторной системы младшей возрастной группы на снижение содержания кислорода менее экономична, но учитывая физиологические возможности организма подростка, наиболее эффективна для данного возрастного периода.

Реакции кардиореспираторной системы спортсменов 13–15 лет на ступенчато возрастающую гипоксию приближаются к реакциям старшей возрастной группы, но имеют черты и предыдущего возрастного периода, так как продолжение пубертатного периода развития вызывает гормональные изменения, которые обуславливают повышенную чувствительность организма к недостатку кислорода [7]. Эффективность и экономичность кислородных режимов в данном возрастном периоде снижается, ухудшается качество их регулирования. Показатели кислородной ёмкости крови в средней возрастной группе меньше, чем у взрослых спортсменов. Результаты исследования указывают также и на снижение скорости кровотока [7].

Наиболее экономичные реакции кардиореспираторной системы на ступенчато-возрастающую гипоксические воздействия отмечались в старшей возрастной группе, что соответствует более высокому уровню устойчивости к гипоксии, что может быть связано со снижением чувствительности дыхательного центра и с высокой тренированностью спортсменов старшей возрастной группы, в которую входили спортсмены высокой квалификации, адаптированные к мышечной деятельности.

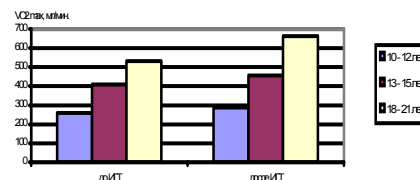


Рис. 1. Динамика показателей максимального потребления кислорода (мл/мин) пловцов до и после двухнедельного курса нормобарической гипоксической тренировки

По результатам реакции кардиореспираторной системы пловцов на ступенчато-возрастающую гипоксию был выбран режим ИГТ с 10% содержанием кислорода в ГТС, поскольку при дыхании ГТС с 8% O_2 имеет место изменение газового состава крови (SO_2), близкие к критическому уровню. Во избежание риска возникновения дизадаптивных изменений в организме испытуемых, в качестве тренировочного был выбран режим с 10% O_2 ГТС.

Проведение двухнедельного курса нормобарической гипоксической тренировки с 10% содержанием кислорода в ГТС способствовали росту аэробных ($p < 0,01$) и анаэробных показатели ($p < 0,05$) во всех возрастных группах (табл. 2).

Использование двухнедельного курса ИГТ привело к увеличению абсолютных показателей максимального потребления кислорода на 4,44% ($p < 0,001$), на 5,5% ($p < 0,01$) в средней и на 12,07% ($p < 0,001$) в старшей возрастных группах (рис.1). Увеличение показателей $\dot{V}_{O_2 \max}$ свидетельствует о росте общей физической работоспособности пловцов. Рост относительных показателей максимального потребления кислорода составил: 4,64% ($p < 0,05$) у 10–12-летних спортсменов, 5,82% ($p < 0,05$) в средней группе и 13,72% ($p < 0,001$) в старшей возрастной группе (табл. 2).

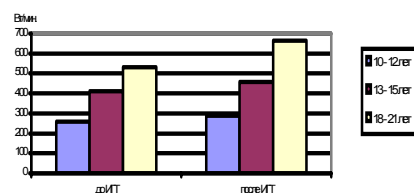


Рис. 2. Динамика изменения показателей анаэробной работоспособности (Вт/мин) пловцов до и после двухнедельного курса нормобарической гипоксической тренировки

Полученные данные свидетельствуют о совершенствовании адаптационных механизмов организма пловцов, в результате использования интервальной гипоксической тренировки с 10% O_2 в ГТС, позволяющей повысить качество регулирования кислородных режимов организма и привести к увеличению работоспособности. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что кратковременное воздействие гипоксии стимулирует аэробный обмен в большинстве органов и тканей, повышая резистентность организма, способствует развитию адаптации к гипоксическим воздействиям. Использование ИГТ с 10% O_2 в ГТС способствовало значительному росту анаэробных показателей, которые по результатам одномоментного теста составили 10,14%, 11,92% и 19,91% ($p < 0,05$), в младшей, средней и старшей группах, соответственно (рис.2). Рост относительных анаэробных показателей имел аналогичную динамику и составил 18,71% в младшей возрастной группе, 11,48% – в средней и 23,33% – в старшей ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что использование двухнедельного курса интервальной гипоксической тренировки приводит к увеличению анаэробной производительности у пловцов всех возрастных групп. Наибольший

прирост показателей анаэробной производительности отмечался у спортсменов 18–21 года, что связано с интенсивным развитием в данном возрасте гликолитических источников энергии и активным развитием быстрых (белых) мышечных волокон [3].

Выводы. Результаты говорят о возрастных особенностях, чувствительности и реактивности кардиореспираторной системы к острой гипоксии. Двухнедельный курс прерывистой гипоксической тренировки (10% O₂ ГТС) является эффективным средством для расширения функциональных резервов организма, повышения аэробной и анаэробной производительности, общей физической работоспособности пловцов независимо от их возраста и тренированности.

Литература

1. Антипов И.В. // Механизмы функционирования висцеральных систем. СПб., 2007. С.32–33.
2. Балыкин М.В. и др. // Современные аспекты адаптации организма к экстремальным условиям. Бишкек, 1998 – С.77–81.
3. Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. М.: Советский спорт. 2005. 311с.
4. Булакова Н.Ж. и др. // Интервальная гипоксическая тренировка в подготовке пловцов высокой квалификации. М., 2000. С.33–37.
5. Бурых Э.А., Сороко С.И. // Физиол. человека. 2007. Т. 33, № 3. С.63–74.
6. Волков Н.И. // Теория и практика Физ. культуры. 2000. №7. С.20–23.
7. Колчинская А.З. и др. Кислородная недостаточность, деструктивное и конструктивное действие. Нальчик: КБНЦ РАН. 1999. 207 с.
8. Колчинская А.З. // Спортивная медицина. 2008. №1. С.9–24.
9. Кривошеёв С.Г. // Физиол. человека. 2002. Т.28, №6. С. 45.
10. Стрелков Р.Б., Чижов А.А. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. – Екатеринбург: Ур. раб. – 2001. 398 с.

УДК:612.223

ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА АЭРОБНУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ СПОРТСМЕНОВ

Е.Д. ПУПЫРЕВА, М.В. БАЛЫКИН, Р.Ш. МАКАЕВА*

Ключевые слова: нормобарическая гипоксическая тренировка

В современном спорте высших достижений, когда возможности увеличения объема и интенсивности тренировочных нагрузок практически исчерпаны, а повышение эффективности спортивной подготовки и ее качества выходит на первый план, изучение механизмов адаптации спортсменов и расширение функциональных резервов и физической работоспособности с включением неспецифических методов в спортивную тренировку приобретают особую актуальность [6]. Высокая эффективность горной подготовки как средства повышения функциональных возможностей спортсменов не вызывает сомнений [2, 3]. При этом сложность организации учебно-тренировочных сборов в горах, где не всегда имеются условия для полноценной спортивной тренировки, заставляют вести поиск иных методов, моделирующих горные условия. Широкое применение в спортивной практике получила методика интервальной нормобарической гипоксической тренировки (ИГТ), которая обладает не меньшим эффектом, чем природная, но оказывает более быстрое воздействие на организм. При краткосрочном вдыхании газовых смесей локальная тканевая гипоксия не дает повреждающего воздействия, а во время нормоксических интервалов создаются более благоприятные условия для внутриклеточного биосинтеза и повышения активности ферментов дыхательной цепи митохондрий, кислородтранспортных белков – гемо- и миоглобина, что предполагает улучшение функционального состояния газотранспортных систем [5].

Цель работы – изучение влияния интервальной гипоксической тренировки на функциональное состояние кардиореспираторной системы и аэробную работоспособность организма спортсменов-легкоатлетов.

Организация и методы исследования. В исследовании приняли участие спортсмены-легкоатлеты (мужчины и женщины) имеющие квалификацию КМС и МС, тренирующиеся в беге на средние дистанции. Гипоксические тренировки моделировались с использованием гипоксикатора Тибет-4 и включали в себя дыхание газовой смесью с 8% содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе (7000 метров над уровнем моря). Каждая тренировка включала в себя 6 интервалов дыхания газовой смесью по 5 минут и 5 нормоксических интервалов по 5 минут. Всего было проведено 14 тренировок с перерывом на воскресные выходные. Гипоксические тренировки проводились на фоне общего тренировочного режима без снижения объемов выполняемой нагрузки. До и после проведения гипоксических тренировок оценивались показатели сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ; дыхательной системы – по данным спирометрии (ЧД, ДО, МОД); оценка аэробной работоспособности – прямым методом определения максимального потребления кислорода (МПК) на велоэргометре. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных математических программ Statistika 5.5, MS Excel 2004.

Результаты. При обследовании у спортсменов отмечается брадикардия покоя, ЧСС у женщин 50 уд/мин, у мужчин – 45 уд/мин. Артериальное давление соответствует норме и составляет у женщин 115/70 мм рт. ст., у мужчин – 120/70 мм рт. ст. Отмечается низкий уровень ударного объема сердца 63.47 и 61.95 мл у мужчин и женщин, уровень минутного объема кровообращения 3.808 л/мин у мужчин и 5.162 л/мин – у женщин (табл. 1). Эта триада признаков является физиологической особенностью спортсменов и указывает на экономизацию деятельности сердца и аппарата кровообращения в покое. Продолжительность произвольного апноэ (пробы Штанге и Генчи) составляет 64 и 58 с, при насыщении крови кислородом – 97 и 96 % соответственно.

Ритм сердца синусовый, т.к. на ЭКГ все зубцы Р – положительные и предшествуют каждому желудочковому комплексу. Форма всех зубцов Р во II отведении одинакова [11], у большинства спортсменов отмечается регулярный правильный ритм. У нескольких спортсменов замечена синусовая аритмия, которая характеризуется удлинением RR на выдохе и укорочением на вдохе (изменение длительности RR происходит синхронно с дыханием). У большинства спортсменов отмечаются признаки гипертрофии левых отделов сердца. Увеличение R в I отведении, смещение и инверсия Т, расширение Р, отклонение электрической оси сердца влево. Визуально желудочковый комплекс RISIII типа [4]. У некоторых спортсменов отмечена гипертрофия правых отделов, которая характеризуется увеличением R в III отведении, смещение ST ниже изолинии и инверсия Т в III отведении, отклонение электрической оси сердца вправо (угол QRS).

Визуально желудочковый комплекс SIRIII типа. Форма предсердно-желудочкового комплекса характеризуется меньшей амплитудой зубцов Р, что наряду с брадикардией свидетельствует о повышении тонуса блуждающих нервов. Предсердно-желудочковая проводимость (интервал PQ) колеблется от 0,12 до 0,18 с в сочетании с брадикардией является выражением усиления тонуса блуждающих нервов. Длительность QRS в пределах нормы и составляет в среднем от 0,06 до 0,08 с. Отмечаются высокие зубцы R, их сумма в трех отведениях составляет в среднем от 32 до 35 мм, что является большой величиной и характерна для спортсменов тренирующихся на выносливость [8].

Зубец Т имеет большую амплитуду во II отведении (до 6 мм), что объясняется преобладанием парасимпатической регуляции вегетативной нервной системы. Генез зубца Т тесно связан с процессами обмена веществ в миокарде, и его большая величина может указывать на большие запасы миоглобина и неорганического фосфата в сердечной мышце [7]. В III отведении встречаются изоэлектрические или отрицательные зубцы Т, что может свидетельствовать о гипертрофии и – вследствие этого – местной ишемии сердечной мышцы [9]. Положение сегмента ST имеет свои особенности: у большинства обследованных спортсменов встречается положение ST выше изолинии. Причиной подъема может быть усиление тонуса блуждающего нерва, которое свойственно хорошо тренированным спортсменам.

При нагрузке с МПК отмечается нормотонический тип реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку. Увеличение минутного объема крови сначала происходило за счет увеличения ударного объема сердца, затем – преимущественно за счет увеличения ЧСС. На заключительной ступени нагрузки УО увеличился

* Ульяновский госуниверситет, 43200 г. Ульяновск ул. Л. Толстого 42, balmv@yandex.ru

до 107.23 мл у мужчин и 132.82 мл у женщин, ЧСС увеличилась до 178 уд/мин у мужчин и 190 уд/мин у женщин, МОК у женщин составил 40.97 л/мин, у мужчин – 31.81 л/мин. Происходит падение насыщения артериальной крови кислородом до 84% у мужчин и 85%. Также у спортсменов отмечается увеличение ЧД до 48 и 44 л/мин., у мужчин и женщин соответственно, дыхательного объема до 3,72 л и 2, 53 л у мужчин и у женщин, и как следствие этого – значительное увеличение МОД до 178 л/мин у мужчин и 111 л/мин – у женщин. Уровень МПК составил 61 мл*мин/кг и 59.06 мл*мин/кг у мужчин и женщин соответственно.

После окончания нагрузки на ЭКГ отмечено укорочение сердечного цикла, длительность электрической систолы (отрезок QT) удлиняется, отрезок TP (диастола) фактически исчезает вследствие тахикардии, вызванной физической нагрузкой. Отмечается увеличение зубца Т, что, по мнению ряда авторов, происходит при падении насыщения крови кислородом, связанном с гипоксией, возникающей в результате высокой функциональной нагрузки на сердце на фоне снижения оксигенации артериальной крови (табл. 1). Отмечается тенденция к снижению амплитуды зубца R и увеличению глубины зубца S, что может быть обусловлено изменением положения сердца в грудной клетке в связи с опущением диафрагмы при углубленном дыхании [1].

После серии 2-недельных нормобарических ИГТ у спортсменов в покое идет изолированное снижение диастолического артериального давления до 65 мм рт. ст., причиной этого является повышение васкуляризации органов и тканей, увеличение общей площади капилляров и снижение сосудистого сопротивления на периферии, описанной при адаптации к гипоксии [10].

После курса ИГТ в состоянии относительного мышечного покоя отмечается повышение ударного объема кровообращения на 8,7% у мужчин и 9,0% у женщин. Увеличение длительности произвольного апноэ до 70 и 65 с на вдохе и выдохе соответственно, при насыщении крови кислородом 94% свидетельствует о повышении толерантности дыхательного центра к избытку углекислого газа и к дефициту кислорода.

Наблюдается увеличение зубца R в III стандартном отведении причиной этого является гиперфункция сердца, направленная на поддержание кислородного обеспечения тканей и органов при ИГТ. Данные литературы свидетельствуют, что при этом преимущественно увеличивается нагрузка на правые отделы сердца [10]. Вероятно, причиной этого является альвеолярная гипоксия, которая ведет к вазоконстрикции, росту давления в сосудах малого круга кровообращения. Спазм артериол дает повышение сопротивления току крови, увеличивая нагрузку на правые отделы сердца и приводит к гипертрофии миокарда. Отмечается положительная динамика зубца Т, которая проявляется в уменьшении его отрицательности, что связано с улучшением кровоснабжения миокарда в результате увеличения его васкуляризации, отмеченной при адаптации к гипоксии [10].

После курса ИГТ отмечено снижение частоты дыхания у мужчин на 16,6% и у женщин на 33,3%, при этом дыхательный объем увеличивается на 5,2% у мужчин и 118% – у женщин, что говорит об экономизации дыхания в состоянии покоя. Минутный объем дыхания у мужчин имеет тенденцию к снижению на 12,1%, а у женщин – к увеличению на 44,2%.

При проведении теста с МПК после курса ИГТ сохраняется нормотонический тип реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку. При этом уровень МПК вырос у мужчин до 65 мл*мин/кг (на 6,6%), у женщин до 62 мл*мин/кг (на 5,0%), и был достигнут при меньшей частоте сердечных сокращений, которая на пике нагрузки составила у мужчин 175 уд/мин, у женщин – 183 уд/мин, но при большем ударном объеме сердца, который составил у мужчин 112.97 мл (5,4%), у женщин – 139.55 мл (5,0%), что говорит о более экономной работе сердечно-сосудистой системы при нагрузках максимальной мощности.

Таким образом, двухнедельный курс ИГТ приводит к экономизации функций кардиореспираторной системы в состоянии относительного мышечного покоя. Повышение функциональных резервов кардиореспираторной системы после курса ИГТ приводит к повышению аэробной производительности и общей физической работоспособности спортсменов не зависимо от пола.

Литература

1. Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. М.: Советский спорт, 2005- 312с.

2. Булатов М.М., Платонов В.Н. // Спортивная медицина, 2008. №1. С 95–119.

3. Волков Н.И. Интервальная тренировка в спорте. М.: Физкультура и спорт, 2000. 162 с.

4. Зудбинов Ю.И. Азбука ЭКГ. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. 250 с.

5. Колчинская А.З. // Спортивная медицина, 2008. №1. С 9–25.

6. Лысенко Е.Н. // Спортивная медицина, 2008. №1. С 42–47.

7. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. М.: МЕДпрессинформ, 2005-320 с., ил

8. Сердце в условиях спортивной деятельности / В.Я. Якобашвили и др. М.: Советский спорт, 2006. 234 с., ил.

9. Хэмптон Дж. Основы ЭКГ: Пер. с англ. М.: Мед. лит, 2007. 224с., ил.

10. Шидаков Ю. Х-М. и др. Высокогорная кардиология. Бишкек, 2001.

11. Яковлев В.М. Клиническая электрокардиография. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. 365 с.

УДК 612.176 + 612.273.2

ГАЗОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЦЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

С.А.САГИДОВА, М.В. БАЛЫКИН, Е.С. МОРОЗОВА*

Ключевые слова: гипобарическая гипоксическая тренировка

Ныне хорошо изучены механизмы адаптации к хронической высокогорной гипоксии [3]. Установлены морфофункциональные изменения в сердце в различные сроки пребывания в горах [4–9], свидетельствующие о гипертрофии (гиперплазии) мышечных волокон, высокой реактивности сосудов микроциркуляции и повышении васкуляризации миокарда [8], создающих предпосылки для повышения насосной функции сердца в процессе адаптации к условиям высокогорья [9]. В спортивной и клинической физиологии широко применение получила методика интервальной (прерывистой) гипоксической тренировки [2, 5], повышающей функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, расширяющих аэробные возможности организма [2].

Кратковременные гипоксические стимулы активизируют генетический аппарат кардиомиоцитов, стимулируют белково-синтезирующие системы клетки, сопровождаясь гипертрофией (гиперплазией) внутриклеточных структур [7–8], являясь основой для повышения сократимости миокарда [8]. Рассматривая структурные основы адаптации сердца, вне поля зрения остаются изменения микроциркуляторного русла миокарда, хотя именно там идут процессы компенсации артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии, определяющие эффективность приспособления или гипоксического повреждения тканевых структур. При хронической гипоксии нагрузка на правый желудочек сердца растет, в связи с гипертонией сосудов малого круга кровообращения (феномен Эйлера – Лиллестранда), что определяет внутриорганные изменения сосудов микроциркуляции [9]. Что касается реакций микрососудов на кратковременные, сильные гипоксические стимулы, то этот вопрос пока наименее изучен.

Цель работы – изучения изменений газового состава крови и реакции сосудов микроциркуляции в миокарде левого и правого желудочков сердца на разных этапах действия прерывистой гипобарической гипоксии.

Методика. Для решения поставленной задачи было проведено экспериментальное исследование на белых лабораторных крысах-самцах, массой 180-220 г, которые содержались в виварии на стандартном питании и свободном доступе к воде и пище, при постоянной температуре окружающей среды. В процессе наблюдения животных на протяжении 10 дней адаптировали к пребыванию в барокамере, без снижения барометрического давления. Моделирование гипобарической гипоксии создавалось путем разрежения воздуха в барокамере, которое соответствовало подъему на высоту 6500 м над уровнем моря по следующей схеме: животные в течение 5 минут поднимались на высоту 6500 м с экспозицией на ней 1 мин, и с последующим спуском в течение 5 минут и отдыхом в условиях нормоксии на протяжении 5

* Ульяновский госуниверситет, Л. Толстого 42, Тел. (8422)32-10-23

минут. Один тренировочный сеанс включал 5 таких циклов, проводившихся ежедневно, 6 раз в неделю на протяжении месяца.

Животные были обследованы на разных этапах гипоксического воздействия (1, 7, 15 и 30 суток адаптации). Из опыта их выводили с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минвуза от 13.11.1984 г. №724). После последнего воздействия стимула, под эфирным наркозом, из правого и левого желудочков сердца производили забор крови в стеклянные гепаринизированные шприцы для определения газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) крови. В образцах артериальной и смешанной венозной крови определяли напряжение кислорода (P_{aO_2} , P_{vO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2} , P_{vCO_2}) и pH (pH_a , pH_v) на микроанализаторе АМЕ-1 (Дания). Рассчитывали уровень (CaO_2 , CvO_2) кислорода в артериальной и смешанной венозной крови; по номограммам определяли показатели КОС: сумму (Вва, ВВв) и дефицит (Веа, Вев) буферных оснований. Насыщение крови кислородом (SaO_2 , SvO_2) определяли при помощи кюветного оксигеометра 057М.

Для оценки сосудов микроциркуляции использовали прижизненную инъекцию кровеносного русла водной взвесью черной туши [5]. Для этого нагретый до 38° раствор вводили в кровеносное русло через левый желудочек сердца во время диастолы. Эвтаназию проводили введением в кровеносное русло дозы гексенала и KCl, что вело к остановке сердца в диастолу. После изготовления гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином-эозином, и просветленных препаратов, проводился морфометрический подсчет диаметров капилляров и их количества в стандартном поле зрения, внешний (Д.а.н.) и внутренний (Д.а.в.), вен (Д.в). Исходя из этого, рассчитывали толщину стенки сосуда (Т.ст). Расчеты и оценку препаратов вели с использованием окулярмикрометра МОВ×15 на микроскопе «Люмам». Статобработку материала проводили по программам «Statistica 6.0».

Результаты исследования показали, что сразу после сеанса прерывистой гипобарической гипоксии P_{aO_2} закономерно снижается (табл.1), независимо от сроков эксперимента, что является следствием падения PO_2 во вдыхаемом воздухе. Снижение P_{aO_2} является триггером, запускающим механизмы компенсации артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии. В первые 7 суток прерывистой гипоксии наряду с артериальной имеет место выраженная венозная гипоксемия. Уровень P_{vO_2} с определенными допущениями характеризует уровень тканевого pO_2 и говорит о наличии выраженной тканевой гипоксии. Вместе с тем резко сниженными в первые 7 суток эксперимента оказываются SaO_2 и SvO_2 , что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, обеспечивая улучшение деоксигенации Hb в тканях [1]. Важным механизмом компенсации дефицита O_2 в этих условиях является высокая кислородная емкость крови, что достигается за счет гемоконцентрации, обеспечивающий сравнительно высокий уровень артериального содержания O_2 в первые 7 суток адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии (табл.1). При этом имеет место выраженное увеличение коэффициента утилизации O_2 , указывающего на повышение способности тканей утилизировать O_2 из единицы объема протекающей крови. Несмотря на всю совокупность компенсаторно-приспособительных реакций в первые 7 суток гипобарической тренировки в тканях развивается гипоксия, сопровождающаяся активизацией анаэробных процессов, о чем свидетельствует сдвиг венозной крови в сторону ацидоза (снижение pH_v и ВЕв, повышение P_{vCO_2}). В эти сроки (1-7 суток) отмечается сдвиг артериальной крови в сторону компенсированного метаболического ацидоза, о чем свидетельствует снижение pH и дефицит буферных оснований без признаков гиперкапнии. Наряду с артериальной гипоксемией показатели КОС говорят о снижении эффективности внешнего дыхания и активации шунтирующего кровотока в легких, что связано с ростом давления в сосудах малого круга при альвеолярной гипоксии [9].

На 15-30 сутки эксперимента изменения газового состава и КОС крови приобретают иной характер (табл.1). Появляется тенденция к повышению P_{aO_2} и P_{vO_2} , характеризующие улучшение эффективности легочного дыхания и повышение тканевого PO_2 . Подтверждением этого служат сдвиги КОС артериальной и смешанной венозной крови в сторону компенсированного алкалоза (увеличение pH и снижение P_{aCO_2}). Наряду с этим, наблюдается достоверное увеличение содержания O_2 в артериальной крови, которое наряду с увеличением содержания Hb указывает на усиление эритропоэза. Отмечается стабильная тенденция к

росту SaO_2 , указывающая на повышение кислородсвязывающих свойств Hb на фоне артериальной гипоксемии. Итогом этих компенсаторно-приспособительных реакций является повышение коэффициента утилизации O_2 тканями на 15-30 сутки адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии. Совокупность этих сдвигов ведет к значительному повышению P_{vO_2} на 30 сутки гипобарической тренировки, что наряду с высокой эффективностью утилизации O_2 служит подтверждением структурно-метаболической адаптации у крыс с 15-х суток гипоксического тренинга. Важную роль в механизмах адаптации к гипоксии играет возможность поддержания объемного кровотока в сердечно-сосудистой системе, которая определяется насосной функцией сердца. При этом важно, что в условиях повышенной функциональной активности сердце превращается в «орган-мишень», когда на фоне артериальной гипоксемии кислородный запрос миокарда существенно возрастает [4], создавая предпосылки для тяжелой тканевой гипоксии [1].

Таблица 1

Газы и КОС артериальной и смешанной венозной крови крыс при гипобарической гипоксии ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Сроки действия гипобарической гипоксии (сутки)			
		1 сутки	7 суток	15 суток	30 суток
P_{aO_2} , ммрт.ст.	95.2±0.7	52.0±1.7*	49.5±2.3*	55.5±1.6*	57.5±1.2*
P_{vO_2} , ммрт.ст.	45.5±2.0	23.1±1.2*	19.5±2.5*	25.3±1.5*	32.5±0.9*
$Sa\%$	96.2±0.3	71.5±0.5*	69.3±1.8*	72.2±1.0*	77.5±1.1*
$Sv\%$	72.1±0.2	28±1.1*	26.5±2.0*	30.0±1.5*	35.5±1.0*
$Ca, об\%$	18.5±0.5	19.2±0.7	19.5±1.2	20.3±0.3*	21.0±0.2*
$Cv, об\%$	13.2±0.1	10±0.4*	10.2±1.1*	9.5±0.5*	10.1±0.3*
Коэф. утил. $O_2\%$	28.6±2.2	48.0±2.5	48.0±2.2*	53.2±1.6*	52.0±1.2*
pH _a	7.40±0.01	7.3±0.01	7.3±0.01*	7.5±0.01*	7.4±0.01*
pH _v	7.36±0.01	7.3±0.02	7.3±0.02*	7.4±0.01*	7.4±0.01*
P_{aCO_2} , ммрт.ст.	36.5±1.2	37±1.1	38.5±1.1	32.7±1.2	32.9±1.5*
P_{vCO_2} , ммрт.ст.	39.2±1.5	42±0.9	46.6±1.3*	38.2±2.0	37.5±0.9
Веа, ммоль/л	-0.3±0.02	-5.0±0.9*	-6.5±1.5*	-6.0±1.0*	-4.2±0.7*
Вев, ммоль/л	-1.0±0.2	-7.2±1.5*	-7.5±1.3*	-6.5±1.2	-4.7±0.5*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем

Наряду с газотранспортными способностями крови важную роль в компенсации тканевой гипоксии в сердце играют изменения сосудов микроциркуляции, регуляция деятельности которых при гипоксии определяется гуморальными и местными факторами. В контрольных исследованиях морфометрические характеристики сосудов микрогемодикуляции в миокарде правого и левого желудочков сердца практически не имеют различий (табл.2). Оценивая реакции сосудов микрогемодикуляции на прерывистую гипобарическую гипоксию (ПГГ), установлено, что в 1-7 сутки адаптации увеличивается просвет мелких артерий и артериол в стенке обоих желудочков (табл. 2). В левом желудочке внутренний диаметр артериальных микрососудов достоверно увеличен на 5,4 и 6,2 мкм ($p<0,005$), соответственно, в правом желудочке просвет увеличивается на 7,6 и 6,8 мкм ($p<0,005$). При этом отмечается сосудистые и внесосудистые реактивные изменения: умеренное разрыхление и просветление стенки артериальных микрососудов их плазматическое пропитывание, расширение параваскулярных и интерстициальных пространств.

Описанные изменения наиболее выражены в миокарде правого желудочка сердца на 7-е сутки гипоксического воздействия. Данные морфометрии свидетельствуют об увеличении наружного диаметра артериальных микрососудов при сравнительно низких размерах сосудистой стенки (табл. 2), что указывает на повышение перфузионного давления и кровотока в артериальных микрососудах. Можно полагать, что активная вазодилатация артериальных микрососудов связана с местными факторами регуляции сосудистого тонуса: снижение PO_2 в артериальной крови, окружающих тканей и в самой сосудистой стенке на фоне высокого содержания ионов H^+ (ацидоз), что приводит к расширению сосудов микроциркуляции, обеспечивая увеличение артериального притока при гипоксии. Наряду с ростом реактивности артериальных микрососудов в обоих желудочках в ответ на гипоксию отмечается достоверное увеличение диаметров капилляров и их количества, что связано с повышением перфузионного давления и объемного кровотока, приводящих к раскрытию резервных капилляров, улучшающих доставку O_2 при артериальной гипоксемии. Показано достоверное увеличение размеров мелких вен и венул на 1-7 сутки прерывистых гипоксических воздействий. Очевидно, эти изменения связаны с повышением объемного кровотока через сосуды микрогемодикуляции, имеющим место в обоих желудочках сердца в 1-7-е сутки прерывистой гипобарической тренировки. Таким образом, результаты исследования

свидетельствуют о высокой реактивности всех звеньев микрогемодициркуляторного русла в миокарде левого и правого желудочков сердца при действии ПГГ, имеющие место в 1-7-е сутки экспериментального воздействия.

Изменения сосудов микроциркуляции в миокарде левого и правого желудочков сердца у крыс (M±m) в разные сроки адаптации к гипобарической гипоксии

Показатели	контроль		1 сутки		7 сутки		15 сутки		30 сутки	
	л.ж.	п.ж.	л.ж.	п.ж.	л.ж.	п.ж.	л.ж.	п.ж.	л.ж.	п.ж.
Д.а.н., мкм	43,2 ±3,3	40,5 ±1,9	45,5 ±4,1	44,3 ±2,5	49,6 ±3,9	44,5 ±2,1	45,8 ±3,5	42,4 ±1,6	46,9 ±3,4	43,1 ±1,9
Д.в.в., мкм	31,5 ±1,7	30,1 ±1,5	36,9 ±1,5*	37,7 ±2,2*	37,7 ±1,9*	36,9 ±2,6*	33,9 ±2,2	37,3 ±2,4*	33,6 ±2,1	34,6 ±2,0*
Т.ст., мкм	11,7 ±1,3	10,4 ±0,8	8,6 ±0,7*	6,6 ±0,6*	11,9 ±1,3	7,6 ±0,5*	11,9 ±2,1	5,1 ±0,9	13,3 ±0,9	8,5 ±1,5
Д.в., мкм	27,9 ±2,1	30,1 ±1,8	33,5 ±1,9*	35,6 ±1,5*	34,2 ±1,5*	36,2 ±2,1*	30,8 ±1,8	36,2 ±2,1*	31,5 ±1,5	34,9 ±1,9*
Дж., мкм	3,2 ±0,2	3,1 ±0,3	4,2 ±0,3*	4,0 ±0,3*	4,3 ±0,4*	4,4 ±0,4*	3,9 ±0,5	4,3 ±0,5*	3,6 ±0,3	4,2 ±0,5*
Н.к., мм ²	2733 ±209	2310 ±240	3243 ±187*	2840 ±235	3310 ±220*	2973 ±261*	3196 ±253*	2881 ±130*	3207 ±239	2510 ±213

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем

Прерывистая гипоксическая тренировка сидит со структурно-функциональными адаптивными изменениями в органах и тканях по мере увеличения продолжительности действия стимула [6]. Результаты исследования показали, что на 15-30 сутки прерывистой гипобарической тренировки имеют место внутриорганные особенности изменений сосудов микрогемодициркуляции и их реактивности на действие гипоксических стимулов (табл.2). После сеанса ПГГ просвет артериальных микрососудов в левом желудочке сердца практически не изменяется, при этом неизменными остаются наружные размеры мелких артерий и артериол с тенденциями к увеличению толщины сосудистой стенки. При визуальном рассмотрении гистологических препаратов установлено уплотнение артериальных сосудистых стенок, в которых хорошо видны крупные ядра гладкомышечных клеток. Исчезают внесосудистые реактивные изменения, отмеченные в первые дни эксперимента (1-7 сутки), в частности, изменения проницаемости, интерстициальный и паравазальный отеки.

На 15-е сутки количество функционирующих капилляров в миокарде левого желудочка сердца после сеанса ПГГ достоверно повышено, при неизменном диаметре обменных сосудов. При этом просвет венул и мелких вен несколько повышен ($p>0,05$). На 30 сутки реакции всех звеньев микрогемодициркуляторного русла в левом желудочке сердца после гипоксического воздействия выражено незначительно. В целом реакции сосудов микрогемодициркуляции в левом желудочке сердца коррелируют с изменениями газового состава и КОС артериальной крови, в которой, как было указано выше, отмечается тенденция к улучшению аэрации, с некоторым повышением PaO_2 и снижением ионов H^+ . В правом желудочке сердца реактивность сосудов микрогемодициркуляции на 15-30 сутки ПГГ сохраняется повышенной. Подтверждением этому служит достоверно высокий просвет артериальных микрососудов после гипоксических сеансов на 15-30 сутки эксперимента. При этом достоверно увеличены диаметры капилляров и просвет мелких вен и венул.

Эти данные говорят о повышении кровотока в правом желудочке сердца при действии ПГГ. В основе этого лежит повышенная нагрузка на правые отделы сердца, что связано с повышенной реактивностью сосудов малого круга кровообращения и высоким сосудистым сопротивлением, сохраняющиеся при гипоксии на 15-30-е сутки тренинга. увеличение насосной функции миокарда в условиях сохраняющейся артериальной гипоксемии сопряжено с возникновением тканевой гипоксии миокарда и с повышением роли местной ауторегуляции сосудистого тонуса, ведущего к вазодилатации и росту регионарного кровотока. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о внутриорганных гетерогенности и гетерохронности реакций сосудов микрогемодициркуляции в различных отделах сердца в зависимости от длительности воздействия ПГГ.

Литература

- 1.Балыкин М.В. Кислотно-основной гомеостаз и его регуляция в условиях высокогорья. / Организм и среда.: Новосибирск, 2003.С.143
- 2.Волков Н.И и др. // Физиология человека. 1998. Т.24, №3. С. 51–63.

3.Волков Н.И. // Теория и практ. физ. Культуры. 2000. №7. С.20–23.

4.Каркобатов Х.Д. и др. //Известия АН Кирг. ССР, 1986. №3.С.48–51

5. Катинас Г.С., Полонский Ю.З. // Цитология.1970.Т.12,№3.С.399–403

6. Колчинская А.З и др. // Патолог. физиол. и эксперим. терапия 2002. Вып. 3. С.52–54.

7. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М., 1993. 248 с.

8. Меерсон Ф.З., Пищенко М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256с.

9. Шидаков, Ю. Х.-М. и др. Высокогорная кардиология. Бишкек, 2001. – С. 109–118.

Таблица 2

УДК 616.36-004+616.36-002

ВОЗДЕЙСТВИЕ ФЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Э.М. ШЕНДЕР, А.Е. КОЛОСОВ*

Ключевые слова: цирроз печени, фетальные клетки

Окислительный стресс является важным патогенетическим звеном в возникновении цирроза печени (ЦП). Токсическое действие активных форм кислорода истощает антиоксидантную систему [1,2,6–8]. Перекисное окисление липидов при циррозе печени изучено недостаточно.

Цель работы – исследование воздействия фетальных клеток на содержание продуктов перекисного окисления липидов при экспериментальном циррозе печени (ЭЦП) у крыс. Объектом эксперимента служили 340 половозрелых беспородных крыс массой 200 г. Во всех экспериментах соблюдались требования, предъявляемые при проведении экспериментальных работ на животных.

Подопытные крысы были разделены на следующие группы: 1 – контрольная; 2 – с ЭЦП; 3 – с ЭЦП, им проводилась стимуляция регенерации печени на с помощью трансплантации суспензии тканей печени, селезенки и тимуса 18-19-дневных плодов крыс; 4 – с ЭЦП, им проводилась стимуляция регенерации печени с помощью трансплантации суспензии тканей печени, селезенки и тимуса 18-дневных плодов крыс после предварительного воздействия на эти ткани низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). В качестве излучателя применяли гелиево-неоновый полупроводниковый аппарат с длиной волны 632 нм. Облучение велось 2-кратно по 1,7 минуты с перерывом 5 минут и плотности излучения 75 мВт/см².

Цирроз печени воспроизводился путем длительного введения гепатотропного яда – 4-хлористого углерода. В течение 3-х месяцев (90 суток) под кожу спины вводили 50% масляный раствор 4-хлористого углерода в дозе 0,4 мл на 100 г веса животного 4 раза в неделю [8]. Трансплантат готовился от самок крыс со сроком беременности 18-19 суток. Во всех группах животных трансплантация фетальной взвеси осуществлялась сразу после создания модели ЭЦП (на 91 сутки эксперимента). Беременных самок выводили из эксперимента путем декапитации.

Использован метод гомогенизации фрагментов фетальных тканей печени, селезенки и тимуса в равных количествах. При окраске трипановым синим гомогенат представлял суспензию жизнеспособных ядросодержащих клеток $3-5 \times 10^5$. Трансплантацию осуществляли посредством внутрибрюшинной инъекции 1мл. приготовленной фетальной суспензии [3–5].

Животных 2-4 групп выводили из эксперимента через 70 суток после введения трансплантата путем декапитации. Активность репаративных процессов оценивали с учетом морфофункционального состояния печени. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, ШИК-реакцией. Морфометрическое исследование осуществлялось с помощью компьютерной системы анализа цветового изображения ДиаМорф-Сито (Россия). На условной единице площади в ткани печени подсчитывались диаметры клеток и их ядер, а так же митотический индекс гепатоцитов.

* 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская ГМА

Проводилось определение Т- и В-лимфоцитов непрямой метод Кунса с помощью МКАТ («Ortho») в 1 мм² гистологического среза ткани печени и селезенки. Клетки, вступившие в апоптоз, определяли с помощью специфических антител к нуклеотидам ядерной ДНК («RD systems»). В качестве вторичных антител использовали антимышиный IgG, меченный флюорохромом изотиоцианатом. Индекс апоптоза (ИА) вычисляли путем определения % содержания клеток с позитивной реакцией на 500 клеток.

Таблица 1

Изменение активности процессов ПОЛ в сыворотке крови крыс (относительные единицы экстинкции) при экспериментальном циррозе печени

Группы животных (№)	n	Гептановая фаза			Изопропанольная фаза		
		диеновые конъюгаты (ДК) 232/220	Сопрежженные кетотриены (СК) 248/220	Шиффовы основания (ШО) 400/220	диеновые конъюгаты (ДК) 232/220	Сопрежженные кетотриены (СК) 248/220	Шиффовы основания (ШО) 400/220
Контроль (1)	10	0,839 ± 0,253	0,300 ± 0,092	0,062 ± 0,001	0,385 ± 0,124	0,287 ± 0,093	0,054 ± 0,001
ЦП (2)	10	1,540 ± 0,262*	2,279 ± 0,172*	2,111 ± 0,012*	2,279 ± 0,748 *	2,576 ± 0,273 *	0,316 ± 0,036*
ЦП+фет. тк (3)	10	1,237 ± 0,159***	1,473 ± 0,134***	0,443 ± 0,002***	1,327 ± 0,441***	1,430 ± 0,352***	0,206 ± 0,018***
ЦП+ фет. тк+лаз (4)	10	0,940 ± 0,257**	0,361 ± 0,090**	0,111 ± 0,002**	0,518 ± 0,014 **	0,493 ± 0,032**	0,112 ± 0,013**

Для определения содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови применяли спектрофотометрический метод комплексного определения продуктов ПОЛ. Экстракцию липидов из сыворотки крови проводили гептан-изопропанольной смесью в соотношении 1:1 по объему. Оптическую плотность гептановой и изопропанольной фаз измеряли против соответствующего контроля на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 220, 233, 278, 400 нм. При этом экстинкция при длине волн 220 нм отражала содержание изолированных двойных связей в экстрагированных липидах и использовалась нами для расчета относительного содержания продуктов липидной перекисидации. Оптическая плотность при 233 нм отражала содержание диеновых конъюгатов. Поглощение при 278 нм соответствовало концентрации вторичных молекулярных продуктов перекисидации (кетодиенов и сопряженных триенов). Поглощение при длине волны 400 нм отражало число шиффовых оснований. Относительное содержание соответствующих продуктов выражали в усл. ед., рассчитывая их как отношение E 232/E220, E 278/ E 222, E 400/ E 220. Результаты обрабатывали по EXCEL-2007. Вычисляли t-критерий Стьюдента.

