© 2009

ВЕСТНИК

Индекс 72895

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Том XVI, № 3, 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 (Пущино); Е. П. Попечителев (Санкт-Петербург); В. Я. Распопов (Тула); А. А. Резаев (Астрахань); О. Н. Русак (Санкт-Петербург); В. Л. Сигал (Киев); В. А. Тутельян (Москва); А. А. Тюняев (Москва); М. Е. Халецкий (Украина); Н. К. Чемерис (Пущино); А.Г. Чучалин (Москва); В. В. Шкарин (Нижний Новгород); 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. Минкаилов (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.medtsu.tula.ru*

Отпечатано в издательстве ТулГУ
300600, г. Тула, пр. Ленина, 95
Подписано в печать
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 45,2 Усл. печ. л. 26,3
Тираж 1000 Заказ

Содержание

СОДЕРЖАНИЕ — Стр.

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

А.А.Кузнецов. Методы обработки *RR*-интервалограмм для анализа упорядоченности ритма сердца — 7

Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, В.В. Чемоданов. Отдельные механизмы развития гемостазиологических нарушений у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом — 7

К.К. Дмитриева, Е.В. Овсянко, А.В. Ефремов, Ю.В. Пахомова, К.А. Астафьева,А.В. Игнатова, С.В. Мичурина, Я.У. Овсянко, М.Г. Пустоветова, В.С. Сазонов, А.В. Самсонов. Оценка патогенетического и саногенетического эффектов общей управляемой гипертермии на примере анализа состояния тканевого микрорайона печени крыс линии Wistar — 11

В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Е.В. Андронов. Значение эндотелиальной NO-синтазы в восстановлении нарушенных реологических свойств крови у белых крыс-самцов в состоянии иммобилизационного стресса под действием терагерцового облучения — 14

Н.Н. Прутовых, П.В.Трушин, А.Г.Таранов. Изучение в эксперименте влияния рачка Artemia Salina на жизнедеятельность животных — 16

А.Е. Пляскин, Е.М. Локтин. Использование мембранного плазмафереза в динамике интенсивной терапии нозокомиальных пневмоний у больных с политравмой — 18

Л.В. Вохминцева, Н.Н. Маянская, С.Д. Маянская, А.А. Попова, Л.Д. Хидирова, В.И. Шарапов. Особенности изменений кислород-независимой биоцидности нейтрофилов крови у крыс в динамике развития экспериментального метаболического инфаркта миокарда — 20

В.А. Сашков. Взаимосвязь уровня половых стероидов в мозге с поведением и тревожностью у самок крыс с разным гормональным статусом — 21

Э.М. Шендер, А.Е. Колосов. Закономерности регенерации гепатоцитов после трансплантации фетальных тканей печени при циррозе печени у крыс (экспериментальное исследование) — 25

В.М. Еськов, И.Ю. Добрынина, Ю.В. Добрынин, С.Ю. Курзина. Системный анализ и синтез эффективности комбинированной терапии лозартаном 50 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (гизаар, msd) по данным суточного мониторирования артериального давления в аспекте теории хаоса и синергетики — 26

Е.Н. Науменко, Е.Т Жилякова, Л.В. Кричковская, О.О. Новиков. Исследование антимикробной и противовоспалительной активности эфирных масел — 32

А. В. Полетаева, Л. К. Добродеева. Влияние гормонов на реакцию фенотипирования лимфоцитов периферической крови людей, проживающих на Севере — 34

Ф.С. Дзугкоева, Е.А. Такоева. Патобиохимические механизмы токсического влияния хлорида никеля в эксперименте у крыс — 36

О.И. Кутырева, Е.Н. Дьяконова, Л.В. Лобанова. Возрастные особенности микроциркуляции у здоровых детей — 37

Н.М.Исаева, С.П. Куротченко, Е.И.Савин, Т.И.Субботина, А.А.Яшин. «Золотое сечение» как критерий тяжести патоморфологических изменений при воздействии на организм вращающихся и импульсных бегущих магнитных полей — 38

В.А. Хромушин, В.В. Махалкина. Обобщенная оценка результирующей алгебраической модели конструктивной логики — 39

В.А. Хромушин, В.В. Махалкина. Использование алгебраической модели конструктивной логики при построении экспертных систем — 40

Л.В. Мезенцева. Анализ нелинейных режимов сердечной деятельности методами компьютерного моделирования — 41

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

М.В. Балыкин, Н.А. Махова, Н.Д. Бритвина. Психоэмоциональные и функциональные изменения у детей с отклонениями интеллектуального развития после курса прерывистой нормобарической гипоксии — 44

О.В. Воронова, И.С. Дерижанова. Морфометрический анализ состояния сосудов ворсин хориона при гестозах — 46

Р.С. Курбанова, С-М.А. Омаров. Особенности течения гестации у беременных с варикозной болезнью и железодефицитной анемией — 47

Л.И. Ипполитова, Я.А. Туровский. Особенности ранней адаптации и вскармливания детей, извлеченных кесаревым сечением — 50

Стр.

Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова, Н.К. Дорофеева, Ю.С. Анциферова. Взаимосвязь особенностей рецепторного аппарата периферических нейтрофилов и сывороточного уровня трансформирующего фактора роста β2 с процессами «созревания» шейки матки у женщин перед родами — 52

Н.Ю. Борзова, А.М.Герасимов, И.Ю.Скрипкина, Г.Н. Кузьменко. Роль катепсина D в патогенезе гестоза — 55

Ю.А. Думанская, Э.А. Щербавская. Исследование костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у девочек-подростков с нарушением менструальной функции — 56

М.Н. Салова. Конституциональные особенности последствий перинатальной патологии центральной нервной системы у детей 9-11 лет — 58

С.П. Кокорева, Я.В. Исаева. Особенности клинического течения гнойных менингитов различной этиологии в детском возрасте — 60

Т.В. Зуевская, В.Ф. Ушаков, О.В. Масалева, Э.А. Ильина. Иммунологические аспекты реабилитации больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией на Севере — 61

А.Т. Терешин, Н.Г. Истошин, Я.Ф. Авластимов, А.Р.Царапкина. Инфракрасная лазеро- и электроимпульсная терапия в ранней послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом — 62

В.М. Еськов, В.В. Королёв, В.В. Полухин, В.Ф. Пятин, И.В. Широлапов. Динамика параметров аттракторов движения вектора состояния организма пожилых женщин под действием двенадцатинедельной вибрационной физической нагрузки — 66

Л.В. Майсурадзе, Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова. Клиническая эффективность препарата «Трансфер Фактор» при лечении бактериального вагиноза у беременных — 69

О.В. Дикова. Влияние аэроионотерапии, эмоксипина и мексидола, введенных в состав стандартной терапии, на клиническое течение атопического дерматита — 70

Е.Л. Галичин, Н.А. Пальчикова, В.Г. Селятицкая. Динамика йодурии после длительного приема обогащенного йодом сыра — 73

Е.Т. Жилякова, Н.Н. Сабельникова, Е.Ю. Тимошенко. Использование аромамаркетинга в посетительском менеджменте фармацевтической организации — 74

В.Т. Бурлачук, Н.О. Жданова, А.В. Будневский. Нейроэндокринные и иммуновоспалительные аспекты лечебно-профилактических мероприятий у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка — 75

Е.А. Гинсар, В.Г. Селятицкая. Сравнительная характеристика метаболического синдрома у женщин и мужчин на Севере — 77

Е.Т. Жилякова. Основы методологии формирования составов лекарственных форм на базе метода анализа иерархий САТИ — 78

Ю.В. Епимахова, В.Г. Сапожников, А.В. Гаев Реабилитация пациентов с сочетанной патологией: вегето-сосудистая дистония и хронический гастродуоденит — 81

Г.А.Афанасьева, Н.П. Чеснокова. О патогенетической взаимосвязи активации процессов липопероксидации и нарушений коагуляционного гемостаза при бактериальном эндотоксикозе — 82

Ф.С. Датиева, Л.Т.Урумова, Л.Г.Хетагурова, Н.О.Медоева. Особенности микроциркуляции и системы гемостаза у студентов-медиков в период экзаменационного стресса — 84

В.Ф. Киричук, Е.С. Оленко, С.В. Сачков, А.И. Кодочигова, Т.А. Колопкова, В.Г. Субботина, Н.Ю. Папщицкая, А.Г. Мартынова, Т.М. Демина, Е.А. Букоткина. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса у клинически здоровых лиц молодого возраста в зависимости от половых и психофизиологических особенностей личности — 88

Ю.Д. Канищева. Комплексная талассотерапия (с обязательным компонентом псаммопроцедур) при лечении в здравницах Анапы юношей допризывного возраста, страдающих атопической локализованной и диффузной формой нейродермитов — 90

О.В.Дмитриева, Е.Н. Дьяконова, Л.В.Лобанова. Вегетативный статус у детей 3-4 лет с легким перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в анамнезе — 92

С.И. Емельянов, В.А. Вередченко, А.Е. Митичкин. Опыт применения возможностей современной лучевой диагностики в лечении заболеваний органов забрюшинного пространства — 93

В.И. Ангилов, В.И. Греясов, Б.Б. Хациев, Г.А. Денисенко. Использование анатомо-топографических особенностей проекции желчного пузыря на переднюю брюшную стенку при выполнении холецистэктомии из мини-доступа — 96

Содержание

Стр.

С.А. Шашин. Аутопластика нижней полой вены стенкой желудка при нефрэктомии по поводу опухоли правой почки 98

Е. А. Горбунова, И. В. Сергеев, Ю. И. Зимин. Профилактика и лечение раневых осложнений после вентропластики 99

В. А. Мальчевский, Н. П. Козел, Ю. Г. Суховей, И. Г. Унгер. Выраженность местной и системной воспалительной реакции и влияние на нее стандартного лечения у больных посттравматическим гонартрозом I-II стадии 100

В.В. Битюкова, Е.А.Балашова, О.В.Худякова. Оптимизация тактики лечения эктопии 101

А.Л. Жуликов, Д.А. Маланин, В.В. Новочадов. Применение холодоплазменной аблации для восстановления поврежденных суставных поверхностей: модельные испытания 104

Т.И. Булдакова, Н.В. Екимова, Е.В. Игнатьева, В.Б. Лифшиц, С.И. Суятинов. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни 105

А.Б. Горпинич, А.В. Мамошин, Р.П. Шаталов. Комплексная диагностика осложненного течения острого деструктивного панкреатита с использованием кристаллографического метода 107

М.М. Кутлуев, Р.Р. Фархутдинов, Д.С. Громенко. Значение свободно-радикального окисления в патогенезе простатита 109

В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал. Нормализация функциональной активности щитовидной железы терагерцовым излучением на частотах оксида азота в условиях экспериментального стресса 111

И.П. Ястребцева. Терапия аффективных расстройств после инсульта головного мозга 113

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

Г.М. Патахов, Г.С. Рагимов. Инструмент для бескровной резекции печени 115

А.С. Орлов, А.Г. Санников. Информационное обеспечение оказания высокотехнологичной медицинской помощи в нейрохирургическом отделении многопрофильного ЛПУ 116

О.Е. Травникова, Л.К. Добродеева, Н.А. Мартынова, А.Г. Калинин. Система поддержки принятия решений в иммунологической практике 117

И.В. Перегудов, А.В. Борсуков. Усовершенствованная методика ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике заболеваний печени 119

С.С. Беднаржевский, Е.С. Захариков, Д.И. Кузнецов, Р.М. Мамедов, Н.С. Пушкарев, Н.Г. Шевченко. Моделирование взаимосвязи данных биотестирования и аналитического контроля в технологиях системного экологического анализа водных объектов в районах нефтедобычи 121

Р.Г. Сафронов, А.А. Романчикова, М.А.Алыменко, Г.С. Маль. Оптимизация современной фармакотерапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями ритма с помощью нейросетевых технологий 122

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

Г. С. Лебедев. Обзор национальных стандартов информатизации здоровья, идентичных международным стандартам 125

Е.А. Ястребова, С.Н. Дехнич, Н.М. Угненко, Л.М. Цепов. Исследование показателя аттестованности на примере анализа работы аттестационной комиссии при департаменте смоленской области по здравоохранению 129

Раздел V. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева. Изменение активности ПОЛ, АОС и Na,K-АТФ-азы почечной ткани под влиянием милдроната и витамина Е 131

И.Н. Симонова, М.В. Антонюк, К.К. Ходосова. Подходы к ранней комплексной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у юношей 132

Т.А. Сафонова, И.А. Бутюгин, И.И. Долгушин. Применение иммуномодулятора беталейкина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта 134

К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, Е. А. Литвин. Применение биофармацевтической классификационной системы для установления корреляции in vivo и in vitro 136

Л.В. Конева, В.В. Плотников. Свойства внимания как функции контроля поведения человека 137

Стр.

А.С.Забелин, Е.Н.Сергиенко. Лечение возрастных изменений поверхностных мягких тканей лица и шеи 139

Л.И. Пономарева, Е.Н.Сергиенко, А.С.Забелин. Лифтинг височной области, новый взгляд 139

В.М. Делягин, И.А. Исмаилова. Оптимизация клинических исследований и визуализирующих методик при патологии почек у детей и подростков 140

В.В.Андрианов, Н.А.Василюк. Особенности физиологических показателей мужчин и женщин с разным вегетативным статусом в процессе выполнения учебных задач 142

Т.В. Волокитина, Е.В. Попова. Особенности принятия решения школьниками 7–18 лет в различных условиях среды 144

С.К. Алексеева, С.Н. Суслина, О.Ю. Кравцова. Технология и биофармацевтическое исследование таблеток лоратадина 146

А.А. Хадарцев, Д.В. Иванов*, Э.М. Наумова, Д.А. Хасая. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии 147

В.Н. Кидалов, А.А. Хадарцев, А.В. Чечеткин. Гипотеза о гармоническом механизме самоорганизации тезиограмм крови и ее препаратов 153

А.А. Хадарцев, А.А. Тюняев. Связь хромосомных мутаций с различными видами патологий 156

А.Б. Мулов. Совершенствование сердечно-легочной реанимации в догоспитальном периоде при комбинированных поражениях от взрыва в шахте (экспериментальное исследование) 157

Н.П. Грибова, И.В. Худякова. Особенности течения рассеянного склероза в зависимости от наличия факторов риска в анамнезе (аналитическое эпидемиологическое исследование) 159

Г.А. Магомедова. Лактационная функция у родильниц при сочетании гестоза с ожирением 160

В.В. Аникин, О.А.Изварина. Нарушения сердечного ритма у женщин с артериальной гипертонией климактерического периода 162

С.Б. Николаев, Н.А. Быстрова, А.И. Конопля. Иммуносупрессия при различных видах гипоксии и механизмы ее развития 163

Д.А. Кадаева, К.А. Масуев, М.И. Ибрагимова. Опыт применения небиволола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ в пожилом и старческом возрасте 166

Л.Т. Урумова, Н.К. Ботоева, Л.Г. Хетагурова. Динамика психофизиологических показателей у студентов-медиков в процессе обучения 168