При ЭЦП в гептановой фазе во 2 группе наблюдалась активация перекисного окисления липидов. Она сопровождалась достоверным увеличением концентрации первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (сопряженных кетотриенов) и конечных (шиффовых оснований) продуктов перекисного окисления по сравнению с контролем (табл.1). В изопропанольной фазе выраженность этих изменений была значительно ниже.

Таблица 2

Изменение площади фолликулов со светлыми центрами и без них в селезенке крыс (мкм²)

Экспериментальные группы (№)	Число животных	Площадь фолликулов без светлых центров (M ± m)	Площадь фолликулов со светлыми центрами (M ± m)
1	20	31510±6124*	143766± 42281*
2	110	9848±2461*****	49919± 1460*****
3	110	20680± 6895***	95840± 29041**
4	110	31512± 9846*****	141761± 44280***

Примечание: * – достоверность различий между группами №1,2; ** – достоверность различий между группами №2,3; *** – достоверность различий между группами №2,4; P<0,05.

Несмотря на то, что при введении взвеси фетальных тканей крысам регистрировалось снижение концентрации ПОЛ в 3 группе эксперимента, исследуемые показатели не достигали значений здоровых животных. Поэтому следующим этапом нашего эксперимента явилось предварительное воздействие на взвесь фетальных тканей НИЛИ. После облучения НИЛИ в 4 группе было выявлено снижение концентрации диеновых конъюгатов, сопряженных кетотриенов и шиффовых оснований в обеих фазах (гептановой и изопропанольной) значительно больше по сравнению с 3 группой.

Таким образом, введение фетальных клеток, облученных НИЛИ, наиболее эффективно воздействует на процессы ПОЛ.

Оно оказывает стабилизирующее влияние на мембраны клеток цирротической печени. Полученные результаты подтверждаются проведенными гистологическими исследованиями. Так, морфологически во 2 группе выявлялись атрофические изменения в тимусе и селезенке (табл.1). Нарушения процессов репаративной регенерации в печени, которые выражались достоверным уменьшением числа Т-лимфоцитов в указанных органах (рис.1).

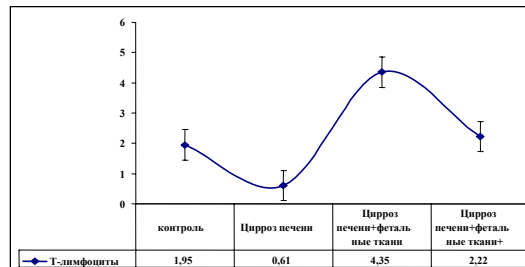


Рис.1. Содержание Т-лимфоцитов в ткани печени (р<0,05)

В тимусе у крыс 3 и 4 групп шел рост числа лимфоцитов в корковом веществе, в селезенке – рост уровня Т- и В-лимфоцитов, в печени – активация пролиферации гепатоцитов с достоверным возрастанием митотического индекса (рис. 2) и купферовских клеток в сочетании с увеличением числа Т- и В-лимфоцитов в портальных трактах, а также увеличением числа контактов между гепатоцитами, лимфоцитами и купферовскими клетками (рис. 3).

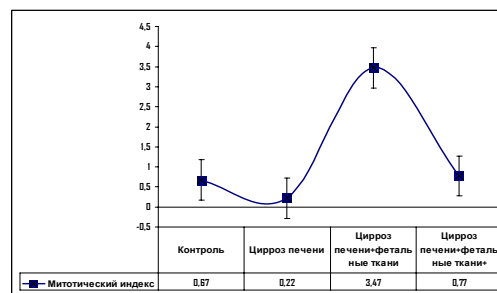


Рис.2. Динамика митотического индекса в ткани печени (%), (р<0,05).

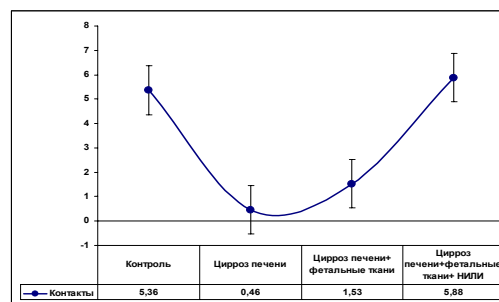


Рис.3. Характеристика клеточных контактов между гепатоцитами, лимфоцитами и купферовскими клетками (р<0,05).

В то же время указанные изменения были более выражены у животных 4 группы. Исходя из полученных результатов можно утверждать, что активация перекисного окисления липидов у крыс с экспериментальным циррозом печени играет важную роль в развитии регенераторных процессов в ней и иммунной системе. Фетальные ткани, облученные лазером, ингибируют окислительный стресс и стимулируют процессы восстановления в печени.

Литература

1. Гуляева Н.В. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1988. Т.2, № 12. С.660–663.
2. Дубинина Е.Е. //Вопр. мед. химии.2001.Т.47, №6. С.561.
3. Курбатова Г.Р. и др. // Лазер. новости. 2004. №1–2. С.107.
4. Курбатова Г.Р. и др. //Лазер. новости.2004. №1–2. С.107.
5. Курбатова Г.Р. и др. Способ патогенетической терапии хронических заболеваний печени (реферат изобретения к патенту РФ №2203675): Лазерные новости. 2004. №1–2.С.107.

6. Никифорова Н.В. и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т.132, № 11. С.565–568.
7. Николаев А.И. и др. // Тер. архив. 1989, Т.61, №9, С.109–112
8. Саркисов Д.С. //Эксперим. хир. 1960. Т.3, № 1. С.3–8.
9. Choi M.K. et al. // J. Pharm. Sci. 2007 Sep. 16;10(4):443–54.
10. Oshino N. et al. //Arch. Biochem. and Biophys. 1998. 153.4. P.116–130.
11. Robinson S. // Nurs. Stand. 2007 Jul. 4–10;21(43):59–60.
12. Tanimizu N., Miyajima A. // Int. Rev. Cytol. 2007;259:1–48.

УДК 616.89-008.441.13-074: 611.018.54

МОРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ОТРАВЛЕНИИ

Л.М. ОБУХОВА, М.В. ВЕДУНОВА, К.Н. КОНТОРЩИКОВА, Е.Б. КРЮКОВА

Ключевые слова: хронический алкоголизм, плазма крови

Показана возможность использования клиновидной дегидратации плазмы крови для оценки интоксикации и уровня билирубина при хроническом алкогольном отравлении. Степень эндогенной интоксикации организма обуславливает общее количество аномальных особенностей структурного макропортрета плазмы крови. Тип особенностей определяется характером субстрата эндогенной интоксикации. При хронической алкогольной интоксикации преобладающими являются закругленные трещины и трещины типа черная сеть, что свидетельствует о наличии воспалительных и деструктивных процессов в организме. Показана возможность диагностики гипербилирубинемии с помощью анализа кристаллических включений билирубина в краевой зоне дегидратированной капли.

К основным лабораторным признакам хронической алкогольной интоксикации относят превышение активности аспартатаминотрансферазы (АсАт) над аланинаминотрансферазой (АлАт) в 1,5-2 раза, повышение активности γ -глутамилтранспептидазы (ГТТП), а также наличие ацетальдегидмодифицированного гемоглобина [1]. Однако среди рутинных методов лабораторной диагностики нет специфических тестов для определения этого вида интоксикации.

Основной мишенью токсического действия алкоголя является печень: именно здесь идет разрушение 90% поступающего в организм этанола [2]. В ходе окисления алкоголя образуется токсическое соединение – ацетальдегид, который затем превращается в ацетат. Эти вещества легко соединяются с белками и фосфолипидами клеточных мембран, нарушая их функции [3–5].

При диагностике и лечении хронического алкоголизма, исключительное значение имеет контроль функционального состояния печени и уровня интоксикации организма. В этой ситуации вполне оправдан поиск новых объективных тест-методов, пригодных для решения данных задач. К таковым, на наш взгляд, можно отнести метод клиновидной дегидратации биожидкостей [6]. Принцип данного метода заключается в анализе системной организации биожидкости после перевода ее в твердую фазу при испарении жидкости из капли на подложке. Фазовый переход из жидкого состояния в твердотельное организует структурный статический порядок, который становится наблюдаемым. Данный феномен обусловлен неравновесным состоянием наноструктур белка, возникающих при дегидратации далекой от термодинамического равновесия открытой системы «белок – вода» [7].

Цель – изучение применения метода клиновидной дегидратации для оценки хронической алкогольной интоксикации и функционального состояния гепатобилиарной системы.

При подборе больных с хронической алкогольной интоксикацией учитывали анамнестические данные: количество и качество суточного употребления алкоголя, длительность его приема. Исключались другие этиологические факторы – вирусные, иммунные, метаболические, лекарственные. Обследован 21 больной с хронической алкогольной интоксикацией – 15 мужчин и 6 женщин в возрасте 27–60 лет (группа 1). Группу 2 составляли 20 пациентов с поражениями печени неалкогольного генеза (хронический холецистит и фиброз печени): 6 мужчин и 2 женщины в возрасте от 16 до 62 лет. В контрольную группу (группа 3) входило 15 практически здоровых людей: 9 мужчин и 6 женщин в возрасте 19–57 лет.

Было изучено содержание общего и связанного билирубина, активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) плазмы крови и эритроцитов параллельно с изучением структурного макропортрета плазмы крови. Химический состав кристаллических включений краевой зоны дегидратированной капли плазмы крови определяли методом инфракрасной (ИК) Фурье спектроскопии. Спектры пропускания регистрировались в области частот от 350 до 5000 см^{-1} с разрешением 2 см^{-1} на вакуумном Фурье-спектрометре «Bruker IFS-113v», совмещенном с оптическим микроскопом «IR Microscope A590».

Результаты. Уровень общего билирубина при хроническом алкогольном отравлении был достоверно выше, чем в контрольной группе (табл.1). Также повышался уровень связанного билирубина (по сравнению с контролем), при практически неизменном содержании свободного.

Таблица 1

Величина биохимических показателей при хронической алкогольной интоксикации и поражениях печени неалкогольного генеза ($M \pm m$)

Показатели	Группа 3	Группа 1	Группа 2
ВНСММ плазмы, усл.ед	8,55 $\pm$ 2,973	21,86 $\pm$ 3,53*	30,35 $\pm$ 4,49*
ВНСММ эритроцитов, усл.ед	21,66 $\pm$ 6,870	26,06 $\pm$ 3,98	36,71 $\pm$ 5,88*
Билирубин общий, мкмоль/л	11,42 $\pm$ 2,00	17,74 $\pm$ 2,57*	22,67 $\pm$ 7,52*
Билирубин связанный, мкмоль/л	2,97 $\pm$ 0,81	8,79 $\pm$ 3,03*	8,84 $\pm$ 3,34*
Билирубин свободный, мкмоль/л	8,45 $\pm$ 1,58	6,27 $\pm$ 2,38	13,87 $\pm$ 4,69
АсАт, ед/л	24,52 $\pm$ 6,60	64,75 $\pm$ 11,03*	186,50 $\pm$ 56,78*
АлАт, ед/л	15,2 $\pm$ 4,24	36,75 $\pm$ 9,25*	285,5 $\pm$ 73,15*
ГТТП, ед/л	19,84 $\pm$ 1,51	127,8 $\pm$ 23,47*	71,68 $\pm$ 18,25*

Примечание: * – достоверные отличия в сравнении с контролем ($p < 0,05$)

При поражениях печени неалкогольного генеза имеет место значительный рост всех фракций билирубина, причем эти показатели превышают среднюю границу нормы (табл.1). В группах хронического алкогольного отравления и при неалкогольных поражениях печени были выявлены показатели активности трансафераз, превышающих таковые в контроле (табл.1). Соотношение АсАт/АлАт у больных группы 1 составляет $\sim 1,76$, что является одним из признаков хронической алкогольной интоксикации [1]. В случаях поражения печени неалкогольного генеза данное соотношение активности ферментов было < 1 (0,65), при наблюдаемой более значительной гиперферментемии, чем в группе больных с алкогольной интоксикацией. Вероятно, данный факт обусловлен преобладанием в группе 2 больных с хроническим холециститом, поскольку при данном заболевании коэффициент АсАт/АлАт значительно меньше [18].

Фермент ГТТП является высокочувствительным индикатором при заболеваниях печени [9]. Активность ГТТП в плазме крови больных хроническим алкоголизмом в 6,5 раз выше показателя в контрольной группе и в 1,8 раз превышает таковую в группе сравнения (табл.1). Хроническое алкогольное поражение гепатобилиарной системы в 74% случаев идет с ростом активности ГТТП даже в период абстиненции [8]. При алкогольном отравлении уровень ВНСММ в плазме крови возрастал более чем в 2 раза при практически неизменном соотношении ВНСММ в эритроцитах по сравнению со здоровыми (табл. 1). У больных исследуемой группы (хронический алкоголизм) была диагностирована 2-4 степень эндогенной интоксикации. При изучении структурного макропортрета плазмы крови обнаружено повышение общего количества особенностей при хроническом алкогольном отравлении (7,37 $\pm$ 1,75) и поражениях печени неалкогольного генеза (8,6 $\pm$ 0,71) по сравнению с контролем (1,57 $\pm$ 1,22). Причем количество особенностей в высохшей капле плазмы крови при алкоголизме возрастало по мере увеличения уровня ВНСММ (рис.1).

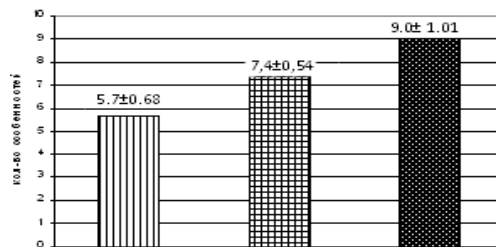


Рис. 1. Количество особенностей в структурном макропортрете плазмы крови при хронической алкогольной интоксикации при различной степени эндогенной интоксикации организма: 2-я; 3-я; 4-я

* Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Научный центр волоконной оптики РАН, г. Москва

У практически здоровых людей в высохшей капле плазмы крови из аномальных особенностей обнаружены лишь штриховые трещины (рис. 2). При хронической алкогольной интоксикации преобладающими типами особенностей являются круглые трещины и трещины типа «черная сеть», имеющие место в центральной зоне высохшей капли. Те же особенности имеются и при поражениях печени неалкогольного генеза, причем в краевой зоне появляются, помимо параллельных и штриховых трещин (выявленных при хронической алкогольной интоксикации), и языки Арнольда (рис. 2). Патологические особенности в виде черной сети в центральной зоне высохшей капли плазмы крови возникают при воздействии на белки токсичных веществ, образующихся при деструкции тканевых и клеточных структур. Наличие закругленных и круглых трещин характерно для воспалительных заболеваний [10].

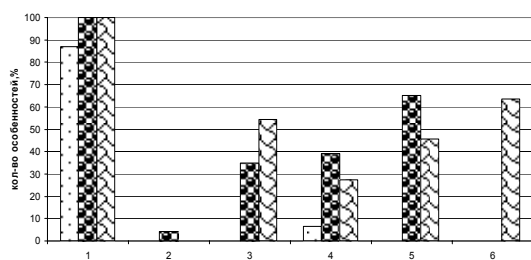


Рис. 2. Наличие различных типов особенностей в структурном макропортрете плазмы крови у [] практически здоровых людей; [] при хроническом алкогольном отравлении; [] поражениях печени неалкогольного генеза: 1–штриховые трещины; 2– многолучевые трещины; 3– параллельные трещины; 4– круглые трещины; 5– черная сеть; 6– языки Арнольда

Исследование характера включений в краевой зоне показало, что при соответствующих норме значениях общего и свободного билирубина в высохшей капле они имели геометрические формы: пирамиды, шестиугольники, удлиненных иголок (рис.3).

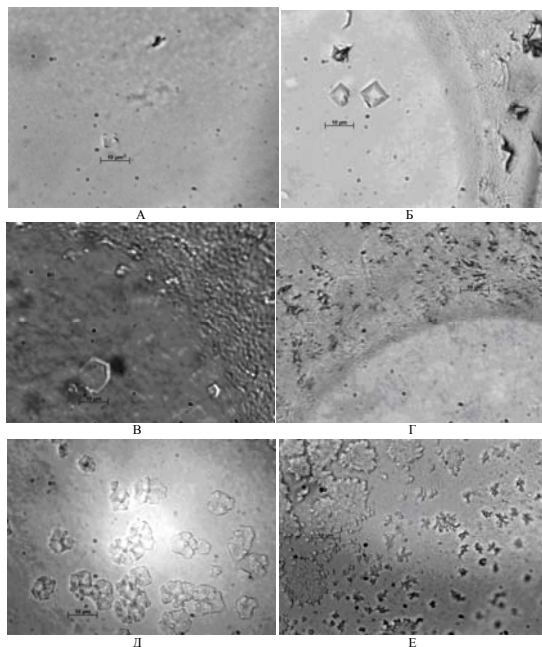


Рис. 3. Включения в краевой зоне высохшей капли плазмы крови (ув.×100): А – кристалл в форме пирамиды (билирубин общ. = 10,56 мкмоль/л – группа сравнения); Б – кристалл в форме пирамиды (билирубин общ. = 14,0 мкмоль/л – хроническая алкогольная интоксикация); В – кристалл шестиугольной формы (билирубин общ. = 8,95 мкмоль/л – хроническая алкогольная интоксикация); Г – игольчатые кристаллы (билирубин общ. = 11,5 мкмоль/л – хроническая алкогольная интоксикация); Д – включение неправильной формы (билирубин общ. = 17,2 мкмоль/л – хроническая алкогольная интоксикация); Е – включение неправильной формы (билирубин общ. = 27,7 мкмоль/л – фиброз печени)

При значениях общего билирубина >17,2 мкмоль/л включения приобретали неправильную форму и значительно больший

размер. При обработке фотографий кристаллов (при увеличении ×100) с помощью добавленной метки 10 мкм определяли средний размер включений и перемножали на их число в поле зрения. Полученный показатель отражал степень занятости поверхности краевой зоны высохшей капли плазмы крови этими включениями. При изучении зависимости значений уровня билирубина от характера включений и этого показателя были выявлены следующие достоверные коэффициенты корреляции (табл. 2).

Таблица 2

Связь уровня билирубина с кристаллооптическими показателями высохшей капли плазмы крови (корреляционная матрица по Пирсону)

Кристаллооптические показатели		Коэффициент корреляции			
Биохимические показатели	Показатель площади включений	Наличие			
		Включений неправильной формы	игольчатых кристаллов	шестиугольных кристаллов	кристаллов пирамидальной формы
Билирубин общий	0,784*	0,713*	-0,084	-0,268	-0,407
Билирубин свободный	0,721*	0,557*	0,006	-0,093	-0,008
Билирубин связанный	0,439*	0,434*	-0,085	-0,216	-0,343

Примечание: За достоверность корреляционной связи брали параметры с вероятностью $p < 0,05$ (*)

Для выяснения состава включений была проведена их ИК-Фурье спектроскопия (рис.4).

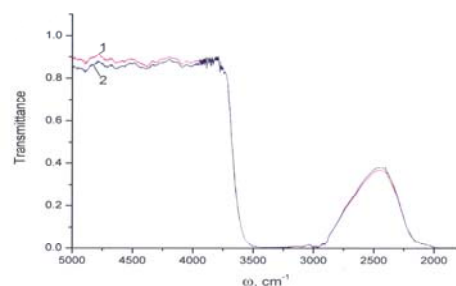


Рис. 4. ИК-спектр пропускания кристаллов краевой зоны дегидратированной капли плазмы крови при алкогольном отравлении (1) и при фиброзе печени (2)

Спектры поглощения изученных кристаллических включений в краевой зоне дегидратированной капли плазмы крови идентичны у обследованных всех групп. В спектрах имели место два выраженных пика, характерных для спектра поглощения билирубина: 320 нм (3125 см^{-1}) – конъюгированный билирубин; 460 нм (2174 см^{-1}) – неконъюгированный [8,11].

Кроме того, были выявлены: двойная полоса в области 2870 и 2960 см^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям связи –СН и полоса поглощения в области $3190\text{--}3600 \text{ см}^{-1}$, которая связана с валентными колебаниями –ОН и –NH групп. Именно эти группы входят в состав молекулы билирубина в большом количестве [9]. Эти кристаллические включения дегидратированной капли плазмы крови образованы желчным пигментом билирубином.

Заключение. Общее количество аномальных особенностей структурного макропортрета плазмы крови при хроническом алкогольном отравлении отражает степень эндогенной интоксикации организма. Тип этих особенностей определяется характером субстрата эндогенной интоксикации организма. Появление билирубинемии, свидетельствующей о нарушении функций печени, можно оценить путем анализа кристаллических включений билирубина в краевой зоне дегидратированной капли. При превышении нормы содержания общего билирубина включения имеют более крупный размер и неправильную форму.

Применение метода клиновидной дегидратации для исследования плазмы крови дает возможность оценить степень и этиологию интоксикации при алкоголизме и уровень билирубина.

Литература

1. Костюкевич О.И. // РМЖ. 2007. Т. 9, № 2. С.62–67.
2. Буверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В. Т. // РМЖ–2001. Т. 3, № 2. С. 61–65.

3. Махов В.М. // Практикующий врач. Гастроэнтерология, гепатология. 2004. № 1. С. 22–26.
4. Abittan C, Lieber C. // Clin. Perspect. in Gastroenterol. 1999. №5. P. 257–263.
5. Sherlock S., Dooley J. // Tent. edition. 1997. №3. P. 385–400.
6. Шабалин В.Н., Шабохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом. 2001.
7. Рапис Е. // Ж. технич. физики. 2004. Т. 74, Вып. 4. С. 117.
8. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 тт. Т.1. Минск: Беларусь. – 2000.
9. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биохимическая химия: Уч-к. 3-е изд. М.: Медицина. 2008.
10. Обухова Л.М. и [др.] // Вестник ННГУ. Сер. Биология. 2008. № 2. С.104.
11. Терапия матричными импульсными лазерами красного спектра излучения. Москвин С.В. и [др.] Тверь: Триада. 2007.

УДК 616-002; 616-001.1

МУЛЬТИМЕДИЙНАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА «ДЕТСКАЯ АВТОТРАВМА».

Р.А. КЕШИШЯН, А.А. МИТЮШИН, О.Г. ЯНЮШКИНА*

Ключевые слова: детский дорожно-транспортный травматизм

Дорожно-транспортный травматизм является глобальной проблемой [6,7]. На основании статистических данных, передаваемых странами-членами ВОЗ, в ДТП гибнет почти 1,2 млн. человек ежегодно, а телесные повреждения получают ~50 млн., что равно численности населения нескольких крупных мегаполисов или даже небольших по численности стран [1,4,6].

Статистические показатели – важные инструменты для оценки масштабов дорожно-транспортного травматизма и для формирования целей и основных задач, направленных на снижение частоты и тяжести медицинских последствий автотравм. Кроме того, при решении кратко- и долгосрочных задач на различных уровнях и для различных участников внутри данной проблемы, а также для оценки результатов деятельности по предупреждению дорожно-транспортных происшествий наиболее важным инструментом является единообразие в регистрации и учете [1,4,5].

Независимо от глобальности показателей или их предназначения для какой-либо конкретной области внутри проблемы ДТП, самым существенным является их стандартизация, единство с мировой статистикой для возможности проведения сравнительного анализа и взаимопонимания между специалистами [1,7].

Динамика основных показателей детского дорожно-транспортного травматизма в период 1999–2008 г.г. (официальные данные УГИБДД ГУВД г. Москвы)

ИСХОДЫ ДТП	ГОДЫ										ВСЕГО
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Ранено	831	901	941	1033	955	885	1341	1378	1235	1109	10609
Погибло	30	38	24	15	18	21	26	16	25	11	225
ИТТ*	0,036	0,042	0,026	0,015	0,019	0,024	0,019	0,012	0,020	0,010	0,021

*ИТТ (индекс тяжести травмы) – соотношение погибших к раненым

На сегодня имеются большие разночтения в представляемых статистических данных, связанные с тем, что различные заинтересованные службы (ГИБДД и дорожно-патрульной службы, страховые компании, госпитали, органы государственного управления) имеют свои и нередко отличающиеся источники сбора данных. Различия выводов и интерпретаций маскируют истинную картину и изменяют прогностические представления. Например, наиболее ярко это проявляется при оценке общих показателей числа раненых и пострадавших среди детей (табл.). С одной стороны, за последние годы эти показатели имеют явную тенденцию к снижению, что может расцениваться как положительный момент и возрастание качества оказания медицинской помощи. С другой стороны, детей 10–16 лет, рожденных в середине – конце 90 годов прошлого столетия, когда наблюдался глубокий спад рождаемости), значительно меньше, чем в последующие годы (рис. 1, 2). Таким образом, при сравнении показате-

лей травматизма с изменением численности детского населения становится ясным, что позитивность тенденций относительна и не указывает на достаточный характер проводимых мер. Напротив, отмечающееся в последние годы общее повышение рождаемости в сопоставлении с продолжающимися отрицательными социально-экономическими влияниями, ростом автопарка и дорогой с неудовлетворительной инфраструктурой, предопределяет прогнозирование роста в ближайшие годы числа жертв дорожно-транспортных происшествий среди детей.

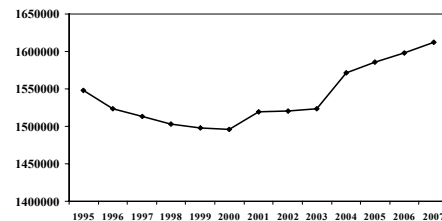


Рис. 1. Динамика показателей детского населения г. Москвы (по данным ГОСКОМСТАТА России)

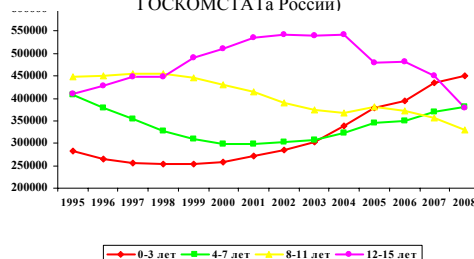


Рис. 2. Возрастной состав детского населения г. Москвы (по данным ГОСКОМСТАТА России)

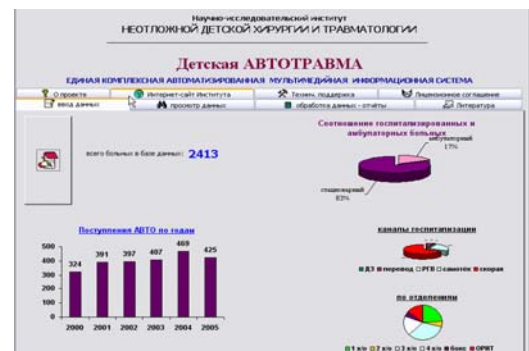


Рис. 3. Мультимедийная ИС «Детская автотравма»

Основным выводом из проведенного анализа может стать настоятельная необходимость формирования единой статистической службы с централизованным сбором данных. Все это возможно только при принятии идеологии интегрированного подхода и взаимодействия между всеми участниками системы дорожно-транспортной безопасности. Для регистрации, учета и хранения многоплановой информации о детях, пострадавших в ДТП, была разработана (регистрационное свидетельство № 2009610781 от 04.02.2009 г.) апробирована в НИИ детской неотложной хирургии и травматологии (директор – профессор Л.М. Рошаль) и подготовлена к широкому внедрению оригинальная комплексная автоматизированная мультимедийная информационная система «Детская АВТОТРАВМА». Программа позволяет пополнять в оперативном режиме интегрированную базу данных, в которой каждое наблюдение (клинический или судебно-медицинский случай) предполагает проведение комплексного динамического анализа многоаспектной проблемы детского дорожно-транспортного травматизма более чем по 100 параметрам.

Объектами автоматизации системы «Детская АВТОТРАВМА» были массивы данных о детях, пострадавших в ДТП, характеристиках и исходах, содержании и объеме диагностического и лечебного обеспечения на до- и госпитальном этапах оказания помощи.

Технические характеристики информационной системы. Единая информационная система (ИС) «Детская АВТОТРАВ-

*Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 20

МА» (рис. 3) создана в программной среде MS Office Access, имеет 3 степени защиты от несанкционированного доступа: на уровне ядра, программных модулей и разграничения доступа. Работа в среде может идти в однопользовательском режиме (на локальной рабочей станции) и в многопользовательском (с использованием выделенного сервера и клиентских рабочих мест).

ИС «Детская АВТОТРАВМА» имеет структуру в виде одного файла, не требует инсталляции, позволяет работать с программой прямо со сменного носителя без установки на жесткий диск (напр., flash-память и предусматривает возможность подключения данной ИС к таблицам и запросам по технологиям DAO, ADO, ADO.Net. Широко поддерживается XML, при необходимости можно передать информацию, опубликовать данные и отчеты посредством Интернет.

ИС «Детская АВТОТРАВМА» совместима с другими ИС и поддерживает экспорт данных в различные форматы. Также может быть включена в единую распределенную гетерогенную информационную систему лечебного учреждения.

Структура ИС. ИС «Детская АВТОТРАВМА» предполагает анализ каждого случая более чем по 100 параметрам и их сочетаниям и состоит из нескольких программных модулей.

1. Вводный (главный) модуль, появляющийся при загрузке ИС, предоставляет доступ ко всем ресурсам ИС, в графическом виде отображает основные статистические данные о числе больных, каналах госпитализации, распределении больных по отделениям, открывает форму для ввода и редактирования данных, позволяет сформировать и вывести формализованный отчет, получить круглосуточную техническую поддержку, имеет ссылку на новый портал Института, предоставляет доступ к единой библиографической базе по теме «Детская АВТОТРАВМА» и т.д.

2. Раздел для ввода и редактирования разработан для удобного и быстрого ввода данных, при этом программные интерфейсные решения в ИС минимизируют возможность ошибки оператора. Очень много параметров – таких, как возраст, период времени от момента травмы до оказания первой медицинской помощи, до госпитализации и т.д., число проведенных в стационаре койко-дней, день недели и т.д. определяются автоматически. Имена формализованы, а пол ребенка в зависимости от его имени определяется автоматически. Раздел имеет настраиваемую поисковую систему и большое число встроенных фильтров, что позволяет работать с конкретным больным и с формализованной группой. Помимо встроенных фильтров можно создавать собственные фильтры с любыми параметрами.

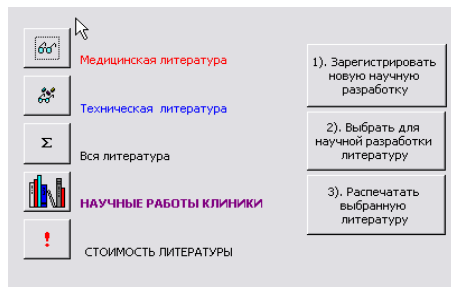


Рис. 4. Библиографический модуль

3. Библиографический модуль ИС (рис. 4.) имеет встроенный программный модуль, основанный на единой библиографической базе, позволяет регистрировать новые научные разработки по данной теме, добавлять или выбирать из единой базы литературные источники для каждой научной работы. Литературные источники можно автоматически отбирать и сортировать в алфавитном порядке по авторам, годам выпуска, клиникам, типам литературных источников (монография, журнал, диссертация и т.д.). Имеется возможность регистрировать и работать с технической (компьютерной) литературой и создавать библиографический список научных работ по медицинским информационным системам.

Обработка и анализ информации. Информация, хранящаяся в базе данных, позволяет динамически анализировать следующие информационные массивы. Догоспитальный этап: обстоятельство (в т.ч. спектр транспортных средств) и механизм травмы; время получения травмы (год, месяц, число, день недели, время суток ит.д.); время обращения за медицинской помощью; время прибытия бригады СМП; время доставки пострадавшего в стационар; уровень медицинской помощи и ее адекватность и т.д.

Модуль госпитального этапа (рис. 6). Канал госпитализации; движение больных по стационару; работа приемного отделения: определяются такие показатели, как оценка тяжести состояния при поступлении, обоснование и время начала инфузионной терапии, стартовый р-р инфузионной терапии и т.д.; диагностические мероприятия в стационаре: анализируются рентгенологические методы исследования, включая компьютерную томографию, УЗИ брюшной полости, ЭХО-ЭС и т.д.; анализ обоснования и времени лечебных мероприятий: внимание уделено операциям, которые для анализа распределены по категориям. По ходу работы можно добавлять новые категории операций, которых нет в списке; анализ итогов лечения и исходов и т.д.

Значимое место в обработке информации занимают фильтры и отчеты. Для получения интересующего отчета (рис.7 и рис.8) можно просто нажать на заранее заготовленную кнопку или создать с помощью конструкторского режима новый и добавить его к существующим. Информация по отчету каждый раз динамически изменяется при внесении новых данных.

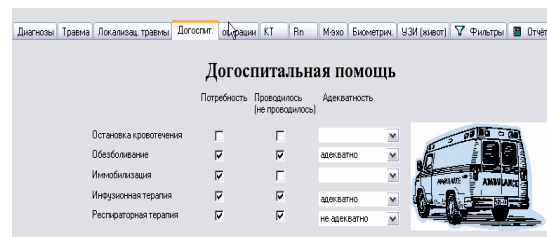


Рис. 5. Догоспитальный модуль

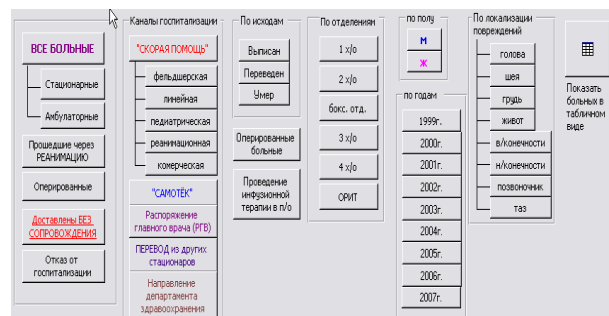


Рис. 6. Госпитальный модуль

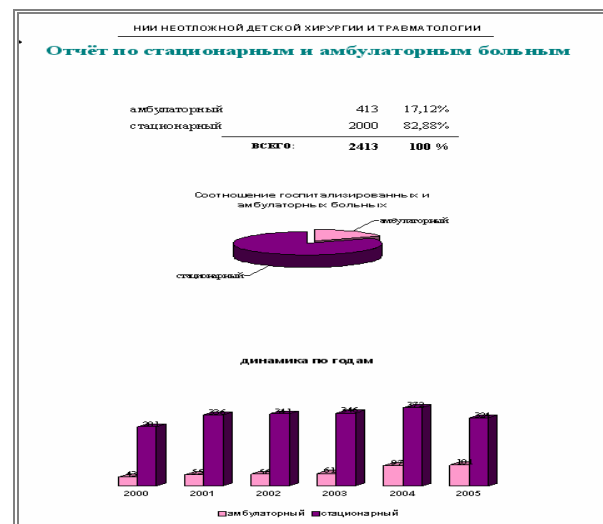


Рис. 7. Отчеты по стационарным и амбулаторным больным

ИС обладает возможностью формировать расчетные величины патологических процессов с использованием заложенных в программу нормативно-возрастных и анатомо-физиологических показателей детей. Например, в практической работе, при поступлении ребенка с подозрением на внутреннее кровотечение, для

принятия решения может помочь автоматическая система определения степени кровопотери (рис. 9). Система способна сама рассчитать должные вес и ОЦК больного (если они неизвестны) в зависимости от возраста и после указания объема кровопотери в мл автоматически рассчитать процент кровопотери.

Отчет по степени тяжести при поступлении детей с автотравмой		
агональное	1	0,05%
клиническая смерть	1	0,05%
крайне тяжелое	54	2,71%
средней тяжести	1645	82,50%
тяжелое	237	11,89%
удовлетворительное	56	2,81%
всего:	1994	100%

Рис. 8. Отчет о тяжести состояния пострадавших

Автоматическое определение степени кровопотери

вес (кг): **должный вес**

ОЦК (мл): **должное ОЦК**

ОБЪЕМ КРОВОПОТЕРИ (мл)

СТЕПЕНЬ КРОВОПОТЕРИ (%)

Категория степени кровопотери:

Автоматическое определение степени кровопотери

Рис. 9. Модуль расчета величины кровопотери

Экономическое обоснование и перспективы информационной системы. Созданная в программной среде MS Office и ядра Jet ИС «Детская АВТОТРАВМА» не требует установки дорогого серверного программного обеспечения, дополнительного технического оборудования, не требователен к ресурсам компьютера, максимально прост в эксплуатации и поэтому нет необходимости в выделении дополнительных ставок сотрудников для его технического обслуживания. Максимально возможная автоматизация работы проекта в сочетании с интуитивно понятным интерфейсом позволяет сократить рабочее время на этапе ввода данных.

Разработанная и апробированная мультимедийная информационная система «Детская АВТОТРАВМА», может быть использована всеми ведомствами и структурами, принимающими участие в ликвидации последствий ДТП и оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе (службами Скорой помощи, дорожно-патрульной службой, спасателями и т.д.) и на госпитальном этапе, в различных стационарах. Обработанные данные дают возможность объективно формировать отчеты и передавать необходимую информацию в центральные статистические органы (Госкомстат, Министерство Здравоохранения и региональные Департаменты здравоохранения). Использование такой системы позволит избежать разночтений и недоучета данных, а также расширить представления и выявить проблемы в системе оказания медицинской помощи, требующие безотлагательных корректив.

Литература

1. *Всемирный доклад о предупреждении дорожно-транспортного травматизма.* Всемирная организация здравоохранения и Всемирный Банк Развития. 2004 с. 257
2. *Демографическая ситуация в современной России: проблемы и перспективы.* М.: Тривант, 2009. С. 523
3. *Предупреждение дорожно-транспортного травматизма:* Обзор. Вып. 18. М.: НИЦ БДД МВД России, 2006. 68с.
4. *Morrison DS, Petticrew M, Thomson H // J of Epidemiol and Community Health 2005 Vol. 57 P. 327-333*
5. *'Neill B, Mohan D // British Medical J. 2002 Vol. 324. P. 1142-1145*
6. *Nantulya VM, Reich MR The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries// British Medical J. 2002. 324:1139-1141*
7. *Peden M, McGee K Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva. WHO 2002*

УДК 616-002.5:001.18:616-08

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ И РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА ЛЕПРЫ

А.К. МАСЛОВ, А.А. ЮЩЕНКО*

Ключевые слова: лепра, показатели эффективности терапии

При лепре, представляющей собой хроническое инфекционное заболевание, лечение продолжается многие годы, а по достижении клинического регресса у части больных после прекращения специфического лечения, а у некоторых даже на фоне терапии (это, в основном, больные лепрой лепроматозной (LL) и погранично-лепроматозной (BL) форм) возможно развитие рецидива, характеризующегося свежими гранулематозными высыпаниями. Поэтому разработка показателей эффективности противоплепрозной терапии и прогнозирования риска развития рецидивов заболевания имеет важное практическое значение.

Особенностью лепрозного процесса является паразитирование возбудителя лепры – *Mycobacterium leprae* в клетках ретикулоэндотелиальной системы – макрофагах, основной функцией которых является фагоцитоз патогенных микроорганизмов. Именно поэтому большое внимание уделяется изучению морфофункциональных характеристик клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) больных лепрой [1]. Феномен незавершенного фагоцитоза обуславливается специфической функциональной недостаточностью ферментных систем фагоцитов [15].

Наибольший интерес представляла миелопероксидазная (МП) система макрофагов, активно участвующая в процессах фагоцитоза патогенных бактерий. По современным представлениям [6], кислые гидролазы способны переварить в фаголизосоме фагоцита только те бактерии, которые были умерщвлены МП системой, неферментными катионными белками, лизоцимом и лактоферрином. При исследовании гранул броненосцев, вызванных *M.leprae*, в тех участках, где выявлялась реакция на МП *M.leprae* не обнаруживались [13]. При наличии хорошего бактерицидного эффекта против *M.leprae* в цитоплазме перитонеальных макрофагов стимулированных мышей выявлялась активность МП, и наоборот в гранулемах, вызванных *M.leprae* в экспериментах на этих же животных МП не выявлялась [9].

У больных лепрой лепроматозного типа в макрофагах гранул с высокой активностью МП отмечается большое количество дезинтегрированных *M.leprae* [5]. В то же время в лепрозных макрофагах с низкой активностью МП наблюдалось большое количество интактных микобактериальных клеток.

Цель работы – корреляция уровня активности МП лепрозных макрофагов гранул больных лепрой со степенью дезинтеграции внутриклеточно расположенных *M. leprae* и скорости регресса заболевания на фоне терапии и безрецидивного периода.

С 1974 по 1988 год изучались биоптаты пораженной кожи (лепромы) 23 больных лепрой погранично-туберкулоидной (ВТ), пограничной (ВВ) и лепроматозной (LLs, LLr) форм в активной стадии заболевания, как впервые зарегистрированных до начала терапии, так и с рецидивом лепры.