О.С. Авдеева, Е.А. Беляева, Т. А. Юнина. Фатальное течение миокардита при ВИЧ-инфекции 172

Г.Г. Петросян. Оценка физического развития и структура заболеваемости сельских дошкольников Ставропольского края 174

В.Ф. Сыч, Т.И. Кузнецова, А.В. Мясникова. Физические свойства пищи как фактор постнатального морфогенеза печени (экспериментально-морфологическое исследование) 175

Д.В. Иванов. Клеточные технологии при алкогольном поражении печени 177

Д.В. Иванов. Клеточные технологии при вирусных поражениях печени 178

Д.В. Иванов. Клеточные технологии при гиперлипидемиях 178

Г.П. Ламажапова, С.Д. Жамсаранова, А.Ц. Хандаева. Исследование противовоспалительной активности липосомальных средств из природных липидов 179

В.В. Макеев, Л.В. Куделькина, Г.Н. Прибежищая. Эффективность санаторного этапа восстановительного лечения больных остеохондрозом позвоночника с миофасциальным болевым синдромом поясничной локализации 180

В.В. Макеев. Взаимосочетание дозированной ходьбы и талассопроцедур в восстановительном лечении больных остеохондрозом позвоночника 182

А.В. Грибанов, М.Н. Панков, А.Н. Подоплекин. Церебральный энергетический метаболизм у подростков, употребляющих психоактивные вещества 184

А.Г. Кавайкин, Д.А. Чичеватов. Влияние медиастинальной лимфодиссекции на развитие бронхолегочных осложнений и методика их профилактики при эзофагопластике, выполненной по поводу рака пищевода 186

* Работы Д.В. Иванова и соавт., опубликованные в №2 журнала «Вестник новых медицинских технологий» за 2009 год, выполнены в рамках государственного контракта № 02.512.12.2058 от 22 мая 2009 года

Содержание

Стр.

Г.Г. Гриншкун, Г.С. Маль. Нейросетевые технологии в прогнозировании эффективности лечения больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом фиксированными и нефиксированными комбинациями 188

Е. В. Гамиева, В. В. Лазарев. Новые технологий в лечении бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями 190

Г.В. Гудков, М.А. Пенжоян. Новые подходы к оценке патологической динамики вариабельности сердечного ритма плода для прогнозирования перинатальных исходов 191

О.Б. Нузова. Новые аспекты подготовки трофических язв нижних конечностей к оперативному лечению 193

И.Н. Пятакова, В.М. Женило. Влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на динамику цитокинового баланса у больных с миомой матки 194

С.Н. Панюшкин, В.К. Парфенюк. Диагностика сочетанного употребления алкоголя и других психоактивных веществ у лиц призывного возраста 198

И.В. Михайлов, П.В. Ткаченко Применение сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции для повышения уровня бимануальной произвольной целенаправленной двигательной активности человека 200

Е.П. Попечителев. Методики диагностики и частичной коррекции функционального состояния человека с использованием технологий тренировки и стимуляции его сенсомоторной реакции 203

В. Н. Серов, О. В. Рогачевский, О. Н. Кучерова. Влияние управляемой гемодилюции на показатели красной крови при плановом абдоминальном родоразрешении 206

Л.С. Быхалов, А.В. Смирнов, А.М. Бутенко, М.В. Шмидт, В.Ф. Ларичев, А.Я. Почепцов, Н.В. Хуторецкая. Ультраструктурная характеристика аэро-гематического барьера при экспериментальном моделировании лихорадки Западного Нила 208

З.А. Надирова, Т.А. Гаджиева, Дж. Г. Хачиров, С.Б. Баширова. Распространённость симптомов бронхиальной астмы по природно-климатическим зонам сельской местности Дагестана 209

В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев, Ю.В. Карасева, В.Н. Дармограй, В.И. Морозова, А.С. Гальцев, А.В. Хапкина. Течение отморожения на фоне алкогольной интоксикации 211

М.С. Феклина, Д.В. Каменек, Э.К. Юнусова, Л.К Каменек Изменение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминтрансферазы и аспартатеминотрансферазы сыворотки крови мышей под действием дельта-эндотоксина *bacillus thuringiensis* 214

А.Н.Ерохин А.Н., Н.В.Мезенцева. Функциональное состояние беременной и плода в поздний гестационный период 215

М.К. Лелькин, Ю.В. Лутов, В.Г. Селятицкая. Ассоциация кардиоваскулярной и тиреоидной патологий у пациентов терапевтической клиники, постоянно проживающих на территории мирнинского района республики Саха-Якутия 217

Н.М. Агарков, В.Д. Луценко, А.А. Должиков, И.А. Шестаков. Повышение механической прочности толстокишечных анастомозов посредством препарата «Коллост» 219

И.Э. Есауленко, А.В. Никитин, О.Л. Шаталова. Эффективность лазеропунктуры у больных бронхиальной астмой с сопутствующим хроническим риносинуситом 221

В.А. Лиходеева, А.А. Спасов, И.Б. Исупов, В.Б. Мандриков. Церебральная гемодинамика пловцов в состоянии адаптации и дизадаптации 222

Е.Г. Королюк, С.В. Жуков. Влияние хронического социального стресса на уровень здоровья подростков-вынужденных переселенцев 225

М.А. Семенова, А.Н. Овсянникова, В.Ф. Сыч. Влияние длительного питания диспергированной пищей на морфологические особенности околоушной слюнной железы белых крыс 226

Т.Г. Тлупова. Метод исследования влияния красного и зеленого цвета фона на остроту зрения при снижении освещенности

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

На 1-й странице обложки: «Весна» («Примавера») (1477–1478, Флоренция, галерея Уффици)

На 4-й странице обложки: Авторам

Page

CONTENTS

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

A.A. Kuznetsov. *RR*-Intervalogramma Processing Methods for the Heart Rhythm Orderliness Analysis 7

G.N. Kuz'menko, S.B. Nazarov, V.V. Chemodanov. Separate Mechanisms of Development Hemosthasiologic Disorders in Premature Newborns with a Respiratory Distress Syndrome 7

K.K. Dmitrieva, E.V. Ovsyanko, A.V. Efremov, YU.V. Pakhomova, K.A. Astaf'eva, A.V. Ignatova, S.V. Mitchurina, YA.U. Ovsyanko, M.G. Pustovetova, V.S. Sazonov, A.V. Samsonov. The Estimation Pathogenetic and Sanogenetic Effects of the General Operated Gipertermia on Example of the Analysis of the Condition Microdistrict Issue Liver in the Rats of Wistar Line 11

V.F. Kirichuk, O.N. Antipova, E.V. Andronov. The Significance of Endothelium NO-Syntase in Restoring of Breaked Rheological Properties of Blood in White Male Rats in the State of Immobilization Stress under the Influence of Therahertz Waves 14

N.N. Prutovykh, P.V. Trushin, A.G. Taranov. The Experimental Study of Influence of the Artemia Salina on Live Ability of Animals 16

A.E. Plyaskin, E.M. Loktin. The Use of Membrane Plasmapheresis in Dynamics of Intensive Therapy Nozocomial Pneumonia in Patients with Polytraumatism 18

L.V. Vokhmintseva, N.N. Mayanskaya, S.D. Mayanskaya, A.A. Popova, L.D. Khidirova, V.I. Sharapov. The Features of Changes of Oxygen-Independent Biocidity of Blood Neutrophils During of the Experimental Myocardial Infarction in Rats 20

V.A. Sashkov. Interrelation of the Level of Sexual Steroids in the Brain with the Behavior and the Anxiety of Female Rats with the Different Hormonal Status 21

E.M. Shender, A.E. Kolosov. The Hepatocyte Regeneration Dynamics after Fetal Liver Tissue Transplantation in Rat with Cirrhotic Liver (Experimental Study Investigation) 25

V.M. Es'kov, I.Yu. Dobrynina, Yu.V. Dobrynin, S.Yu. Kurzina System Analysis and Syntheses of Efficiency of Combination Therapy with Lozartan 50 mg and Hydrochlortiaside 12,5 mg (gisaar, msd) according totwenty-Four-Hour Monitorng of Arterial Pressure the Theory Chaos and Synergy 26

E N. Naumenko, E.T. Zhilyakova, L.V. Krichkovska, O.O. Novikov. The Rearch of the Antimicrobial and Antiinflammatory Activty of the Volatile Oils 32

A. Poletaeva, L. Dobrodeeva. The Hormones Influence on the Peripheric Reaction of Lymphocytes Phenotyping of Blood in People Living in the North 34

F.S. Dzugkoeva, E.A. Takoeva. Pathobiochemic at Mechanisms Toxic Effect of Nickel Chloride in Rats Experiment 36

O.I. Kutyreva, E.N. Dyakonova, L.V. Lobanova. Age Peculiarities of Microcirculation of Healthy Children 37

N.M. Isaeva, S.P. Kurotchenko, E.I. Savin, T.I. Subbotina, A.A. Yashin. «Gold Section» as Criterion of Gravity of Pathomorphologic Changes with Rotating and Impulse Magnetic Fields Affecting the Organism 38

V.A. Khromushin, V.V. Makhalkina. The Generalised Estimation of Resulting Algebraic Model of Constructive Logic 39

V.A. Khromushin, V.V. Makhalkina. The Use to Algebraic Model of the Constructive Logic in Building Expert Systems 40

L.V. Mezentseva. Analysis of Nonlinear Regimes of Heart Rate Dynamics by Methods of Computer Modeling 41

II. CLINIC AND THERAPEUTICAL METHODS. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOStics. MODERN DOSAGE FORMS

M.V. Balykin, N.A. Makhova, N.D. Britvina. Psychoemotional and Functional Changes in Children with Deviations of Intellectual Development after the Course of Faltering Normobaric Hypoxia 44

O.V. Voronova, I.S. Derizhanova. Morphometric Analysis Chorionic villi Condition of Placenta in Gestosis of Pregnancy 46

R.S. Kurbanova, C-M.A. Omarov. The Peculiarities of the Gestational Process in Pregney with Varicose Disease and Irondefisiency 47

L.I. Ippolitova , Ya.A.Turovskiy. Peculiarities of Early Adaptation and Feeding of Infants Born by Cesarean Operation 50

L.V. Posiseeva, N.YU. Sotnikova, N.K. Dorofeeva, YU.S. Anciferova. Interdependance of Peculiarities of Periferic Neytrofils Receptor Apparatus and Serum Level of β2 Grouth Transforming Factor Cervix of the Growing 2 with Processes «Maturing Processes» in Women before Childbirth 52

Содержание

Стр.

N.YU. Borzova, A.M. Gerasimov, I.YU. Skripkina, G.N. Kuz'menko. Katepsin D Role in Gestosis Pathogenesis of 55

Yu. Dumanskaya, E. Shcherbavskaya. The Study of Bone Tissue by Method of Two-Energy X-Ray Absorptiometry in Teenager-Girls with Inpairment of Menstrual Functions 56

M.N. Salova. The Constitutional Peculiarities of Aftermath of Central Nervious System Perinatal Pathology in 9-11 Year-Old Children 58

S.P. Kokoreva, YA.V. Isaeva. Specific Features Particularities of the Clinical Course of Different Aetiology in Festering Meningitis in Childhood 60

T.V. Zuevskaya, V. F. Ushakov, O.B. Masalyova, E.A. Iliyina. Immunological Aspects to Rehabilitation in Patients with A Bronchial Asthma and Arterial Hypertension in the North 61

A.T. Tereshin, N.G. Istoshin, YA.F. Avlastimov. Infrared Lazer- and Elektroimpulse Therapy in Early Postoperative Rehabilitation of Reproduktive Function in Non-Specific Chronic Nespecific Salipingooophoritis 62

V.M. Es'kov, V.V. Korolev, V.F. Pyatin, V.V. Polukhin, I.V. Shirolapov. The Dynamic of Human Organism Stage Vectors Atractors under Vibration Physical Training of Old Women 66

L.V. Ma'suradze, L.V. Tchallagova, I.V. Kabulova. The Clinical Effectiveness Preparation of Transfer Factor in Treatment of Bacterial Vaginosis in Pregnants 69

O.V. Dikova. The Influence of Aeroionotherapy, Emoksipin and Meksidol, Carried in Composition of Standard Therapy on Clinical Current of Atopic Dermatit 70

E.L. Galichin, N.A. Pal'chikova, V.G. Selyatitskaya. The Dinamics of Ioduria after Long Receptiong of Cheese Enriched with Iodine 73

E.T. Zhilyakova, N.N. Sabel'nikova, E. Yu. Timoshenko. The Use of Aromamarketing in Visit Management of Pharmoceutic Organisation 74

V.T. Burlachuk, N.O. Zhdanova, A.V. Budnevskiy. Nevroendokrine and Immunoinflammatory Aspects of Medical-Preventive Actions in Patients with Chronic Cardial Insufficiency with Preserved Systolic Function of the Left Ventricle 75

E.A. Ginsar, V.G. Selyatitskaya. Comparative Characteristic of Metabolic Syndrome in Man and Women in the North 77

E.T. Zhilyakova. Basic Principle of Dosage Forms Contents Formation Based on the Hierarchy Analysis Method of SAATI 78

Yu.V. Epimakhova, V.G. Sapozhnikov, A.V. Gaev. Reabilitation of Patients with Lombined Pathology 81

G.A. Afanasieva, N.P. Chesnokova. On Pathogenic Correlation between Activation of Lipoperoxidation and Disorders of Coagulative Hemostasis in Bacterial Endotoxicosis 82

F.S. Datiyeva, L.T. Urumova, L.G. Khetagurova, N.O. Medoyeva. The Peculiarities of Microcirculation and the Hemostasis System in Medical Students during the Period of the Examination Stress 84

V.F. Kirichuk, E.S. Olenko, S.V. Sachkov, A.I. Kodochigova, T.A. Kolopkova, N.Y. Papshitskaya, V.G.Subbotina, A.G. Martynova, T.M. Dyomina, E.A. Bukotkina. Endothelial Regulation of the Vascular Tone in Clinically Healthy Persons Young People Depending on Sexual and Psychophysiological Characteristics of the Person 88

Yu.D. Kanischeva. The Complex Talassotherapy (with Obligatory Psammoprocedures) in Treatment of Young Men at the Pre-Military Service Age Sufferring Atopic Localized and Diffuse Form of Neurodermitis, in Anapa Resorts 90

O.V. Dmitrieva, E.N. Diyakonova, L.V. Lobanova. The Vegetative Status in Children of 3-4 Years-Old with Light Perinatal Hypoxic-Ischemic Attention of Central Nervous System in Anamnesis 92

S.I. Emeliyanov, V.A. Veredchenko, A.E. Mitichkin. Experience of the Use of the Modern Radial Diagnostics Possibilities in Treatment of Retroperitoneal Organs Diseases 93

V.I. Angilov, V.I. Greyasov, B.B. Khatsiev, G.A. Denisenko. Use of Anatomical-Topographical Peculiarities of Projections on Bilious Bubble the front Abdominal Wall when Performing Cholecystectomy from Miniaccess 96

S.A. Shashin. Autoplasty of the Lower Hole with the Gastric Wall in Nephrectomy due to Right Kidney Tumor 98

E. A. Gorbunova, I. V. Sergeev, YU. I. Zimin. The Prevention and Treatment of wound's Complications after Ventroplastics 99

V. A. Malchevskiy, N. P. Kozel, U. G. Sukhoveyi, I. G. Unger. Intensity of Local and System Inflammatory Reaction and Influence on it of Standard Treatment Effect in Patients with Posttraumatic Gonarthrosis of I-II Stages 100

V.V. Bityukova, E.A.Balashova, O.V.Khudyakova. Optimization of Treatment of Ektopy Tactics 101

Стр.