Измельченные до объема в 1 мм³ кусочки ткани фиксировали по обычной методике [14], обезжизняли и заливали в смесь эпоксидных смол. Электронно-цитохимическим методом выявляли активность МП в клетках [12]. Ультратонкие срезы просматривали в электронном микроскопе Tesla BS-540. На ультрамикроскопическом уровне учитывались морфология *M.leprae* и лепрозных макрофагов (МФ), а также степень активности МП МФ. Учитывали процент митохондрий с активностью МП по отношению к МП неактивным в 20 срезах МФ. Вычисление значимости различий проводили по методу углового преобразования Фишера. Достоверность различий высчитали по таблице: «Определение значимости различий «р» по известному аргументу нормального распределения UP (двухсторонний критерий)» [2].

В результате показана достоверная разница ($p < 0,01$) в количестве пероксидазоактивных митохондрий у больных с длительными сроками безрецидивного периода и больных с частыми рецидивами заболевания (табл.).

У 13 больных с частыми рецидивами заболевания, отмечалась низкая активность МП МФ с отсутствием отложений маркера в области мембран фагосом и вокруг *M.leprae* в электронно-

* НИИ по изучению лепры» г. Астрахань, 414057, проезд Н.Островского, 3. тел. (8512) 339633, niil@astmail.astranet.ru

прозрачной зоне (ЭПЗ). Процентное содержание пероксидазо-активных митохондрий колебалось в пределах 14,6-36,8%.

У 3 больных процент пероксидазо-активных митохондрий колебался в пределах 47,3-69,8%. Активность пероксидаз, на мембранах фагосом и в ЭПЗ, окружающей *M.leprae* низкая. Из них рецидив заболевания развился у одного больного; у двух других – незначительные сроки наблюдения. У 7 больных выявлен наиболее высокий процент пероксидазо-активных митохондрий (76,6-91,6%) и наличие пероксидазы на мембранах фагосом и в ЭПЗ лепрозных макрофагов. Следует отметить, что высокая активность МП в структурах митохондрий МФ и наличие активности фермента на мембранах фагосом и в ЭПЗ коррелировали с быстрым и стойким регрессом лепрозного процесса у этих больных и большими сроками безрецидивного периода, определяемого рамками исследования (до 14 лет), даже в случае мономедикаментозной терапии половинными дозами препарата.

Таблица

Связь уровня активности миелопероксидазы лепрозных макрофагов со степенью регресса заболевания

№ истории болезни	Диагноз	%МП активных митохондрий	Наличие активности МП на мембранах фагосом и в ЭПЗ	Число и сроки рецидивов заболевания	Получаемое лечение
Больной Ч. И.Б. №3703	LLs Поступил впервые в 1986 г.	±39,37-55,29 (47,3)	±	С 1986 г. находится в клинике	Мономедикаментозное и комбинированное
Больной А. И.Б. №3729	LLs Поступил впервые в 1987 г.	±68,71-86,17 (77,44)	+	Поступил в 1987 г.	Комбинированное
Больная К. И.Б. №3685	LLp Поступила впервые в 1981 г.	±9,72-20,26 (14,6)	-	С 1981 по 1987 г. процесс активном состоянии	Комбинированное с 1981 г.
Больная Ч. И.Б. №3647	ВВ Поступила впервые в 1979 г.	±82,24-89,9 (86,31)	+	Нет с 1980 г.	С 1981 г. мономедикаментозное
Больная Л. И.Б. №3635	LLs Поступила впервые в 1978 г.	±79,7-89,7 (85,05)	+	Нет с 1978 г.	Мономедикаментозное с 1979 г.
Больная Ч. И.Б. №3634	ВВ Поступила впервые в 1979 г.	±72,76-82,89 (78,04)	+	Нет с момента выписки в 1981 г.	С 1981 г. мономедикаментозное половинными дозами ДДС
Больная Б. И.Б. №3632	LLp поступила впервые в 1981 г.	±69,5-81,94 (76,6)	+	Нет с момента выписки в 1983 г.	Мономедикаментозное и комбинированное
Больная Е. И.Б. №3687	LLs Поступила впервые в 1979 г.	±25,02-35,01 (29,9)	-	1986 г. (1)	Преимущественно комбинированное
Больная С. И.Б. №3602	ВТ Поступила впервые в 1975 г.	±88,07-94,5 (91,57)	+	Нет с момента выписки в 1976 г.	Мономедикаментозное
Больная М. И.Б. №3607	ВВ Поступила впервые в 1975 г.	±76,93-87,43 (82,5)	+	Нет с 1977 г.	Преимущественно комбинированное
Больная Ш. И.Б. №3745	ВВ Поступила впервые в 1987 г.	±52,97-70,92 (62,16)	±	Поступила в 1987 г.	Комбинированное
Больная М. И.Б. №2506	Рецидив Больная с 1954 г.	±64,57-75,05 (69,85)	±	До 1977 г. (2)	Мономедикаментозное и комбинир.
Больной К. И.Б. №3483	LLs Рецидив Болен с 1988 г.	±18,51-25,03 (22,85)	-	1977 г. (1)	Мономедикаментозное и комбинированное
Больная Л. И.Б. №1960	LLp Рецидив	±21,82-34,13 (27,77)	-	1963 г., 1975 г., 1977 г. (3)	В основном мономедикаментозное
Больная Ф. И.Б. №3288	LLp Рецидив I	±19,35-39,71 (29,0)	-	1976 г. (10)	Мономедикаментозное и комбинированное
Больной О. И.Б. №1776	LLs Рецидив	±32,15-41,56 (36,8)	-	1974 г. (1)	Мономедикаментозное и комбинированное
Больная М. И.Б. №2344	LLs Рецидив	±13,17-24,1 (18,32)	-	1972 г., 1980г. (2)	Мономедикаментозное и комбинированное
Больная В. И.Б. №3353	ВВ Рецидив	±24,7-36,03 (31,7)	-	1986г. (1)	Мономедикаментозное и комбинированное
Больной У. И.Б. №3375	LLs Рецидив	±26,93-38,43 (32,5)	-	1976г. (1)	Мономедикаментозное и комбинированное
Больная Н. И.Б. №2626	ВВ Рецидив	±6,41-35,02 (18,51)	-	1971г., 1976г. (2)	Мономедикаментозное и комбинированное
Больная Л. И.Б. №3640	LLs Рецидив	±16,4-24,7 (20,8)	-	1977г. (1)	Преимущественно комбинированное
Больной Л. И.Б. №3610	LLs Рецидив	±14,87-20,54 (17,43)	-	1962г., 1986г. (2)	Мономедикаментозное. С 1975 г. преимущественно комбинированное
Больной Б. И.Б. №3705	LLs Рецидив	±12,42-27,56 (19,43)	-	Процесс постоянно активный. Не выписывался с 1983 г.	Мономедикаментозное и комбинированное

Примечание: + – наличие активности МП на мембранах фагосом и в ЭПЗ; ± – слабая активность МП в этих структурах; – отсутствие активности МП

Приводим выписки из истории болезни 2 больных, наблюдаемых в клиническом отделе НИИ по изучению лепры. Больная Л. Поступила впервые в 1978 году. На каждом покрове туловища, верхних и нижних конечностей отмечались узелковые инфильтраты и гиперпигментные пятна. При гистологическом исследова-

нии биоптата кожи обнаружен инфильтрат лепроматозной структуры с большим количеством *M.leprae*. Диагноз: субполярная лепроматозная форма лепры (LLs). При электронно-микроскопическом изучении выявлен инфильтрат лепроматозной структуры, состоящий в основном из МФ, содержащих большое количество интактных и дезинтегрированных *M.leprae*. В лепрозных макрофагах отмечалась высокая активность МП, локализующаяся в структурах митохондрии (76,5% и выше от нормы), а также на мембранах фагосом, содержащих *M.leprae* и в ЭПЗ.

После двух курсов комбинированной терапии клинические проявления на коже регрессировали. Гистологически отмечались регрессивные изменения, по показаниям больная выписана на амбулаторное лечение. Затем после курса терапии получил мономедикаментозное лечение. Рецидива заболевания не было.

Больная К. Госпитализирована впервые в 1981 году с распространенными инфильтративно-узловатыми высыпаниями на коже. При гистологическом изучении биоптатов выявлен инфильтрат лепроматозной структуры с обилием гомогенных *M.leprae*. Диагноз: полярный лепроматозный тип лепры (LLp). При электронно-микроскопическом изучении выявлен инфильтрат лепроматозной структуры, состоящий из МФ, содержащих в основном интактные *M.leprae*. В лепрозных МФ отмечена низкая активность МП, локализующаяся лишь в одиночных митохондриях (76,5% и ниже от нормы). На мембранах фагосом и в ЭПЗ активность отсутствует. Несмотря на проводимую комбинированную терапию, лепрозный процесс характеризовался чередованием периодов ремиссий с периодами активации.

Миелопероксидаза вместе с другими антимикробными составляющими фагоцитов представляют основную антимикробную систему [6], от активности которой зависит характер течения инфекционного процесса. Риск возникновения инфекционных осложнений у больных тесно связан со снижением активности МП. Низкие показатели активности МП фагоцитов крови обнаружены у больных с инфильтративно-нагноительными дерматофитиями волосистой части головы [11], хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек [8], у больных хроническим тонзиллитом [4]. Риск возникновения инфекционных осложнений у больных хроническим миелолейкозом также связан со снижением активности МП нейтрофилов крови [3].

Однако во всех перечисленных случаях изучались нейтрофилы крови, богатые МП. Зрелые МФ, которые составляют основную массу гранулемы при лепре, в норме имеют низкий уровень активности МП. [10]. Однако нами отмечались МФ, имеющие значительный уровень активности МП. По наблюдениям Пигаревского [7], способность к активному киллингу бактерий МФ приобретают после поглощения лизосом нейтрофильных гранулоцитов, богатых МП. Это явление, названное резорбтивной клеточной резистентностью, по мнению автора, составляет один из механизмов барьерной функции организма.

Наши многолетние наблюдения эффективности противолепрозной терапии в сопоставлении с уровнем активности МП МФ гранул при поступлении больных в стационар, показали, что высокий уровень активности МП МФ коррелирует с быстрой элиминацией возбудителя из организма и наибольшей эффективностью терапии. Показательно, что у всех больных, поступивших в клиническое отделение с рецидивом лепрозного процесса, отмечалась низкая активность МП МФ. Низкая активность МП в МФ гранул больных и отсутствие активности фермента на мембранах фагосом и в ЭПЗ являются показателями отнесения больных лепрой в группу повышенного риска развития рецидива заболевания. За ними должен быть установлен постоянный надзор и более частое квалифицированное освидетельствование, даже в случае назначения комбинированной терапии.

Литература

1. Вишневский Ф., Юшин М. // Сб. статей и тез. докл. пленума правления ВНОДВ. Душанбе, 1988. С. 167-168.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. 1978. Л. 269с.
3. Гусева С.А., Тищенко Л.М., Гайдукова С.Н. // Арх. патол. 1988. № 1. С.52-55.
4. Драгомирецкий В.Д., Бажора Ю.И. // Лаб. дело. 1985. №11. С.649-651.
5. Маслов А.К. Ющенко А.А.//Арх. патол. 1988. № 11.С.51.
6. Пигаревский В.Е. // Арх. патол. 1977. № 2. С. 84-94.
7. Пигаревский В.Е. // Арх. патол. 1992. № 8. С. 40-45.

8. Полякова М.Н., Караев З.О, Сардыко Н.В. // Ж. микробиол. 1991. № 2. С. 63–65.
9. Турк Д.Л // Иммунология. 1985. № 6. С. 12–15.
10. Учитель И.Я Макрофаги в иммунитете. 1978.М.: Медицина. 199 с.
11. Хамзина О.Ш. // Тез. докл. 11 Всерос. съезда дерматол. и венерол. Челябинск. Ч. 2. 1989. С. 356–357.
12. Graham R.C., Karnovsky M.J. // J Histochem, Cytochem. 1966 – Vol. 14. P 291–302.
13. McKeever P.E Walsh G.P., Storrs E.E., Balentine J.D. // Am J Trop Med Hyg. 1978. Vol. 27. P. 1019–1029.
14. Ryter A., Kellenberger E. // J Ultrastruct Res. – 1968. Vol. 2. P. 200–214.
15. Sharp A.R., Colston M.J., Banerjee D.K. // J Med Microbiol. 1985. Vol. 19. P. 77–84.

УДК 616.8-089

НОВОЕ УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ИНСУЛЬТ-ГЕМАТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.К. АГЗАМОВ*, В.П. БЕРСНЕВ, Н.Е. ИВАНОВА**

Ключевые слова: инсульт-гематомы головного мозга

Одной из актуальных и сложных проблем сосудистой нейрохирургии являются вопросы хирургического лечения геморрагического инсульта с формированием внутримозговых инсульт-гематом. Эта патология характеризуется большой распространенностью, высокой летальностью и инвалидизацией [1–3]. Причинами возникновения инсульт-гематом более чем в 70% случаев являются гипертоническая болезнь и атеросклероз. Преимуществом в лечении больных с инсульт-гематомами можно достичь путем усовершенствования тактики хирургического лечения, внедрения малотравматичных оперативных методов удаления, а также строгого отбора больных для операции [4–7].

Материал и методы. Нами предложено оригинальное устройство [8] и способ [9] для удаления внутримозговых гематом.

Устройство, при помощи которого удаляется гематома – воронкообразная канюля – представляет собой усеченный конус, имеющей высоту 40–60 мм, диаметр большего основания 23–27 мм, диаметр меньшего основания 13–17 мм. На большем основании канюля имеет ограничительный фланец, обеспечивающий возможность фиксации канюли в костном отверстии.



Рис. 1. Общий вид воронкообразных канюль

В каждом конкретном случае в зависимости от глубины залегания гематомы и ее объема применяется канюля определенных размеров (рис. 1). Для создания дренирующего канала в паренхиме мозга и проведения воронкообразной канюли в полость гематомы используют набор цилиндрических трубок-расширителей мозговой ткани возрастающего диаметра (рис. 2).

При помощи устанавливаемых последовательно увеличивающихся по размеру мозговых трубок-расширителей мозговая ткань растягивается равномерно и, следовательно, травмируется меньше, чем при энцефалотомии.



Рис. 2. Общий вид трубок-расширителей мозговой ткани

Первая трубка-расширитель предназначена для пункции полости гематомы через паренхиму мозга и отсасывания жидкой ее части. Вторая трубка-расширитель предназначена для atraumaticного расширения мозговой ткани.

Удаление внутримозговой гематомы при помощи устройства осуществляется следующим образом: в проекции гематомы в кости корончатой фрезой накладывается трепанационное отверстие диаметром 2,5 см. (рис. 3. а). Костный диск временно удаляется (б). Крестообразно вскрывается твердая мозговая оболочка, края ее фиксируются шелковыми нитями и разводятся в стороны (в). После предварительной коагуляции коры осуществляется пункция полости гематомы первой трубкой-расширителем. Далее по ней проводится вторая трубка-расширитель. По второй трубке в полость гематомы проводится воронкообразная канюля, а трубки-расширители удаляются (г, д). Удаление гематомы осуществляется с использованием операционного микроскопа и микрохирургического инструментария. Создание широкого и в то же время atraumaticного дренирующего канала в полость гематомы при помощи воронкообразной канюли позволяет легко удалить большую часть гематомы при помощи электроотсоса (е), осмотреть полость гематомы для обнаружения источника кровотечения и проведения коагуляции. После проведения гемостаза в полости гематомы оставляется гемостатическая губка или выпускник, воронкообразная канюля удаляется, твердая мозговая оболочка ушивается. Костный диск укладывается на место, апоневроз и кожа ушиваются.

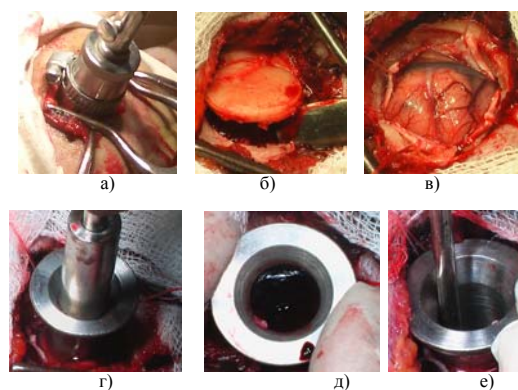


Рис. 3. Этапы операции удаления инсульт-гематомы головного мозга

Под наблюдением находилось 40 больных в возрасте 41–76 лет, оперированных этим методом. В ясном сознании поступило 3 больных, в оглушенном – 13, в сопоре – 14, в умеренной коме – 10. В компенсированном состоянии находилось 9 больных, в субкомпенсированном – 21, в декомпенсированном – 10. С латеральными гематомами было 24 больных, со смешанными – 10, лобарными – 6 больных. С объемом менее 40 см³ было 2 больных, 41–60 см³ – 7, 61–90 см³ – 19, 91–120 см³ – 10, >120 см³ – 2.

Результаты лечения больных оценивались по показателю госпитальной летальности и типам функциональных исходов, для чего использовали шкалу исходов Глазго.

Результаты. Одним из условий успешного удаления гематомы является правильный выбор места наложения трепанационного отверстия. При этом необходимо соблюдение определенных условий: а) траектория пункции гематомы не должна проходить через участки, содержащие крупные вне- и внутримозговые сосуды, что позволяет предотвратить интраоперационные кровотечения, возникающие по ходу пункционного канала. В этом аспекте, оптимальными участками трепанации являются лобная, теменная, задневисочная и височно-теменная области; б) трепанационное отверстие должно максимально соответствовать проекции гематомы на поверхности головы; в) центр отверстия должен находиться на прямой, проходящей через центр гематомы и имеющей минимальный угол наклона к поверхности мозга на участке трепанационного отверстия.

Уровень расстройства сознания, локализация и объем кровоизлияния были определяющими в оценке тяжести и достоверно влияли на исход заболевания. Из 16 больных, поступивших в ясном сознании и оглушении, умерших не было. Из 14 больных в сопоре умерли 5 (35,7%), из 10 больных в коме умерли 5 (50%) больных. С лобарными гематомами летальность составила 16,7%, латеральными – 25%, со смешанными – 33,3%. С медиальной локализацией гематомы, данный метод не применялся.

* Санкт-Петербургская академия последипломного образования 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Тел 88122751929
** Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л.Поленова 191104, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12.

С объемом гематомы <40 см³ умерших не было, с объемом 41-60 см³ летальность составила 14,3%, с объемом 61-90 см³ – 21,1%, с объемом выше 91 см³ – 50%. По исходам больные распределены следующим образом: хорошее восстановление отмечено в 15% случаях, умеренные неврологические нарушения – в 35% случаях, грубые неврологические нарушения – в 25% случаях. Летальность составила 25%. Одним из важных элементов данного метода является его малотравматичность. Наблюдения показали, что мозг, растянутый вокруг канюли во время операции, обычно быстро смыкался после ее извлечения, что говорило не о разрыве, а о растяжении мозгового вещества вокруг канюли. На контрольных КТ или МРТ раневой ход обычно не определялся. Иногда определялось небольшое скопление пузырьков воздуха в ложе гематомы или по ходу канала, оставленного канюлей. Аатравматичное удаление гематомы вело к быстрому клиническому эффекту, т.к. исчезал масс-эффект и снижалось внутричерепное давление.

В процессе разработки и клинической апробации метода было обнаружено, что длительность операции можно сократить до 35-40 мин. Это позволило в ряде случаев отказаться от эндотрахеального наркоза и использовать метод потенцирования с применением местной анестезии. Данная тактика оправдывает себя особенно у больных пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией. Полученные результаты показали, что упрощенные способы разметки места трепанации, наведения канюли в полость гематомы и способ аспирации, полностью воспроизводимы, не требуют дорогостоящего оборудования и аппаратуры. И, что не менее важно, данный вид операции может быть выполнен не только в специализированных центрах нейрохирургии, но также и в условиях городских и областных больниц, оснащенных компьютерным томографом.

Закключение. Малотравматичность предлагаемого метода и устройства в сочетании с небольшой длительностью операции, возможностью отказа от сложных видов наркоза и продленной ИВЛ, позволит расширить контингент больных и показания к хирургическому лечению больных с инсульт-гематомами, что в конечном итоге способствует улучшению исходов заболевания.

Литература

1. Кариев М. // IV Съезд нейрохирургов России: Мат-лы съезда.– М., 2006.– С. 264.
2. Скворцова В.И. и др. Геморрагический инсульт.– М., 2005.
3. Gregson B.A., Mendelow A.D. // Stroke. 2003. Vol.34.– P.2593–2598.
4. Неотложная нейрохирургия: Рук-во для врачей / Под ред. В.В. Лебедева, В.В. Крылова.– М., 2000.
5. Лелягин Г.В. Эндоскопия в лечении нетравматических внутримозговых гематом: Дис...к. м. наук.– Новосибирск, 2005.
6. Полякова Л.Н. Метод пункционно-аспирационного удаления гипертензивных внутримозговых гематом в сочетании с локальным фибринолизом: Дис... канд. мед. наук.– М., 2005.
7. Ширинов А.В. Супратенториальные гипертензивные внутримозговые кровоизлияния, осложненные острой обструктивной гидроцефалией и прорывом крови в желудочковую систему: Дис... докт. мед. наук.– М., 2006.
8. Пат. 65382 РФ. Канюля для удаления внутримозговых гематом / Берснев В.П., Агзамов М.К., Агзамов И.М. // Бюлл.– 2007.– № 22.
9. Пат. 2336030 РФ. Способ удаления внутримозговых гематом / Берснев В.П., Агзамов М.К., Никитин П.И. // Бюлл.– 2008.– № 29.

УДК 616.895.4-053

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ-ВЫНУЖДЕННЫХ ПЕРЕСЕЛЕНЦЕВ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

С.В. ЖУКОВ, Е.Г. КОРОЛЮК*

Ключевые слова: хронический социальный стресс

Для России проблема вынужденных переселенцев (ВП) стала особенно актуальна в последние годы, когда на ее территории один за другим возникали очаги осложненных чрезвычайных

ситуаций (ЧС). В то же время сложная демографическая ситуация в самой России и длительная социально-экономическая и политическая нестабильность на прилегающих территориях, привели к потоку лиц, вырванных из привычных этнокультурных и микросоциальных условий. Следовательно, на территории РФ формируется целая категория людей, в той или иной мере испытывавших длительное воздействие выраженного стресса [3].

Отдаленные последствия пребывания ребенка в зоне осложненной чрезвычайной ситуации изучены недостаточно. Существующая нормативная база, регламентирующая диспансеризацию детского населения, не учитывает отдаленные последствия влияния осложненной ЧС на детский организм. Через 4-5 лет после пребывания в зоне осложненной ЧС большинство семей теряют статус ВП, а многие пострадавшие даже и не получают его. Таким образом, на любом педиатрическом участке России может появиться ребенок, переживший тяжелый стресс в анамнезе [1, 2, 5]. Однако пребывание в условиях хронического социального стресса не может не отразиться на состоянии психической и социальной сферы ребенка, не следует забывать об этнокультуральном шоке, испытываемом ребенком в случае вынужденной миграции с территории осложненной ЧС. У ребенка происходит неоднократная ломка стереотипов поведения, вынужденная как самой ЧС, так и вынужденной миграцией [4, 6].

Цель работы – изучение патогенетических механизмов формирования уровня здоровья подростков-ВП, находящихся в условиях хронического социального стресса.

Таблица 1

Напряженность корреляционных связей характера внесемейных микросоциальных взаимоотношений ВП в различные сроки после пребывания в зоне ЧС*

Градации фактора	Сроки мониторинга (n=106)							
	1 год		2 года		5 лет		10 лет	
	k	p<	k	p<	k	p<	k	p<
Количество друзей у подростка								
Много друзей	-0,50	-	-0,13	0,001	-0,13	0,001	-0,13	0,001
1-2 друга	0,22	0,05	0,15	0,001	0,15	0,001	0,22	0,001
Нет друзей	-0,27	0,05	0,06	0,05	0,06	-	-0,04	0,001
Взаимоотношения со сверстниками								
Конфликтн.	-0,15	-	0,28	0,001	0,28	0,001	0,24	0,001
Враждебн.	0,26	-	0,25	0,001	0,25	0,001	0,25	0,001
Равнодуш.	-0,07	0,05	0,07	0,05	0,07	0,001	0,12	0,001
Симпатия	-0,14	0,001	-0,05	0	-0,05	0,001	-0,10	0,001
Сотруднич.	0,42	0,001	0,06	0,05	0,06	-	0,02	-
Общие интересы со сверстниками								
Нет	0,17	-	0,24	0,001	0,24	0,001	0,24	0,001
Имеются	-0,57	-	-0,14	0,001	-0,14	0,001	-0,14	0,001
Предпочтение в общении								
Взрослые	0,31	0,001	0,04	-	0,04	0,001	0,10	0,001
Сверстники	-0,43	0,001	-0,07	0,001	-0,07	0,001	-0,13	0,001
Нет	0,20	-	0,12	0,001	0,12	0,001	0,14	0,01
Наиболее благоприятны взаимоотношения								
Внутри семьи	0,28	-	0,11	0,001	0,11	0,001	0,14	0,001
Внесемейн.	-0,46	-	-0,08	0,001	-0,08	0,001	-0,15	0,001
Нет предпочтения	0,24	-	-0,04	0	-0,04	0,05	0,07	0,05
Девiantное поведение у друзей подростка								
Отклоняющ. поведение	0,42	-	0,03	-	0,03	0,001	0,06	-
Уголовно наказуемые действия	0,38	0,001	0,16	0,001	0,16	0,001	0,26	0,001
Нет	-0,04	0,001	-0,14	0,001	-0,14	0,001	-0,12	0,001
Отношение к обучению в школе								
Позитив	0,57	0,001	0,07	0,01	0,07	0,001	-0,10	0,001
Негатив	-0,12	0,001	-0,13	0,001	-0,13	-	0,02	0,01
Нейтрал.	-0,17	0,001	0,06	0,05	0,06	0,001	0,08	0,05

Здесь и далее в табл. сравнение проводится с популяционной выборкой коренного населения n=1107 выровненной по полу и возрасту

Материалы и методы. Нами было обследовано 1320 подростка обоего пола в возрасте 10–16 лет, из них 176 ребенка I–II группы здоровья (основная группа) прибыли из зоны осложненной ЧС 5 и более лет назад, остальные дети I–III группы здоровья (контрольная группа) не были в течении жизни подвержены действиям ЧС. Обследование проводилось на базе общеобразовательных школ г. Твери, Тулы и Плавска (Тульская область).

Клиническую оценку уровня здоровья проводили по разработанной в НИИ гигиены детей и подростков методике, включающей анализ физического и нервно-психического развития, заболеваемость по обращаемости, заболеваемость по результатам комплексных и индивидуальных осмотров, определение групп

* Тверская ГМА

риска и групп здоровья с учетом региональных и территориальных условий проживания. Исследование клинико-метаболических критериев риска снижения уровня здоровья по Ю.А.Алексеевой (2002) включало в себя оценку содержания общих липидов, ацилгидроперекисей, кальция, магния, ионов калия, натрия и лактата в аэрозоле выдыхаемого воздуха при помощи стандартных наборов реактивов фирм «Лаксма» и «Ол-векс». Использовался разработанной Ю.А. Алексеевой метод сбора и оценки липидного и минерального состава дыхательного аэрозоля (адсорбция на силикагеле липидов и микроэлементов дыхательного аэрозоля в стандартных условиях в единице выдыхаемого объема). Оценка микросоциальной составляющей уровня здоровья велась с помощью разработанного на кафедре поликлинической педиатрии ТГМА опросника «Микросоциальное окружение современного подростка».

Психодиагностическое тестирование проводилось с помощью блока из двух психодиагностических тестовых опросников: патохарактерологического диагностического опросника Н.Я.Иванова, А.Е.Личко (1983) и теста диагностики межличностных отношений Л.Н. Собчик (1990).

Длительное пребывание ребенка в зоне осложненной ЧС ведет к снижению темпов физического развития и уровня резистентности индивидуума, зачастую физическое развитие остается гармоничным, и лишь при значительной потере массы тела – дисгармоничным.

Таблица 2

Напряженность корреляционных связей характера внутрисемейных микросоциальных взаимоотношений ВП после пребывания в зоне ЧС

Градация фактора	Сроки мониторинга (n=106)							
	1 год		2 года		5 лет		10 лет	
	k	p<	k	p<	k	p<	k	p<
Оценка подростком отношения к нему родителей								
Недостаток внимания	0,37	0,05	0,10	0,001	0,10	0,001	-0,07	-
Умеренное внимание	-0,14	0,001	-0,04	-	-0,04	0,001	0,12	0,001
Избыток внимания	0,44	-	-0,06	0,01	-0,06	0,001	-0,07	0,001
Наличие у подростка конфликтов с родителями								
ежемесячно	-0,16	0,001	0,08	0,001	0,08	-	0,04	-
еженедельно	-0,37	-	-0,06	0,01	-0,06	0,001	-0,07	0,001
ежедневно	0,46	0,001	-0,05	0,05	-0,05	0,001	-0,07	0,01
нет	-0,05	-	0,09	0,05	0,09	0,001	0,18	0,001
Оценка подростком справедливости наказания со стороны родителей								
Справедливое	-0,29	0,001	0,01	-	0,01	-	0,02	-
Не справедливое	0,48	0,001	0,00	-	0,00	-	-0,02	-
Характер наказания								
Невербальное	-0,27	0,05	-0,10	0,001	-0,10	0,001	-0,09	0,001
Вербальное	-0,47	-	-0,08	0,001	-0,08	0,01	-0,05	0,001
Отсутствует	0,19	0,001	0,29	0,001	0,29	0,001	0,24	0,001

Таблица 3

Напряженность корреляционных связей физического развития ВП после пребывания в зоне ЧС

Градация фактора	Сроки мониторинга (n=106)							
	1 год		2 года		5 лет		10 лет	
	k	p<	k	p<	k	p<	k	p<
Уровень физического развития								
Низкий	0,42	0,001	0,06	0,05	0,06	-	0,03	-
Средний	-0,43	0,001	-0,04	0,001	-0,04	-	-0,02	-
Высокий	-0,04	0,001	0,08	0,01	0,08	-	0,06	-
Гармоничность физического развития								
Гармоничное	-0,11	0,001	-0,02	-	-0,02	-	-0,01	-
Дисгармоничное	0,46	0,001	-0,02	-	-0,02	-	-0,03	-
Резко дисгармоничное	0,36	0,001	0,07	0,01	0,07	-	0,02	-
Соматотип								
Микросоматический	0,20	-	0,04	-	0,04	-	0,04	-
Мезосоматический	-0,44	0,05	-0,03	-	-0,03	-	-0,02	-
Макросоматический	0,29	-	0,03	-	0,03	-	0,02	-

В первые месяцы после прибытия ребенка из зоны осложненной ЧС данная тенденция сохраняется, развиваются посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР). Именно в этот период ребенку проводятся основные реабилитационные мероприятия, он находится на диспансерном учете в группе «наблюдения». Помимо ПТСР ребенок находится в состоянии социальной депривации за счет потери имущества. Чем старше ребенок, тем сильнее воздействие этого фактора. К концу 1-го года после прибытия ребенка из зоны осложненной ЧС наблюдается восстановление, а чаще ускорение темпов роста и развития организма ребенка ($k=0,29$ усл.ед.); физическое развитие зачастую дисгармоничное или резко дисгармоничное ($0,36 < k < 0,46$ усл.ед.). Однако на фоне роста уровня резистентности организма ребенка и улучшения его функциональных резервов происходит кажущееся повышение уровня здоровья. Учитывая, что на этот период приходится максимум оздоровительных мероприятий,

ситуация рассматривается участковым педиатром как положительная динамика, и ребенок переводится в I–IIa группу здоровья.

Таблица 4

Напряженность корреляционных связей меж- и внутриличностных характеристик ВП после пребывания в зоне ЧС

Градация фактора	Сроки мониторинга (n=106)							
	1 год		2 года		5 лет		10 лет	
	k	p<	k	p<	k	p<	k	p<
Агрессивные черты характера								
отсутствуют	0,38	0,05	-0,03	-	-0,03	0,001	-0,07	0,05
в идеальном «Я»	0,27	0,001	0,17	0,001	0,17	0,001	0,13	0,001
в реальном «Я»	-0,27	0,001	-0,04	-	-0,04	0,001	-0,11	0,001
в идеальном и реальном «Я»	-0,27	-	-0,08	0,001	-0,08	0,05	0,05	-
Внутриличностный конфликт связан с избытком в реальном «Я» следующих черт характера:								
Экстравертизм	-0,25	0,001	-0,13	0,001	-0,13	0,001	-0,11	0,001
Спокойствие	-0,30	0,05	0,01	-	0,01	-	0,00	-
Агрессивность	-0,26	-	-0,07	0,001	-0,07	-	-0,02	-
Ригидность	-0,15	0,001	0,04	0	0,04	0,01	0,06	-
Интровертизм	0,41	-	0,09	0,001	0,09	0,05	-0,06	0,001
Сенситивность	0,33	-	0,04	-	0,04	0,001	0,12	-
Тревожность	-0,31	0,05	0,04	-	0,04	-	-0,03	0,001
Эмоциональная лабильность	0,46	0,001	0,02	-	0,02	0,05	-0,05	0,05
Внутриличностный конфликт связан с избытком в реальном «Я» черт характера:								
Экстравертизм	0,25	0,05	0,22	0,001	0,22	0,001	0,29	0,001
Спокойствие	0,32	0,001	0,16	0,001	0,16	0,05	0,07	0,001
Агрессивность	0,15	0	0,41	0,001	0,41	0,001	0,36	0,001
Ригидность	-	-	-0,07	0,001	-0,07	0,001	-0,07	0,001
Интровертизм	0,24	-	-0,10	0,001	-0,10	0,001	0,10	-
Сенситивность	-0,03	0,001	-0,01	0	-0,01	-	0,02	-
Тревожность	0,32	0,001	0,19	0,001	0,19	0,01	0,08	0,001
Эмоциональная лабильность	0,27	0,001	0,21	0,001	0,21	0,001	0,33	0,001
Отсутствие ВЛК	-0,31	0,001	-0,21	0,001	-0,21	0,001	-0,20	0,001

Не стоит забывать, что детский организм более устойчив к воздействию психологического стресса и более восприимчив к психокоррекционному лечебному воздействию, а, следовательно, исчезновение видимых проявлений ПТСР у ребенка происходит значительно раньше, чем у взрослых членов его семьи. По достижении стойкого улучшения коррекция ПТСР завершается, и ребенок возвращается в семью, где проявления ПТСР у взрослых еще в самом разгаре. В течение второго года после прибытия ребенка из зоны осложненной ЧС происходит стабилизация динамики и темпов роста и развития организма ребенка, гармоничности физического развития. Уровень резистентности стабилизируется на средних и высоких значениях, функциональные резервы организма восстанавливаются. Ребенок исключается из группы повышенного наблюдения, дальнейшая диспансеризация проводится так же, как и с представителями коренного населения. Именно в этот период происходит компенсаторное превалирование внесемейной социализации, начинают формироваться новые стереотипы поведения. В то же время ребенок испытывает трудности в общении со сверстниками – слабое знание языка, незнание морально-этических норм поведения на данной территории, особенностей межполовых и межвозрастных взаимоотношений, несоответствие имеющихся стереотипов поведения новой жизненной ситуации. Все это ведет к ограничению общения, т.е. является по сути этно-культуральной депривацией (табл. 1–3).

В зависимости от исходного стереотипа поведения ребенка в конфликтной ситуации, особенностей его психологических черт и характера воспитания происходит формирование внутриличностных конфликтов экспансивной или пассивной направленности ($0,32 < k < 0,41$ усл.ед.). Для большинства обследованных нами ВП неслаянской национальности были характерны именно экспансивные стереотипы поведения, повышенная конфликтность со сверстниками ($k=0,28$ усл.ед.).

В этот период происходит компенсаторное превалирование внутрисемейной социализации (табл. 4). Через 5 лет после прибытия ребенка из зоны осложненной ЧС подросток соматически не отличается от своих сверстников, а иногда и превосходит их по ряду функциональных показателей и уровню резистентности. Однако именно на этот период в норме приходится пик внесемейной социализации.

А учитывая, что подросток находится в состоянии этно-культуральной депривации, назревает внутриличностный конфликт. При отсутствии адекватной психологической помощи у подростка происходит либо формирование интровертивного поведения с дальнейшим развитием пограничных психических расстройств, либо формирование этнических подростковых групп по семейному принципу. В данном случае несколько подростков неслаянской национальности начинают социализироваться за счет отрицательного девиантного, а чаще и делинквентного поведения ($k=0,26$ усл.ед.); сплоченная по этническому признаку группа подростков начинает терроризировать всю школу – налицо этно-культуральное девиантное поведение (табл. 1).

Таблица 5

Метаболическая характеристика уровня здоровья ВП через 10 лет после пребывания в зоне ЧС (n=150)

Концентрация конденсата выдыхаемого воздуха	ВП	
	I группа здоровья	II группа здоровья
Общих липидов (мкг/мл)	7,90±0,31	8,97±0,62
Ацилгидроперекисей (усл.ед.)	120,64±9,70	169,35±17,32
Ионов кальция (ммоль/л)	0,063±0,0046	0,103±0,014
Ионов магния (мкг/мл)	2,65±0,12	2,32±0,27
Ионов калия (мкмоль/л)	246,41±22,28	286,78±39,02
Ионов натрия (мкг/мл)	21,23±2,18	16,07±2,04
Лактата (мкмоль/л)	68,41±6,69	79,69±6,84

Не всегда этно-культуральное девиантное поведение носит негативный характер. Если при формировании этнической группы находится лидер (не всегда подросток), способный направить энергию детей в позитивное русло, то возможно нейтральное или позитивное этно-культуральное девиантное поведение: секции народного творчества, народного декоративно-прикладного искусства, народного танца, военно-исторические секции и клубы исторического моделирования. Но при отсутствии адекватного контроля их деятельности возможно формирование негативных вариантов этно-культурального девиантного поведения.

Через 5 лет после прибытия ребенка из зоны ЧС создается парадоксальная ситуация: подросток соматически здоров, а по ряду показателей уровня здоровья даже превосходит представителей коренного населения, но имеется микросоциальный и психологический диссонанс, формируются внутриличностные конфликты дефицитарного характера ($0,25 < k < 0,41$ усл.ед.). Создаются все условия для формирования психосоматических заболеваний. Именно в этот период психологическая и социальная коррекция даст максимальный эффект. Через 10 лет после прибытия подростка из зоны ЧС реализуются негативные тенденции формирования здоровья ВП (табл. 5).

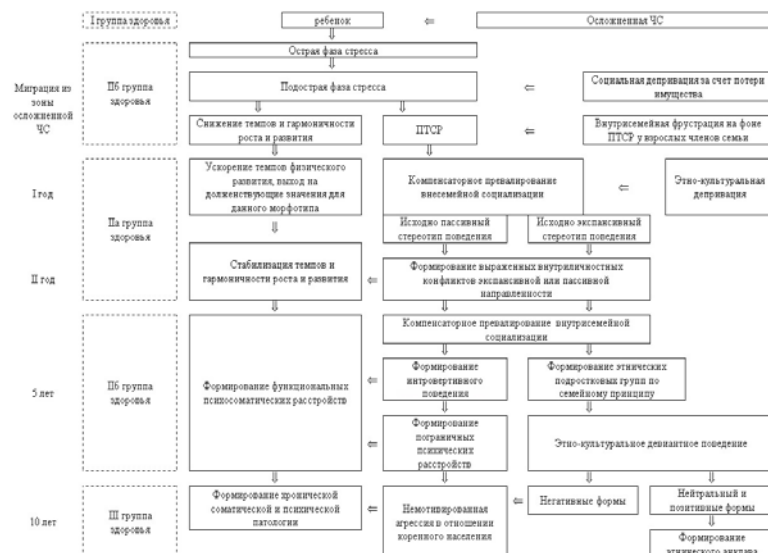


Рис. Формирование снижения уровня здоровья у подростков-ВП, находящихся в состоянии хронического социального стресса

Таблица 6

Напряженность корреляционных связей частоты встречаемости функциональных отклонений у ВП в различные сроки после пребывания в зоне ЧС

Функциональные отклонения	Сроки мониторинга (n=106)					
	2 года		5 лет		10 лет	
	k	p<	k	p<	k	p<
Синдром вегетативной дистонии средней и тяжелой степени	-0,02	-	-0,02	-	0,01	0,05
Часто болеющие дети (дети со сниженной резистентностью)	-0,10	0,001	-0,10	-	0,02	0,05
Синдром вегетативной дистонии легкой степени	-0,11	0,001	-0,11	0,001	0,26	0,001
Вазомоторный и аллергич. ринит, легкое течение	0,01	-	0,01	-	0,00	-
Дискинезия желчевыводящего пузыря	0,01	-	0,01	-	0,04	0,05
Нарушение осанки	-0,02	-	-0,02	-	0,00	-
МАРС (хорда)	0,00	-	0,00	-	0,00	-
Миопия	-0,03	0,05	-0,03	-	0,00	-

* Данные по ВП, прибывшим из зоны ЧС 10 лет назад, из них у 44 подростков провести анализ уровня здоровья через 1, 2 и 5 лет после ЧС нельзя

Все ВП имели метаболический дисбаланс: увеличение концентрации общих липидов и ацилгидроперекисей в конденсате выдыхаемого воздуха >30% возрастной нормы, почти двукратное увеличение концентрации кальция, увеличение концентрации калия и лактата <25% от возрастной нормы, снижение концентрации магния на 15% и концентрации натрия на 10% от возрастной нормы, что позволило отнести их в группу высокого риска по снижению уровня здоровья до III группы здоровья ($p < 0,05$). Более 90% подростков имеют функциональные отклонения психосоматической этиологии – синдром вегетативной дистонии ($k=0,26$ усл.ед.), характерным является увеличение частоты дискинезии желчевыводящего пузыря ($k=0,04$ усл.ед.). Для этих подростков более характерна ваготония и асимпатическая вегетативная реактивность, что так же является маркером снижения уровня здоровья до III группы (табл. 6).

Одновременно идет усугубление психологического дисбаланса вплоть до развития патологического психического расстройства; для этого периода характерна замкнутость и немотивированная агрессия против коренного населения, что особенно опасно при формировании этнического анклава или подростковой этнической группы. Обследованные в этот период переселенцы имени I-II группу здоровья, проходили диспансеризацию по обычной схеме и не участвовали в оздоровительных мероприятиях по месту жительства или учебы. На основании анализа динамики факторов, определяющих здоровье, и критериев, его характеризующих, нами была разработана патогенетическая модель формирования уровня здоровья ВП в течение первых десяти лет после пребывания в зоне осложненной ЧС (рис.)

Таким образом, несмотря на кажущееся благополучие, через 10 лет после пребывания в зоне ЧС практически все подростки подвержены риску формирования хронической патологии (высокая группа риска по переходу из II в III группу здоровья: негативные сдвиги микросоциального и психологического здоровья со стойкими изменениями на метаболическом уровне.

Литература

1. Григолава А.В., Канкадзе К.А., Жвания М.А. // Georg. Med. News. 2001. № 6. С. 55–58.
2. Вельтищев Д.Ю., Банников Г.С., Цветков А.Ю. // Соц. и клин. психиатрия. 2005. Т.15, № 2. С. 11–17.
3. Жуков С.В., Кудрич Л.А. // Медицина катастроф. 2006. №1–2. С. 31–33
4. Кекелидзе З.И., Портнова А.А. // Ж. неврол. и психиатрии. 2002. Т.102, № 12. С. 56–61.
5. Краснов В.Н. // Соц. и клин. психиатрия. 2005. 15, № 2. С.5–10.
6. Goldin S., Levin L., Persson L. // Ake, Haggf of Bruno Med., Conflict and Surv. 2001. Т.17, № 1. С. 25–47.

УДК: 615.225.2

РЕНО-КАРДИО-ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ. РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПУТИ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ

Е.С. ПОСТНИКОВА*

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемический инсульт, хроническая болезнь почек

* Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 344718, пер. Нахичеванский, 29. Тел.(8632)206-301. E-mail: aad@aanet.ru

По итогам рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на популяционном уровне (NHANES III 1988-94, NEOERICA 2004, EPIRC 2004 и др.), доказанным является высокая распространенность хронических прогрессирующих заболеваний почек, часто осложняющихся сердечно-сосудистой патологией [1]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ), как важнейшего фактора риска развития ишемической болезни мозга (ИБМ), ишемической болезни сердца (ИБС), при хронических заболеваниях почек (ХЗП) составляет 87-90%, в то время как в общей популяции представленность АГ менее 40% [2]. Сочетанная патология – ХЗП, АГ и ИБМ – приводит к формированию рено-кардио-церебрального континуума, определяющего функциональное состояние жизненно важных систем организма [3]. Остается неясным вопрос, на каком уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) резко возрастает частота сердечно-сосудистой патологии?

Цель работы – изучение аспектов формирования рено-кардио-церебрального континуума у лиц с хроническими заболеваниями почек без нарушения их функции для оптимизации лечения артериальной гипертензии, осложненной ишемическим инсультом.

Материал и методы. В основу работы положены результаты комплексного клинико-инструментального исследования 94 больных с ХЗП и АГ, осложненной ишемическим инсультом (ИИ). Критериями включения пациентов в исследование были: возраст 40-70 лет, хроническая болезнь почек (ХБП), первичная АГ, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, развившееся не позднее суток к моменту осмотра, информированное согласие. АГ была диагностирована по последним Российским рекомендациям по артериальной гипертензии (ВНОК, 2008), рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007). АГ I степени имели 18 больных (19,1%), АГ II степени – 69 больных (73,4%), АГ III степени – 7 пациентов (7,4%). Длительность АГ была 8,3±2,3 года. По критериям стратификации риска у 22 больных (23,4%) отмечали высокий риск, а у 72 пациентов (76,6%) – очень высокий риск. Для верификации неврологического диагноза и исключения несосудистого характера поражения мозга была использована компьютерная томография головы. У 77 больных (81,9%) ИИ наблюдался в бассейне сонных артерий, у 17 пациентов (18,1%) – в вертебрально-базиллярной системе. Ни у одного пациента не было нарушений высших корковых функций, которые затрудняли бы речевое общение.

До и на фоне антигипертензивной терапии было выполнено суточное мониторирование АД, эхокардиография и доплеро-эхокардиография. Суточные характеристики АД определяли с помощью монитора ABPM Meditech-02/0 (Венгрия). Эхокардиографию (в М- и В-режимах) и доплероэхокардиографию выполняли на аппарате «АЛОКА SSD-1700» (Япония). Также проведено психологическое тестирование пациентов с использованием краткой шкалы оценки когнитивного дефицита (MMSE), которая позволяет оценить внимание, краткосрочную и отсроченную слухоречевую память, счет, письмо, праксис, зрительно-пространственную ориентацию [4]. Максимальный счет, соответствующий норме, составляет 30 баллов. Снижение до 24 баллов и ниже соответствует деменции. СКФ была рассчитана по формуле MDRD (1999) с учетом возраста больного и уровня креатинина крови. Для определения содержания креатинина использован энзиматический колориметрический метод. Показатели функционального состояния эндотелия клубочкового аппарата почки изучались по микроальбуминурии (МАУ). Определяли МАУ визуальными тест-полосками Урибел (Биосенсор АН, Россия).

50 больных (53,2%) I группы 6 месяцев после ИИ получали теветен плюс (Solvay Pharmaceuticals, GmbH, Германия), представляющий собой комбинацию эпросартана мезилата 600 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг. 44(46,8%) лиц 2 группы применяли энап НЛ (эналаприла малеат 10 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг).

Для изучения структуры корреляционных связей между изучаемыми показателями больные были разделены на три подгруппы в зависимости от стадии ХБП, определяемой по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). 36 пациентов имели уровень СКФ ≥90 мл/мин/1,73м² (ХБП 1 ст, СКФ – 95,7±1,6 мл/мин/1,73м²), у 34 пациентов СКФ колебалось в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73 м² (ХБП 2 ст, СКФ – 72,9±1,1 мл/мин/1,73 м²) и у 24 больных СКФ находилась в интервале 30-59 мл/мин/1,73м² (ХБП 3 ст, СКФ – 45,4±1,4 мл/мин/1,73м²).

Результаты исследования были обработаны с использованием модулей описательной статистики и корреляционно-регрессионного анализа с помощью статистической программы Statistica 7.0. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты. При изучении у больных АГ и ИИ взаимосвязей между показателями сердечно-сосудистой системы, когнитивной функции с уровнем СКФ в зависимости от выраженности ХБП было установлено наиболее сильное достоверное влияние между величинами при ХБП 3 степени (табл.1).

Таблица 1

Структура корреляционных связей показателей сердечно-сосудистой системы, когнитивной функции с уровнем СКФ в зависимости от выраженности ХБП у больных АГ, осложненной ИИ

Показатели	СКФ, мл/мин/1,73м ²		
	≥90 (1)	60-89 (2)	30-59 (3)
САД24	-0,64*	-0,67*	-0,89*
ДАД24	-0,53	-0,60*	-0,72*
ФВ	0,16	0,12	0,19
КДО	-0,55*	-0,74*	-0,81*
ИММЛЖ	-0,51*	-0,71*	-0,73*
ОТС	-0,57*	-0,75*	-0,84*
Счет по шкале MMSE, баллы	0,63*	0,75*	0,86*

Примечание: * – достоверная корреляционная связь при p<0,05. САД 24 – среднесуточное систолическое АД, ДАД24 – среднесуточное диастолическое АД, ФВ – фракция выброса, КДО – конечно-диастолический объем, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина задней стенки левого желудочка

У больных при варьировании СКФ в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73м² отмечена сильная значимая связь между СКФ и среднесуточным систолическим АД (R= -0,89, p<0,05), диастолическим АД (R= -0,72, p<0,05), конечно-диастолическим объемом (R= -0,81, p<0,05), индексом массы миокарда левого желудочка (R= -0,73, p<0,05), относительной толщиной его задней стенки (R= -0,84, p<0,05), баллами по шкале MMSE (R=0,86, p<0,05).

Проведенный дисперсионный анализ по однофакторной схеме позволил установить довольно сильное влияние такого фактора, как степень тяжести АГ среди совокупности факторов, воздействующих на результирующий признак – когнитивный счет по шкале MMSE: R²=0,21 (F=64,2, p<0,001). Это позволило объективно утверждать, что около одной пятой или 21% общей вариации исследуемого признака (баллы по шкале MMSE) определяется степенью АГ. Несколько меньшим влиянием обладал другой показатель, избранный в качестве группирующего признака, – степень ХБП (F=28,6, p<0,001).

Расчитанное для указанного фактора значение эмпирического коэффициента детерминации составило 14,3%. Это свидетельствовало о том, что ~14,3% общей дисперсии показателя когнитивной функции объясняется изменением именно степени ХБП или уменьшением СКФ. Таким образом, у больных АГ и ИИ при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73м² происходит формирование рено-кардио-церебрального континуума, требующего многокомпонентной фармакологической коррекции. С этой целью разумным является применение комбинированных антигипертензивных препаратов, направленных против патогенетических звеньев поддержания повышенного АД, на коррекцию нарушений сердечно-сосудистой системы и когнитивной функции.

Динамика показателей сердечно-сосудистой системы, выраженности когнитивных расстройств и функции почек у больных АГ на фоне ИИ до и после лечения теветеном плюс и энапом НЛ отражена в табл.2.

Через 6 месяцев лечения в первой и второй группе больных отмечено достоверное значимое снижение АД в сравнении с исходными показателями от начала развития ИИ. Снижение САД и ДАД через 6 месяцев терапии в первой группе составило соответственно 32,8±5,9 и 14,2±2,7 мм рт. ст. (t=8,9, p<0,001 для САД; t=6,3, p<0,001 для ДАД), во второй группе – 33,0±6,2 и 14,4±4,1 мм рт. ст. (t=9,2, p<0,001 для САД; t=6,5, p<0,001 для ДАД).

Достоверных различий динамики АД через 6 месяцев терапии между группами не выявлено. После лечения в двух группах пациентов уменьшилась выраженность проявлений концентрической гипертрофии левого желудочка – снизились величины индексированного значения массы миокарда левого желудочка, относительной толщины его задней стенки, объемной нагрузки на стенки. При этом динамика этих показателей была сходной в двух группах.

Таблица 2

Динамика показателей сердечно-сосудистой системы, выраженности когнитивных расстройств и функции почек у больных АГ на фоне ИИ до и после лечения комбинированными препаратами

Показатели	До лечения	После лечения	P
1-я группа (Теветен Плюс), n=50			
САД/ДАД, мм рт.ст.	160,3±3,7	127,5±2,1	<0,001
ДАД/ДАД, мм рт.ст.	100,6±2,6	86,4±1,6	<0,001
ФВ, %	64,1±4,2	67,3±5,6	>0,05
КДО, мл	142,1±3,9	121,7±4,0	<0,001
Частота ДДЛЖ, абс. (%)	4 (8,0)	2 (4,0)	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	131,9±3,5	122,7±3,0	<0,05
ОТС	0,47±0,09	0,43±0,07	<0,05
Баллы по шкале MMSE	27,3±0,2	29,2±0,1*	<0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	45,4±1,4	86,7±2,0*	<0,001
МАУ, абс. (%)	32 (64,0)	7 (14,0)*	<0,001
2-я группа (Энап НЛ), n=44			
САД/ДАД, мм рт.ст.	161,4±3,8	128,4±2,6	<0,001
ДАД/ДАД, мм рт.ст.	102,3±2,5	87,9±1,9	<0,001
ФВ, %	67,2±4,7	69,2±5,1	>0,05
КДО, мл	139,9±3,7	124,8±4,2	<0,01
Частота ДДЛЖ, абс. (%)	3 (6,8)	1 (2,2)	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	132,5±3,3	121,3±2,7	<0,01
ОТС	0,48±0,1	0,44±0,2	<0,05
Баллы по шкале MMSE	27,1±0,3	27,9±0,2	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	49,8±1,9	75,8±2,3	<0,001
МАУ, абс. (%)	27 (61,4)	10 (22,7)	<0,001

Примечание: * – достоверные различия между 1 и 2 группой при p<0,05. Используются условные сокращения, как в табл. 1.

Оценка когнитивных функций, проведенная через 6 месяцев лечения, выявила улучшение когнитивных функций по сравнению с исходными величинами только при использовании теветена плюс. В первой группе исходная величина счета по шкале MMSE была 27,3±0,2 баллов, а после лечения – 29,2±0,1. Улучшение когнитивной функции, определяемой по увеличению суммы баллов опросника MMSE за время исследования, наблюдалось в первой группе в среднем на 1,85±0,09 баллов (6,96%). Во второй группе достоверные различия динамики среднего балла, по данным теста MMSE, через 6 месяцев лечения установлены не были (p>0,05). Кроме того, у больных первой группы после лечения СКФ в среднем повысилась на 90,9% (p<0,001), а во второй группе – на 52,2% (p<0,001). По окончании наблюдения за больными встречаемость МАУ была выше во второй группе по сравнению с первой (22,7% против 14%).

За 6 месяцев лечения 2 (4,5%) больных во 2-й группе временно прерывали лечение из-за эпизодического головокружения. В ходе наблюдения за 6 месяцев терапии достоверных различий в динамике неврологических нарушений и функционального статуса по шкалам Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой (1991) и D.W. Barthel (1965) между группами отмечено не было.

В большинстве выполненных исследований сердечно-сосудистые заболевания у нефрологических больных изучаются на преддиализных и диализных стадиях почечной недостаточности [2,3]. Однако, механизмы формирования кардиоваскулярной патологии при умеренной почечной дисфункции во многом остаются неясными. В нашем исследовании было установлено, что у больных АГ и ИИ после снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² формируется устойчивый рено-кардио-церебральный континуум с сильными взаимосвязями между функциями жизненно важных систем, что требует проведения многоцелевой фармакотерапии. В проведенном исследовании было установлено, что у больных АГ и ИИ в процессе лечения теветеном плюс и энапом НЛ при одинаковом влиянии на уровень АД, выраженность гипертрофии левого желудочка сердца, отмечено различное воздействие на когнитивные функции пациентов. Несмотря на то, что как в первой, так и второй группе больных препараты, являющиеся сочетанием блокатора ангиотензиновых рецепторов (АРА) и ингибитора АПФ с диуретиком оказывали выраженное нефропротекторное действие, проявляющееся уменьшением протеинурии и замедлением снижения СКФ, более благоприятные изменения функции почек были отмечены в большей мере при использовании теветена Плюс. Блокаторы АРА имеют преимущества перед ингибиторами АПФ при профилактике ухудшения когнитивных функций благодаря более специфичной блокаде нежелательных эффектов – вазоконстрикции и проатеротромбогенеза – и одновременному усилению полезных эффектов – вазодилатации и регуляции функции эндоте-

лия [5]. Большая эффективность теветена плюс связана также с тем, что препарат не оказывает отрицательного воздействия на мозговую гемодинамику, сохраняя адекватную перфузию головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией, как было представлено в исследовании З.А. Суслиной и соавт. [5]. В отличие от эналаприла и других антагонистов рецепторов ангиотензина II первого типа для эпросартана, входящего в состав Теветена Плюс, характерно обратимое связывание с рецепторами, что допускает самостоятельное восстановление АД в случае его избыточного снижения [6]. Дополнительный симпатолитический эффект эпросартана обеспечивает снижение уровня катехоламинов плазмы, увеличенный выброс которых обусловлен острым повреждением головного мозга и является одной из возможных причин высокого АД в острый период ишемического инсульта [7].

Превосходство теветена плюс, возможно, связано и с его неантигипертензивными (плеотропными) эффектами. Известно, что в процессе развития ишемического инсульта большое патогенетическое значение имеют такие механизмы, как глутамат-кальциевый каскад, оксидативный стресс, иммунные нарушения, локальное воспаление в зоне ишемии, дисбаланс цитокинов, апоптоз [8,9]. По данным литературы, эпросартан благоприятно влияет на гемостатический и фибринолитический статус больных АГ [10], обеспечивает васкулопротективное действие во время адренергического и норадренергического стресса [11], обладает противоспазмолитическим и антиоксидативным эффектами [12].

Выводы. Рено-кардио-церебральные взаимосвязи у больных АГ на фоне ИИ меняются в зависимости от функционального состояния почек и при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² значимо усиливаются. У больных АГ и ИИ когнитивные расстройства прогрессируют с повышением степени АГ и тяжести ХБП. У больных АГ и ИИ антигипертензивная терапия теветеном плюс имеет преимущества перед использованием энапа НЛ, поскольку обеспечивает в отдаленный период коррекцию когнитивных нарушений и имеет выраженный нефропротективный эффект.

Литература

1. Евсеева М.Е., Григорян З.Э. // Нефрология и диализ. – 2007. №9 (2). С. 173–177.
2. Иванов Д.Д. // Здоровье Украины 2008; 2: 14–15.
3. Иванов Д.Д. // Здоровье Украины 2007; 12/1: 16–17.
4. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. // J.Psychiatr Res. 1975; 12: 189–198.
5. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Шарыпова Т.Н. Мозговое // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. №1. С.32–36
6. Ison B.E., Boike S.C., Martin D.E. // Clin. Pharmacol. Ther. 1998; Vol.63 (4). P. 471–481.
7. Di Napoli M., Papa F. // Stroke. 2002;33: P.1763–1771.
8. Шевченко О.П., Паскурничий Е.А. Язю Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М.: Реафарм, 2001.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. // Consilium medicum. 2003; T.5: P.8–16.
10. Makris T.K., Stavroulakis G., Papadopoulos D.P. // Drugs Exp. Clin. Res. 2004; 30(3): P.125–132.
11. Arosio E., De Marchi S., Prior M. et al. // J. Hypertens. 2005; 23(10): P.1923–1927.
12. Rahman S.T., Lauten W.B., Khan Q.A. et al. // Am. J. Cardiol. 2002; 89(6): P.686–690.

УДК: 616-053.5:615.838

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ НА ЭТАПЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ.

Д.Х. БАЛЛАЕВА*

Ключевые слова: адаптационные реакции, дети, оздоровление детей, санаторно-курортное лечение, часто болеющие дети

Неспецифические адаптационные (или антистрессорные) реакции организма – понятие, впервые предложенное в 1968 году Л.Х. Гаркави с соавторами, в развитие и дополнение концепции стресса Г. Селье. Этим термином обозначалась общая периодиче-

* Северо-Осетинская ГМА, г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40

ская система неспецифических реакций организма на действие раздражителей малой, сверхмалой и средней интенсивности.

По данным литературы, стресс (по Г. Селье) – всего лишь одна из реакций, составляющих общую периодическую систему неспецифических адаптационных реакций организма. Исследованиями Л.Х. Гаркави с соавторами выявлены другие неспецифические адаптационные реакции на действие разных по силе раздражителей, имеющие антистрессовый характер: это реакции тренировки, активации (спокойной и повышенной), переактивации. Они и представляют собой антистрессорные неспецифические адаптационные реакции [4,5]. Большой интерес эта теория представляет для педиатров, так как она позволяет глубже оценить процессы, происходящие в здоровом растущем организме и в состоянии предболезни и болезни.

I. Хорошая адаптация → Повышенная резистентность организма → Отсутствие элементов повреждения → Гармоничная работа различных систем организма → Умеренные энергетические траты → Норма – Здоровье.

II. Плохая адаптация → Сниженная резистентность организма → Наличие элементов повреждения → Предпатология → Патология → Болезнь.

Адаптационные возможности организма – это запас функциональных резервов, которые расходуются на поддержание равновесия между организмом и средой. Чем выше функциональные резервы, тем ниже степень напряжения этих механизмов, необходимая для адаптации. Частая заболеваемость является довольно значимым стрессовым фактором, обуславливающим срыв адаптации ведущих функциональных систем организма с ранним формированием хронической патологии [4,7].

Часто болеющие дети (ЧБД) – это термин, обозначающий группу детей, выделенную при диспансерном наблюдении и характеризующуюся более высоким, чем их сверстники уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Критерии выделения детей, в группу часто болеющих сформулированы были ещё в 1986 году профессорами В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым. Авторами было предложено учитывать детей, которые в течение года переносят по 4-6 и более зарегистрированных заболеваний острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [1,9]. По мнению Л.С. Балевой и соавторов, у детей старше 3 лет в качестве критерия для включения в группу ЧБД можно использовать инфекционный индекс, определяемый как, соотношение суммы всех случаев ОРИ, в течение одного, года к возрасту ребёнка. В норме он составляет 0,2-0,3 [2]. Чем раньше определяется момент срыва механизмов адаптации, тем больше шансов сохранения здоровья, при проведении реабилитационных мероприятий уже имеющихся отклонений.

Одним из критериев оценки состояния адаптации и развития организма являются показатели периферической крови. Идентификация типов адаптационных реакций крови, характеризующих неспецифическую резистентность организма, состоит из определения общего содержания лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В качестве сигнального показателя используется относительное содержание лимфоцитов с выделением реакций тренировки (РТ), спокойной активации (РСА), повышенной активации (РПА), стресса (РС), переактивации (ПА) [4,5].

Особую актуальность приобретает оценка адаптационных реакций у детей при поступлении в санаторий. Чрезвычайно важна своевременная диагностика состояний предболезни у ребенка для оптимального подбора лечебной нагрузки. В связи с чем нас интересовала оценка неспецифических реакций организма ребенка в процессе адаптации часто болеющих детей на курорте, с целью выявления способов их коррекции. Если, к примеру, при санаторно-курортном лечении развиваются адаптационные реакции стресса, переактивации, тренировки и активации низких уровней реактивности – они снижают специфические лечебные эффекты курортных факторов [4,5]. При формировании благоприятных реакций, особенно активации высоких уровней реактивности, без выраженных элементов напряженности, восстанавливается деятельность организма и его подсистем, повышаются резервы адаптации и неспецифической резистентности. При этом отмечается и особенно выраженный лечебный эффект санаторно-курортного этапа реабилитации.

На ведущие позиции в профилактике различных заболеваний выходят средства, активизирующие собственные резервы детского организма. Санаторно-курортное лечение использует биологический потенциал природных факторов и оказывает тренирующее и активационное (активирующее) воздействие на адаптационные резервы организма.

Цель исследования – оценка неспецифических реакций организма ребёнка (адаптационные реакции), в процессе адаптации ЧБД на курорте; определить эффективность санаторного лечения проведением оценки адаптационных реакций в первые дни после поступления в санаторий и при выписке.

Методы исследования. Для решения поставленной задачи нами было исследовано 85 ЧБД на базе санатория Пятигорского научно-исследовательского государственного института курортологии, в возрасте 7–14 лет. Число мальчиков и девочек примерно одинаковое. Курс лечения в санатории составлял 30 дней. Такая длительность реабилитации обоснована, т.к. сокращение сроков пребывания на курорте до 21-24 дней приводит к росту «процедурной нагрузки» за счет уплотнения расстановки процедур, что может привести к срыву адаптационных процессов у ребёнка и клинически проявится развитием ОРЗ.

1. Щадяще-тренирующий режим: полноценный, достаточный по длительности сон; исключение переутомления и перевозбуждения; обязательные и достаточные по длительности прогулки, ежедневная утренняя гигиеническая и лечебная физкультура по общепринятой методике; массаж и механотерапия;

2. Диетическое питание в пределах стола №5;

3. Бальнеотерапия: радоновые или углекислые ванны по традиционной методике.

4. Соблюдая принцип индивидуального и дифференцированного подхода к каждому ребёнку, дети выборочно получали грязевые процедуры и тюбажи с минеральной водой.

5. Приём местной минеральной воды (источник №24 – углекислая сульфатно-хлоридная, кальциево-натриевая, маломинерализованная) назначается из расчёта 3-5 мл/кг 3 раза в день за 30 минут до еды – в течение одного месяца [6];

У 40 детей (I группа) в комплекс реабилитационных мероприятий были включены радоновые ванны [8]. А у 45 детей (II группа) в комплексе курортного лечения использованы углекисло-сероводородные ванны. Все дети с целью санации верхних дыхательных путей получали ингаляции с минеральной водой.

Был проведен опрос детей и их родителей по специальной тематической карте, разработанной нами, а также клинко-лабораторное обследование. У всех обследуемых ЧБД при поступлении (на 4-5 день) и на 27-28 день пребывания в санатории брали общий анализ крови. По Л.М. Гаркави. [4,5] изучались антистрессорные реакции. Учитывались уровни реактивности по признакам напряженности в лейкоцитарной формуле:

– высокие уровни реактивности: норма по всем показателям; небольшие отклонения 1-2 показателей.

– средние уровни реактивности: >2 небольших отклонений; ≤2 максимальных отклонений.

– низкие уровни реактивности: появление в крови 1-2 плазматических клеток; значимые отклонения в лейкоцитарной формуле.

Нами также был изучен у ЧБД лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Я.Я. Кальф-Калифа [3]:

$$\text{ЛИИ} = (4 \times \% \text{миел.} + 3 \times \% \text{юн.}) = (2 \times \% \text{пал.} + 1 \times \% \text{сегм.}) \times \% \text{ПК} + 1$$

/ (% лимф. + % моноц.) × (% эозин. + 1),

где: ПК – плазматические клетки, миел. – миелоциты, юн. – юные, пал. – палочкоядерные, сегм. – сегментоядерные, лимф. – лимфоциты, моноц. – моноциты, эозин. – эозинофилы, причем ЛИИ=0,5÷2,0 – удовлетворительная функция; ЛИИ=2,1÷7,0 – компенсированная недостаточность; ЛИИ=7,1÷12,0 – декомпенсированная недостаточность; 0,5>ЛИИ>12,1 – несостоятельность иммунокомпетентной системы.

Исследован инфекционный индекс (ИИ) для оценки иммунологического статуса больных [2, 9]. В норме ИИ=0,2–0,3.

Нами выявлены следующие факторы, предрасполагающие к частым респираторным заболеваниям у детей: возраст матери, токсикозы беременности, недоношенность, гнойно-септические заболевания в периоде новорожденности, аномалии конституции, перинатальное поражение ЦНС, ранняя социализация детей, наличие очагов хронической инфекции (ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта), фоновых соматических заболеваний, при которых возможно развитие вторичных иммунных нарушений, аллергические процессы, а также пассивное курение (вредные привычки родителей), нерациональное питание ребенка (избыток углеводов, дефицит белка, витаминов, микроэлементов); повторные назначения антибиотиков; неблагоприятная экологическая обстановка и др. У ЧБД встречаются 3 и более факторов, предрасполагающих к рекуррентным инфекциям.

Адаптационные реакции распределились неоднозначно. Поскольку об адаптационных реакциях мы можем судить по числу лимфоцитов, мы проанализировали этот показатель у ЧБД. В группе ЧБД, получавших углекисло-сероводородные ванны, на 5 день число лимфоцитов значительно снизилось, по сравнению с показателями до поступления в санаторий, несколько повысилось при выписке, однако исходного уровня так и не достигало, что свидетельствовало о напряженной адаптации у детей. Период адаптации в группе ЧБД, получавших радоновые ванны, протекал спокойнее, число лимфоцитов достоверно не менялось ни на 3-5 день, ни при выписке, что свидетельствует о хорошей переносимости санаторно-курортного лечения.

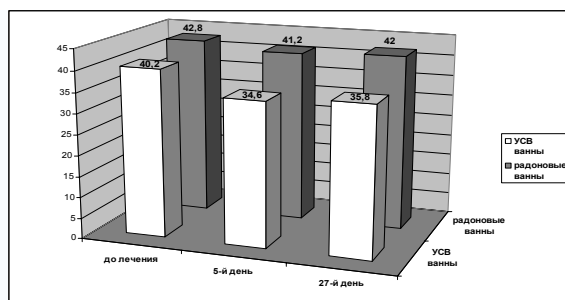


Рис. 1 Динамика лимфоцитов у ЧБД на этапе курортной реабилитации

Радоновые ванны также обладают иммунокорригирующим действием. У детей I группы, получавших радоновые ванны, при поступлении уровень ЛИИ был ниже, чем во II группе, но при выписке этот показатель значительно повысился и достиг нормы. Кроме того, во II группе детей, получавших углекисло-сероводородные ванны, достоверно уменьшается число детей с неспецифической нормой на 5 и 24 день. В то время как в I группе число детей с неспецифической нормой уменьшается на 5 день и остается стабильным на фоне санаторного лечения.

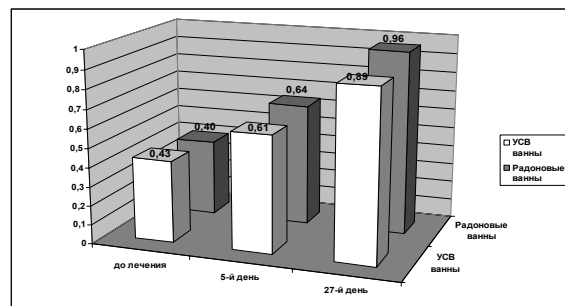


Рис. 2 Динамика ЛИИ у ЧБД на этапе курортной реабилитации

Инфекционный индекс у ЧБД находится в пределах от 1,0-2,0 (т.е. обследуемые перенесли от 6-12 эпизодов ОРЗ в год).

Результатом санаторно-курортного лечения явилось улучшение, проявившееся в нормализации психологического фона и самочувствия, улучшении аппетита, благоприятной динамике всех или большинства клинических и лабораторных показателей. После лечения, в последующий год, обследуемые дети перенесли 2-3 эпизода ОРЗ, преимущественно в легкой и среднетяжелой формах. ИИ достигал пределов нормы в 70% случаев.

Выводы. Определение типа неспецифических адаптационных реакций необходимо проводить всем ЧБД на 3-5 день и на 27-28 день пребывания в санатории, что позволит адекватно оценить состояние ребенка, выявить состояние предболезни и назначить терапию с учетом адаптационно-компенсаторных возможностей ребенка.

Включение в комплекс реабилитационных мероприятий на курорте у ЧБД радоновых ванн, позволило сократить период адаптации, хорошо перенести санаторное лечение и добиться нормализации иммунологических показателей к моменту выписки ребенка. Длительность санаторно-курортной реабилитации ЧБД должна быть не менее 30 дней, так как сокращение сроков лечения в курортных учреждениях приводит к росту «процедурной нагрузки» за счет уплотнения расстановки процедур, что может привести к срыву адаптационных процессов у ребенка.

Литература

1. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления/ Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Саратов, 1986.
2. Балева Л.С. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: Медицинская технология / Балева Л.С., Балясинская Г.Л., Блистинова З.А. и др. М., 2006. 46 с.
3. Верник С.Д. / Верник С.Д. // Хирургия. 1972. №9. С.84–87.
4. Гаркави Л.Х. Активационная терапия / Гаркави Л.Х. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 2006. 256 с.
5. Гаркави Л.Х. / Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. / Валеология. 1996. № 2. С. 16–20.
6. Колесников О.Л. К вопросу о механизмах иммуностропного действия питьевых минеральных вод. / Колесников О.Л., Селянина Г.А., Долгушин И.И., Колесникова А.А. // Вопросы курортологии и лечебной физкультуры. 2003. № 2. С. 15-17.
7. Петров Р.В. Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы / Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинеш Б.В., Черноусов А.Д. // Иммунология. 1995. №2. С.4.
8. Разумов А.Н. Пути реализации радонопрофилактики с целью снижения заболеваемости населения России. / Разумов А.Н., Гусаров И.И., Семенов Б.Н., Пузырева Г.А. // Вопросы курортологии и лечебной физкультуры. 2004. № 6. С. 3–5.
9. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей: Пос. для врачей. М: Международный фонд охраны матери и ребенка, 2005.

УДК 616-084.64.013.2

РОЛЬ ВНЕСЕМЕЙНОГО МИКРОСОЦИАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА У СОВРЕМЕННЫХ ПОДРОСТКОВ

Д.В. КИЛЕЙНИКОВ, Е.Г. КОРОЛЮК*

Ключевые слова: хронический социальный стресс

Хронический социальный стресс (ХСС) – это стресс, имеющий специфическую причину развития и касающийся не любого живого организма, не любого человека, а только дееспособного индивида [8]. Возникающие под влиянием ХСС отрицательные изменения происходят у наиболее социализированных лиц (подростки, лица трудоспособного возраста) [2, 4]. Следует отметить, что изменения, возникающие в организме под влиянием ХСС, не ограничиваются чрезмерной нейрогормональной реакцией и вызываемыми ею патологическими процессами, а касаются всех классов болезней [5]. Среди множества причин возникновения ХСС у подростков ведущее место занимают снижение уровня жизни семьи, завышенные социальные требования к ребенку (учебная нагрузка, секции и кружки), изменение микросоциального окружения при переводе ребенка в другую школу, алкоголизм одного из родителей, развод родителей и как следствие этого – изменение микросоциального статуса подростка в школьном коллективе [1, 3, 6].

Несмотря на распространенность ХСС в подростковой среде, редко встречаются публикации, раскрывающие глубинные механизмы его реализации, влияние на здоровье и протекание процессов адаптации в подростковом возрасте. Большинство доступных нам публикаций освещало влияние острого социального стресса на детский и подростковый организм, изучение же ХСС проводилось либо на взрослом контингенте, либо при постановке эксперимента на социальных животных.

Материалы и методы. С целью изучения особенностей внесемейного микросоциального окружения подростков с ХСС было проведено социологическое анкетирование 1220 детей в возрасте 12-14 лет. В основную группу вошли 540 подростков с признаками ХСС, 680 составили контрольную группу. Для обеспечения репрезентативности обследования основная группа формировалась с таким расчетом, чтобы на каждую степень выраженности ХСС (минимальная, умеренная и максимальная) пришлось равное число подростков (n=180), что было обусловлено использованными статистическими методами. Изучение микросоциального окружения подростков проводилось с помощью специально разработанной нами социологической анкеты «Микросоциальное окружение современного подростка».

* Тверская ГМА

В подростковом возрасте, как никогда, возрастает роль внесемейного окружения. На первое место, отесняя внутрисемейные, выходят контакты с друзьями и ровесниками. Наличие у подростка положительного или отрицательного опыта общения со сверстниками во многом определяет характер социальной адаптации, определяет риск развития психосоматических расстройств. Одним из маркеров напряженности взаимоотношений со сверстниками является на количестве друзей у респондента. По данным Ю.А.Клейберга (1998) у 12–14-летнего социально адаптированного городского подростка имеется один-два друга, что совпало с данными, полученными в контроле [7]. Большинство обследованных с ХСС отмечали наличие нескольких друзей, что превысило аналогичный показатель в контрольной группе в 1,6 раза. Доля детей, контактировавших с 1-2 друзьями, была в два раза меньше, чем в контрольной группе. Подростки с ХСС указывали на отсутствие друзей в 1,7 раза реже.

Взаимоотношения со сверстниками у подростков с ХСС носили выраженную позитивную окраску. Доля детей, характеризовавших свои отношения со сверстниками, как враждебные была в три раза меньше, чем в контроле. Более чем в три раза реже подростки с ХСС расценивали свои взаимоотношения со сверстниками как равнодушные. Каждый десятый ребенок с ХСС указывал на взаимную симпатию во взаимоотношениях с окружающими. Наличие общих интересов со сверстниками отличает конструктивный тип общения и свидетельствует о социализации подростка. Для детей с ХСС характерно уменьшение доли лиц, имевших общие интересы со сверстниками, в 1,13 раза по сравнению с контрольной группой. При ХСС были выявлены подростки, отмечавшие отсутствие общих интересов со сверстниками. Положительный ответ на этот вопрос является социально значимым, поэтому предположим, что эти дети были либо социально дизадаптированы, либо находились в состоянии фрустрации.

Оценивая предпочтения во взаимоотношениях с окружающими, мы не нашли достоверных различий в обеих группах. Однако можно говорить о тенденции к поляризации предпочтения в общении у подростков с ХСС. Ценность внутрисемейных взаимоотношений в обеих группах оставалась высокой. По сравнению с контрольной группой, дети с ХСС в два раза реже отдавали предпочтение внесемейным взаимоотношениям. Девиантное поведение у друзей подростков с ХСС встретилось в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе. Следует отметить, что 4% обследованных подростков с ХСС отмечали алкоголизм (систематическое употребление спиртных напитков, сопровождающееся влечением к ним) у своих друзей, а в контрольной группе таких детей не было. Можно, конечно, объяснить данную ситуацию попыткой подростка искусственно увеличить свою значимость и социальный статус в глазах сверстников за счет преувеличения отрицательных качеств своего окружения. Однако данный показатель основывается на нескольких вопросах анкеты и отражает истинное положение дел с подростковым алкоголизмом в социально благополучных слоях российского общества. Дополнительным критерием, свидетельствующим о напряженности внесемейных взаимоотношений, является отношение ребенка к школе. Для подростков с ХСС, как и для контрольной группы, было характерно позитивное отношение к обучению в школе. Но следует отметить увеличение в 1,6 раза доли детей, отрицательно, относящихся к обучению в школе, и появление среди обследованных лиц с нейтральным отношением к обучению.

Подробнее рассмотрим влияние внесемейных микросоциальных факторов на формирование ХСС различной выраженности. При минимальных проявлениях ХСС две трети респондентов имели несколько друзей, а треть обследованных – их не имела. Этот факт можно объяснить попыткой социализации подростка за счет превалирования экстравертной направленности поведения, на фоне ХСС. Косвенно это предположение можно подтвердить наличием только крайних градаций признака («много друзей» и «нет друзей», что свидетельствует о достаточно жесткой поляризации экстраверт-интраверт без промежуточных значений).

При умеренной выраженности ХСС вновь, как и в контрольной группе, преобладали подростки, имевшие одного-двух друзей, частота лиц, не имевших друзей, незначительно снижалась, однако в 2,1 раза превышала тот же показатель в контрольной группе; более чем в пять раз, по сравнению с предыдущей группой, снижалась доля респондентов, имевших несколько друзей ($p < 0,01$). Процессы, протекающие при максимальной и минимальной выраженности ХСС, были сходны. При

максимальном ХСС более половины опрошенных имели несколько друзей, в два раза снизилась доля подростков с одним-двумя друзьями; каждый десятый подросток не имел друзей ($p < 0,01$). С появлением ХСС вначале преобладали негативные взаимоотношения, затем, с углублением дисфункции – нейтральные или позитивные, а в контроле взаимоотношения подростка со сверстниками характеризовались преобладанием негативных и нейтральных взаимоотношений. При минимальных проявлениях ХСС преобладала конфликтность. Как и в отношении числа друзей, при умеренном ХСС преобладают крайние градации признака, а именно: враждебность взаимоотношений или симпатия. Взаимоотношения со сверстниками при максимальной выраженности ХСС характеризовались симпатией / равнодушием.

Рассматривая корреляционные связи можно сказать, что наличие/отсутствие друзей играло незначительную роль в формировании ХСС в целом ($k \leq 0,2$ усл.ед.). В случае минимальной и умеренной выраженности ХСС наблюдалось усиление корреляционных связей в отношении градаций «1-2 друга» ($k = 0,28$); при максимальной степени выраженности ХСС наибольшую силу приобретала связь дисфункции с наличием у подростка нескольких друзей (градация «много друзей» $k = 0,43$ усл.ед.).