A.L. Zhulikov, D.A. Malanin, V.V. Novochadov. The Use of Cold-Plasma Ablation for Restoring Damaged Joint Surfaces: Model Test 104

T.I. Bouldakova, N.V. Ekimova, E.V. Ignatjeva, V.B. Lifshitch, S.I. Suyatinov. The Prognosis of Cholelithic Development 105

A.B. Gorpinich, A.V. Mamoshin, R.P. Shatalov. Complex Diagnostics of the Complicate Form Of Acute Destructive Pancreatitis with the Use of the Crystallographic Method 107

M.M. Kutluev, R.R. Farkhutdinov, D.S. Gromenko. The Significance Free-Radical Oxidation in Prostatitis Patogenez 109

V.F. Kirichuk, A.A. Tsymbal. Normalization of Functional Activity of Thyroid Gland with Terahertz Radiation at Nitrogen Oxide Frequences in the Conditions of Experimental Stress 111

I.P. Yastrebtseva. The Therapy of Affected Disorders Cerebral Crisis after Insulit 113

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

G. M. Patachov, G.S. Ragimov. Instrument for Bloodless Liver Resection 115

A.S. Orlov, A.G. Sannikov. The Dataware of the Rendering High-Tech Medical Help in Neurosurgical Ward of Multiprofile Medical Preventive Institution 116

O.E. Travnikova, L.K. Dobrodeeva, N.A. Martynova, A.G. Kalinin. System of Solution Support in the Immunologic Practice 117

I.V. Peregudov, A.V. Borsukov. Advanced Methods Ultrasound Elastography in Differential Diagnostics of Liver Diseases 119

S.S. Bednarzhevskiy, E.S. Zakharikov, D.I. Kuznetsov, R.M. Mamedov, N.S. Pushkarev, N.G. Shevchenko. Modeling of Interrelations of Biotesting and Analitical Control Data in Techniques of Quality System Ecological Superficial Water in Oil Fields Analysis in Near-by's 121

R.G. Safronov, A.A. Romanchikova, M.A.Alymenko, G.S. Mal'. The Optimization of Modern Farmacotherapy in Patients with Ishemic Heard Disease with Chronic Cardiac Insufficiency and Rhythm Impairments by Means of Neuronet Technologies 122

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

G. S. Lebedev. A Review of National Standards of Health Informatizations, Identical to International Standards 125

E.A. Yastrebova, S.N. Dekhnich, N.M. Ugnenko, L.M. Tsepov. A Study of Sertification Index based on Assessment o Performance of Sertification Committee of the Department in the Smolensk Region 129

V. EDITOR'S PORTFOLIO

S.G. Dzugkoev, F.S. Dzugkoeva. Changes of the Activity of POL, AOS and Na,K-AT-Phaze of Kidney Tissue Under the Influence of Mildronate and Vitamin E 131

I.N. Simonova, M.V. Antonyuk, K.K. Khodosova. Approaches to Early Comprehensive Preventive Measures for Cardiovascular Diseases in Young People 132

T.A. Safonova, I.A. Butyugin, I.I. Dolgushin. The Use of the Betaleykin Immunomodulyator for Complex Treatment of the Parodentium Inflammatory Diseases 134

K.V. Alekseev, E.V. Blynskaya, E.A. Litvin. Application of Biopharmaceutical Classification System for the Establishment in Vivo and in Vitro Correlation 136

L.V. Koneva, V.V. Plotnikov. The Characteristics of Attention as a Function of a Person's Behaviour Control 137

A.S. Zabelin, E.N. Sergienko. The Treatment of Aging Processes in the Surface Soft Tissues of Face and Neck 139

L.I. Ponomareva, E.N. Sergienko, A.S. Zabelin. A new Approach to Temporal Region Lifting 139

V.M. Delyagin, I.A. Ismailova. Optimization of Clinical Research and Vizualization Methods for Pathological Kidney Conditions in Childrens and Teenagers 140

V.V. Andrianov, N.A. Vasilyuk. The Peculiarities of Physiological Induces of Mens and Women with Different Vegetation Status while Performing Academic Tasks 142

T.V. Volokitina, E.V. Popova. Decision-Making in Children Aged Aged from 7 to 18 under Different Circumstances: Peculiarities 144

S.K. Alekseeva, S.N. Suslina, O.YU. Kravtsova. The Technology and Biofarmaceutical Research of Loratadin 146

Содержание

Стр.

A.A. Khadartsev, D.V. Ivanov, E.M. Naumova, D.A. Khasaya. The Endometrial Menstrual Blood Stem Cells of and the Possibility of Their Usage in Substitutive Therapy 147

V.N. Kidalov, A.A. Khadartsev, A.V. Chechyotkin. The Hypotheses on Harmonic Mechanism of Self-Organization of Blood Theziogramm of and Its Derivation Preparations 153

A.A. Khadartsev, A.A. Tyunyaev. The Relationship between Chromosome Mutation and Different Types of Pathology 156

A.B. Mulov. Improvement of Cardio-Pulmonary Resuscitation in Pre-Admission Period for Conditions of Combined Lesions Caused by Mine Explosions (An Experimental Study) 157

N.P. Gribova, I.V. Khudyakova. Peculiarities of Multiple Sclerosis Development in Relation to Risk Factors in The Anamnesis (Analytical Epidemiological Research) 159

G.A. Magomedova. Laktational Function in Woman Recently Confined in the situation of Gestosis with Obesity Combined 160

V.V. Anikin, O.A. Izvarina. Distoebance of Heart Rate in Menopause Women with Arterial Hypertension 162

S.B. Nikolaev, N.A. Bystrova, A.I. Konoplya. Immunosuppression Accompanying Various Types of Hypoxia and Scenarios of Its Development 163

D.A. Kadaeva, K.A. Masuev, M.I. Ibragimova. The Experience of Nebivolol Application for Heart Rate Disturbance in Patients with Chronic Obstruction Disease of Lungs at an Elderly or Senile Ageof the Rhythm 166

L.T. Urumova, N.K. Botoyeva, L.G.Khetagurova. The Dynamics of Psychophysiological Indices in Medical Students in the Course of Academic Training 168

O.S. Avdeeva, E.A. Belyaeva, T. A. Yunina. The Fatal Development of Myocarditis for Conditions of HIV (Human Infection Virus) 172

G.G. Petrosyan. Clinical Assecment of Growth and Development as well as of Discases in Children under School Age in Stavropol Region 174

V.F. Sych, T.I. Kuznetsova, A.V. Myasnikova. Physical Propeties of Food as a Factor of the Liver Postnatal Morphogenesis 175

D. V. Ivanov. Celluar Technologies for Alcohol-Induced Liver Injury 177

D. V. Ivanov. Celluar Technologies for Virus Induced Liver Injury 178

D. V. Ivanov. Celluar Technologies under the Hyperlipidemia 178

G.P. Lamazhapova, S.D. Zhamsaranova, A.C. Khandaeva. Research of Anti-Inflammatory Activity of Liposomal Remedies Based on Natural Lipids 179