Для формирования ХСС имела значение лишь конфликтность во взаимоотношениях ($k = 0,2$ усл.ед.), ее роль возрастала при минимально выраженной ХСС ($k = 0,35$ усл.ед.). Корреляционная связь конструктивных взаимоотношений со сверстниками (градация «взаимная симпатия») увеличивалась с усилением проявлений ХСС и составляла при максимально выраженном ХСС 0,22 усл.ед. Оценивая направленность вектора межличностных взаимоотношений в общении в зависимости от выраженности у подростка ХСС, следует отметить, что у лиц с умеренными проявлениями ХСС выделялись практически одинаковые группы, отдающие предпочтение общению, со взрослыми и со сверстниками. В случае максимально выраженного ХСС доля подростков, отдававших предпочтение общению со сверстниками, возрастала в 2,3 раза по сравнению с детьми с умеренным ХСС.

По данным Ю.В. Клейберга (1998), для младшего подросткового возраста характерен приоритет внутрисемейных взаимоотношений над внесемейными. В случае минимальной выраженности ХСС доля внутрисемейной направленности снижалась, по сравнению с контрольной группой в два раза, но оставалась выше, чем внесемейной. Максимальная степень ХСС характеризовалась повышением предпочтительности внутрисемейных взаимоотношений в 2,2 раза, а доля подростков, предпочитавших внесемейные взаимоотношения, снизилась в 2,8 раза. Корреляционная связь между отсутствием общих интересов со сверстниками и возникновением ХСС в целом составляла 0,18 усл.ед. Однако с ростом степени выраженности ХСС она ослабевала, и при минимальной и умеренной степени ХСС превалировало наличие общих интересов со сверстниками ($k = 0,24$ усл.ед. и $k = 0,23$ усл.ед. соответственно), при максимально выраженном ХСС напряженность корреляции достигала 0,45 усл.ед.

Для ХСС в целом наибольшая корреляционная связь была отмечена в отношении предпочтения подростком общения со сверстниками ($k = 0,3$ усл.ед.), в то время как при максимально выраженной данном синдроме корреляционная связь с градацией «нет предпочтения в общении» составляла 0,33 усл.ед. Корреляция между предпочтением во вне- и внутрисемейных взаимоотношениях и формированием ХСС была незначительна и не превышала 0,1 усл.ед. Только при максимально выраженном ХСС корреляционная связь возросла в отношении предпочтения во внутрисемейных взаимоотношениях до 0,42 усл.ед.

Отношение к обучению в школе также характеризует напряженность социальной адаптации у подростка. Минимальная выраженность ХСС характеризовалась снижением доли позитивно относящихся к обучению учащихся в 1,2 раза за счет появления группы с нейтральным отношением к обучению; доля негативно относящихся к обучению подростков, по сравнению с контрольной группой, практически не изменялась. Умеренные проявления ХСС характеризовались ростом негативного отношения к обучению в школе (в 3,3 раза) и уменьшением доли позитивно относящихся к обучению в школе подростков в 1,7 раза ($p < 0,01$). Максимально выраженный ХСС характеризовался ростом удельного веса позитивно настроенных к школе индивидумов в 1,96 раза, низкой частотой распространенности негативного и нейтрального отношения к обучению в школе (в 5,3 и 2 раза соответственно ниже, чем по сравнению с предыдущей

группой). Рассматривая корреляционные связи данного фактора с формированием ХСС можно отметить, что в формировании ХСС в целом и минимальных проявлений ХСС заметную роль играло нейтральное отношение подростка к обучению в школе ($k=0,26$ усл.ед. и $k=0,3$ усл.ед. соответственно). Для прогрессирования ХСС до умеренной выраженности ведущее место занимало негативное отношение к школе ($k=0,14$ усл.ед.), а для максимальной степени ХСС – позитивное ($k=0,48$ усл.ед.). Корреляционная связь между девиантным поведением друзей обследуемого и формированием у него ХСС в целом, а также прогрессированием ХСС от минимальной к умеренной степени выраженности была мала и $\leq 0,05$ усл.ед. Однако в случае максимально выраженного ХСС она возрастала до 0,48 усл.ед.

В формировании ХСС принимает участие ряд внесемейных микросоциальных факторов. Внесемейные взаимоотношения у подростка с ХСС носят противоречивый характер. С одной стороны, такой подросток старается общаться со всеми сверстниками и зачастую указывает на симпатию во взаимоотношениях. С другой стороны, доля лиц с общими интересами со сверстниками, ниже, чем в контроле. Были дети, отмечавшие отсутствие общих интересов со сверстниками. Учитывая увеличение доли подростков с внутрисемейной направленностью вектора взаимоотношений и увеличение лиц, отрицательно относящихся к обучению в школе, можно предположить, что эти дети либо социально дизадаптированы, либо находятся в состоянии фрустрации. Вклад внесемейных факторов в формирование ХСС от минимума до максимума неоднозначен, но можно говорить о тенденции к росту их влияния с нарастанием тяжести стресса.

Литература

1. Альбицкий В. Ю., Сигал Т. М., Ананьев С. А. // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. 1994. №1. С. 8–11.
2. Аналитические мат-лы по проблеме безнадзорности и асоциального поведения несовершеннолетних. Справка Департамента по делам семьи, женщин и детей Минтруда России. М., 1998. 54 с.
3. Антропов А. Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков (клиника, динамика и дифференцированное лечение): Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2000. 42 с.
4. Баранов А. А. // Рос. педиатр. ж. 1998. № 1. С. 5–8.
5. Величковский Б. Т. // Усп. современ. биол. 2004. Т. 124. №2. С. 99–108.
6. Дербенев Д. П. // Автореф. дис... д.м.н. М., 1998. 45 с.
7. Клейберг Ю. А. // Мат-лы конф. Тверь. 1998. С. 6–13.
8. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960. 254 с.

УДК 796. 012 (571.122) 574.2:621.6

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ АТТРАКТОРОВ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ХМАО-ЮГРЫ

В.Ф. ПЯТИН, Ю.Г. БУРЫКИН, Т.Я. КОРЧИНА,
О.Е. ФИЛАТОВА*

Ключевые слова: химсостав питьевой воды

Наиболее распространенным соединением в организме человека является вода. В водной среде осуществляются все химические, обменные и транспортные процессы, она служит универсальным растворителем продуктов питания и обмена. На долю жидкости приходится 58–80% массы тела человека [2]. Проблема обеспечения населения качественной питьевой водой – проблема экологической безопасности территориального образования. Решение этой проблемы – снижение показателей уровня заболеваемости населения, проживающего на данной территории и повышение уровня здоровья детского и взрослого населения.

Общезвестно, что геохимическая среда и живое вещество – это взаимозависимые компоненты биосферы. В биогеохимическом круговороте между содержанием химических элементов во внешней (геохимической) и внутренней среде живых организмов складываются сложные причинно – следственные связи. Человек является одним из звеньев природных биогеохимических цепей. Однако элементный состав организма человека как биосоциального существа зависит как от геохимического окружения (комплекс природных факторов), так и от социально-экологических факторов, в частности от особенностей вводно-пищевых рационов [11]. Основная миграция и перераспределение химических элементов в биосфере происходит благодаря их переносу водной средой. Химический состав природных вод является уникальным для конкретной местности, а микроэлементный статус человека зависит от содержания минералов в питьевой воде [3,4,9].

Таблица 1

Концентрация химических элементов в питьевой воде Югры (мг/л)

	водопроводная вода (n=128)									
	Fe	Mn	Ca	Mg	Se ¹	Zn	Hg ¹	Pb ¹	Cd ¹	нефть
<x>	0,68 ^{***}	0,17 ^{***}	9,13	3,87	0,11 ^{***}	0,37 ^{***}	0,08 ^{***}	1,25 ^{***}	0,09 ^{***}	0,07 ^{***}
D ¹⁰	1,30	0,18	5,80	5,83	0,10	0,26	0,009	0,30	0,0006	5,58
σ^*	1,14	0,42	2,41	2,42	0,14	0,51	0,095	0,55	0,025	0,007
σ^{**}	0,08	0,03	0,31	0,24	0,01	0,06	0,009	0,09	0,0042	0,001
dx	0,16	0,06	0,60	0,48	0,02	0,12	0,018	0,18	0,0083	0,002
Me	0,27	0,05	8,65	3,65	0,10	0,17	0,063	1,0	0,1	0,07
min	0,026	0,01	3,3	1,22	0,09	0,005	0,01	0,7	0,012	0,06
max	6,9	4,0	14,2	15,81	0,12	2,5	0,62	3,4	0,1	0,09
ПДК	0,3	0,1	70	42	10	5,0	0,1	0,5	30,0	1,0

Примечание: ¹ – содержание в мкг/л; * – сравнение водопроводной и поверхностной воды; ** – P<0,05, *** – P<0,01, **** – P<0,001 ^ – сравнение водопроводной и подземной воды: ^ – P<0,05 ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001

Эпидемиологическими исследованиями показана связь между содержанием ряда химических элементов в питьевой воде и развитием специфических заболеваний [6,10]. Исследование минерального состава источников питьевого водоснабжения является важным для понимания специфики элементного статуса населения и причин возникновения эндемических микроэлементозов – заболеваний биогеохимической природы [1]. Для хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Сургута используются подземные источники – воды Куртамышского водоносного комплекса, подразделяющиеся на надмерзлотный и подмерзлотный водоносные горизонты. Надмерзлотный горизонт приурочен к мелким пылеватым пескам с прослоями глин и залегает на глубине 130–180 м. Водоупорной кровлей служит глины мощностью 30–40 м. Подошвой служат многолетнемерзлые породы. Подмерзлотный горизонт залегает в интервале 220–290 м.

В настоящее время водоснабжение г. Сургута осуществляется из четырех водозаборных узлов и станций водоподготовки (8 промузел, 8 «А» промузел, 9 промузел, «Кедровый лог») [7]. Вода из скважин по сборным водоводам поступает на водоочистные сооружения, где происходит её обезжелезивание. Далее подаётся в металлические вертикальные резервуары чистой воды, откуда насосами станции второго подъёма транспортируется в магистральные сети для непосредственной подачи потребителям. Обезжелезивание подземных вод происходит путём аэрации, окисления растворённого в воде железа двухвалентного в трёхвалентное и последующего фильтрации. В качестве фильтрующего материала применяется кварцевый песок крупностью от 0,5 до 2,0 мм.

Для очистки вод в округе применяются технологии с применением и без применения реагентов. С 2000 года в г. Сургуте применяется безреагентная технологическая схема с применением в качестве окислителя озона и кислорода. Таким образом, основная часть г.Сургута обеспечена качественной питьевой водой. Однако не решена проблема вторичного загрязнения воды при её транспортировке по распределительным сетям. Кроме того, объекты водоснабжения и водоотведения имеют значительный износ, который из года в год растёт. Жители г. Сургута используют для питьевых нужд водопроводную воду из централизованной системы водоснабжения, представители не- и коренного населения, живущие в селе, – подземную воду из скважин, каптажей родников, колодцев, а аборигенное население, постоянно проживающее в лесных поселениях – поверхностную воду из рек, озёр, протоков и т.п.

Цель исследования – сравнительный анализ питьевой воды из централизованных и децентрализованных источников водоснабжения г. Сургута и Сургутского района ХМАО-Югры.

Объекты и методы исследования. Проведено исследование содержания химических элементов в 328 образцах воды г. Сургута и Сургутского района: в 128 образцах водопроводной воды г. Сургута, в 97 образцах подземных вод (колодцы, скважины, каптажи родников) и в 103 – поверхностных вод (реки, озера, протоки, заводи и т.д.) Сургутского района. Отбор проб водопроводной воды производился по месту жительства обследованных лиц некоренного населения г. Сургута. Отбор проб питьевой воды осуществлялся из централизованных источников водоснабжения в специальные пластиковые пробирки. Забор воды производился через 30–5 минут после открытия вентильного крана. Отбор проб подземных вод осуществлялся из колодцев, скважин и каптажей родников в сельской местности Сургутского района в пластиковые пробирки с глубины не менее 10 метров. Отбор проб поверхностных вод организован в местах компактного проживания коренного населения (ханты) ХМАО – Югры из рек, озер, протоков и т.п. Отбор проб вели в пластиковые пробирки с лодки в 10–15 метрах от берега.

Концентрация химических элементов в подземной воде Югры (мг/л)

	подземная вода (n=97)									
	Fe	Mn	Ca	Mg	Se ¹	Zn	Hg ¹	Pb ¹	Cd ¹	нефть
<x>	3,17 ^{***}	0,59 ^{**}	9,55	3,94	0,12 ^{***}	0,02	0,183 ^{***}	3,99 ^{***}	0,22 ^{***}	0,08 ^{***}
D ⁽¹⁵⁾	9,43	2,27	6,60	0,40	0,13	0,004	0,02	0,19	3,07	0,0001
σ_x	3,07	1,51	2,57	0,63	0,15	0,07	0,14	13,87	0,55	0,012
σ_{∞}	0,31	0,15	0,26	0,096	0,015	0,007	0,014	1,40	0,10	0,001
dx	0,61	0,30	0,51	0,19	0,03	0,013	0,03	2,75	0,05	0,002
Me	2,19	0,35	9,2	4,0	0,11	0,005	0,12	1,0	0,1	0,08
min	0,11	0,004	6,4	2,19	0,09	0,004	0,1	1,0	0,1	0,1
max	18,0	15,0	20,0	5,3	0,14	0,46	0,89	9,1	4,3	0,9
ПДК	0,3	0,1	70	42	10	5,0	0,1	0,5	30,0	1,0

Примечание: ^ – сравнение подземной и водопроводной воды: ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001; # – сравнение подземной и поверхностной воды: # – P<0,05, ## – P<0,01, ### – P<0,001

Определение химических элементов в пробах воды проводили методами АЭС – ИСП и МС – ИСП в аккредитованной центральной базовой лаборатории экоаналитических и технологических исследований (ЦБЛ) ОАО «Сургутнефтегаз» [8]. Аттестат аккредитации №РОСС.0001.511426 от 30.11.2001 г. При сравнении содержания химических элементов в пробах воды с предельно допустимыми концентрациями использованы данные СанПин 2.1.4.1074-01. «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества». Статобработка данных осуществлялась с использованием программы «Biostat». Достоверность различий средних концентраций химических элементов в пробах воды Югры определяли по критерию Стьюдента с доверительной вероятностью P≥99,9%. Наряду с использованием традиционного детерминистско-стохастического подхода (ДСП) велась идентификация параметров аттракторов в рамках теории хаоса и синергетики (ТХС) [5].

Данные спектрального анализа обрабатывались по программе «Идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве», предназначенной для научных исследований систем с хаотической организацией. В качестве параметров системы вводились значения концентраций химических элементов в воде. При этом в многомерном фазовом пространстве состояний (ФПС) (m=10) производился анализ параметров многомерного параллелепипеда, огибающего аттрактор движения вектора состояния системы: объема V; координат геометрического и стохастического центров (координаты x_{ci} и x_{st}) и расстояния r_x между ними (показатель асимметрии стохастического и хаотического центров).

Результаты. При сравнении концентрации химических элементов в питьевой воде централизованных и децентрализованных источников водоснабжения ХМАО – Югры получены следующие результаты (табл. 1). Наибольшее содержание Fe характерно для подземных вод северного региона (P<0,001).

Средняя арифметическая концентрации Fe в водопроводной воде г. Сургута более чем в 2 раза превышала ПДК для питьевой воды, но по величине медианы соответствовала верхней границе ПДК. Превышение концентрации Fe был значительное увеличение (в 3 и более раз) зарегистрировано в 16(12,5%) пробах питьевой воды. Превышение концентрации Fe в городской питьевой воде вызваны, вероятно, вторичным загрязнением Fe при прохождении по старым поржавевшим трубам [9].

Превышение концентрации Fe было выявлено в 85 (87,6%) пробах подземных вод, а значительно повышение оказалась характерно для 77 (79,4%) анализов. Средние величины содержания Fe превышали ПДК по величине среднего арифметического почти в 3 раз, а по значению медианы – в 1,3 раза. Анализ степени загрязнения поверхностных вод Югры Fe выявил в 56 (54,3%) пробах нормальную концентрацию, в 22 (21,4%) – умеренное превышение и в 25 (24,3%) пробах – выраженное превышение содержания Fe. Итак, почти в половине проб поверхностных вод Югры было обнаружено повышенное содержание Fe.

Концентрация Mn оказалась достоверно (P<0,01) выше в подземных водах региона по сравнению с водопроводной водой и поверхностными водами Югры (табл. 1–3). Повышенное содержание Mn было обнаружено в 22 (17,2%), а значительное превышение концентрации – в 6 (4,7%) пробах водопроводной воды. Содержание Mn выше ПДК характеризовало 95 (97,9%) проб подземных вод Югры, а значительное превышение концентрации Mn обнаружено в 59 (60,8%) пробах. В 66 (64,1%) пробах поверхностных вод Югры было зарегистрировано нормальное содержание Mn, в 23 (22,3%) – умеренное повышение концентрации, а в 14 (13,6%) – значительное его превышение.

Значительное превышение концентрации Fe и Mn в подземных водах Югры, сравнительно с водопроводной водой и поверхностными водами региона связано, вероятно, с тем, что водопроводная вода перед подачей в централизованную систему водоснабжения подвергается качественной очистке, а поверхностные воды «разбавляются» талыми водами и притекающими с южных регионов водами с меньшим содержанием данных химических элементов.

Показатели насыщенности питьевой воды Ca, Mg, и Se вполне сопоставимы во всех группах проб питьевой воды. Однако наименьшие показатели концентрации данных химических элементов в водопроводной воде г. Сургута (табл. 1). Величины содержания Ca во всех пробах питьевой воды Югры оказались во много раз ниже ПДК. Аналогичную картину мы наблюдали и в отношении Mg и Se. Концентрация Zn ни в одной из исследованных проб питьевой воды Югры не превышала ПДК. Однако отмечено достоверное превышение (P<0,001) концентрации Zn в водопроводной воде, связанное с прохождением воды по оцинкованным трубам.

Таблица 3

Концентрация химических элементов в поверхностных водах Югры (мг/л)

	поверхностные воды (n=103)									
	Fe	Mn	Ca	Mg	Se ¹	Zn	Hg ¹	Pb ¹	Cd ¹	нефть
<x>	0,89 ^{***}	0,20 [*]	10,16	4,24	0,14 ^{***}	0,014 ^{***}	0,132 ^{***}	9,47 ^{***}	0,42 ^{***}	0,14 ^{***}
D ⁽¹⁵⁾	2,35	0,14	16,57	7,05	0,15	0,0004	0,004	4,03	8,58	0,02
σ_x	1,53	0,38	4,07	2,65	0,16	0,02	0,06	63,5	0,93	0,13
σ_{∞}	0,15	0,04	0,39	0,26	0,04	0,002	0,011	0,62	0,09	0,012
dx	0,29	0,07	0,78	0,51	0,02	0,004	0,02	1,22	0,17	0,02
Me	0,22	0,07	8,02	3,65	0,13	0,007	0,1	1,0	0,12	0,13
min	0,02	0,02	6,01	1,22	0,10	0,004	0,01	1,0	0,1	0,05
max	9,90	2,20	22,04	15,81	0,18	0,13	0,32	64,0	5,50	1,30
ПДК	0,3	0,1	70	42	10	5,0	0,1	0,5	30,0	1,0

Как и следовало ожидать, наибольшие показатели загрязнения нефтью и токсичными химическими элементами зарегистрированы в анализах поверхностных вод Югры, достоверно отличающимися их от подземных (нефть – P<0,001), а по значению среднего арифметического концентрации Pb и Cd выше в поверхностных водах, сравнительно с подземными в 2,4 и 1,9 раза соответственно, что несомненно связано с антропогенным загрязнением рек, озер и т.п. Средние значения концентрации нефти в поверхностных водах северного региона превышали ПДК почти в 1,4 и 1,3 раза соответственно (табл.1). Из 103 проб поверхностных вод в 13 (12,6%) было зарегистри-

рировано нормальное содержание нефти, в 14 (13,6%) – верхняя граница ПДК, а в 76 (73,8%) – превышение ПДК.

Весьма неожиданные результаты получены нами при сравнении показателей концентрации Hg в пробах питьевой воды Югры: наибольшая концентрация Hg была выявлена в подземных водах региона, достоверно отличающаяся ($P < 0,01$) от поверхностных вод и тем более ($P < 0,001$) от водопроводной воды. Нами были идентифицированы параметры аттракторов вектора состояния химического состава питьевой воды из источников централизованных и децентрализованных источников водоснабжения Югры (табл. 4).

Таблица 4

Параметры аттракторов содержания химических элементов в источниках централизованной и децентрализованной систем водоснабжения (мг/л)

Химические элементы	Водопроводная вода (n=128)
Fe	IntervalX1= 6.87 AsymmetryX1= 0.40
Mn	IntervalX2= 3.99 AsymmetryX2= 0.46
Ca	IntervalX3= 14.20 AsymmetryX3= 0.30
Mg	IntervalX4= 5.30 AsymmetryX4= 0.34
Se	IntervalX5= 0.001 AsymmetryX5= 0.39
Zn	IntervalX6= 2.50 AsymmetryX6= 0.45
Hg	IntervalX7= 0.32 AsymmetryX7= 0.42
Pb	IntervalX8= 3.40 AsymmetryX8= 0.43
Cd	IntervalX9= 0.10 AsymmetryX9= 0.35
нефть	IntervalX10= 0.09 AsymmetryX10= 0.36
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 5.96 General V value : 5.00e-001
Химические элементы	Подземная вода (n=97)
Fe	IntervalX1= 17.89 AsymmetryX1= 0.33
Mn	IntervalX2= 15.00 AsymmetryX2= 0.46
Ca	IntervalX3= 13.60 AsymmetryX3= 0.27
Mg	IntervalX4= 14.59 AsymmetryX4= 0.32
Se	IntervalX5= 0.002 AsymmetryX5= 0.09
Zn	IntervalX6= 0.46 AsymmetryX6= 0.47
Hg	IntervalX7= 0.79 AsymmetryX7= 0.39
Pb	IntervalX8= 0.09 AsymmetryX8= 0.47
Cd	IntervalX9= 0.004 AsymmetryX9= 0.47
нефть	IntervalX10= 0.05 AsymmetryX10= 0.05
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 10.84 General V value : 7.25e-004
Химические элементы	Поверхностные воды (n=103)
Fe	IntervalX1= 9.88 AsymmetryX1= 0.41
Mn	IntervalX2= 3.99 AsymmetryX2= 0.46
Ca	IntervalX3= 14.20 AsymmetryX3= 0.30
Mg	IntervalX4= 5.30 AsymmetryX4= 0.34
Se	IntervalX5= 0.004 AsymmetryX5= 0.15
Zn	IntervalX6= 0.13 AsymmetryX6= 0.42
Hg	IntervalX7= 0.61 AsymmetryX7= 0.38
Pb	IntervalX8= 0.64 AsymmetryX8= 0.49
Cd	IntervalX9= 0.005 AsymmetryX9= 0.44
Нефть	IntervalX10= 1.25 AsymmetryX10= 0.43
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 7.14 General V value : 6.85e-003

Параметры аттракторов (объем, асимметрия, координаты геометрического и стохастического центров) состояния химического состава водопроводной, поверхностной и подземной воды различаются (табл. 1). Наибольший показатель асимметрии характерен для аттрактора состояния химического состава подземной воды (General asymmetry value rX=10,84 – для подземной; General asymmetry value rX=7,14 – для поверхностной; General asymmetry value rX=5,96 – для водопроводной воды). Наибольший объем имеет аттрактор состояния химсостава водопроводной воды (General V value: 5.00e-001 – для водопроводной воды; General V value: 6.85e-003 – для поверхностной воды; General V value: 7.25e-004 – для подземной).

Наибольшая концентрация Mn обнаружена в пробах воды из подземных источников и составляет 0,59 мкг/л при наибольшем интервале данного показателя (Interval X2=15,00 – в пробах подземной воды; IntervalX2=2.18 – в поверхностной; Interval X2= 3.99 – в водопроводной). В пробах поверхностной воды обнаружена наибольшая концентрация следующих элементов:

– Se – 0,14 мкг/л (Interval X5 = 0,004; Asymmetry X5 = 0,15 – в пробах поверхностной воды; Interval X5 = 0,002; Asymmetry X5= 0,09 – в пробах подземной воды; Interval X5 = 0,001; Asymmetry X5 = 0,39 – в пробах водопроводной воды).

– Pb – 9,47 мкг/л (Interval X8 = 0,64; Asymmetry X8 = 0,49 – в пробах поверхностной воды; Interval X8 = 0,09; Asymmetry X8 = 0,47 – в пробах подземной воды; Interval X8 = 3,40; Asymmetry X8 = 0,43 – в пробах водопроводной воды). В поверхностной воде обнаружена также более высокая концентрация нефти – 0,14 мкг/л (Interval X10 = 1,25; Asymmetry X10 = 0,43 – в пробах поверхностной воды; Interval X10 = 0,05; Asymmetry X10 = 0,05 – в пробах подземной воды; Interval X10 = 0,09; Asymmetry X10 = 0,36 – в пробах водопроводной воды). В пробах

водопроводной воды обнаружено повышение концентрации Zn до 0,37 мкг/л (Interval X6 = 2,50; Asymmetry X6 = 0,45 – в пробах водопроводной воды; Interval X6 = 0,13; Asymmetry X6 = 0,42 – в пробах поверхностной воды; Interval X6 = 0,46; Asymmetry X6 = 0,47 – в пробах подземной воды). Установлены различия параметров аттракторов по уровню Fe, Hg и нефти в водопроводной, поверхностной и подземной воде (табл. 5).

Таблица 5

Параметры аттракторов состояния питьевой воды ХМАО – Югры по химическому составу (Fe, Hg, нефть)

Химические элементы	Водопроводная вода (n=128)
Fe	IntervalX1= 6.87 AsymmetryX1= 0.40
Hg	IntervalX7= 0.32 AsymmetryX7= 0.42
нефть	IntervalX10= 0.09 AsymmetryX10= 0.36
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 2.78 General V value : 1.98e-001
Химические элементы	подземная вода (n=97)
Fe	IntervalX1= 17.89 AsymmetryX1= 0.33
Hg	IntervalX7= 0.79 AsymmetryX7= 0.39
нефть	IntervalX10= 0.05 AsymmetryX10= 0.05
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 4.11 General V value : 7.53e+000
Химические элементы	поверхностные воды (n=103)
Fe	IntervalX1= 9.88 AsymmetryX1= 0.41
Hg	IntervalX7= 0.61 AsymmetryX7= 0.38
Нефть	IntervalX10= 1.25 AsymmetryX10= 0.43
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 5.89 General V value : 7.07e-001

Наибольшие объемы аттракторов идентифицированы для состояния воды по химическому составу (для Fe, Hg, нефти) из поверхностных и подземных источников. Для водопроводной воды объем аттрактора и показатель асимметрии наименьший: (General asymmetry value rX=2.78; General V value: 1.98e-001) по сравнению с подземной водой (General asymmetry value rX=5.89; General V value: 7.07e-001) и поверхностной водой (General asymmetry value rX = 4.11; General V value: 7.53e+000).

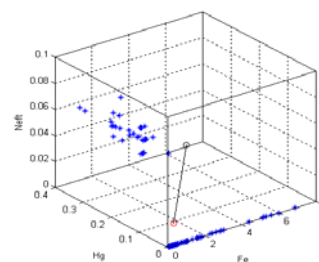


Рис.1. Содержание нефти, Hg, Fe в водопроводной воде

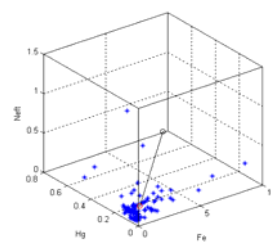


Рис.2. Содержание нефти, Hg, Fe в поверхностной воде

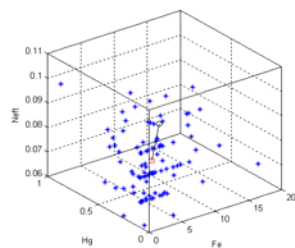


Рис.3. Содержание нефти, Hg, Fe в подземной воде

Увеличение объема аттракторов говорит об увеличении интервалов концентраций указанных выше химических элементов в соответствующих пробах питьевой воды из централизованных и децентрализованных источников водоснабжения. Прослеживается следующая тенденция: величина объема многомерного параллелепипеда

источников централизованного и децентрализованного водоснабжения пропорциональна степени загрязнения питьевой воды тяжелыми металлами и токсичными соединениями (табл. 5, рис. 1, 2, 3).

Наибольшая концентрация Fe и Mn обнаружена в подземных водах Югры, низкая концентрация Ca, Mg, Zn и Se характеризует все виды питьевой воды, антропогенное загрязнение обуславливает повышенное содержание нефти, Pb и Cd в поверхностных водах, а самая высокая концентрация Hg обнаружена в подземных водах северного нефтегазодобывающего региона.

Литература

1. Бабенко Г.А. // Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2, Вып. 1. С. 2–5.
2. Безруких М.М. и др. Возрастная физиология / Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. М.: АСАДЕМИА, 2002. 414 с.
3. Бульбан А.П. Сравнительная эколого-физиологическая характеристика микроэлементного статуса населения приморской и континентальной территорий Магаданской области: Автореф. дис... канд. биол. наук. Магадан, 2005. 23 с.
4. Горбачёв А.Л. // Микроэлементы в медицине. 2006. Т. 7, Вып. 2. С. 11–24.
5. Еськов В.М. и др. Синергетика в клинической кибернетике. Ч. 1. Теоретические основы системного синтеза и исследований хаоса в биомедицинских системах / Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Самара: Офорт, 2006. 233 с.
6. Жестяников А.Л. // Экология человека. 2005. №9. С. 19–25.
7. Информационный бюллетень «О состоянии окружающей среды Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в 2004 году». Ханты-Мансийск: НПЦ Мониторинг, 2005. 113 с.
8. Методика определения микроэлементов в диагностируемых субстратах атомной спектроскопией с индуктивно связанной аргонной плазмой: метод. реком. / Подунова Л.Г., Скачков В.Б., Скальный А.В. и др.. 2003. М.: ФУГСЭН МЗ РФ. 17 с.
9. СанПин 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества // Пост. мин. здравоохран. РФ №24 от 26.09.01. Дата введ. 1 янв. 2002 г.
10. Скальная М.Г. Макро- и микроэлементы в питании современного человека: эколого-физиологические и социальные аспекты / Скальная М.Г., Нотова С.В. М.: РОСМЭМ, 2004. 310 с.
11. Хотимченко С.А. и др. / Хотимченко С.А., Спиричев В.Б. // Гинекология. 2002. Т.4, №3. С. 137–138.

УДК 796. 012 (571.122) 616-053.3-07

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ КВАЗИАТТРАКТОРОВ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА СТУДЕНТОВ СЕВЕРНОГО ВУЗА

Ю.Г. БУРЫКИН, Т.Я. КОРЧИНА, И.В. СОРОКУН*

Ключевые слова: химические элементы, гомеостаз

Химические элементы также важны в рациональном питании, как белки, жиры, углеводы, витамины. При недостатке или избытке минеральных веществ в организме человека возникают специфические нарушения, которые приводят к заболеваниям [6,11,3,1]. Дефицит микроэлементов приводит к нарушению нормальной жизнедеятельности человека.

В настоящее время установлено, что недостаток определенных химических элементов в почве (а соответственно, и в воде) приводит к пониженному содержанию этих элементов в организме людей, проживающих в данной местности, и к тем или иным заболеваниям [7]. Химические элементы являются важными катализаторами биохимических реакций, непременными и независимыми участниками процессов роста и развития организма, обмена веществ, адаптации к меняющимся условиям окружающей среды. Химические элементы поступают с пищей, водой и воздухом, усваиваются организмом и распределяются в его тканях, активно функционируют, выполняют роль строительного материала и роль участников и регуляторов в биохимических процессах в этих тканях, взаимодействуют, деполаризуются и в итоге выводятся из организма [5,8].

Для нормальной жизнедеятельности крайне необходимо не только регулярное поступление в организм химических элементов, но и правильное их соотношение. На содержание микроэлементов в организме человека существенное влияние оказывает их присутствие в почве и водоемах, где выращиваются те или иные продукты растительного и животного происхождения [5,8,2].

В настоящее время имеются неоспоримые доказательства того, что коррекция дисбаланса микроэлементов – один из важнейших факторов укрепления здоровья и профилактики заболеваний [2,9]. Исходя из вышесказанного, элементный анализ волос, как интегральный показатель, может быть использован для определения адекватности питания, состояния здоровья человека и его адаптации к окружающей среде [2,10]. Оценка биоэлементного статуса человека является наиболее важной и точной в отношении получения достоверных данных о дефиците либо об избытке биоэлементов в организме [1,14].

Цель исследования – выполнение системного анализа параметров микроэлементного статуса юношей и девушек Сургутского государственного педагогического университета (СурГПУ).

Материалы и методы. Под наблюдением было 106 студентов СурГПУ: 49 юношей и 57 девушек. Возраст испытуемых 17,8±3,7 г. Для изучения элементного гомеостаза организма в качестве биосубстратов использовали образцы волос. В волосах обследованных было проведено определение 6 «жизненно необходимых» химических элементов: Fe, Ca, Mg, I, Se, Zn.

Все образцы подвергались пробоподготовке в соответствии с МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой», утвержденной Минздравом РФ в 2003 г. Аналитические исследования были выполнены в испытательной лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины» (ЦБМ), аккредитованной при ФЦ ГСНЭ (аттестат аккредитации ГСНЭ.RU.ЦБМ. 311, регистрационный номер в Государственном реестре РОСС. RU.0001. 513118 от 29.05.2003) и сертифицированной на соответствие системы менеджмента качества ISO 9001: 2000 (сертификат №4017 от 05.04.2006, выдан BM Trada Certification, Англия) комбинацией методов атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (АЭС – ИСП, МС – ИСП).

Для проведения анализа использованы масс – спектрометр ELAN 9000 (PerkinElmerSciex, Канада) и атомно – эмиссионный спектрометр Optima DV 2000 (PerkinElmer Corp., США), а также система микроволнового разложения (Multiwave 3000, PerkinElmer – A. Paar, Австрия). Пробоподготовку и анализ образцов проводили по требованиям МАГАТЭ, методическими рекомендациями МЗ СССР и ФЦГСЭН МЗ РФ [13]. Полученные результаты сравнивались с референтными величинами [10,12].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Biostat». Достоверность различий средних концентраций химических элементов в волосах у коренных и некоренных жителей Югры определяли по критерию Стьюдента с доверительной вероятностью $P \geq 95\%$. Наряду с использованием традиционного детерминистско-стохастического подхода (ДСП) производилась идентификация параметров квази-аттракторов в рамках теории хаоса и синергетики (ТХС) [6].

Полученные в результате спектрального анализа данные обрабатывались с помощью оригинальной программы: «Идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве», предназначенной для научных исследований систем с хаотической организацией. Исходные параметры (координаты в m-мерном пространстве) вводились из текстового файла, после чего производился расчет координат граней, их длины и объема m-мерного параллелепипеда, ограничивающего аттрактор, а также показатель асимметрии стохастического и хаотического центров [4].

Результаты. Проведение многоэлементного анализа волос позволяет с высокой степенью надежности выделить группы риска по гипо- и гиперэлементозам, разработать и своевременно применить меры профилактического характера, восстанавливающие нарушения гомеостаза элементов, а также связанных с ними биохимических и физиологических функций организма [8, 9, 10]. В таблице 1 представлено содержание химических элементов волосах юношей СурГПУ

* НИИ Биофизики и медицинской кибернетики при Сургутском госуниверситете Ханты-Мансийского автономного округа-Югры

Таблица 1

Концентрация химических элементов в волосах (юноши)

	Fe	Ca	Mg	J	Se	Zn
<x>	25,188*	467,820***	104,025***	0,886*	0,468***	230,418
D ^(%)	547,320	103925,7	4703,006	1,190	0,015	3175,76
σ _x	23,395	322,375	68,578	1,091	0,124	56,354
dx	6,835	94,190	20,037	0,319	0,036	16,465
σ _{<x>}	3,487	48,057	10,223	0,163	0,019	8,401
Me	17,38	389,5	75,22	0,542	0,44	230,7

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; p<0,001 при сравнении концентраций химических элементов в волосах юношей

Концентрация Fe в волосах была повышена у 15 (33,3%) юношей, а у 4 (8,9%) обнаружен избыток 1-2 степени.

У 17 (37,8%) юношей был выявлен незначительный дефицит концентрации кальция в волосах, а у 11 (24,4%) обследованных эта недостаточность достигала 3–4 степени. В то же время у 5 (11,1%) лиц данной группы зарегистрировано избыточное содержание макроэлемента кальция в волосах, в основном незначительное. Превышение показателей по Mg было выявлено у 24 (53,3%), из которых избыток 3-4 степени обнаружен у 19 (42,2%). Индивидуальные показатели концентрации йода в волосах респондентов характеризовались значительными колебаниями. Превышение нормы по Ингару зарегистрировано у 1 (2,2%), а недостаточность – у 18 (40,0%) юношей, причем у 13 (28,9%) молодых людей дефицит данного микроэлемента 1-2 степени. Средние величины концентрации Se находились в диапазоне меньше величины нормальных значений. Недостаточная обеспеченность выявлена у 10 (22,2%) юношей северного вуза 1-2 степени. Дефицитная направленность в обеспеченности эссенциальным микроэлементом обнаружена у 27 (55,1%), причем выраженный дефицит у 12 (24,5%). Избыточного содержания данного микроэлемента не выявлено у данной группы исследуемых. Превышение концентрации Zn 1-2 степени относительно референтных значений [10] было обнаружено у 26 (57,8%) обследованных юношей. В табл. 2 представлено содержание химических элементов в волосах девушек СурГПУ.

Таблица 2

Концентрация химических элементов в волосах (девушки)

	Fe	Ca	Mg	J	Se	Zn
<x>	40,951*	1855,808***	458,08***	1,505*	0,300***	269,555
D ^(%)	2951,768	1842070	153332,5	1,244	0,075	39525,19
σ _x	54,330	1357,229	391,577	1,115	0,274	198,809
dx	13,634	340,593	98,265	0,280	0,069	49,891
σ _{<x>}	6,956	173,775	50,136	0,143	0,035	25,455
Me	21,59	1401	302,6	1,28	0,268	206,1

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; p<0,001 при сравнении концентраций химических элементов в волосах девушек

Превышение концентрации Fe от нормы по сравнению с референтными значениями было зафиксировано у 19 (33,3%) студенток, из которых у 14 (24,6%) избыток 3-4 степени. Недостаток железа 1-2 степени обнаружен у 4 (7,0%) девушек. Среднее содержание Ca несколько выше границ референтных значений [10]. В группе макроэлементов недостаточность Ca была зафиксирована у 13 (22,8%) девушек, причем дефицит 3-4 степени обнаружен у 4 (7,0%) из 57 обследованных. У 7 (12,3%) обследованных наблюдается дефицит Ca 1-2 степени. Избыточное содержание кальция выявлено у 24 (42,1%) исследуемых девушек. Для индивидуальных величин концентрации Mg в волосах респонденток характерно выраженное превышение референтных показателей в 39 (68,4%) случаях. Пониженного содержания магния в волосах девушек СурГПУ не наблюдалось. По мнению А.В. Скального обнаруженные концентрации Ca и Mg в волосах является свидетельством их нестабильности и ускоренного выведения из организма [10].

Средние концентрации J находились в диапазоне нормальных концентраций йода в волосах [10] (Me=1,28, M=1,51). Однако, для индивидуальных анализов характерен значительный «разброс» показателей: у 18 (31,6%) девушек обнаружен выраженный недостаток в обеспеченности йодом в волосах, а избыток данного жизненно важного химического элемента присутствует в 6 (10,5%) случаях. Среднее содержание Se значительно меньше нормальных величин, принятых в ЦБМ [10]. Дефицитная направленность в обеспеченности эссенциальным биоэлементом селеном обнаружена у 22 (38,6) студенток северного вуза, причем выраженный дефицит – у 9 (15,8%). В группе жизненно необходимых микроэлементов наблюдались следующие изменения. В индивидуальных значениях выявлен избыток

Zn 1-2 степени у 14 (24,6%) девушек. Недостаток испытывали 7 (12,3%) обследованных лиц данной группы.

Системный анализ позволил выявить различия в состоянии элементного гомеостаза для сравниваемых групп в целом по 6-ти признакам одновременно (концентрациям химических элементов в биосубстрате) и представить их в виде квазиаттракторов с определенными параметрами, характеризующими группы сравнения. В рамках системного анализа были идентифицированы следующие параметры многомерных параллелепипедов ограничивающих квазиаттракторы состояния элементного гомеостаза: генеральный объем многомерного параллелепипеда у юношей составлял 2.99e+024; у девушек этот показатель отличался на порядок 1.04e+025. Общий показатель асимметрии у юношей – rX=1029.94, а у девушек – rX=1300.83 (табл.3).