V.V. Makeev, L.V. Kudelikina, G.N. Pribezhischaya. The Efficiency of Sanatory Treatment of Patients with Osteochondrosis of Spinal Column and Myofascial Painful Syndrome of Lumbar Localization 180

V.V. Makeev. Combination of Dosed Walking and Talassotherapy in Reconstruction Treatment in Patients with Osteochondrosis of Spinal Column 182

A.V. Gribanov, M.N. Pankov, A.N. Podoplyokin. Cerebral Energetical Metabolism in Teenagers Taking Psychoactive Substances 184

A.G. Kavaykin, D.A. Chichevatov. The Influence of Mediastinal Limphodissection on Development of Bronchi and Lungs Complications and Methods of Their Preventive Treatment for Conditions of Esophagoplasty, of the Gullet Cancer 186

G. Grinshkun, G. Mal'. Neuron Technology Forecasting Efficiency for patients with Arterial Hypertensia against Background Syndrome by Fixed and Nonfixed Combinations 188

E.V. Gamieva, V.V. Lasarev. Innovative Technology in Treatment of the Bronchi and Whoezing Syndrome in Children with Acute Respiratory Diseases 190

G.V. Gudkov, M.A. Penzhoyan. New Approaches to Assessment of Pathological Dynamics of the Heart Rate Variability of a Fetus in Forecasting Perinatal Outcomes 191

O.B. Nuzova. New Aspects of Preparation of Tropic Ulcersof Lower limbs for Operative TCEOD Ment

I.N. Pyatakova, V.M. Zhenilo. The Effect of Recombinant Interleukin-2 on the Variation of the Cytokine Balance in the Patients with Uterine Myomas 194

S.N. Panyushkin, V.K. Parfenyuk. The Diagnostics of the Combined Using of the Alcohol and Other Psihoaktive Material in Conscripts 198

I.V. Mikhailov, P.V. Tkachenko. Application of Conjugated Multichannel Electroneuromyostimulation for the Increase of the Level Bi-Manual Goal – Amed Voluntary Motor Activity in Man 200

Стр.

E.P. Popechitelev. The Methodics of the Diagnostics and Partial Correcting of the Functional Condition of the Person with Use of Technology Drills and Stimulation of its Sensory and Motor Reactions 203

B. N. Serov, O. V. Rogachevskiy, O. N. Kucherova. The Influence of Operated Hemodelyution on Factors of Red Blood under Planned Abdominal Delivery 206

L.S. Bykhalov, A.V. Smyrnov, A.M. Butenko, M.V. Shmidt, V.F. Larichev, A.YA. Pocheptsov, N.V. Hutoretskaya. The Ulitrastruktural characteristic of Aerogematical Barrier under Experimental Modeling of the Evil of West Neil 208

Z.A. Nadirova, T.A. Gadzhieva, DZH. Hachirov, S.B. Bashirova. The Occurrence of the Bronchial Asthma Symptom on Natural-Climatic Zone to Rural Terrain of Dagestan 209

V.N. Morozov, A.A. Hadartsev, YU.V. Karasyova, V.N. Darmogray, V.I. Morozova, A.S. Galitsev, A.V. Hapkina. The Current of the Frostbite on Background of Alcoholic Intoxication 211

M.S. Feklina, D.V. Kamenek, E.K. Yunusova, L.K Kamenek. The Change of the Activity of the Lactatedehydrogenase, Alanineaminotransferase and Aspartateaminotransferase of the Serum of the Mice′ S′ Blood under the Influence of Delta-Endotoxin *Bacillus Thuringiensis* 214

A.N. Erokhin, N.V. Mezentseva. The Functional Status of a Pregnant Woman and the Fetus during Late Gestation Period 215

M.K. Lelkin, Yu.V. Lutov, V.G. Selyatitskaya. Association of Cardiovascular and Thyroid Pathologies in Patients with Clinical Picture Constantly Living in the Mirnninsky Re4gion of the Republic Region of Sakha-Yakutia 217

N.M. Agarkov, V.D. Lutsenko, A.A. Dolzhikov, I.A. Shestakov. Increase in Mechanical Durability of Colonic Anastomosis due to the Kollost Medication 219

A.V. Nikitin, I. E. Esaulenko, O.L. Shatalova. Efficiency of Lazerpunctura in Patients with Bronchial Asthma, Accompanied by Chronical Rhinosinusitis 221

V.A. Likhodeeva, A.A. Spasov, I.B. Isupov, V.B. Mandrikov. Cerebral Gemodynamics of Swimmers in the Process of Adaptation and Dysadaptation 222

E.G. Korolyuk, S.V. Zhukov. The Influence of Chronic Social Stress on Health Level in Teen-Agers-Emergency Settlers 225

M.A. Semenova, A.N.Ovsyannikov, V.F.Sych. Influence of Dispergation Food during a Long Time on Morphological Features of Periearly Salivary Gland of White Rats 226

T.G. Tlupova. Method of Research of Influence of Red and Green Colour of the Background on Visual Acuity at Light Exposure Decrease 228

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: «Springtime» («Primavera») (1477–1478, Florentsiya, Gallery Uffitsi)

On the 4nd page of the cover: To Authors

Раздел I.

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

УДК УДК 612.172+519+57.02

МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ *RR*-ИНТЕРВАЛОГРАММ ДЛЯ АНАЛИЗА УПОРЯДОЧЕННОСТИ РИТМА СЕРДЦА

А.А.КУЗНЕЦОВ[1]

Ключевые слово: метод, *RR*-интервалограмм, порядок, структура этажа, сердечный ритм

Понятие упорядоченности [1] можно отнести к ярусной диаграмме *RR*-интервалов [2], представляемой в форме реализации макроскопического состояния ритма сердца. Каждому макро-состоянию соответствует набор микросостояний в виде ярусов значений *RR*-интервалов (фазовых ячеек). Чтобы однозначно определить микросостояние необходимо знать, какое количество информации (I_Σ) надо получить о данном макро-состоянии ритма.

Предлагаются два метода обработки *RR*-интервалограммы с последующим анализом $I(n_o)$ и $I_\Sigma(n_i)$. При формировании $I(n_o)$ по объему n выборки дифференциальным методом применялось «скользящее окно» назначаемой ширины (n_o= 0,1n). Результат приведен в форме оконной функции $I(n)$ (рис. 1, *а*, низ). При формировании $I_\Sigma(n_i)$ интегральным методом из исходного цифрового ряда n выделялись выборки растущего объема: (10, 20, 40, 80, …, 5000). Для каждой выборки объема n_i рассчитывалось собственное значение $I_{\Sigma,i}$. На рис. 1, *б* представлен график функции $I_\Sigma(n)$, который имеет форму, приближающуюся к линейной зависимости. Эту зависимость можно компенсировать, применяя для анализа удельную величину $I^* = I/n$. Используя формулу Стирлинга, легко получить расчетную формулу ее оценки:

$$I^* \approx \ln \frac{n}{N_1^{P_1} \cdot N_2^{P_2} \cdot \ldots \cdot N_k^{P_k}},$$

где n – объем выборки *RR*-интервалограммы, N_i – количество значений на каждом ярусе, $p_i = N_i/n$.

На рис. 1 показаны результаты обработки *RR*-интервалограммы больного М-на (отделение реанимации ОКБ г. Владимира) обоими методами. Больной находился в коматозном состоянии в течение суток. Отношение $I^* = I_\Sigma/n$ росло от 4,2 при поступлении в больницу (рис. 1, *б*) до 4,5 – при четвертой регистрации (рис. 1, *а*). Ход функции $I(n)$ указывает на стремление ритма обрести хаотическую составляющую. В конце четвертой регистрации больной вышел из коматозного состояния.Линейный рост функции $I_\Sigma(n)$ свидетельствует о стационарности по признаку упорядоченности ярусной структуры *RR*-интервалограммы для выборки – в пределах одной регистрации и для ритма – в пределах нескольких, разнесенных по времени, регистраций. В этом случае графиком функции $I(n)$ является горизонтальная линия, а I^* не меняется. Физический смысл величины I^* можно трактовать как среднее выборочное число степеней свободы (микропереходов) для реализации одного микросостояния (яруса фазы). Если величина I^* является средним пошаговым (на единицу ритма) потенциальным выбором значения *RR*-интервала, то она показывает богатство или обедненность выбора при реализации действительного значения *RR*-интервала. Текущим состоянием ритма непрерывно предлагается I^* ярусов для принятия среднего решения.

В таком случае $I_\Sigma = I^*n$ является общим числом степеней свободы выборки: реализованных (n) и (m=I_Σ–n=n(I^*-1)) отвергнутых. Если одну выборку большого объема с I^* разбить на две равного объема с I_1^* и I_2^*, то можно ожидать, что $I^* \approx I_1^* \approx I_2^*$. Если две выборки разных людей дают одно и то же значение I^*, то эти выборки как реализации ритма подобны по критерию упорядоченности. Подобие динамики упорядоченности определяется качественно по форме согласованного изменения оконных функций $I(n)$ с одинаковыми параметрами настройки расчетной программы или по величине коэффициента корреляции.

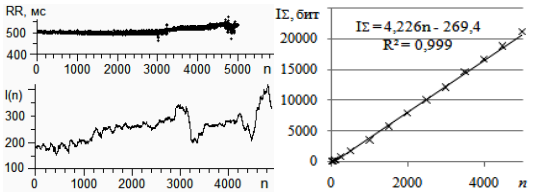


Рис. 1. Графики *RR*-интервалограммы, $I(n)$ 4-й регистрации (*а*) и $I_\Sigma(n)$ первой регистрации (*б*) больного М-на: n = 5000, σ=13 мс, RR_{cp}=510 мс

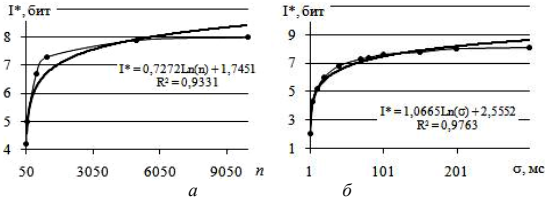


Рис. 2. Графики зависимостей $I^*(n)$ (*а*) и $I^*(\sigma)$ (*б*). Показаны функциональные линии тренда

Для определения свойств расчетных формул оценок величин I_Σ и I^* были созданы цифровые ряды генерацией случайных чисел по нормальному закону. При генерации установочные параметры соответствовали параметрам реальных *RR*-интервалограмм. Интегральным методом обработки были получены функции $I^*(n)$ при стандартном отклонении σ=70 мс (рис. 2, *а*) и $I^*(\sigma)$ при n=999 (рис. 2, *б*). В обоих случаях монотонный рост функции I^* при росте аргумента заканчивается участком насыщения. Функцию $I_\Sigma(n)$ можно представлять линейной зависимостью: для объема выборки n=3600 с погрешностью <0,5% или для объема n=1000 с погрешностью до 10%.

Выводы. Предложенные методы обработки *RR*-интервалограмм обеспечивают мониторинг ритма сердца и формируют информационную и функциональную базу данных ритма сердца лиц с сертификацией по признаку упорядоченности ярусной диаграммы.

Литература

1. *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.

2. *Кавасма Р., Кузнецов А., Сушкова Л.* 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

УДК 616.2:616.151.5-053.32

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 иммуновоспалительный реакций, усиление интенсивности СРО.
Ключевые слова: гемостаз недоношенных новорожденных

[1] Владимирский госуниверситет 600000, г. Владимир, ул. Горького, 87.

*Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова. 153731, г.Иваново, ул. Победы, д. 20; e-mail: ivniimid@ivnet.ru; ИвГМА, 153000, г. Иваново, пр.Ф.Энгельса,8

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, среднетяжелой 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 бальная оценка геморрагического синдрома (петехии, экхимозы, гематомы, легочные, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из мест инъекций и висцеральные геморрагии). Проведено комплексное лабораторное обследование детей, включавшее гемостазиологические – 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 фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и Д-димера, выполненные на приборе «STA Compakt» 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 ciences inc.» на автоматическом ридере EL 808, фирмы «BIO-TEK» (США), компонентов комплемента С3 и С4, белков α1-антитрипсина, С 1 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 церулоплазмина (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), который основан на измерении интенсивности окраски азосоединения розово-малинового цвета, образующегося в реакции нитритов с α-нафтиламином и сульфаниловой кислотой (реактив Грисса) в кислой среде.

Определение уровней церулоплазмина выполняли с использованием реактивов фирмы «Sentinel CH» (Италия) на биохимическом анализаторе «Merc Vitalab» при длине волны 340 нм (микрометод). С использованием методов 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 прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического статуса позволили выявить наиболее характерные гемостазиологические профили. В частности, гемостазиологический профиль у детей с РДС характеризуется при легком течении: нормо – и гиперкоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов в сочетании с признаками тромбинемии, неизмененным или усиленным фибринолизом; при среднетяжелом течении – гиперкоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов, дефицитом антикоагулянтов АТ-III и протеина С, выраженными признаками тромбинемии, повышенным (реже – сниженным) и неадекватным фибринолизом; при тяжёлом течении – гипокоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов, дефицитом основных субстратов свертывания, антикоагулянтов, высокой степенью тромбинемии, усилением фибринолиза с нарушением равновесия последнего с коагуляционными реакциями. При легком и среднетяжелом РДС имеет место 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 их усиленным поступлением при гипоксии и инфекции, а также 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%) внутричерепных кровоизлияний (ВЧК). Частота геморрагических расстройству 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.

Изменения гемостаза развивались на фоне усиления свободнорадикальных процессов. Так у детей с РДС отмечено нарастание липидной пероксидации, 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 про-

тромбинового времени (r=-0,34), что указывает на взаимообусловленность липидной пероксидации с коагуляцией.

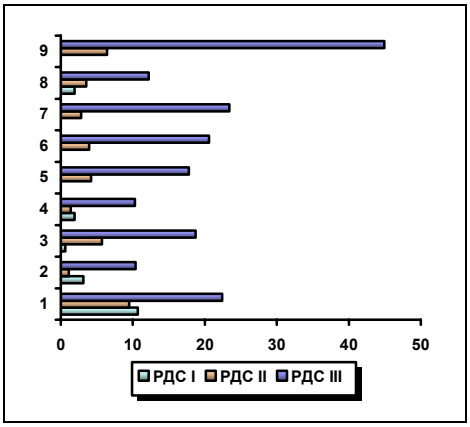


Рис. 1. Частота геморрагических признаков у недоношенных новорожденных с РДС различной тяжести (%).1 – петехии, 2 – экхимозы, 3 – гематомы, 4 – кровотечения из мест инъекций, 5 – гематурия, 6 – локальные геморрагии (печень, надпочечники), 7 – легочные кровотечения, 8 – желудочные кровотечения, 9 – отечно-геморрагический синдром

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 (Fio) на балльную оценку гемостатических расстройств составила 39,0%, церулоплазмина – 44,5%, сочетанных изменений РН и парциального давления кислорода (PO_2) – 30,2%, уровней МДА и АОА – 86,8%, нитритов – 32,7%, инфекционных проявлений – 11,6%, что показывает, что нарушения коагуляции взаимосвязаны с выраженностью гипоксии, свободно-радикальных реакций, антиоксидантами и инфекцией.