Таблица 3

Параметры аттракторов вектора состояния организма человека (компоненты вектора – концентрации химических элементов в волосах)

Хим. элемент	Юноши	Девушки
Fe	IntervalX9= 135.08 AsymmetryX9= 0.36	IntervalX9= 350.24 AsymmetryX9= 0.41
Ca	IntervalX4= 1477.80 AsymmetryX4= 0.27	IntervalX4= 5505.60 AsymmetryX4= 0.21
Mg	IntervalX14= 234.30 AsymmetryX14= 0.15	IntervalX14= 1344.50 AsymmetryX14= 0.17
J	IntervalX11= 7.00 AsymmetryX11= 0.39	IntervalX11= 4.18 AsymmetryX11= 0.17
Se	IntervalX20= 0.57 AsymmetryX20= 0.12	IntervalX20= 1.59 AsymmetryX20= 0.31
Zn	IntervalX25= 206.40 AsymmetryX25= 0.06	IntervalX25= 1253.10 AsymmetryX25= 0.39
	General asymmetry value rX=1029.94 General V value : 2.99e+024	General asymmetry value rX=1300.83 General V value : 1.04e+025

Наиболее явные различия интервалов концентраций и показателя асимметрии получены для химических элементов:

– железа (Fe): у юношей – Interval X9 = 135,08, Asymmetry X9 = 0,36, при концентрации 25,188±3,487 мкг/г; у девушек – IntervalX9=350.24, AsymmetryX9=0,41, при концентрации 40,951±6,956 мкг/г;

– кальция (Ca): у юношей – Interval X4 = 1477,80, Asymmetry X4 = 0,27, при абсолютной концентрации 467,820±48,057 мкг/г; у девушек – Interval X4 = 5505,60, Asymmetry X4 = 0,21, при концентрации 1855,808±173,775 мкг/г;

– магния (Mg): у юношей – Interval X14 = 234,30, Asymmetry X14 = 0,15, при концентрации 104,025±10,223 мкг/г; у девушек – Interval X14 = 1344,50, Asymmetry X14 = 0,17, при концентрации 458,08±50,136 мкг/г;

– йода (J): у юношей – Interval X11 = 7,00, Asymmetry X11 = 0,39 при концентрации 0,886±0,163; у девушек – Interval X11 = 4,18; Asymmetry X11 = 0,17 при концентрации 1,505±1,244;

– селена (Se): у юношей – Interval X20 = 0,57, Asymmetry X20 = 0,12, при концентрации 0,468±0,019 мкг/г; у девушек – Interval X20 = 1,59, Asymmetry X20 = 0,31, при концентрации 0,300±0,035 мкг/г;

– цинка (Zn): у юношей – Interval X25 = 206,40, Asymmetry X25 = 0,06, при концентрации 230,418±8,401 мкг/г; у девушек – Interval X25 = 1253,10, Asymmetry X25 = 0,39 при концентрации 269,555±25,455 мкг/г.

При сравнении концентрации в волосах химических элементов у юношей и девушек Сургутского государственного педагогического университета выявлено достоверное уменьшение концентрации Ca, Zn в волосах юношей и повышенная концентрация – у девушек, превышение содержания Mg в волосах девушек и пониженное содержание J в волосах студентов обеих групп обследованных. Содержание Fe оказалось повышено в группе юношей и в меньшей степени – у девушек, содержание Se в волосах девушек оказалось меньше такового у юношей.

Сравниваемые группы имели разные параметры квазиаттракторов по объему и по общему показателю асимметрии. У девушек эти параметры были больше по абсолютному значению, что позволяет говорить о меньшей однородности сравниваемых признаков (концентраций жизненно важных химических элементов).

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М.: Изд-во КМК, 1991. 496с.
2. Агаджанян Н.А., Велданова М.В., Скальный А.В. Экологический портрет человека и роль микроэлементов. М.: Изд-во КМК, 2001. 235 с.
3. Габович Р.Д., Припутин Л.С. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических вирусов. Киев.: Здоров'я. 1987.
4. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Синергетика в клинической кибернетике. Ч. 1. Теоретические основы системного синтеза и исследований хаоса в биомедицинских системах. Самара: Офорт, 2006. 233 с.
5. Корчина Т.Я. Витамины и микроэлементы на страже здоровья. Сургутский государственный педагогический университет, 2006. 211с.
6. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М.: Медицина, 1985. 288с.
7. Московченко Д.В. Микроэлементы в водных источниках севера Западной Сибири и их влияние на здоровье населения // Микроэлементы в медицине. 2004. Т.5. Вып. 4. С. 93-95.
8. Скальная М.Г., Дубовой Р.М., Скальный А.В. Химические элементы-микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России. Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2004. 239 с.
9. Скальная М.Г., Нотова С.В. Макро- и микроэлементы в питании современного человека: эколого-физиологические и социальные аспекты. М.: РОСМЭН, 2004. 310.
10. Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученных методом ИСП-АЭС.
11. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002. 424с.
12. Bertram H.P. Spurenelemente. Analytik, Oekotoxikologische und medizinisch – klinische Bedeutung. Muenchen, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1992. 207 p.
13. Coroli S., Senofonte O., Violante N. // Microchen. 1992. Vol.46. №2. P.174–183.
14. Meissner D. Evaluation of trace elements status using biochemical indicators // ТЕМА-8, 1993. Dresden: Media Turistik, 1993. P.1074–1078.

УДК 616.341:616.33-002.44]-07

ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОКСИМАЛЬНЫХ УЧАСТКОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ДНЕВНОЕ И НОЧНОЕ ВРЕМЯ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

Е.А. ВАСЬКИНА, В.Б. ЧУРИН*

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки,

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет одну из важных медицинских проблем. Это самое распространенное заболевание органов пищеварения. Около 10-15% населения земного шара в течение жизни страдают этим заболеванием [8]. В России в 2004 году заболеваемость ЯБ составила 1246,3 на 100000 населения [3]. При ЯБ язвенный дефект локализуется в двенадцатиперстной кишке (ДПК) в 4 раза чаще, чем в желудке, а у лиц молодого возраста – уже в 13 раз чаще. Несмотря на успехи в лечении обострений, достигнутые за последние годы в связи с широким использованием антихеликобактерных и антисекреторных медикаментов, эффективных методов предупреждения рецидивов нет. Частота осложнений ЯБ (перфорации и кровотечения) за последние годы не уменьшается, а увеличивается [2]. Остается высокой детальность при этих осложнениях (при кровотечениях – 12,7-15,3%, а при прободении – 9,7-10%) [2]. Проблема ЯБ далека от разрешения, что обусловлено отсутствием достаточных знаний по этиологии и патогенезу заболевания.

В патогенезе ЯБ важен дисбаланс между факторами агрессии и защиты слизистой желудка и ДПК. К факторам агрессии наряду с ацидопептическим и хеликобактерной инфекцией относят расстройство гастродуоденальной моторики [6,8]. Известно, что ЯБ – это циклически протекающее заболевание, при котором симптомы обострения через 8-12 недель обычно спонтанно

исчезают. Учитывая, что болевой синдром при ЯБ, особенно с локализацией язвы в ДПК в большей степени выражен натощак и преимущественно в ночное время, и что при этом заболевании имеет место выраженный суточный десинхронизм, целесообразно исследовать моторную функцию верхнего отдела пищеварительного тракта натощак, т.е. во время его периодической деятельности, в зависимости от времени суток в различные фазы активности патологического процесса. Периодическая двигательная активность пищеварительного тракта (ПДАПТ) относится к эндогенным ритмам с периодом около 90-100 минут.

Цель исследования – изучение мощности двигательной активности желудка и проксимальных участков тонкой кишки у больных ЯБ ДПК натощак, в различные фазы заболевания и в процессе ПДАПТ, в различное время после приема пищи.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 38 мужчин, больных ЯБ ДПК и 15 практически здоровых мужчин. Заболевание во всех случаях протекало без осложнений. У 20 пациентов (возраст $35,6 \pm 11,4$ лет) по клиническим и эндоскопическим признакам диагностирована фаза обострения. Пик обострения заболевания прошел: исчезли жалобы или уменьшилась их выраженность. При эндоскопическом обследовании уменьшились размеры язвенного дефекта по сравнению с предыдущим обследованием, проводившимся 2 неделями ранее. Диаметр язвы локализовавшейся в луковице ДПК, перед регистрацией ПДАПТ был в пределах 3-9 мм. У 11 пациентов (возраст $38,3 \pm 9,6$ лет) установлена фаза нестойкой ремиссии ЯБ. Жалоб на здоровье они не предъявляли. Последнее обострение заболевания по клиническим и эндоскопическим признакам завершилось 0,5-4 месяца назад.

У 7 пациентов (возраст $37,9 \pm 6,7$ лет) диагностирована стойкая ремиссия ЯБ. В течение года и более они не предъявляли жалоб, при ФЭГДС не обнаруживалось язвенного дефекта и активного воспаления слизистой желудка и ДПК. Средний возраст практически здоровых мужчин составил $30,3 \pm 10,4$ лет, они в прошлом обладали хорошим здоровьем и не госпитализировались в клиники в связи с заболеваниями.

Продолжительность ЯБ в группе пациентов в стадии обострения составила $11,9 \pm 10,6$ лет, в группе нестойкой ремиссии – $11,8 \pm 3,4$ лет и в группе стойкой ремиссии – $10,6 \pm 7,9$ лет.

Всем, находившимся под наблюдением, проводили общее клиническое обследование, включавшее рентгеноскопию грудной клетки, УЗИ брюшной полости, ЭКГ, общий анализ крови и мочи; в сыворотке крови определяли билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, тимоловую пробу, белок и его фракции. Проводились дуоденальное зондирование, копроскопия и исследование кала на яйца глистов. Все обследованные выразили согласие на проведение мониторингового контроля двигательной активности желудка и проксимального отдела тонкой кишки, с помощью устройства, разработанного в Институте общей патологии и экологии человека СО РАМН и Институте теплофизики СО РАН. Прибор позволяет измерять внутриполостное давление пищеварительного тракта в течение нескольких суток. У пациентов моторика ЖКТ исследовалась на следующий день после проведения ФЭГДС.

Основной частью прибора является пластиковый зонд с наружным диаметром 2,2 мм, в который встроено 5 миниатюрных тензодатчиков. Зонд вводился в пищеварительный тракт через нижний носовой ход. Под контролем рентгеноскопии зонд окончательно устанавливался таким образом, что проксимальный датчик находился в антральном отделе желудка, следующий за ним в луковице ДПК и в 16, 32 и 48 см дистальнее последней. После установки зонда его закрепляли липким пластырем на коже щеки. Информация с тензодатчиков о внутриполостном давлении регистрировалась самописцем на бумажной ленте. За время исследования, которое продолжалось от 24 до 50 часов, испытуемый днем бодрствовал, мог свободно передвигаться в помещении, а в ночное время (с 24.00 до 8.00) – спал. Исследование начиналось натощак и пациент в 1-й день исследования пищу не принимал, в течение 2-го дня принимал ее в 9, 14, и 20 часов. Обследованные процедуру перенесли хорошо.

Визуальным маркером ПДАПТ на механограмме является фронт двигательной активности. На рис. показан фрагмент механограммы, где имеется фронт двигательной активности, мигрирующий от желудка в дистальном направлении.

Выделяли две формы ПДАПТ: переходную [ПДАПТ(п)], возникающую через 3-12 часов после еды и внепищеварительную [ПДАПТ(в)], наиболее устойчивую, наблюдавшуюся через 12-30

*Новосибирский ГМУ, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

часов после еды. На механограммах в процессе ПДАПТ(в) и ПДАПТ(п) определяли мощность двигательной активности, которую выражали, как сумму амплитуд волн в килопаскалях в минуту (кПа/мин). Раздельно рассчитывали мощность сокращений (волны выше изолинии) и расслаблений (волны ниже изолинии).

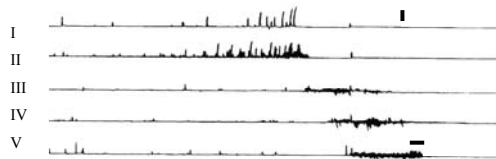


Рис. Двигательная активность желудка и проксимального отдела тонкой кишки у здорового человека. Зарегистрирован фрагмент мигрирующего моторного комплекса. Волны выше изолинии отражают сокращения, а ниже – активные расслабления участка пищеварительного тракта. Локализация тензодатчиков: I – антральный отдел желудка; II – луковица ДПК; III – 16 см от луковицы ДПК; IV – 32 см от луковицы ДПК; V – 48 см от луковицы ДПК

Мощность моторной активности определяли отдельно для дневного (8.00-24.00) и ночного (24.00-8.00) времени. Показатели мощности сокращений и расслаблений соответствующих участков пищеварительного тракта в дневное время сравнивали с ночными раздельно в процессе ПДАПТ(в) и ПДАПТ(п). Статистическая обработка проведена по критерию Стьюдента с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты. Как следует из представленных данных, мощность двигательной активности имеет свои особенности в различных участках верхнего отдела пищеварительного тракта в процессе ПДАПТ как у здоровых, так и у больных ЯБ. При ЯБ этот показатель зависит также от фазы течения заболевания, времени суток и времени, прошедшего после последнего приёма пищи. У здоровых мужчин в процессе ПДАПТ(в) не обнаружено достоверных различий в мощности двигательной активности в ночное время по сравнению с дневным по сокращениям и по расслаблениям. Лишь в процессе ПДАПТ(п) у них на участке тощей кишки, удалённом на 48 см от луковицы ДПК, днём мощность сокращений в 1,86 раза выше, чем ночью ($p=0,03$).

В фазе стойкой ремиссии ЯБ, т.е. когда пациенты в течение более года были практически здоровыми людьми, суточные различия в мощности моторной активности обнаружены при обеих формах ПДАПТ. В процессе ПДАПТ(в) достоверное отличие в дневное время, по сравнению с ночным, установлены для луковицы ДПК, т.е. в зоне, где в прошлом локализовалась язва. В дневное время мощность её сокращений оказалась выше, чем ночью (в 1,54 раза, $p=0,024$). В процессе ПДАПТ(п) эта особенность была установлена только для участка тонкой кишки в 16 см от луковицы ДПК (в 1,42 раза, $p=0,041$).

В фазе нестойкой ремиссии ЯБ различия в мощности сокращений в дневное время по сравнению с ночным были обнаружены только при ПДАПТ(в), но их направление и локализация участка пищеварительного канала были иными – на участке тонкой кишки в 32 см от луковицы ДПК ночью мощность активных сокращений выше, чем днём (в 1,22 раза, $p=0,01$). В фазе обострения ЯБ, в процессе ПДАПТ(в), установлено изменение мощности двигательной активности не только тонкой кишки, но и желудка в зависимости от времени суток. В дневное время мощность сокращений желудка выше, чем в ночное в 1,78 раза ($p=0,033$). В отличие от других групп обследованных, у этих пациентов мощность активных расслаблений зависела от времени суток – ночью она была выше чем днём на участке кишки в 16 см от луковицы ДПК в 1,94 раза ($p=0,002$). В процессе ПДАПТ(п) достоверной зависимости от времени суток не обнаружено.

Результаты показывают, что желудок и проксимальный участок тонкой кишки при ПДАПТ наряду с сокращениями совершает и расслабления, мощность последних, по сравнению с сокращениями, особенно в желудке существенно ниже.

Представленные данные свидетельствуют о том, что мощность двигательной активности проксимального отдела желудочно-кишечного тракта у больных ЯБ в процессе периодической деятельности зависит от фазы течения заболевания, участка пищеварительного канала, времени, прошедшего после последнего приёма пищи и времени суток. У больных ЯБ наименьшие суточные изменения в мощности моторной активности пищеварительного тракта установ-

лены в фазу нестойкой ремиссии. В фазе стойкой ремиссии ЯБ, когда у пациента в течение года и более не было обострений и он, по существу, становился практически здоровым, некоторые показатели мощности моторной активности желудка и проксимального отдела тонкой кишки были иными по сравнению с аналогичными у здоровых людей, что свидетельствует о том, что моторная функция, в отличие от клинических и эндоскопических признаков, требует большего времени для восстановления, а возможно, полностью никогда не восстанавливается. У здоровых людей при ПДАПТ(в) не обнаружено различий в интенсивности моторной деятельности желудка и тонкой кишки днём по сравнению с ночью, а у пациентов в фазе стойкой ремиссии заболевания мощность сокращений луковицы ДПК в дневное время была выше, чем в ночное. При ПДАПТ(п) как у здоровых, так и у больных в фазе стойкой ремиссии заболевания в дневное время отмечена более мощная сократительная активность тонкой кишки, но у здоровых людей, это касалось участка, расположенного в 48 см от луковицы, а у больных – в 16 см. Вероятно, эти различия между здоровыми и больными в фазе стойкой ремиссии являются проявлением суточного десинхронизма, установленного при ЯБ. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что суточный десинхронизм при ЯБ достаточно устойчив и не исчезает даже в фазу стойкой ремиссии заболевания.

Наибольшие суточные изменения мощности моторной активности пищеварительного тракта установлены в фазу обострения ЯБ: в отличие от других групп обследованных в процессе ПДАПТ(в) сокращения желудка днём у них были мощнее чем ночью, а расслабления на участке кишки в 16 см от луковицы ДПК напротив, – мощнее ночью. Ночью во время мониторинга контроля давления в пищеварительном тракте все испытуемые спали. Известно, что сон, как и периодическая деятельность пищеварительного тракта, представляет собой фазовый ритмический процесс с периодом около 90 мин [1]. Продолжительности фаз сна на протяжении ночи меняются: ближе к утру укорачивается фаза медленного и удлиняется быстрого сна. Ряд исследований обнаружил совпадение по времени самых быстрых фаз этих циклических процессов (фазы парадоксального сна и зарождения фронта двигательной активности в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта) [1].

В зависимости от фазы сна меняется вегетативный статус организма. В фазу медленного сна царствует вагус, а в фазу быстрого сна происходит попеременное преобладание тонуса то симпатической, то парасимпатической нервной системы [1]. У больных ЯБ вегетативные реакции во время сна, вероятно, ещё больше усложняются в связи с частыми его расстройствами [9].

Представленные данные говорят, что наиболее чувствительной зоной в проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта во время ночного сна, как у здоровых, так и у больных является гастродуоденальная. В фазе стойкой ремиссии ЯБ не происходит ликвидации патологической системы [4,5], последняя проявляется не только признаками циркадного хронического десинхронизма, но и около 90 минутного (ультрадианного) десинхронизма. Суточный десинхронизм по современным представлениям в значительной степени связан с функционированием эпифиза – важнейшей структуры биологических часов. Известно, что мелатонин в физиологических дозах способен сдвигать основные эндогенные ритмы организма, перестраивая его работу. Мелатонин, вырабатываемый эпифизом, регулирует моторику пищеварительного тракта, устраняя некоторые проявления десинхронизма и с успехом используется в лечении ЯБ ДПК.

Вероятно, обнаруженное нарушение моторной активности желудка и тонкой кишки у больных ЯБ в процессе ПДАПТ в фазу стойкой ремиссии заболевания является одним из факторов, вызывающим хронизацию патологического процесса. Показатели мощности двигательной активности желудка и проксимального участка тонкой кишки могут быть использованы в клинике для уточнения фазы патологического процесса.

Выводы. У больных ЯБ мощность двигательной активности желудка, ДПК и проксимальных участков тощей кишки в процессе периодической деятельности зависит от остроты заболевания, времени суток и времени после приёма пищи. У здоровых людей при ПДАПТ(в) нет различий в мощности моторной активности желудка и проксимальных участков тонкой кишки ночью по сравнению с днём. У больных ЯБ в фазе стойкой ремиссии не происходит полного восстановления мощности моторной активности верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

У больных в фазе обострения ЯБ выявлены наибольшие изменения в моторной активности желудка и тонкой кишки. У них в

отличие от пациентов в фазе ремиссии заболевания и от здоровых людей во время ночного сна, по сравнению с дневным временем, увеличивается мощность сокращений желудка и расслаблений луковичи ДПК. У больных ЯБ в фазах нестойкой ремиссии и обострения, по сравнению со здоровыми и лицами в фазе стойкой ремиссии идет инверсия показателей мощности сократительной активности тонкой кишки. На участке тонкой кишки в 48 см от луковичи ДПК различие в мощности сокращений днём, по сравнению с ночью отмечено только у здоровых людей, а у больных ЯБ, независимо от фазы течения, эта особенность не обнаружена.

Литература

1. Вейн А.М. Сон – тайны и парадоксы. М: Эйдос Медиа. 2003.
2. Зайратянц О.В. // Архив патологии. Приложение. М.: Медицина. 2002.
3. Здоровоохранение в России. 2005 Росстат. М. 2006.
4. Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Хетагурова Л.Г. Рук-во для врачей и биологов / Под ред. Г.Н.Крыжановского. М.: Медицина. 2002. С. 157–175.
5. Крыжановский Г.Н. / В кн. Дизрегуляторная патология: Рук-во для врачей и биологов. М.: Медицина. 2002. С. 18–78.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтера. 2003.
7. Романов А.И., Решетняк В.К. Сон и его нарушения / Под ред. С.П.Миронова. М.: Слово. 2003.
8. Яццкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс-информ. 2002.
9. Инсомния: соврем. диагностич. и лечебные подходы / Под ред. Я.И.Левина. М.: ИД Медпрактика, 2007. 116 с.

УДК 616.346.2-089.87

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ ОТКРЫТЫЙ ОПЕРАТИВНЫЙ МАЛОИНВАЗИВНЫЙ ДОСТУП ПРИ АППЕНДЕКТОМИИ

С.А. ФОМИН*

Ключевые слова: аппендицит, аппендэктомия, мини-доступ.

В медицине ведутся поиски методов хирургического лечения, щадящих и безопасных для организма пациента. Хирургическая операция всегда является агрессией и сопровождается травмой для организма, которая обусловлена выполнением доступа к пораженному органу, его мобилизацией, длительностью операции [1]. В настоящее время развивается т.н. минимально инвазивная хирургия. Под этим понятием объединяют все хирургические вмешательства, ставящие перед собой те же цели, что и традиционная хирургия, но без использования при этом больших разрезов кожи, тканей для оперативного доступа. Сюда можно отнести эндоскопические операции и операции из миниинвазивных доступов [4,6,7,8].

Мы применяем разработанный нами косой параректальный мини-доступ (приоритет № 2007136713/14(040142) от 03.10.2007, положительное решение от 19.08.2008) при операциях по поводу острого аппендицита в соответствии с принципами: максимальная доступность и минимальная инвазивность [5]. Операция выполняется стандартным набором общехирургических инструментов. Показанием к операции из мини-доступа считаем типичную клиническую картину острого аппендицита, давность заболевания ≤24 часов, индекс массы тела (ИМТ) пациентов ≤26. Техника выполнения операции состоит в следующем: больной лежит на спине горизонтально. Хирург располагается справа, ассистент – слева от больного. Направление разреза – от точки Мак Бурнея, расположенной между наружной и средней третью линии, соединяющей пупок с правой передней верхней остью подвздошной кости, параллельно паховой связке к правому латеральному краю прямой мышцы живота. Разрез передней брюшной стенки начинается от linea biiliaca или на 1-2 см ниже длиной 3-4 см в зависимости от телосложения и ИМТ (рис. 1).

Рассекается кожа и подкожная клетчатка. Апоневроз наружной косой мышцы живота рассекается по ходу апоневротических волокон, от границы окончания мышечных волокон с переходом на переднюю стенку влагалища прямой мышцы живота. Влагалище прямой мышцы живота полностью не вскрывается. Разрез апоневроза наружной косой мышцы живота по длине

больше кожного разреза на 2-4 см (рис. 2). При необходимости расширения доступа мышечные волокна наружной косой мышцы живота раздвигаются тупо, без рассечения.



Рис. 1. Расположение мини-доступа на передней брюшной стенке.



Рис. 2. Разрез апоневротической части наружной косой мышцы живота

Внутренняя косая мышца живота и поперечная мышца живота тупо раздвигаются на границе перехода мышечных волокон внутренней косой мышцы живота в апоневротические, в непосредственной близости от латерального края влагалища прямой мышцы живота (спигелиева линия) (рис. 3).

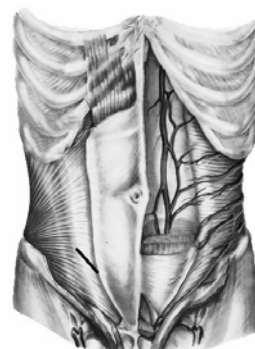


Рис. 3. Разрез апоневротической части внутренней косой мышцы живота

Мышцы растягиваются крючками по длине кожной раны. При необходимости расширения доступа внутренняя косая мышца рассекается вдоль спигелиевой линии (рис. 4).

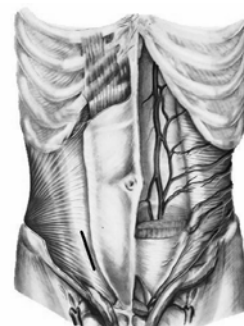


Рис. 4. Разрез апоневротической части внутренней косой мышцы живота вдоль Спигелиевой линии при необходимости расширения доступа

Брюшина захватывается двумя зажимами, приподнимается в виде конуса и рассекается ножницами на небольшом протяжении. Рана тампонируется марлевыми салфетками, к которым зажимами Микulich фиксируются края брюшины. Обработку культи червеобразного отростка проводим лигатурно-инвагинационным способом. Данная операция по классификации Прудкова М.И.

* МСЧ НЯ НПЗ (150023, Ярославль, Гагарина, 12, тел. (4852) 44-26-64)

(1993) относится к операциям в «тесненных условиях» мини-параректальной раны с использованием обычных инструментов [3].

Цель работы – сравнение травматичности операции аппендэктомии при традиционном доступе и при косом параректальном мини-доступе.

Материал и методы. Разработанный нами косой параректальный мини-доступ был применен у 187 больных, у которых при поступлении установлен диагноз «острый аппендицит». Женщины – 146 (78,1%), мужчины – 41 (21,9%). Средний возраст – 23,9±0,7 лет. Контрольная группа составила 90 больных, женщины – 70 (77,8%), мужчины – 20 (22,2%), средний возраст – 24,4±0,9 лет, давность заболевания до 24 часов. Операция аппендэктомии в контрольной группе больных выполнялась из традиционного доступа Волковича – Дьяконова – Мак Бурнея.

У всех больных клинически диагноз «острый аппендицит» не вызывал сомнения. Все женщины перед операцией были консультированы гинекологом, проводились лабораторные исследования крови и мочи, другие дополнительные исследования велись при наличии сопутствующих заболеваний. В качестве профилактики гнойно-воспалительных осложнений применялась периоперационная антибиотикопрофилактика цефалоспориновыми антибиотиками третьего поколения, отграничение брюшной полости от раны марлевыми салфетками и обработка операционной раны раствором антисептика. Из общего количества пациентов прооперированных по поводу острого аппендицита были отобраны лица с морфологической формой флегмонозного аппендицита. Формирование групп для клинического обследования проведено с учетом выполненной операции, отсутствия гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде до выписки из стационара. В случаях несоответствия клинического диагноза с морфологической формой аппендицита результаты данных исследований выбраковывались. Критериями для формирования групп являлись также значения давности заболевания до 24 часов, ИМТ – до 26, возраст пациентов. В результате для проведения клинического исследования были сформированы две группы пациентов численностью по 20 чел.

Для оценки операционной травмы изучали динамику лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) до операции, на 1, 2 и 3 день после операции, динамику лейкоцитоза, температурную реакцию организма. Вел наблюдение за состоянием операционной раны и клиническое наблюдение за состоянием больного.

Количественное содержание С-реактивного белка – неспецифического маркера воспаления в плазме крови и его концентрацию определяли твердофазным иммуноферментным методом по J. Hightop и P. Hessian, используя реактивы фирмы ДАКО (Дания). Забор крови делали перед операцией и на 1, 3 и 5 день после нее. Результаты рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в мг/л. За границу нормы были приняты показания от 0-10 мг/л.

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) велось турбидиметрическим методом. Применяли 3,5% раствор полистиролгликоля с молекулярной массой 6000 Д. (США) в фосфатном буфере (рН 8,4). Результаты учитывали на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 450 нм и выражали в усл. Ед.

При обработке результатов исследования использовали расчет средней арифметической величины (М), стандартной ошибки среднего (m) и стандартного отклонения (StdDv). Нормальность распределения признака определяли по тесту Шапиро – Уилкса (W-тест). Оценка достоверности различий между средними величинами и показателями осуществлялась по критерию Стьюдента (при нормальном распределении признака). При отсутствии нормального распределения признака оценку достоверности различий в независимых выборках осуществляли по непараметрическому тесту Манна – Уитни. Вычисляли уровень значимости (р). Достоверными считали различие между сравниваемыми средними величинами со степенью доверительной вероятности 95% и выше (р<0,05). При р<0,2 различие считалось недостоверным на уровне наблюдаемой тенденции. Все математические операции, графические построения проводили на компьютере IBM/PC с использованием стандартных программных пакетов «WORD» и «EXCEL» фирмы «Microsoft» и других прикладных программ. Для статистической обработки данных применялась компьютерная программа компании «StatSoft» – Statistica 6.0.

Результаты. Морфологически диагноз острого аппендицита подтвержден во всех случаях, катаральный – в 27 (14,4%), флегмонозный – в 149 (79,7%), гангренозный – в 11 (5,9%), в кон-

трольной группе: катаральный – в 10 (11,1%), флегмонозный – в 75 (83,3%), гангренозный – в 5 (5,6%).

Во время операции из мини-доступа в 26 (13,9%) случаях аппендэктомия выполнялась ретроградным способом, при традиционном доступе – в 8 (8,9%). Длительность операции аппендэктомии из мини-доступа составляла в среднем 39,5 минут, при традиционном доступе – 46 минут. В послеоперационном периоде после аппендэктомии из мини-доступа достаточно было обезболивания ненаркотическими анальгетиками, пациенты в течение первых суток активизировались. Средние значения количества лейкоцитов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика средних значений количества лейкоцитов

Время исследования	Мини-доступ, М±m, М*10 ⁹ /л	Традиционный доступ, М±m, М*10 ⁹ /л	Тест	Уровень значимости, р
До операции	14±0,5 StdDv=2,3 p=0,8069*	13,5±0,7 StdDv=3,3 p=0,2270*	T=0,579**	0,565801
1 сутки после операции	10,9±0,6 StdDv=2,5 p=0,9774*	12,8±0,6 StdDv=2,7 p=0,9398*	T=2,299**	0,027073
2 сутки после операции	8,6±0,3 StdDv=1,5 p=0,0118*	9,4±0,4 StdDv=1,7 p=0,0071*	U=137***	0,088353
3 сутки после операции	7,1±0,2* StdDv=0,9 p=0,00001*	8,6±0,4* StdDv=1,7 p=0,1831*	U=80,5***	0,001227

Примечание: * – тест Шапиро – Уилкса; ** – двухвыборочный тест Стьюдента; *** – тест Манна – Уитни

За норму приняты показатели 4,5-8,5×10⁹/л. До операции аппендэктомии у пациентов в основной и контрольной группе различия количества лейкоцитов в периферической крови были статистически незначимы (df=38). В первые сутки после операции отмечалось снижение общего количества лейкоцитов в периферической крови при статистически значимых различиях в группах (df=38). В основной группе у 2 (10%) больных значения количества лейкоцитов были в пределах нормы, а в контроле нормальных значений количества лейкоцитов не отмечалось.

На вторые сутки после аппендэктомии в основной и контрольной группе продолжалось снижение общего количества лейкоцитов в периферической крови при различиях в группах на уровне наблюдаемой тенденции (df=38). В основной группе у 8 (40%) больных значения количества лейкоцитов были в пределах нормы, в контроле нормальных значений не отмечалось.

На третьи сутки после операции продолжалось снижение средних значений общего количества лейкоцитов в периферической крови при статистически значимых различиях в группах (df=38). В основной группе у 16 (80%) больных значения количества лейкоцитов были в пределах нормы, в контроле у 7 (35%) отмечались нормальные значения количества лейкоцитов.

Средние значения ЛИИ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика средних значений ЛИИ

Время исследования	Мини-доступ, М±m, n=20	Традиц. доступ, М±m, n=20	Тест	Уровень значимости, р
До операции	2,2±0,2 StdDv=0,8 p=0,9780*	2,4±0,2 StdDv=1 p=0,000006*	U=192***	0,839232
1 сутки после операции	3,2±0,2 StdDv=1,1 p=0,7660*	4,4±0,5 StdDv=2,2 p=0,0158*	U=132***	0,065856
2 сутки после операции	1,4±0,1 StdDv=0,6 p=0,8036*	3,1±0,3 StdDv=1,3 p=0,7795*	T=5,392**	0,000004
3 сутки после операции	0,7±0,1 StdDv=0,3 p=0,9150*	1,5±0,2 StdDv=0,7 p=0,4715*	T=4,887**	0,000019

Приложение: * – тест Шапиро – Уилкса; ** – двухвыборочный тест Стьюдента; *** – тест Манна – Уитни

До аппендэктомии у пациентов в основной и контрольной группе различия ЛИИ были статистически не значимы (df=38). В основной группе у 17 (85%) пациентов значения ЛИИ были выше нормы, в контрольной группе – у 100% пациентов. Максимальное значение ЛИИ в основной группе 3,35, минимальное – 0,44. В контрольной группе максимальное значение – ЛИИ=5,73, минимальное – 1,82. В первые сутки после аппендэктомии у всех отмечался рост средних значений ЛИИ при различиях в группах на уровне наблюдаемой тенденции. Максимальное значение ЛИИ в основной группе – 4,94, минимальное – 1,09. В контроле максимальное значение ЛИИ

– 6,77, минимальное – 1,28. И в основной и контрольной группе значения ЛИИ выше нормы отмечались у 19 (95%) пациентов соответственно. На вторые сутки после операции отмечалось снижение средних значений ЛИИ при статистически значимых различиях в группах $df=38$). В основной группе значения ЛИИ в пределах нормы отмечалось у 12 (60%) пациентов, в контрольной группе – у 3 (15%). Максимальное значение ЛИИ в основной группе – 2,84, в контрольной группе – 5,37. Минимальное значение ЛИИ в основной группе – 0,46, в контрольной группе – 0,62.

На 3-и сутки после операции в основной и контрольной группах шло снижение значений ЛИИ при статистически значимых различиях в группах ($df=38$). В основной группе значения ЛИИ в пределах нормы были у 100% пациентов, в контроле – у 11 (55%) пациентов. Максимальное значение ЛИИ в основной группе – 1,28, в контрольной группе – 2,78. Минимальное значение ЛИИ в основной группе – 0,18, в контроле – 0,48. Средние значения СРБ представлены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика средних значений количества СРБ в плазме крови

Время исследования	Мини-доступ, $M \pm m$, мг/л, $n=20$	Традиционный доступ, $M \pm m$, мг/л, $n=20$	Тест	Уровень значимости, p
До операции	$38,4 \pm 3,5$ $StdDv=15,8$ $p=0,0022^*$	$38,3 \pm 2,6$ $StdDv=11,8$ $p=0,3205^*$	$U=189^{***}$	0,766046
1 сутки после операции	$87,7 \pm 9$ $StdDv=40,5$ $p=0,2992^*$	$120,5 \pm 10,9$ $StdDv=48,8$ $p=0,7772^*$	$T=2,315^{**}$	0,026106
3 сутки после операции	$34,6 \pm 3,6$ $StdDv=15,9$ $p=0,3448^*$	$69,5 \pm 7,6$ $StdDv=34$ $p=0,8967^*$	$T=4,162^{**}$	0,000174
5 сутки после операции	$7,1 \pm 0,6$ $StdDv=2,6$ $p=0,4239^*$	$22 \pm 2,3$ $StdDv=10,3$ $p=0,2598^*$	$T=6,253^{**}$	0,000000

Примечание: * – тест Шапиро – Уилка; ** – двухвыборочный тест Стьюдента; *** – тест Манна – Уитни

До аппендэктомии различия в основной и контрольной группе были статистически незначимы. У всех пациентов основной и контрольной группы значения СРБ были выше нормы. Максимальное значение уровня СРБ в основной группе – 86,9 мг/л, в контрольной группе – 67 мг/л. Минимальное значение уровня СРБ в основной группе – 22,8 мг/л, в контрольной группе – 21,2 мг/л. В первые сутки после аппендэктомии отмечался рост значений уровня СРБ при статистически значимых различиях между группами. Максимальное значение уровня СРБ в основной группе – 183,4 мг/л, в контроле – 185,4 мг/л. Минимальное значение уровня СРБ в основной группе – 33,6 мг/л, в контрольной – 15,8 мг/л.

На третьи сутки после аппендэктомии в обеих группах отмечалось снижение средних значений уровня СРБ при статистически значимых различиях между группами. Максимальное значение уровня СРБ в основной группе – 60,8 мг/л, в контрольной – 136,4 мг/л. Минимальное значение уровня СРБ в основной группе – 10,5 мг/л, в контрольной группе – 5,1 мг/л.

На пятые сутки после аппендэктомии тенденция снижения уровня средних значений СРБ в основной и контрольной группе продолжилась при статистически значимых различиях между группами. В основной группе у 18 (90%) пациентов уровень СРБ был в пределах нормы, в контроле нормальные значения СРБ были у 3 (15%) больных.

Таблица 4

Динамика средних значений циркулирующих иммунных комплексов

Время исследования	Мини-доступ, $M \pm m$, ед., $n=20$	Традиционный доступ, $M \pm m$, ед., $n=20$	Тест	Уровень значимости, p
До операции	$52,8 \pm 3,7$ $StdDv=16,7$ $p=0,4395^*$	$56,7 \pm 4,3$ $StdDv=19,1$ $p=0,0255^*$	$U=190^{***}$	0,786775
1 сутки после операции	$49,8 \pm 4,3$ $StdDv=19,3$ $p=0,0492^*$	$58,2 \pm 3,9$ $StdDv=17,7$ $p=0,2267^*$	$U=134,5^{***}$	0,076432
3 сутки после операции	$43,9 \pm 3,6$ $StdDv=16$ $p=0,0006^*$	$58,5 \pm 4,8$ $StdDv=21,4$ $p=0,0144^*$	$T=2,446^{**}$	0,019187
5 сутки после операции	$39,1 \pm 3$ $StdDv=13,2$ $p=0,0002^*$	$62,8 \pm 2,8$ $StdDv=12,5$ $p=0,5330^*$	$U=44^{***}$	0,000024

Примечание: * – тест Шапиро – Уилка; ** – двухвыборочный тест Стьюдента; *** – тест Манна – Уитни

Показатели ЦИК показаны в табл. 4. До операции различия средних значений ЦИК в основной и контрольной группе статистически незначимы. В основной группе у 4 (20%) пациентов

ЦИК были выше нормы, в контроле ЦИК превышали норму у 6 (30%) пациентов. В первые сутки после аппендэктомии средние значения ЦИК в основной группе уменьшились, в контроле отмечался рост средних значений ЦИК при различиях в группах на уровне наблюдаемой тенденции ($U=134,5$, $df=38$, $p=0,076432$). В основной группе у 4 (20%) больных значения ЦИК превышали норму, в контроле ЦИК выше нормы были у 5 (25%) пациентов.

На третьи сутки после операции в основной группе продолжилось снижение средних значений ЦИК, в контроле продолжился рост средних значений ЦИК при статистически значимых различиях между группами. В основной группе у 2 (10%) пациентов ЦИК были выше нормы, в контрольной группе – у 6 (30%) пациентов ЦИК превышали норму. Максимальное значение ЦИК в основной группе – 88 ед, в контрольной – 127 ед.

На 5-е сутки после операции тенденция к снижению значений ЦИК в основной группе и росту значений ЦИК в контрольной группе продолжилась при статистически значимых различиях между группами. В основной группе у 2 (10%) пациентов значения ЦИК превышали норму, в контрольной группе у 10 (50%) пациентов значения ЦИК были выше нормы. Максимальное значение ЦИК в основной группе было 70 ед, в контрольной группе – 84 ед. Субфебрильная температура тела после операции отмечалась 1 день в основной группе, в контроле – 1,8 дней. Уменьшилось время нахождения больных в стационаре с 8,75 (контроль) до 6,1 дней (основная группа). Больные отмечали удовлетворение от размеров послеоперационного рубца.

Несмотря на комплексную профилактику у 7 (3,7%) больных в основной группе на этапе стационарного лечения развились гнойно-воспалительные осложнения, в контрольной группе – у 11 (12,2%) больных. Нагноение операционной раны произошло у 3 больных (1,6%) основной группы, в контрольной группе – у 6 (6,7%) пациентов. Гематома операционной раны у 3 (1,6%) больных в основной группе, в контрольной группе у 2 (2,2%) больных, серома операционной раны у 1 больного (0,5%) в основной группе, в контрольной группе – у 3 больных (3,3%).

В отличие от ранее предложенных разрезов Волковича – Дьяконова – Мак Бурнея, Леннандера, Винкельмана, разработанный нами доступ содержит ряд преимуществ: уменьшение размеров раневой поверхности; выполнение разреза в проекции купола слепой кишки; разъединение тканей идет по ходу волокон; возможность визуальной ревизии органов малого таза у женщин и выполнение при необходимости операции на правых придатках без расширения разреза; меньшая травматичность расширения разреза кверху и латерально путём рассечения апоневроза наружной косой мышцы живота и рассечения внутренней косой мышцы вдоль спигелиевой линии при атипичном расположении оттока и технических сложностях во время операции. Не повреждаются нижние надчревные сосуды (a. et v. Epigastrica inferior), ветви подвздошно-подчревного нерва (n. Ileoypogastricus); меньше повреждаются ветви междурберных нервов nn. Cutanei abdominis lateralis и nn. Cutanei abdominis anteriores.

К недостаткам предлагаемого доступа надо отнести: технически сложное выполнение операции у больных с повышенной массой тела; необходимость использования у тучных больных ранорасширителей разных видов, оказывающих постоянное давление на края раны, что приводит к трофическим нарушениям в них; у больных с развитой подкожно-жировой клетчаткой наложение на кожу отдельного внутрикожного внутриузлового шва приводит к образованию полости, что может спровоцировать нагноение раны. В качестве профилактики мы используем активную аспирацию из подкожно-жировой клетчатки с помощью «Устройства для активного дренирования ран однократного применения с баллоном ёмкостью 250 см³» (ТУ 64-2-114-82) [2].

Выводы. Выполнение аппендэктомии из мини-доступа возможно у больных с пониженной и нормальной массой тела, с типичной клинической картиной острого аппендицита. Этот мини-доступ позволяет выполнить тщательную санацию брюшной полости и при необходимости провести ревизию терминального отдела подвздошной кишки и правых придатков. Мини-доступ обладает косметическим эффектом, способствует снижению травматичности операции, более быстрой реабилитации больных, уменьшению лечения больных в стационаре.

Литература

1. Бондарев А. А., Мясников А. Д., Работский И. А. // Эндоскопическая хирургия. 2003. №4. С. 47–53.

2. Давыдов Ю.А., Абрамов А.Ю., Ларичев А.Б. // Вестник хирургии. 1991. №7–8. С.91–95.
3. Прудков М. И. Минилапаротомия и открытая лапароскопия в лечении больных с желчно-каменной болезнью: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1993.
4. Розин Д. Малоинвазивная хирургия. М.: Медицина. 1998.
5. Сазон-Ярошевич А.Ю. Анатомо-клиническое обоснование хирургических доступов к внутренним органам. Л.: Медгиз, 1954.
6. Сахаутдинов В. Г., Сендерович Е. И. // Хирургия минидоступа. Екатеринбург. 2005. С.113–114.
7. Слесаренко С. С., Федоров А. В., Коссович М. А. // Хирургия. 1999. №5. С.31–35.
8. Тимошин А. Д., Шестаков А. Л., Юрасов А. В. // Анналы РНЦХ РАМН. 2004. Вып. 13. С. 133–143.

УДК 616-053.5-08-039.71

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ ШКОЛЬНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО МОНИТОРИНГА ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ

А.В. ШИШОВА*

Ключевые слова: профосмотр, мониторинг здоровья

За последнее десятилетие произошли негативные изменения в состоянии здоровья детей. Они характеризуются ростом распространенности функциональных отклонений и хронических заболеваний, которые особенно выражены в период обучения в школе [1–3]. Это требует поиска новых технологий охраны и активного формирования здоровья школьников, что невозможно без совершенствования работы врача и медсестры образовательного учреждения. К сожалению, на фоне дефицита медицинских кадров в России и слабой материальной базы медицинских кабинетов, школьная медицина испытывает большие затруднения. Это осложняет проведение профосмотров обучающихся.

В настоящее время Министерством здравоохранения и социального развития четко определена нормативно-правовая база, регламентирующая организацию и проведение профилактических осмотров. В этих приказах прописан объем профосмотра в каждый возрастной период, стандарт заключения и рекомендаций, которые должны получить ребенок и родители.

Однако существующий стандарт не всегда выполняется качественно и в полном объеме. Врачи, работающие в образовательных учреждениях при проведении профосмотров лишь выявляют симптомы нарушений здоровья, ставят диагноз под вопросом и направляют ребенка на дообследование в детскую поликлинику, где участковый врач составляет перечень ограничений в обучении для ребенка. При этом рекомендаций ни учащиеся, ни их родители, ни педагоги от медработников практически не получают. Согласно опросу, проведенному нами в одной из школ (109 человек), ни разу не получали информацию по результатам профосмотра о состоянии здоровья ребенка большинство родителей (61%), еще треть (33%) получали подобную информацию лишь 1–2 раза за весь период обучения ребенка в школе. Это свидетельствует о формальности проведения профилактических осмотров, что определяет их низкую эффективность.

Рекомендации, которые выдаются родителям, имеют формальный характер. Подавляющее большинство рекомендаций (64%) касались необходимости обратиться к врачам-специалистам. Лишь 22% рекомендаций носила профилактическую направленность (по питанию, закаливанию и т.п.), остальные родители отмечали, что получали информацию о факте проведения медосмотра, о недомогании ребенка в школе или о проведении прививки. Частично решить сегодняшние проблемы школьной медицины призвана разработанная нами компьютерная программа автоматизированного мониторинга здоровья учащихся. Она создана на основе действующих приказов Министерства здравоохранения и социального развития и Министерства образования и науки, регламентирующих организацию и проведение профосмотров у детей. Работа с программой начинается с создания базы данных учащихся. Медсестра образовательного учреждения в первый год работы заводит списки детей каждого класса

и даты их рождения. Начиная со второго года использования программы, медсестра лишь удаляет данные на выбывших и вводит данные на вновь пришедших детей.

Профосмотр, проводимый в образовательном учреждении, предполагает не только постановку диагноза, но и оценку отдельных показателей развития и зрелости организма. Особенно важен этот подход в декретированные периоды, когда проводят углубленное обследование детей с участием педиатра и специалистов. В эти периоды наиболее часто формируются заболевания, поэтому необходим медицинский контроль состояния здоровья детей. Для этого расширяется базовая программа скрининг-тестов на доврачебном этапе, а ряд тестов проводится чаще, чем один раз в год. В процессе школьного обучения выделяют следующие декретированные периоды: 1, 5, 7, 9–11 классы, 18 лет. В проведении профосмотров в 1, 5, 10 классах выделяют три этапа: доврачебный, этап специализированной помощи и врачебный.

На доврачебном этапе медсестра образовательного учреждения проводит обследование всех детей с помощью скрининг-тестов для каждого возраста. Итоги обследования медсестра заносит в раздел «доврачебный этап» автоматизированного мониторинга. К проведению доврачебного этапа привлекаются не только медсестра, но и учитель по физическому воспитанию, педагог, психолог. На этом этапе взаимодействие ведется при оценке физической подготовленности и нервно-психического развития.

Все исследования по определению уровня физической подготовленности проводит преподаватель физкультуры. Результаты тестирования он передает в медицинский кабинет, а медсестра заносит эти данные в компьютерную программу. Нервно-психическое развитие помогает оценивать психолог, а при его отсутствии – педагог. Результаты также передаются в медицинский кабинет для заведения в программу. Поскольку 1, 5 и 10 классы являются декретированными периодами, когда возникают нарушения здоровья, связанные с процессом приспособления к изменяющимся условиям обучения, в эти периоды медсестрой и педагогом проводится наблюдение за адаптацией.

После доврачебного этапа всех детей осматривают врачи-специалисты и педиатр с обязательным проведением комплексной оценки здоровья. Этапы проведения профосмотра (доврачебный, психолого-педагогический, специализированной помощи, врачебный) заполняются по мере их проведения. В программу заносится полученная при обследовании ребенка первичная информация и автоматически происходит ее обработка и выдача заключения и рекомендаций. Заключение по итогам профосмотра и рекомендации формируются почти полностью автоматически и могут быть распечатаны для родителей и самих учащихся. При этом соблюдаются конфиденциальность результатов медицинского освидетельствования и врачебная тайна. Программа формирует дифференцированные рекомендации для детей и родителей (выдаются на руки в распечатанном виде), для педагогов (распечатываются в виде листка здоровья и приклеиваются в классный журнал), для учителя физкультуры (в виде листа оценки физической подготовленности), для медработников.

Эта компьютерная программа позволяет выдавать рекомендации не только с учетом выявленной патологии, но и с учетом особенностей развития детей. Для этого разработаны модули стандартных рекомендаций: 6 модулей с учетом физической подготовленности, 9 модулей с учетом показателей нервно-психического здоровья, 6 вариантов рекомендаций с учетом течения адаптации. Эти рекомендации выдаются родителям в распечатанном виде для проведения индивидуальных занятий дома по развитию отстающих качеств, а также педагогам для планирования внутри- и внешкольных мероприятий с этими детьми с учетом особенностей их развития. Вся информация в компьютерной версии хранится в том же виде, что и в действующей ныне школьной медицинской документации («Медицинской карте ребенка» (форме 026/у-2000)). Это облегчает внедрение компьютерной программы. При переходе ребенка в другую школу информация может передаваться как на электронном носителе (в школы, где программа установлена), так и в распечатанном виде с вклеиванием в медицинскую документацию.

С помощью данной программы возможно создание списков детей по заданному параметру. Это позволяет формировать автоматизированную базу данных о состоянии здоровья и развития детей. На основании этих сведений могут быть выработаны рекомендации для педагогов и администрации образовательных

* Ивановская ГМА, 153012 г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8, (4932) 30-17-66 (приемная ректора), adm@isma.ivanovo.ru

учреждений по определению приоритетов оздоровительной работы в отдельных классах или школы в целом.

Внедрение этой компьютерной программы позволяет улучшить качество проведения профосмотров учащихся; выдавать дифференцированные рекомендации для учителей, родителей, учащихся и медработников по обучению, воспитанию и оздоровлению детей; создать автоматизированную базу данных о состоянии здоровья детей школьного возраста; улучшить мониторинг здоровья школьников; оказывать методическую помощь руководителям образовательных учреждений, педагогам, медработникам по вопросам охраны здоровья учащихся.

Использование программы имеет экономический эффект. Он заключается в экономии рабочего времени школьного врача и медсестры, что достигается за счет автоматизации обработки данных (анкетных тестов, оценки физического развития и физической подготовленности, артериального давления, выявления нарушений осанки, прогноза и оценки течения адаптации, биологического возраста и др.); автоматического формирования заключения о состоянии здоровья по результатам профосмотра в соответствии с существующим стандартом; автоматического подбора рекомендаций для детей, родителей и педагогов (с учетом принципов профессиональной компетентности и соблюдения этических норм в охране прав ребенка). Социальный эффект от использования этой программы заключается в индивидуализации профмероприятий с учетом развития детей, повышения информированности детей, родителей, педагогов о результатах профосмотров, увеличения возможности разработки внутри- и внешкольных мероприятий с учетом особенностей развития детей.

Внедрение компьютерной программы автоматизированного мониторинга здоровья учащихся в практику образовательных учреждений позволит совершенствовать работу и экономить рабочее время медсестры и врача школы. Это будет способствовать снижению нагрузки на медперсонал, росту эффективности его работы, а также повысит престиж работы школьной медслужбы. Выдача индивидуальных рекомендаций родителям и детям по результатам профосмотра повысит информированность населения и создаст условия для повышения мотивации к сохранению и укреплению здоровья школьников. Выдача рекомендаций для учителей позволит совершенствовать школьную и внешкольную работу по оздоровлению обучающихся.

Литература

1. *Здоровье, обучение и воспитание детей: история и современность (1904-1959-2004)* / Баранов А.А. и др. – М., 2006.
2. *Кучма В.Р., Звездина И.В., Жигарева Н.С.* // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т.7, №4. С.9–12.
3. *Поварго Е.А.* // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2006. №6. С.14–15.

УДК 616.832.13; 616.3

ОПЫТ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ДОРСАЛГИЕЙ, ИМЕЮЩИХ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ*, Н.Е. КОМЛЕВА, В.Ф. СПИРИН**

Ключевые слова: органы пищеварения, дорсалгия

Боль в спине, в связи с ее распространенностью у лиц трудоспособного возраста, является одной из основных причин экономических потерь во всех индустриально развитых странах [2]. При изучении распространенности дорсалгий у работающих в различных отраслях производства многие авторы указывают на более высокую встречаемость патологии у тех, чья профессиональная деятельность связана с неблагоприятными факторами трудового процесса, такими, как немеханизированный физический труд, долгое пребывание в вынужденной позе, выполнение однообразных трудовых операций, переохлаждение, перегревание, вибрация, психоэмоциональное напряжение и др. [6].

Причины болей в спине весьма разнообразны и многочисленны. Наиболее часто встречаются миофасциальные, спондило-, висцеро-, психогенные болевые синдромы, в связи с чем дорсалгии делят

на две большие группы: вертеброгенные и невертеброгенные [1]. Существующая закономерная связь между внутренними органами и сегментарным строением спинного мозга позволяет сделать вывод, что возникновению болей в спине могут способствовать заболевания внутренних органов и, в свою очередь, функциональные нарушения позвоночника могут быть решающим фактором, определяющим развитие симптомокомплекса той или иной органной патологии [2,8].

Применительно к проблеме реабилитации дорсалгий важно подчеркнуть, что достижение высокой эффективности лечебно-профилактических мероприятий во многом возможно только с учетом саногенетических реакций организма пациента, реализованных на уровне различных его систем и направленных на купирование возникших морфо-функциональных нарушений [7].

Цель исследования – оптимизировать реабилитацию больных с дорсалгией при сопутствующей патологии органов пищеварения.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 295 пациентов с болью в спине в возрасте от 20 до 66 лет. Пациентам, вошедшим в настоящее исследование, проводилось клиническое обследование, включающее нейрорезиологическое обследование, психофизиологическое тестирование, по показаниям – ФГС, УЗИ органов брюшной полости и специальные методы диагностики (МРТ, рентген позвоночника, электромиография).

Из числа обследованных 149 человек (50,5%) были лицами мужского пола, 146 (49,5%) – женского. Из 295 пациентов 125 человек вошли в основную группу (ОГ) – больные с дорсалгией, получавшие лечение методом гомеосиниатрии (специальная методика введения комплекс гомеопатических (антигомоторических) препаратов в биологические активные точки – БАТ); 170 больных составили группу сравнения (ГС) – пациенты с дорсалгией, находившиеся на стандартной общепринятой терапии. Среди больных преобладали лица трудоспособного возраста. ГС составили больные, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами ОГ. Треть всех больных составили лица с продолжительностью заболевания >5 лет. Распределение больных по стажу заболевания в ГС и ОГ было идентичным. В ОГ 35,2% пациентов получали лечение только методом гомеосиниатрии, у 7,2% больных терапия сочеталась со стандартным лечением.

В ОГ препаратами выбора были комплексные антигомоторические средства репаративного, метаболического, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия – препараты «Траумель С», «Дискус композитум», «Цель Т», т.е. те препараты, которые традиционно назначают больным с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [3]. Курсовое лечение методом гомеосиниатрии планировалось с учетом имеющейся у больного сопутствующей патологии и строилось по принципам рефлексотерапии (табл. 1).

Таблица 1

Приоритетные БАТ, используемые для гомеосиниатрии у больных с дорсалгией в сочетании с заболеваниями органов пищеварения

Меридиан мочевого пузыря – V 22, 28, 48, 55, 57, 60, 62
Меридиан желчного пузыря – VB 34, 35, 36
Меридиан желудка – E 36
Меридиан печени – F 5
Задний срединный меридиан – VG 3, 4, 5

Первая процедура велась с вовлечением в схему гомеосиниатрических инъекций симметричных дистально расположенных БАТ на верхних и нижних конечностях меридианов желудка, толстой кишки, тонкой кишки, мочевого пузыря (E 34, 36, GI 11, 15, IG 9, 15, V 60, 62) – общим числом ≤8-10. На 2-м сеансе, который проводился через два дня, зона воздействия расширялась, и добавлялись инъекции в БАТ, расположенные проксимально, на уровне преимущественной локализации патологического процесса в позвоночнике. Во второй сеанс количество задействованных БАТ составляло, как правило, ≤5-6 проксимальных и 4-5 дистальных за один сеанс. Начиная с третьего сеанса, проводилось одновременное терапевтическое воздействие как на проксимальные, так и на дистальные БАТ с вовлечением в зону воздействия тех точек, которые не были задействованы на предыдущих сеансах. Препараты, предназначенные для инъектирования в один сеанс, вводились в виде смешанной инъекции, классическим для гомеосиниатрии 2-этапным способом.

Режим терапии и длительность курса лечения методом гомеосиниатрии определялись индивидуально в зависимости от

* Российский ГМУ, г. Москва
 ** Саратовский НИИ сельской гигиены

вида и тяжести вертеброгенного болевого синдрома заболевания, с учетом ответной реакции организма пациента и регресса клинико-неврологической симптоматики после первых процедур.

Результаты. В ходе нашего исследования установлена большая частота встречаемости заболеваний органов пищеварения у лиц с дорсалгией. Из 295 больных, обратившихся по поводу болей в спине, у 83,7% имелись жалобы, обусловленные заболеваниями органов пищеварения, которые находились в стадии обострения или неустойчивой ремиссии (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика заболеваний органов пищеварения у больных с дорсалгией

Заболевания органов пищеварения (247 чел.)	Количество наблюдений
Хр. гастрит, ремиссия/обострение	34 (11,5%)/13 (4,4%)
Дискинезия желчевыводящих путей	41 (13,9%)/18 (6,2%)
Гастродуоденит, ремиссия/обострение	32 (10,8%)/12 (4,1%)
Панкреатит хронический ремиссия/обострение	3 (1,0%)/0
Холецистит хронический, ремиссия/обострение	52 (17,6%)/9 (3,1%)
Язвенная болезнь, ремиссия/обострение	41 (13,9%)/7 (2,4%)
Колит неспецифический язвенный, ремиссия	3 (1,0%)

Более детальный анализ выявил следующие закономерности. До 30-летнего возраста и после 50 лет у лиц с сочетанной патологией в клиническом плане доминировали проявления со стороны органов пищеварения, а у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет – доминируют симптомы дорсалгий (НПОП – неврологические проявления остеохондроза позвоночника) (рис. 1).

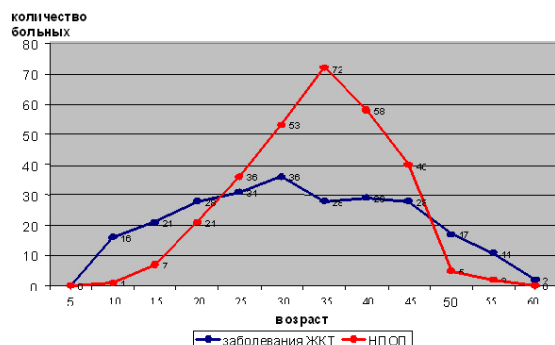


Рис. 1. Динамика клинических проявлений сочетанной патологии (ЖКТ+НПОП) у больных разных возрастов

Как показали наши исследования, гастроэнтерологические жалобы, обусловленные наличием заболеваний ЖКТ, доминируют в клиническом статусе пациентов до 30-летнего возраста, в сравнении с симптомокомплексом дорсалгий (НПОП), несмотря на то, что, согласно литературным данным [4,2], инволютивные изменения в позвоночнике в этот возрастной период уже диагностируются. Вышесказанное позволяет судить о наличии достаточного потенциала собственных защитно-компенсаторных сил организма до 30-летнего возраста в отношении «сдерживания» роста НПОП, в то время как неблагоприятные условия экологической и социальной жизни (нерациональное питание, стрессы, токсические нагрузки) способствуют росту числа заболеваний органов пищеварения. Стрессирующие воздействия, влияющие на частоту возникновения патологических изменений в органах пищеварения, играют весьма важную роль и при патологии позвоночника, потенцируют развитие болевого синдрома.

Данный факт вполне объясним с позиции теории гомеостатика Х.-Х. Реккевега, объясняющего взаимосвязи различных патологических состояний в виде тех или иных викариационных эффектов и акцентирующего внимание на дезинтоксикационном принципе в стратегии комплексного лечения. Создание истинного представления о генезе болевого синдрома при дорсалгии является трудной задачей, если рассматривать проблему с позиции холистической медицины. Тем интереснее оценить возможности терапии при сочетании дорсалгии и заболеваний органов пищеварения, применив для этого общерегулирующий подход (комплексные антигомотоксические препараты и метод гомеосиниатрии).

На фоне проводимой терапии методом гомеосиниатрии у пациентов ОГ первыми на 4–5 день курсового лечения) исчезали жалобы на органы пищеварения: купировался болевой синдром, диспепсические явления в виде тошноты, изжоги, аэрофагии. В

сравнении с началом стандартной терапии у пациентов ГС, как правило, увеличивалось количество симптомов, характерных для патологии органов пищеварения, так как препаратами выбора в этой группе обследованных были нестероидные противовоспалительные (НПВС), стероидные средства, которые не лишены побочного действия на органы пищеварения (табл.3).

Таблица 3

Динамика гастроэнтерологических жалоб у больных с дорсалгией

Симптомы	Количество больных ОГ/ГС (%)			
	До лечения	Через неделю (после 3 сеанса)	Через 1 месяц (после 10 сеанса)	Через 0,5 года
Боль в эпигастральной области	100/67,6	77,6/78,8	8,8/57,6	13,6/22,9
Чувство тяжести, дискомфорта в желудке	64,8/37,1	15,2/42,3	4,0/30,0	6,4/24,1
Тошнота, изжога	72,0/53,5	12,0/61,2	0,8/41,2	2,4/43,5
Усиленная отрыжка	73,6/51,8	18,4/58,2	4,8/27,1	3,2/25,3

Примечание: числитель – показатель ОГ; знаменатель – показатель ГС

Для клинического заключения об итоговых результатах терапии мы использовали качественную оценку ряда показателей. Были отобраны 4 градации результатов: «значительное улучшение», «улучшение», «без перемен» и «ухудшение», каждая из которых базировалась на определенных критериях. При купировании болей в спине позитивные результаты в состоянии опорно-двигательной системы (состояния «значительное улучшение» и «улучшение») в ОГ достигнуты у 89,4% больных, а в ГС – в 63,6%. При этом ни в ОГ, ни в ГС не отмечалось «ухудшения» в клиническом течении дорсалгии. При оценке динамики жалоб на состояние органов пищеварения выявлено, что у 88,8% пациентов ОГ достигнут клинический эффект, что достоверно выше, чем в ГС ($p < 0,05$). В ГС у 27,2% больных зарегистрировано ухудшение состояния органов пищеварения. Гистограммы распределения больных по этим оценочным критериям в ОГ и ГС свидетельствуют о более высоких уровнях здоровья в группе лиц, получавших лечение методом гомеосиниатрии (рис. 2, 3).

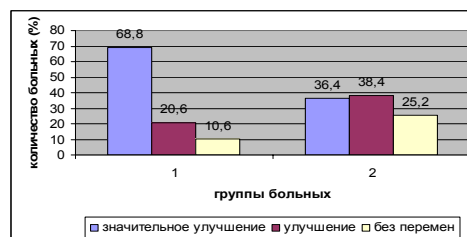


Рис. 2. Общая оценка терапевтической эффективности у больных с дорсалгией в ОГ и ГС. Примечание: 1 – больные ОГ; 2 – больные ГС

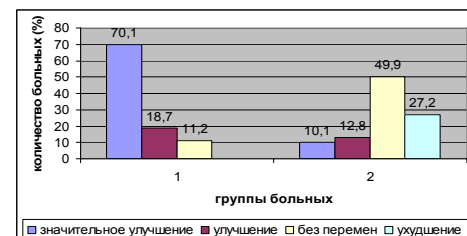


Рис. 3. Результаты купирования гастроэнтерологических симптомов у больных дорсалгией при различных программах реабилитации. Примечание: 1 – больные ОГ; 2 – больные ГС

Изучение отдаленных результатов лечения больных с дорсалгией с применением стандартной терапии и метода гомеосиниатрии является важным и необходимым условием проведения сравнительного анализа общих суммарных терапевтических эффектов в различных группах обследуемых. Нами на основании построения актуарных кривых (с использованием данных полученных по модифицированной шкале ВАШ) изучен анальгетический эффект при лечении больных с дорсалгией в зависимости от сроков катamnестического наблюдения в двух группах больных –

в ОГ и в ГС. Под анальгетическим эффектом подразумевалось отсутствие болевого синдрома, обусловленного не только основным заболеванием – дорсалгией, но и сопутствующей патологией, в частности заболеваниями органов пищеварения.

При изучении анальгетического эффекта в двух группах больных обнаружено, что в ОГ он более выражен. Причём значительное отличие наблюдалось на всём протяжении наблюдения (18 месяцев). Стойкость анальгетического эффекта через 0,5-1-6-12-18 месяцев после начала лечения для больных ОГ составила 97,6%-96,0%-75,1%-54,1%-58,6%, а для больных ГС 78,1%-50,2%-2,3%-5,1% соответственно. Динамика снижения анальгетического эффекта между двумя группами по интервалам наблюдения была неравномерна. В течение 1 месяца наблюдения в ОГ был отмечен стойкий анальгетический эффект, а в ГС он к концу месяца заметно снижался. С 1 до 6 месяца наблюдения динамика снижения анальгетического эффекта имела в обеих группах. Однако в ОГ стойкость анальгетического эффекта превалировала над его выраженностью в ГС (75,1 % и 2,3% соответственно). В ГС такой показатель можно расценивать как повторное обострение заболевания, которое наблюдается у этой категории больных 1-2 раза в год и требующее повторного курса терапии.

Через 18 месяцев в ГС наблюдается отсутствие анальгетического эффекта от проведенной терапии, тогда как у больных ОГ зарегистрирована стойкая ремиссия. У всех больных ГС, которые к этому времени находились под наблюдением, отмечалось обострение и основного заболевания, и сопутствующих заболеваний ЖКТ. Динамика анальгетического эффекта по интервалам наблюдения представлена в табл. 4.

Таблица 4

Динамика анальгетического эффекта по интервалам наблюдения за больными с дорсалгией

	Интервалы наблюдений			
	0,5–1 мес.	1–6 мес.	6–12 мес.	12–18 мес.
ОГ	на 1,6% уменьшилась	на 20,9% уменьшилась	на 21% уменьшилась	на 4,5% увеличилась
ГС	на 27,9% уменьшилась	на 47,9% уменьшилась	на 2,1% уменьшилась	на 4,9% уменьшилась

Выводы. Приведённые данные установили высокий анальгетический эффект метода гомеосиниатрии у больных с сочетанной патологией – НПОП и заболеваниями ЖКТ. Исследуемый метод лечения дорсалгий позволяет не только быстро купировать болевой синдром и обеспечить длительную ремиссию по сравнению с общепринятой стандартной терапией, но и самым благоприятным образом влияет на состояние органов пищеварения.

Основными направлениями терапии дорсалгий являются купирование болевого синдрома, воздействие на поражённые позвоночно-двигательные сегменты и экстравертебральные нейродистрофические очаги, коррекция психоэмоциональной и вегетативной дисфункций. К лечению и профилактике рецидивов боли в спине необходимо подходить комплексно, с учётом всех возможных механизмов вертеброгенных и нейрорефлекторных нарушений, а также состояния организма в целом. Этим требованиям в полной мере отвечает метод гомеосиниатрии, при котором применяются антигомеотоксические препараты, позитивно влияющие на звенья патологического процесса, задействуются БАТ с учётом индивидуальных особенностей пациента, что благоприятствует эффективности лечения. Преимуществами гомеосиниатрии по сравнению с иными консервативными методами являются активация саморегулирующих свойств организма, мобилизация защитных сил, устойчивость достигнутых эффектов, отсутствие аллергических и иных побочных реакций, что выдвигает этот метод лечения в число перспективных терапевтических стратегий в программах восстановительного лечения полиморбидных больных.

Гомеосиниатрия вполне может применяться в качестве терапевтического холистического лечения у пациентов, имеющих дорсалгию и заболевания органов пищеварения. Гомеосиниатрия во многом способствует оптимизации саногенетических реакций и снижению случаев полипрагмазии у проблемных больных.

Литература

1. Богачева Л.А., Снеткова Е.П. // Неврол. ж. 1996. №2. С.4–8.
2. Веселовский В.П. // Мат-лы Междун.о конгр. вертебро-неврологов. Казань, 1993 С. 29.
3. Марьяновский А.А. // Биологическая медицина. 1996. №2. С. 45–51.

4. Осна А.И., Кельмаков В.П. // Вопросы нейрохирургии 1983. №1. С. 43–47.

5. Роллик И.С. Комплексное применение средств физической реабилитации в восстановительном лечении остеохондроза позвоночника: Дис...докт. мед. наук М., 1997. 349 с.

6. Engstrom T, Hanse J. J, Kadefors R. // Appl. Ergon. 1999. Vol. 30., № 5. P. 443–453.

7. Giles L.G.F. Innervation of spinal structures. Clinical anatomy and management of low back pain. Ed. Giles L.G.F. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1997:219–31.

8. McCulloch JA, Transfeldt E.E. Macknab's Backache. Baltimore. Williams&Wilkins, 1997.

УДК 616.832.14-008.6; 616.69-008

КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАЛЬНЕО- И МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫМ ОСТЕОХОНДРОЗОМ

А.Т. ТЕРЕШИН, Н.Г. ИСТОШИН, И.Е. ЖУРАВЛЕВ*

Ключевые слова: пояснично-крестцовый остеохондроз

Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника (ОПКОП) в 32-76% случаев вызывает у больных психоэмоциональные, вегето-сосудистые, сексуальные расстройства [1,3,9]. Однако работы по неврологическим аспектам сексуальных расстройств при ОПКОП немногочисленны и крайне противоречивы. Медикаментозные методы лечения сексуальных расстройств при ОПКОП вызывают ряд побочных реакций и осложнений [1,4,7]. Адекватный подход может быть обеспечен лишь при опоре на системно-структурный анализ половых расстройств и митигированной тактике ведения больных, которым соответствует использование природных и физических факторов [1,4,7-9]. Ряд исследователей показал высокую эффективность терапии больных вертеброгенными заболеваниями бальнео- и мануальной терапией [1,4,8,9]. Бальнеотерапия с противовоспалительным, десенсибилизирующим действием, нормализующим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную систему (ГТТС), ведет к восстановлению сексуальной функции у 24-38% больных [4,8].

Цель – оценка эффекта использования бальнео- и мануальной терапии эректильной дисфункции у больных ОПКОП.

Под нашим наблюдением было 40 мужчин в возрасте 24–45 лет (33,4±1,3 лет), у которых была диагностирована эректильная дисфункция на фоне ОПКОП с длительностью от 2 до 8 лет (4,3±0,5 лет). Обследование больных велось методами, принятыми в вертеброневрологии [3] и сексологии [7]. На каждого больного вычисляли индексы половой конституции по Г.С. Васильченко [7]. Больные самостоятельно заполняли квантификационную оценку сексуальной формулы мужчины (СФМ) [7], международный индекс эректильной дисфункции (IIEF). Индекс тревоги (ИТ) оценивали по Немчину, индекс нейротизма (ИН) – по шкале Айзенка. В качестве контроля были взяты 200 здоровых в сексуальном отношении мужчин в возрасте 25–45 (34,2±0,7 лет).

Всем больным проводились рентгенологическое обследование методами стандартной спондилографии в прямой и боковой проекциях, ядерно-магнитно-резонансная томография позвоночника (ЯМРТ), кардиоинтервалография (КИГ) при помощи кардиомонитора ЭКС-2-01 и компьютера PC 486 DX-4 по методу А.М. Вейна [2], доплерометрия сосудов полового члена аппаратом Expert GE с датчиками 6-14 МГц (США) в фазе релаксации и при видеоассоциативной сексуальной нагрузке с фармакотестом с левитрол по методу Е.Б. Мазо [6]. При доплерометрии определяли следующие параметры: максимальная систолическая скорость кровотока (Vmax); диастолическая скорость кровотока (Vedd); усредненная максимальная скорость кровотока (TAMX) – результат усреднения скоростных составляющих огибающей доплеровского спектра за один или несколько сердечных циклов; индекс периферического сопротивления (RJ) – отношение разницы систолической и диастолической скоростей кровотока к его систолической скорости: $RJ = \frac{Vmax - Vedd}{Vmax}$; индекс пульсации (PJ) – отношение разницы систолической и диастолической скоростей кровотока к усредненной по времени максимальной скорости кровотока: $PI = \frac{Vmax - Vedd}{TAMX}$.

* Пятигорский ГНИИК

Клинико-функциональную оценку нейрогуморальной, психической, эрекционной и эякуляторной (ЭЯС) составляющих копулятивного цикла проводили по методу Г.А. Семашко [8]. Концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, эстрадиола (Е2), тестостерона (Т) определяли в крови. Концентрации ПРЛ, ЛГ, ФСГ в сыворотке крови определяли с использованием тест-наборов «Иммунотек» (Чехия). Е2, Т – наборами фирмы СП «Белорис» (Белоруссия). В качестве нормы взяли уровень гормонов в плазме крови у 20 здоровых мужчин 20-45 лет.

Больные получали нарзанские ванны, мануальную терапию и ЛФК. Проводилась психотерапевтическая коррекция сексуальной дизадаптации, сексологическая тренинг-терапия [5]. Больные на Кисловодском курорте получали нарзанские ванны температурой воды 35° в течение 12-15 мин. через день, на курс – 10 ванн. Мануальную терапию проводили ≤5-6 раз, через день с использованием следующих методик: «мягкие техники», включая ишемическую компрессию по D.G. Travell, D. Simons, релиз (release)-эффект по K. Lewit, постизометрическую релаксацию мышц, мобилизацию позвонковых и периферических суставов [3,9].

Результаты лечения оценивались: значительное улучшение – восстановление сексуальных функций при полном или почти полном исчезновении имеющихся сексуальных нарушений в субъективной сфере и психо-эмоциональных расстройств, полная или более чем 80% нормализация объективного статуса и данных лабораторно-инструментального обследования (доплерометрия кавернозных тел, концентрация ФСГ, ЛГ, Т, Е2 в крови); улучшение – уменьшение более чем на 50% имеющихся сексологических и психо-эмоциональных расстройств, объективного клинического статуса; без улучшения – отсутствие сдвигов в субъективной и объективной сферах состояния больного; ухудшение – усиление прежних или появление новых жалоб и объективных симптомов заболевания, отрицательной динамики по данным доплерометрического исследования кавернозных тел, КИГ.

Наряду с болями в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и со снижением эрекции у всех больных, у 15 (37,5%) лиц были жалобы на спад полового влечения, у 21 (52,5%) – на преждевременное семяизвержение, у 19 (47,5%) – на стертость оргастических ощущений, у 25 (62,5%) – на повышенную раздражительность и вспыльчивость, у 29 (72,5%) – на снижение работоспособности, у 26 (65%) – на быструю утомляемость, у 17 (42,5%) – на дизритмичный, поверхностный сон, у 7 (17,5%) – на дистимический синдром после оргазма, у 11 (27,5%) – на кардиалгию, у 25 (62,5%) – на гиподинамию, у 21 (52,5%) – на головные боли, у 12 (30%) – на головокружения, у 16 (40%) – на утрату тонкости эротических переживаний, у 15 (37,5%) – на спад аффективно-чувственного компонента сексуальной жизни, у 27 (67,5%) – на снижение частоты половых актов, у 15 (37,5%) – на «приливы» жара к лицу. Сексологические жалобы в 31 (77,5%) случае имели сочетанный характер, усугубляясь новой сексopatологической симптоматикой по мере длительности ОПКП, что носило высокоррелятивный характер ($r=0,91$, $p<0,05$).

По индексам половой конституции 6 (15%) пациентов относились к сильной половой конституции, 7 (17,5%) – к среднему варианту средней половой конституции, 17 (42,5%) – к слабому варианту средней половой конституции, 10 (25%) – к слабой половой конституции. Результаты ЯМРТ у больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

ЯМРТ-симптоматика ОПКП с сексологическими нарушениями

Выявленные ЯМРТ-признаки	абс.ч.	%
Остеохондроз межпозвонковых дисков	40	100
Задняя протрузия межпозвонкового диска	24	60,0
Задняя грыжа межпозвонкового диска	15	37,5
Секвестрация фрагмента грыжи	7	17,5
Стеноз позвоночного канала	1	2,5
Разрыв задней продольной связки	4	10,0
Гипертрофия задней продольной связки	2	5,0
Гипертрофия желтых связок	2	5,0
Феномен парарапальной гиперинтенсивности	2	5,0
Гипертрофия дугоотросчатых суставов	38	95,0
«Вакуум»-феномен	2	5,0

Наиболее часто выявлены признаки остеохондроза межпозвонковых дисков – у 40 (100%), гипертрофия дугоотросчатых суставов – у 38 (95%), задняя протрузия межпозвонкового диска – у 24 (60%), задняя грыжа межпозвонкового диска – у 15 (37,5%)

больных. После курса лечения болевой синдром сохранялся у 9 (22,5%) из 40, нарушения двигательного стереотипа – у 3 (8,3%) из 36, парестезии – у 13 (32,5%) из 40 больных. Таким образом, после проводимой терапии в 77,5% случаев нивелировался болевой синдром, в 81,7% – нарушение двигательного стереотипа, в 67,5% – парестезии.

Таблица 2

Больные ОПКП с эректильной дисфункцией под влиянием терапии

Показатели	До лечения		После лечения		Эффективность, %
	абс. число	%	абс. число	%	
Болезненность позвоночно-двигательного сегмента (ПДС)	9	22,5	5	12,5	55,6
Функциональная блокада позвоночно-двигательного сегмента	13	32,5	2	5,0	84,6
Функциональная блокада крестцово-поясничного сочленения	13	32,5	3	7,5	76,9
Активный триггерный пункт	19	47,5	11	27,5	57,9
Патогенизирующая миофиксация	14	35,0	5	12,5	64,3
Регионарный постуральный дисбаланс мышц	6	15,0	2	5,0	33,3
Ограничение движений:					
а) активных	4	10,0	2	5,0	50,0
б) пассивных	4	10,0	1	2,5	25,0
Симптом Нери	5	12,5	2	5,0	40,0
Симптом Дежерина	4	10,0	1	2,5	25,0
Симптом Бехтерева	4	10,0	1	2,5	25,0
Симптом Боне – Бобровниковой	3	7,5	1	2,5	33,3
Симптом Сикара	4	10,0	1	2,5	25,0
Фасцикулярные и фибриллярные мышечные подергивания	4	10,0	2	5,0	50,0
Повышение АД в больной ноге	6	15,0	3	7,5	50,0

Из табл. 2 следует, что после терапии в 25% случаев восстанавливаются пассивные и в 50% – активные движения, в 57,9% – исчезает активный триггерный пункт, в 55,6% – болезненность ПДС, в 40% – симптом Нери, в 25% – симптом Бехтерева, в 76,9% – функциональная блокада КПС, в 25% – симптом Сикара, в 84,6% – функциональная блокада ПДС, в 33,3% – симптом Боне – Бобровниковой, в 64,3% – патогенизирующая миофиксация, в 50% – повышение АД в больной ноге.

Таблица 3

Влияние бальнео- и мануальной терапии на чувствительность у больных ОПКП с эректильной дисфункцией

Нарушения чувствительности	До лечения		После лечения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Гипестезия	10	25,0	7	17,5
Гиперестезия	18	45,0	10	25,0
Дизестезия	11	27,5	6	15,0

Из табл. 3 следует, что под влиянием проводимой терапии гипестезия над очагом поражения исчезла у 3 (30%), гиперестезия – у 8 (44,4%), дизестезия – у 5 (45,5%) больных.

Таблица 4

Влияние бальнео- и мануальной терапии на показатели вертебрального синдрома у больных ОПКП с эректильной дисфункцией

Характеристика вертебрального синдрома	До лечения	После лечения	P
Коэффициент вертебрального синдрома (КВС)	17,24±0,03	17,21±0,02	>0,05
Коэффициент мышечного тонуса (КМТ)	6,13±0,11	6,07±0,12	>0,05
Коэффициент мышечной болезненности (КМБ)	5,84±0,02	5,51±0,03	<0,05
Коэффициент выраженности боли (КВБ)	56,35±0,16	51,23±0,14	<0,05

Под влиянием проводимой терапии КВС и КМТ достоверно не изменились ($p>0,05$), КМБ и КВБ достоверно снизились на 5,7% и 9% соответственно ($p<0,05$) (табл. 4).

Из табл. 5 следует, что после проводимой терапии пальпируемый активный триггерный пункт исчез у 26 (68,4%) из 38, симптом «прыжка» – у 22 (88%) из 25, компрессионная проба – у 21 (84%) из 25, тест вибрационной отдачи у 25 (69,4%) из 36, болевой паттерн – у 28 (70%) из 40, локальный судорожный ответ – у 16 (84,2%) из 23 больных.

Из табл. 6 следует, что под влиянием проводимой терапии показатель АМо и ИН достоверно снизились ($p<0,05$), Мо и ΔХ недостоверно повысились ($p>0,05$). Из табл. 7 следует, что под

влиянием проведенного лечения симпатикотония исчезает у 12,5%, дистония – у 5%, ваготония – у 5% больных нормотония возникает у 47,5% больных.

Под влиянием терапии ИТ и ИН с $26,3 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 1,1$ соответственно снизился до $14,9 \pm 1,5$ и $14,7 \pm 1,5$ соответственно (в норме ИТ – $10,2 \pm 1,3$, ИН – $8,6 \pm 1,2$), не достигая нормативных данных ($p < 0,05$). ИТ соответствовал норме у 22 (55%), ИН – у 21 (52,5%) больных. Под влиянием проводимой терапии у 21 (52,5%) больных исчезли психо-эмоциональные нарушения.

Таблица 5

Влияние бальнео- и мануальной терапии на показатели миофасциального болевого синдрома у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

Показатели миофасциального болевого синдрома	До лечения		После лечения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Пальпируемый активный триггерный пункт	38	95,0	12	30,0
Симптом «прыжка»	25	62,5	3	7,5
Компрессионная проба	25	62,5	4	10,0
Тест вибрационной отдачи	36	90,0	11	27,5
Болевой паттерн	40	100,0	12	30,0
Локальный судорожный ответ	19	47,5	3	7,5

Таблица 6

Влияние бальнео- и мануальной терапии на показатели КИГ у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

Показатели КИГ	До лечения	После лечения	p
АМО (%)	$21,9 \pm 0,4$	$18,3 \pm 0,6$	$< 0,05$
Мо (сек)	$0,68 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,04$	$> 0,05$
ΔX (сек)	$0,26 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,08$	$> 0,05$
ИН	$44,2 \pm 0,2$	$43,2 \pm 0,5$	$< 0,05$

Таблица 7

Влияние бальнеотерапии и мануальной терапии на вегетативный тонус у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

Тип вегетативного тонуса	До лечения		После лечения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Симпатикотония	18	45,0	13	32,5
Нормотония	10	25,0	19	47,5
Дистония	7	17,5	5	12,5
Ваготония	5	12,5	3	7,5

Таблица 8

Влияние бальнео- и мануальной терапии на интегральные показатели JJEF у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

Интегральные показатели	До лечения	После лечения	Контроль	P
Эректильная функция	$19,3 \pm 0,2$	$24,3 \pm 0,3$	$26,4 \pm 0,2$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Удовлетворенность половым актом	$9,4 \pm 0,2$	$12,5 \pm 0,3$	$13,7 \pm 0,1$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Оргазмическая функция	$9,5 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,2$	10,0	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Либи́до	$7,1 \pm 0,2$	$8,2 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,1$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Удовлетворенность половой жизнью	$4,9 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,2$	$9,0 \pm 0,2$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

Таблица 9

Влияние бальнео- и мануальной терапии на показатели ультразвуковой доплерометрии кавернозной артерии в фазе релаксации и тумесценции у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

		$V_{\max}$ см/сек	V_{endd} см/сек	PJ	RJ
Фаза релаксации	До лечения	$23,67 \pm 1,11$	$3,34 \pm 0,12$	$2,21 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,12$
	После лечения	$26,12 \pm 1,83$	$2,86 \pm 0,14$	$2,28 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,03$
	Здоровые (n=20)	$27,23 \pm 2,21$	$2,14 \pm 0,17$	$2,46 \pm 0,13$	$0,96 \pm 0,12$
	P	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
Фаза тумесценции (после фармакотеста с левитрой и Аудиовизуал. сексуальной стимуляции)	До лечения	$74,19 \pm 10,18$	$33,18 \pm 2,47$	$1,52 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,03$
	После лечения	$76,28 \pm 10,19$	$34,23 \pm 1,62$	$1,53 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02$
	Здоровые (n=20)	$78,71 \pm 12,42$	$36,73 \pm 2,52$	$1,55 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,01$
	P	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$

У 19 (47,5%) из 40 пациентов после лечения полностью восстановились сексуальные функции. 10 (25%) больных отмеча-

ли значительное улучшение течения отдельных фаз копулятивного цикла. Пациенты указывали на повышение либидо и усиление адекватной эрекции, но отмечали при этом недостаточно яркие оргастические ощущения. У 11 (27,5%) пациентов какой-либо динамики копулятивной функции не наблюдалось. Это были пациенты с длительным течением ОПКОП (< 5 лет), со слабой половой конституцией, напряженными психосексуальными и интерперсональными отношениями.

Из табл. 8 следует, что после лечения интегральные показатели эректильной функции, удовлетворенности половым актом, либидо и удовлетворенностью половой жизнью достоверно повысились ($p < 0,05$), но не достигли нормы ($p > 0,05$). До лечения СФМ была 18,2, после лечения – 23,7 (норма – 32,4), т.е. после лечения СФМ увеличилась в 1,3 раза.

Из табл. 9 следует, что после лечения ультразвуковая доплерометрия кавернозной артерии в фазе релаксации показала достоверное увеличение ($p < 0,05$) систолического кровотока, венозного оттока, индекса пульсации в 1,2, 1,5 и 1,1 раза соответственно, индекс периферического сопротивления находился в пределах нормы. До лечения в фазе релаксации, по данным УЗ-доплерометрии, нарушение гемодинамики в кавернозных телах было у 27 (67,5%), после лечения – у 9 (22,5%) больных. После лечения нормализация гемодинамики в кавернозных телах наступила у 16 (45%) больных, что объясняется нивелированием синдрома вегетативной дистонии [2]. После лечения систолическая, диастолическая скорости кровотока, индексы пульсации и периферического сопротивления при ультразвуковой доплерометрии кавернозной артерии в фазе тумесценции не отличались от начальных показателей ($p > 0,05$).

Таблица 10

Влияние бальнео- и мануальной терапии на некоторые фазы эрекции составляющей у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией при фармакотесте с левитрой и видеоассоциативной сексуальной стимуляции

	Время наступления тумесценции, мин.	Длит-ть тумесценции, мин.	Время наступления ригидности эрекции, мин.	Длит-ть эрекции, мин.	Длит-ть детумесценции, мин.
Больные ОПКОП с эрект. дисфункцией (n=40)	До лечения				
	$8,6 \pm 1,1$	$5,2 \pm 1,2$	$9,7 \pm 1,1$	$78,4 \pm 6,3$	$84,8 \pm 7,6$
	После лечения				
	$7,3 \pm 1,1$	$4,8 \pm 1,3$	$8,6 \pm 1,1$	$81,6 \pm 10,3$	$85,6 \pm 10,2$
Норм. эрект. функция (n=20)	$7,2 \pm 1,4$	$4,5 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,3$	$92,5 \pm 10,5$	$98,5 \pm 7,5$
P	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$

Из табл. 10 следует, что у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией после лечения время наступления тумесценции, ригидности эрекции, длительность тумесценции, эрекции, детумесценции достоверно не отличаются ($p > 0,05$) от изначальных значений и соответствуют нормативным данным.

Таблица 11

Влияние бальнео- и мануальной терапии на клинко-функциональную оценку составляющих копулятивного цикла у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

Составляющие	До лечения	После лечения	Здоровые (n=20)	P
Нейро гуморальная	$11,9 \pm 1,2$	$6,2 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,4$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Психическая	$12,1 \pm 0,9$	$5,9 \pm 1,3$	$2,9 \pm 0,5$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Эрекционная	$13,7 \pm 1,1$	$6,3 \pm 1,4$	$3,4 \pm 0,6$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Эякуляторная	$15,7 \pm 0,2$	$8,7 \pm 1,2$	$5,6 \pm 0,3$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

После лечения балльная оценка НГС, ПС, ЭР, ЭАС достоверно снизились ($p < 0,05$) в 1,4, 2,1, 2,2 и 1,8 раза, не достигая нормы ($p > 0,05$), балльная оценка которых находилась на границе легкой степени поражения (табл. 11).

Из табл. 12 следует, что после проводимой терапии концентрация ФСГ в крови достоверно ($p < 0,05$) снижается на 12,9%, не достигая нормы ($p < 0,05$), ЛГ и ПРЛ остается в пределах нормы ($p > 0,05$), Е2 достоверно повышается ($p < 0,05$) на 16,7%, достигая нормы ($p > 0,05$), Т достоверно ($p > 0,05$) повышается на 10,4%, не достигая нормы ($p < 0,05$). В результате лечения нормализация

функциональной активности ГГТС наступила у 18 (45%) больных с длительностью ОПКОП не более 5 лет. После терапии значительное улучшение сексуальной функции отмечено у 19 (47,5%), улучшение – у 10 (25%), без улучшения – у 11 (27,5%) больных ОПКОП (табл. 13). Улучшение наступает при сильной половой конституции, сильном и среднем варианте средней половой конституции, что и является идентификационным критерием использования этого лечебного комплекса у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией на санаторно-курортном этапе. Значительное улучшение сексуальной функции через 12 мес. после лечения было у 15 (37,5%), улучшение – у 2 (5%) больных.

Таблица 12

Влияние бальнео- и мануальной терапии на концентрацию пептидных и стероидных гормонов в крови у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

Гормоны	До лечения	После лечения	Здоровые (n=20)	P
ФСГ, МЕ/мл	7,26±1,19	6,43±0,54	4,72±0,29	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ <0,05
ЛГ, МЕ/мл	5,27±1,38	5,23±0,12	5,21±0,17	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
ПРЛ, мМЕ/л	174,23±23,71	176,39±11,43	173,26±12,37	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Е2, пмоль/л	52,46±6,32	61,17±2,26	63,74±2,38	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Т, нмоль/л	10,22±1,12	11,28±1,14	13,64±1,16	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ <0,05

Таблица 13

Влияние бальнео- и мануальной терапии на качественные характеристики сексуальной функции в зависимости от типа половой конституции у больных ОПКОП с эректильной дисфункцией

	Сильная половая конституция (n=6)	Средний вариант средней половой конституции (n=7)	Слабый вариант средней половой конституции (n=17)	Слабая половая конституция (n=10)
Значительное улучшение	4 (66,7%)	7 (71,4%)	9 (52,9%)	1 (10%)
Улучшение	2 (33,3%)	2 (28,6%)	5 (29,4%)	1 (10%)
Без улучшения			3 (17,6%)	8 (80%)

У 12 (38%) больных, у которых в течение 12 мес. после терапии нивелировался терапевтический эффект, имелся ряд хронических экзогенных психотравмирующих факторов: измена жены – у 3, болезнь близких родственников – у 5, отсутствие отдельной комнаты – у 4, материально-бытовые затруднения – у 6, нерегулярность половой жизни – у 4 человек. У этих больных было несколько хронических экзогенных факторов (3-4).

Под влиянием бальнео- и мануальной терапии алгический синдром купируется у 77,5%, нарушение двигательного стереотипа – у 81,7%, парестезии – у 67,5%, синдром психоэмоционального напряжения – у 52,5%, восстанавливается вегетологическое обеспечение организма у 47,5%, гемодинамика в кавернозных телах – у 45%, функциональная активность ГГТС – у 45% больных ОПКОП с эректильной дисфункцией.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Клиника, патогенез и коррекция сексуальных расстройств при нейровертеброгенных заболеваниях у мужчин: Автореф. дис...докт.мед.наук. М., 1992. 48 с.
2. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина. 1991. 347 с.
3. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991. 343 с.
4. Гудкович Л.Н. Клиника и лечение импотенции у больных с сердечнососудистыми заболеваниями: Автореф. ...канд.мед.наук. М., 1969. 24 с.
5. Кратохвиль С. Терапия функциональных сексуальных расстройств: Пер. с чешск. М., 1985. 160 с.
6. Мазо Е.Б., Зубарев А.Р., Жуков О.Б. Ультразвуковая диагностика васкулогенной эректильной дисфункции. М.: Медицина, 2003. 112 с.
7. Сексопатология / Справочник: Под ред. Г.С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. 575 с.
8. Семашко Г.А. Роль акупунктуры в комплексной немедикаментозной коррекции сексуальных расстройств при неврастении у мужчин молодого возраста: Автореф. дис...канд.мед.наук. Пятигорск, 2007. 24 с.
9. Тузанов К.Ф. Мануальная и лазерная терапия больных вертеброгенными люмбоишиалгиями с вегетативно-сосудистыми проявлениями на санаторно-курортном этапе: Автореф. дис...канд.мед.наук. Пятигорск, 1998. 24 с.

УДК 519.1(085.8):573.01

СИСТЕМА ИСЧИСЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ БИОИНФОРМАЦИОННОГО ОПИСАНИЯ В РАМКАХ МИРОВОЗРЕНЧЕСКОГО СОЦИУМА

В.Г.АЛЕКСАНДРОВ*, Р.В.ЛЕННИКОВ**, А.А.ЯШИН***

Разработана формальная гносеологическая модель исчисления понятий, применимая к решению ряда задач метабиоинформатики: описания мыслящего социума, как субъекта реальной действительности, являющегося носителем мировоззрения о реальности, в рамках которого он производит ее целевое изменение. Аналогичный класс задач имманентен, прежде всего, задачам современной теоретической биологии – в ее развитии от Э.Бауэра до И.Пригожина и Г.Хакена в аспекте информационного представления биосоциальных и мировоззренческих процессов эволюции.

Цель исследования – разработка формальной, гносеологической модели исчисления понятий в рамках теоретической биологии в аспекте информационного (биоинформационного) представления биосоциальных и мировоззренческих процессов эволюции мыслящего социума.

Определение 1. Мыслящий социум (МС) – это субъект реальной действительности, который является носителем мировоззрения о реальной действительности, в рамках которого он производит ее целевое изменение.

Определение 2. Мировоззрение или мировоззренческая система (М-система) – система понятий МС, объясняющая строение и развитие реальной действительности (РД), являющаяся для МС гносеологической основой целевого изменения РД в некотором временном интервале. Основное свойство МС – целевое изменение РД на основании его М-системы.

Определение 3. Понятие – это информационная, смысловая идентификация отдельного феномена реальной действительности, который проявляется после инструментальной реализации композиции известных понятий с совпадающими свойствами. Феноменом реальной действительности может быть объект, процесс, явление или их взаимодействие, феномен может иметь не- и материальную природу. Понятие имеет структуру.

Определение 4. Структура понятия – это множество его свойств и множество, сопряженных этим свойствам, базовых понятий.

Определение 5. Свойства понятия – это множество единичных проявлений феномена реальности, отличающее его от других феноменов.

Определение 6. Композиция понятий – это операция сопряжения прямо или обратно совпадающих проявлений, не совпадающих феноменов РД. Сопряжение прямо совпадающих проявлений – это эффект усиления проявления, а обратно совпадающих проявлений – это компенсация проявления понятия. Например, свойства «проникновения, проницания», «наполнения, заполнения», «выталкивания, всплывания» являются прямо совпадающими проявлениями в РД некоторых феноменов. В композициях этих феноменов приведенные свойства усиливают друг друга. Например, свойства «опорожнения, наполнения», являются обратно совпадающими проявлениями. Сопряжение этих свойств в одном феномене РД при одновременном совместном проявлении взаимно компенсирует их, образуя пустое свойство – свойство, не проявляемое в РД.

Определение 7. Базовые понятия – это понятия, которые путем сопряжения некоторых своих свойств, образуют новое понятие. Сопряжение общих прямо совпадающих свойств базовых понятий – это феноменальные свойства нового понятия.

Определение 8. Понятие, которое имеет единичное проявление в РД и идентично своему свойству, назовем исходным. Пустое понятие является исходным и единичным понятием М-системы относительно операции композиции понятий. Новое понятие мыслящего социума возникает тогда, когда он обнаруживает новое проявление реальной действительности на основании какой либо композиции известных в М-системе понятий. Использование мыслящим социумом обнаруженного нового феномена с целью изменения РД возможно тогда и только тогда, когда явление, характеризующее этот феномен, имеет инструментальную реализацию (изобретение). Обнаружение нового феномена реальной действительности связано с затратами некоторой части свободной энергии МС.

Определение 9. Свободная энергия МС – это разность между энергией, извлеченной МС из преобразования РД с помощью инструментальной реализации нового феномена, и энергией, затраченной им на обнаружение нового феномена реальной действительности.

Определение 10. Инструментальная реализация нового феномена (ИР-феномен) – это создание МС, не существовавшего ранее в РД объекта, который способен, обладая проявлением нового феномена, производить целевое изменение РД. ИР-феномен нового понятия имеет такое проявление в РД, которого не могут проявить отдельные ИР-феномены его базовых понятий, при этом инструментальная реализация нового понятия, проявляя в РД новое свойство, утрачивает ряд свойств базовых понятий. Допустим, что каждое свойство понятия в РД имеет потенциал действия, тогда операция сопряжения понятий соответствует операции суммирования потенциалов действия совпадающих свойств базовых понятий, которое создает суммарный потенциал действия нового, сопряженного им понятия. Назовем его уровнем понятия, который характеризует сложность или связность понятия. Совокупность понятий образует систему понятий, или М-систему МС о РД. Следствия из основных определений:

- исходное понятие нельзя получить композицией иных понятий;
- каждое исходное понятие имеет противоположно совпадающие понятия, композиция которых суть пустое понятие, имеющее свойства, не проявляемые РД; - пустое понятие является единичным понятием, так как композиция его с любым иным понятием будет это же понятие;
- расширение М-системы возможно, пока МС имеет свободную энергию для обнаружения новых феноменов или новых проявлений РД;

* Киргизско-Российский славянский университет (Киргизия, 720001, Бишкек, ул. Киевская, 44; 8(996)555-940867).

** Тульский госуниверситет, механико-математический ф-т (300600, Тула, пр-т Ленина, 92).

*** Тульский госуниверситет, медицинский институт (300600, Тула, ул. Болдина, 128; 8(4872)35-06-73).

- если рост уровня связности М-системы идет без расширения множества исходных понятий, то свободная энергия, нужная МС для обнаружения новых феноменов или рождений РД, стремится к нулю; в итоге постепенно наступает снижение деятельной активности МС, а остановке деятельной активности МС соответствует консервативный тип М-системы;

- М-система может перейти из консервативного состояния в состояние развития, только тогда, когда МС без роста своей свободной энергии получит извне новую систему понятий, расширяющую его М-систему; МС в фазе активного расширения М-системы развивается по принципу Э.С. Бауэра растущей работы биосистемы, т.е. приобретает больше, чем тратит.

2. Структура и организация системы мировоззрения реальной действительности. Пусть некоторому проявлению РД соответствует понятие, образованное двумя базовыми понятиями, характеризующиеся списками свойств a_1 и a_2 . Пусть список a_1 имеет p элементов, а список a_2 имеет m элементов. Тогда по отношению связности элементы списков a_1 и a_2 образуют таблицу A . Пусть среди элементов этих списков будут k совпадающих, а значение отношения связности между элементами списков равно «1» для прямо совпадающих свойств, «-1» для обратного совпадающих свойств и «0» – для не совпадающих. Если совпадающие элементы списков a_1 и a_2 расположены в начале списка, тогда мы получим табл.

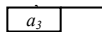
В результате сопряжения свойств базовых понятий, образуются композиционные свойства с большим потенциалом действия; в такой композиции будут участвовать свойства $A_1^k = (a_{11} \dots a_{1k})$ и $A_2^k = (a_{21} \dots a_{2k})$. Обозначим композицию $(\oplus)$ понятий a_1 и a_2 через a_3 ($a_3 = a_1 \oplus a_2$), а композицию совпадающих свойств $(A_3^p = A_1^k \oplus A_2^k)$, как $a_{31} \dots a_{3p}$, в нашем примере Р будет меньше К, так как обратные совпадающие свойства взаимно компенсировались и образовали пустое свойство. Оставшиеся от композиции понятий свободные свойства перешли новому понятию a_3 .

Представим образовавшееся новое понятие:
(Тело нового понятия) (Свойства нового понятия)

$$\text{Понятие } a_3 = a_1 \oplus a_2 \quad \left(\begin{array}{c} (a_{11} \dots a_{1p}) \cup (a_{1(k+1)} \dots a_{1m}) \\ a(s_1) \approx a(s_2) \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} (a_{21} \dots a_{2m}) \\ a(s_1) \approx a(s_2) \end{array} \right)$$

Это также можно представить в виде структуры:

(Тело понятия) (Тело понятия) (Свойства понятия) $(a_{31} \dots a_{3m})$



где прямоугольник – это тело понятия, а отрезок, проведенный из верхнего правого угла прямоугольника, – его свойства (аналог верхней строки или левого столбца, табл. 1). С помощью этого представления композиции понятий a_1 и a_2 можно представить схематично композицию

понятия a_3 ($a_3 = a_2^1$) с некоторым понятием a_α ($a_3 \oplus a_\alpha = a_\alpha^3$); рис. 1.

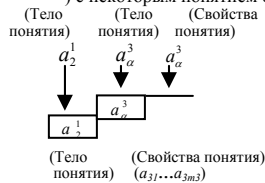


Рис. 1. Схематическое представление композиции базовых понятий a_1 и a_2

Если имеет место последовательная парная композиция нескольких (более двух) понятий М-системы, то схематически результат этих композиций можно представить плоской схемой (рис. 2).

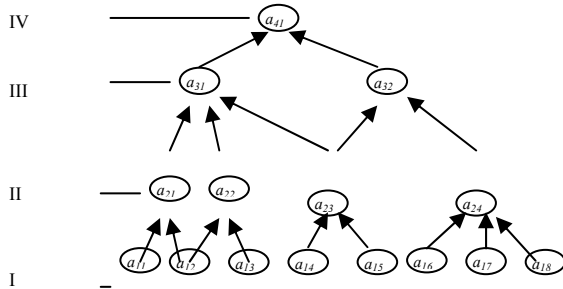


Рис. 2. Схематическое представление фрагмента М-системы РД некоторого мыслящего социума (МС); I-IV – иерархические уровни связности М-системы

Таблица

Табличное представление сопряжения свойств базовых понятий a_1 и a_2

	a_{11}	a_{12}	a_{13}	...	a_{1k}	...	a_{1i}	a_{1i+1}	...	a_{1n}
a_{21}	1	0	0	...	0	...	0	0	...	0
a_{22}	0	-1	0	...	0	...	0	0	...	0
a_{23}	0	0	1	...	0	...	0	0	...	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
a_{2k}	0	0	0	...	-1	...	0	0	...	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
a_{2i}	0	0	0	...	0	...	0	0	...	0
a_{2i+1}	0	0	0	...	0	...	0	0	...	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
a_{2m}	0	0	0	...	0	...	0	0	...	0

Определение 11. Свойство некоторого феномена в РД назовем несущественным, если оно при инструментальной реализации (ИР) феномена имеет слабое проявление в РД, то есть ИР феномена по этому свойству не оказывает существенного изменения реальной действительности.

Пусть некоторому феномену из РД соответствует понятие a с несущественным свойством s , обозначим через $tr(a)$ (Tool Realization) инструментальную реализацию понятия a , а через $f_r(s)$ – физическое проявление феномена соответствующего $a(s)$, тогда свойство 1 можно записать в виде: $f_r(s) < \varepsilon$, где ε сколько угодно малое, наперед заданное число. Несущественное свойство обозначим символом Δ .

Определение 12. Подмножество свойств понятия $a(s)$ – $s^{fen} \in s$ назовем феноменальными свойствами понятия $a(s)$, если его $tr(a)$ проявление $f_r(s^{fen})$ производит существенное изменение РД, т.е. $f_r(s^{fen}) \gg \varepsilon$. Свойства, дополняющие $s^{fen} \in s$ до s , назовем дополнительными (addition) свойствами понятия $a(s)$ – s^{ad} .

Определение 13. Понятия $a_1 = a(s_1)$ и $a_2 = a(s_2)$ из М-системы некоторых двух феноменов из РД называются эквивалентными ($a(s_1) \approx a(s_2)$), тогда и только тогда, когда их проявления в РД имеют не существенные различия, т.е. справедливо выражение:

$$(a(s_1) \approx a(s_2)) \Leftrightarrow (|f_r(s_1) - f_r(s_2)| \leq \varepsilon) \quad (1)$$

Покажем, что в (1) s_1 и s_2 отличаются на конечное число несущественных свойств Δ_1 и Δ_2 . Действительно, пусть множество свойств эквивалентных понятий представимо в виде: $s_1 = s^{fen} \cup s_1^{ad}$ и $s_2 = s^{fen} \cup s_2^{ad}$. С учетом этого запишем (1) в виде:

$$(a(s_1) \approx a(s_2)) \Leftrightarrow (|f_r(s^{fen}) - f_r(s^{fen}) + f_r(s_1^{ad}) - f_r(s_2^{ad})| \leq \varepsilon) \quad (2)$$

Так как функция f_r – это аддитивная функция РД, то (2) представимо в виде:

$$(a(s_1) \approx a(s_2)) \Leftrightarrow (|f_r(s^{fen}) + f_r(s_1^{ad}) - f_r(s^{fen}) + f_r(s_2^{ad})| \leq \varepsilon) \quad (3)$$

Из (3) следует, что

$$(a(s_1) \approx a(s_2)) \Leftrightarrow (|f_r(s_1^{ad}) - f_r(s_2^{ad})| \leq \varepsilon) \quad (4)$$

Из (4) следует, что $|f_r(s_1^{ad}) - f_r(s_2^{ad})|$ является не существенным проявлением свойства $(s_1^{ad} \cap s_2^{ad})$ в РД. Действительно, возможны два случая: $(s_1^{ad} \cap s_2^{ad}) = \emptyset$ и $(s_1^{ad} \cap s_2^{ad}) \neq \emptyset$. В первом случае из (4) следует, что $s_1^{ad} = \Delta_1$ и $s_2^{ad} = \Delta_2$. Во втором случае из (4) следует, что $s_1^{ad} = s^{ad} \cup \Delta_1$ и $s_2^{ad} = s^{ad} \cup \Delta_2$. Подставляя в (4), поочередно, случай 1 и случай 2, получим, что (4) эквивалентно следующему выражению:

$$(a(s_1) \approx a(s_2)) \Leftrightarrow (|f_r(\Delta_1) - f_r(\Delta_2)| \leq \varepsilon) \quad (5)$$

Назовем (5) условием эквивалентности понятий из М-системы мыслящего социума в РД. Покажем, что любое понятие М-системы представимо единственным образом в РД.

Теорема 1 (Единообразие представления понятий). Если для некоторых понятий в М-системе $a(s_1)$ и $a(s_2)$ справедливо равенство $a(s_1) \oplus a(s_2) = a(s_3)$, то в РД не существует таких понятий $a(s_1^*)$ и $a(s_2^*)$, с существенно различными свойствами, для которых выполняется равенство $a(s_1^*) \oplus a(s_2^*) = a(s_3)$, при этом понятия $a(s_1)$, $a(s_2)$ и $a(s_1^*)$, $a(s_2^*)$ не являются взаимнообратными.

Доказательство будем вести от противного.

Допустим, что равенство

$$a(s_1^*) \oplus a(s_2^*) = a(s_3) \quad (6)$$

выполняется, т.е.

$$a(s_1^*) \oplus a(s_2^*) \equiv a(s_1) \oplus a(s_2) \quad (7)$$

Произведем следующее тождественное преобразование (7)

$$a(s_1^*) \oplus a(s_2^*) \oplus a(s_1) \oplus a(s_2) = a(s_1) \oplus a(s_2) \oplus a(s_1) \oplus a(s_2) \quad (8)$$

где $a(s_1) \oplus a(s_2)$ – это понятие М-системы с обратно совпадающим проявлением в РД к понятию $a(s_1) \oplus a(s_2) = a(s_3)$. В силу аддитивности операции композиции понятий в М-системе, равенство (8) будет равносильно равенству:

$$a(s_1^*) \oplus a(s_2^*) \oplus a(s_1) \oplus a(s_2) = a(s_3) \quad (9)$$

где $a(s_3)$ – пустое понятие. Учитывая свойство аддитивности операции композиции в М-системе, левая часть равенства (9) будет иметь вид:

$$(a(s_1^*) \oplus a(s_1)) \oplus (a(s_2^*) \oplus a(s_2)) = a(s_3) \quad (10)$$

Из (10), в силу аддитивности и незначимости, (11) что и требовалось доказать. Следствия:

1. Автокомпозиция некоторого $a(s)$ из М-системы тождественно равна $a(s)$, т.е. $a(s) \oplus a(s) \equiv a(s)$.

2. Разница между проявлением в РД композиции понятий, эквивалентных базовым понятиям a_1 и a_2 , понятия a из М-системы, и проявлением этого понятия будет несущественной, т.е. $|f_r(a_1 \oplus a_2) - f_r(a)| \leq \varepsilon$.

Определение 14. Назовем М-систему расширяемой, если композиция любых двух понятий из М-системы, совместимых хотя бы по одному свойству РД, является новым понятием, т.е. $a_1 \oplus a_2 \notin$ М-системы. Назовем $a(s_1) \oplus a(s_2) = a(s_3) \in$ М-система. расширением М-системы.

Определение 15. Сопряженным расширением замкнутой М-системы назовем такое множество понятий, которое имеет свойства, как совпадающие со свойствами понятий замкнутой М-системы, так и неизвестные в этой системе свойства РД.

Теорема 2 (Основная). М-система является расширяемой тогда и только тогда, когда инструментальная реализация композиции любых двух известных понятий из М-системы обнаруживает хотя бы одно, не известное ранее, свойство РД. Докажем теорему от противного.

а). Допустим, что М-система расширяемая, и композиция свойств базовых понятий принадлежит множеству свойств РД в М-системе, то есть

$$a(s_1) \oplus a(s_2) = a(s_3) \notin \text{М-система}, \quad (12)$$

$$(s_3) \in \text{М-система}. \quad (13)$$

Из (13) следует, что ИР нового понятия $a(s_3)$ проявляет известные свойства в РД, но это противоречит допущению, что понятие $a(s_3)$ – новое в М-системе, т.е. $a(s_3)$ не является расширением М-системы.

б). Если композиция свойств базовых понятий не принадлежит множеству свойств РД в М-системе, т.е. $s_3 \notin S(\text{М-система})$, то есть

$$a(s_1) \oplus a(s_2) = a(s_3) \in \text{М-система}. \quad (15)$$

Тогда из (15) следует, что ИР $a(s_3)$ имеет известное в РД проявление, что противоречит (14). **Теорема доказана.** Следствия:

1. Проявлению неизвестного свойства РД с помощью ИР композиции известных в М-системе понятий сопряжено новое понятие, являющееся расширением множества исходных понятий первоначальной М-системы.
2. Любая М-система в своем развитии стремится к своему замыканию. Действительно, замкнутое состояние М-системы наступает тогда: а) когда для любых понятий $a(s_1), a(s_2)$ из М-системы выполняется (15); б) когда композиции понятий высшей иерархии эквивалентны, или пусты.
3. Если М-система $\rightarrow$ к своему замыканию, то ее свободная энергия $\rightarrow 0$.
4. Замкнутая М-система переводима в состояние расширения, если множество ее исходных понятий дополнено некоторым сопряженным множеством и его инструментальной реализацией в РД.

Исчисление понятий в М-системе РД. Мировоззренческая система некоторого МС в РД, является динамической системой, которая в результате познавательной деятельности МС пополняется новыми понятиями и объектами их инструментальной реализации в РД.

Каждой М-системе соответствует база знаний, которая может быть представлена следующей информационной структурой:

1. База понятий a , в которой каждый элемент a_{mn} определяется: классом принадлежности m , множеством проявлений P_{mn} , уровнем обобщения n .
2. База смысловых значений и формальных описаний понятий – A , в которой каждому элементу соответствует смысловое значение понятия $a_{mn} - a_{mn} = A(m, P_{mn}, n)$ и его конструктивное (алгоритмическое) описание $A_{mn} - A_{mn} = A(m, P_{mn}, n)$ композиционных взаимодействий объектов РД базовых понятий, образующих описываемое понятие.
3. База связности понятий, в которой каждому элементу соответствует однокорневая, иерархическая, ориентированная сеть, описывающая композиционные связи свойств, всего множества базовых понятий низших уровней обобщения, сопряженных данному понятию.
4. База энергетических характеристик понятий, в которой каждому элементу соответствует энергетическая характеристика образования понятия.
5. База интервалов времени образования понятий, в которой каждому элементу соответствует интервал времени его образования.
6. База приращений качества понятий, в которой каждому элементу соответствует формальное описание отличия понятия некоторого класса и уровня, от понятия этого же класса, но предыдущего уровня обобщения.

Пусть, для определенности, каждое понятие – a_{mn} представляется композицией двух базовых понятий из М-системы. Определим композицию понятий, как реализацию (решение) системы шести конструктивных (алгоритмических) процедур, определенных в базе знаний МС:

$$\left. \begin{aligned} \Psi_1 [A(m_1, P_{m_1, n_1}, n_1); A(m_2, P_{m_2, n_2}, n_2)] &= A_3 \\ \Psi_2 [A(m_1, P_{m_1, n_1}, n_1); A(m_2, P_{m_2, n_2}, n_2)] &= P_3^{fen} \\ \Psi_3 [A(m_1, P_{m_1, n_1}, n_1); A(m_2, P_{m_2, n_2}, n_2)] &= L_3 \\ \Psi_4 [A(m_1, P_{m_1, n_1}, n_1); A(m_2, P_{m_2, n_2}, n_2)] &= E_3 \\ \Psi_5 [A(m_1, P_{m_1, n_1}, n_1); A(m_2, P_{m_2, n_2}, n_2)] &= T_3 \\ \Psi_6 [A(m_1, P_{m_1, n_1}, n_1); A(m_2, P_{m_2, n_2}, n_2)] &= Q_3 \end{aligned} \right\} \quad (16)$$

где m_1, m_2 – классы принадлежности понятий a_1, a_2 , из М-системы; A_3 – конструктивное описание композиционных взаимодействий объектов РД базовых понятий a_1, a_2 , образующих понятие a_3 ... – конструктивное описание множества проявлений базовых понятий a_1, a_2 и феноменального свойства понятия a_3 ; p_1, p_2 – уровни обобщения понятий a_1, a_2 ; L_3 – конструктивное описание класса и уровня связности понятия a_3 ; E_3 – энергоемкость образования понятия a_3 ; T_3 – интервал времени $(t_{31} - t_{30})$ образования понятия a_3 ; Q_3 – конструктивное описание отличия феноменального свойства понятия a_3 от таковых свойств базовых понятий a_1, a_2 . Система (16) описывает образование нового понятия в М-системе, где любое понятие является композицией только двух ее базовых понятий.

Определение 16. Назовем М-систему бинарной, если любое ее понятие есть композиция двух сопряженных по свойствам ее понятий. Для бинарной М-системы справедливы утверждения:

Теорема 3. Существует хотя бы одна система конструктивных процедур, которая ставит в соответствие однопольным по своим свойствам понятиям a_1, a_2 из М-системы понятие a_3 .

Доказательство. Допустим, что в М-системе социума человека разумного (МС) нет системы конструктивных процедур определения новых проявлений реальной действительности (РД) и создания ней на основании этих проявлений новых феноменов (объектов и их понятий). Тогда следует, что МС не может изменять РД, где он находится, МС не может иметь систему мировоззрения, что противоречит РД, где мы находимся.

Теорема 4. Однородная система конструктивных процедур имеет единственное решение в М-системе, которое является пустым понятием.

Доказательство. Пусть система (16) однородна, т.е. A_3, L_3, Q_3 – это пустые конструктивные описания, а $E_3=0$ и $T_3=0$. Пусть a_1, a_2 – это не пустые, сопряженные, однопольные по своим свойствам понятия из М-системы. Тогда левая часть (16) описывает не пустое проявление в РД. Этому проявлению должны соответствовать не пустые конструктивные процедуры A_3, L_3, Q_3 и не нулевое значение показателей E_3, T_3 понятия a_3 , а это противоречит условию однородности системы (16). Следовательно, однородная система (16) имеет единственное решение в М-системе, которое является пустым.

Определение 17. Конструктивную процедуру Π_1 назовем подобной некоторой конструктивной процедуре Π_2 , если Π_1 получена из Π_2 подобным конструктивным преобразованием

Теорема 5. Если неоднородная система конструктивных процедур содержит подобными процедурами, то она не имеет решения в М-системе.

Доказательство. Допустим, что не однородная система (16) с подобными конструктивными процедурами имеет решение в М-системе. Эту систему можно представить, как обобщенный оператор в 6-и мерном, конструктивном пространстве. Частным видом системы конструктивных процедур (16) будет являться семейство линейных операторов в 6-и мерном Евклидовом пространстве. Одним из основных условий существования решения системы линейных уравнений является линейная не зависимость строк матрицы, составленной из коэффициентов при неизвестных. Эквивалентном случаю подобных конструктивных процедур в системе (16) будет случай линейной зависимости системы уравнений для 6-и мерного Евклидова пространства. А если решение для общего случая существует, то оно должно существовать и для частного случая, т.е. для системы линейных уравнений в Евклидовом пространстве с линейно зависимыми уравнениями должно существовать решение, а это является противоречием. Неоднородная система (16) с подобными конструктивными процедурами не имеет решения в М-системе. **Теорема доказана.**

Определение 18. Правая часть не однородной системы конструктивных процедур (16) называется сопряженной некоторому понятию М-системы, если она воспроизводима в М-системе.

Теорема 6. Неоднородная система конструктивных процедур (16), не содержащая подобных конструктивных процедур, имеет решение в М-системе тогда и только тогда, когда ее правая часть сопряжена хотя бы двум однопольным по своим свойствам понятиям в М-системе.

Доказательство. Пусть система (16) имеет решение в М-системе, но ее правая часть не сопряжена ни одной паре однопольных по своим свойствам понятиям из М-системы. Из этого следует, что решение системы (16) не принадлежит М-системе, что противоречит нашему утверждению. Пусть система конструктивных процедур (16) не имеет решения в М-системе, а ее правая часть сопряжена некоторой паре понятий из М-системы, т.е. не является пустым проявлением в М-системе, тогда возникает противоречие **теореме 4**, т.е. система (16) имеет решение в М-системе.

Определение 19. Назовем тривиальными решениями неоднородной системы конструктивных процедур (16) такие ее решения, которые принадлежат М-системе. Любое тривиальное решение системы (16), является пустым, или эквивалентным понятием в М-системе. **Следствие 1.** Если неоднородная система конструктивных процедур (16) имеет тривиальное решение в М-системе, то это решение суть расширение М-системы.

Определение 20. Полносвязная М-система – это такая мировоззренческая система, в которой все сопряженные понятия находятся в композиционном отношении связности. **Следствие 2.** М-система замкнута тогда и только тогда, когда неоднородная система конструктивных процедур (16) имеет только тривиальные решения в М-системе. **Следствие 3.** Замкнутая М-система суть полностью связанная система.

Взаимодействие МС. Из наблюдений за биоценозами различных живых систем (МС) известно, что система с более развитой социальной организацией имеет более развитую М-систему. Можно сказать иначе: система с более развитой социальной организацией имеет М-систему с большей мощностью множества базовых понятий и с большим количеством связей между понятиями, по сравнению с живой системой, имеющей менее развитую социальную организацию. Это высказывание равносильно тому, что МС с более развитой социальной организацией обладает большей энергией преобразования реальной действительности, чем МС с менее развитой социальной организацией. Преобразующий потенциал МС – это энергия действия МС, накопленная им в процессе преобразования реальной действительности и сосредоточенная в его М-системе.

Теорема 7. Если преобразующий потенциал МС постоянен во времени, то его собственная М-система является замкнутой.

Теорема 8. Для любой расширяющейся М-системы существует замыкающее расширение ее понятий, которое принадлежит М-системе с более высоким уровнем социальной организации. Замыкание М-системы – это блокирование ее расширения. Ложным расширением называется замыкающее расширение М-системы, сокращающее ее мощность и снижающее уровень преобразующего потенциала МС. Ложное расширение образуется деструктивной системой понятий, сопряженных базовым понятиям М-системы. Ложное понятие деструктивно проявляется в РД.

Теорема 9. Для любой М-системы существует ложное расширение.

Теорема 10. Для любого ложного расширения существует обратное расширение, нейтрализующее его проявление в М-системе.

Теорема 11. Взаимодействие мыслящих социумов повышает их преобразующие потенциалы.

Следствие 4. Если длительность непрерывного взаимодействия мыслящих социумов равна или больше длительности смены поколений этих МС, то их М-системы переходят в новое устойчивое состояние.

Заключение. Разработана непротиворечивая система исчисления понятий, на основе которой можно разрабатывать алгоритмы конструктивных процедур ее реализации для задач метабиотехнологии – описания мыслящего социума живых систем. Это направление – одно из наиболее исследуемых в теоретической биологии.