Протеолитически активируемые рецепторы тромбина (PAR) обеспечивают механизмы коагуляции. По-видимому, они, как все мембранные структуры, чувствительны к пероксидации. 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 нитрозинового стресса, образованию токсичного для клеток пероксинитрита [9]. Гипернитритемия, возрастающая при тромбинообразовании, оказывает повреждающее действие на клетки, что наряду с их выраженным антиагрегантным эффектом может инициировать гемостазиологические расстройства. Уровни нитритов коррелировали с Fio (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 бальной оценкой дыхательных и гемостазиологических 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 Fio 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 протеина 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-kappaB) [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 окисью, что ведет к гипотензии [12]. При использовании жестких режимов ИВЛ усиление интенсивности СРО способствует нарушениям коагуляции. Результаты множественного регрессионного анализа подтверждают связь гипероксии (Fio) с нарушениями коагуляции (ТВ), протеином С и гипернитритемией (r=0,35, r=-0,43 и r=0,68 соответственно), а также связь гипероксии (Fio) 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 (через протеиназ-активируемые рецепторы) связана 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 отмечен наиболее низкий уровень антиоксидантной защиты, а АОА и длительность конечного этапа коагуляции были взаимосвязаны (r=-0,39). Кроме того, у детей с гипокоагуляцией (в сравнении с группой с нормокоагуляцией) выявлены более низкие значения АОА (52,8±4,42% и 63,3±2,15% соответственно, p<0,05). Корреляции индекс оксигенации и АОА (r=0,30), указывают на взаимосвязь нарушений равновесия в цепи «СРО-антиоксиданты» с процессами гипоксии и реоксигенации, то есть на кислородозависимость.

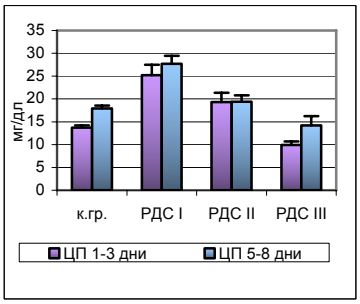


Рис. 2. Уровни церулоплазмина у недоношенных новорожденных с РДС в зависимости от тяжести и периода заболевания (мг/дл).

В первые 3 дня жизни уровни церулоплазмина у новорожденных с легким РДС по сравнению со здоровыми детьми были компенсаторно повышены, при среднетяжелом РДС выявлено достоверно значимое снижение уровней данного антиоксиданта, при тяжелой респираторной недостаточности, повышения церулоплазмина 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 аналогичные первым трём дням жизни изменения показателей.

В остром периоде заболевания уровни церулоплазмина находились в обратной корреляционной взаимосвязи с показателями МДА в сыворотке крови (r=-0,48), подтверждает разнонаправленность изменений данных показателей. Уровни церулоплазмина 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 церулоплазмина, 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 Fio, характеризующего степень кислородозависимости (r=-0,58), а также с эндогенными нитритами (r=-0,58). Сила влияния суммарной бальной 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 (Fio) с нарушениями коагуляции (ТВ), снижением уровней ЦП и гипернитритемией. При жестких режимах ИВЛ превалируют процессы СРО и снижение антиоксидантной защиты.

Итак, усиление процессов СРО у детей сопровождается отклонениями показателей антиоксидантной защиты, о чем косвенно свидетельствует снижение 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 церрулоплазмина 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±0,33 мкмоль/л и 18,9±1,11 мкмоль/л (p<0,05), церулоплазмина 19,2±0,75 мг/дл и 12,9±1,71 мг/дл (p<0,05), МДА 6,77±0,10 нмоль/мл и 8,15±0,77 (p<0,05), АОА 61,0±0,67% и 53,4±4,90% (p<0,05). При гипофибриногенемии имелись достоверные различия компонентов системы «СРО-антиоксиданты» (рис.3).

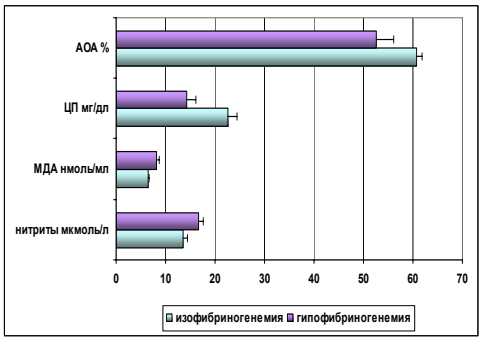


Рис. 3. Уровни показателей системы «СРО антиоксиданты» у детей с приобретенной гипофибриногенемией.

Эти данные иллюстрируют связи между степенью нарушения гемостаза и дефицитом антиоксидантов. Поскольку активация свертывания связана с воспалением, нами 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 иммуномодулятора α-2-макроглобулина. Ряд составляющих 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 снижением С1-ингибитора (r=0,53), а недостаточность последнего может способствовать усилению свертывания, активации иммунных реакций.

Компоненты комплемента, способствующие увеличению сосудистой проницаемости, взаимосвязаны с уровнями «острофазных белков». По нашим данным уровни α1-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 легких при РДС, при отсутствии достоверных различий от степени тяжести заболевания. При исследовании показателей α-1-антитрипсина выявлен их росту 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, коррелируя с параметрами ИВЛ и её длительностью, что связано с нарастанием 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 инактиватора, 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 со стороны системы комплемента, белков острой фазы без изменений уровней ИЛ-8. Наконец, при тяжелом РДС установлено отсутствие адекватной реакции компонентов системы комплемента, С1- инактиватора, повышение 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».

Итак, у недоношенных новорожденных с РДС имелись 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 бальной 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 пероксидации у новорожденных были взаимосвязаны с выраженностью иммунновоспалительных реакций. Так выявлены корреляции С4 компонента комплемента с уровнями ф. Виллебранда (r=-0,39), нитритов и ИЛ-6 (r=0,46), МДА и ИЛ-8 (r=0,53), а также МДА и α1-антитрипсина (r=0,57), α1-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-kB-сигнального пути и снижению высвобождения цитокинов макрофагами [17]. Однако у детей с высокими уровнями данного ингибитора не было выявлено снижения цитокинов, что может быть обусловлено приобретенной резистентностью к данному протеину.

Как видим, иммунные нарушения являются одним из факторов формирования коагуляционных нарушений у недоношенных новорожденных с РДС в раннем неонатальном периоде, а также, 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 многочисленные 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, иницииру-

ют воспаление и коагуляционные каскады. Иными словами, у новорожденных имеет место коагуляционно-воспалительный ответ, в реализации которого существенная роль принадлежит недостаточности протеина С.

Рис. 4. Ведущие механизмы гемостатических нарушений у недоношенных новорожденных с РДС

Связь коагуляции и воспаления у детей с РДС реализуется затем через образование NO. Тромбин вызывает активирование свертывания и избыток продукции NO, который на ранних этапах экспрессируется на эндотелии, а при снижении запаса антиоксидантов и увеличении СРО является признаком нарастания иммуновоспалительных реакций. На этом этапе оксид азота усиливает коагуляцию, способствует замедлению капиллярного кровотока, вызывая дилатацию. Высокая активность иммуновоспалительных и свободнорадикальных реакций замыкает порочный круг гемостатических нарушений. В свою очередь, 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, активируя свертывание.

У детей с легким РДС увеличение метаболита NO носит компенсаторный характер. При избыточном синтезе оксида азота 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 приводит 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 приводит 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 иммуновоспалительных реакций, активация СРО при недостаточности антиоксидантной защиты. Обобщая результаты исследования, можно определить следующую последовательность развития тромбогеморрагических расстройств: во-первых, активация свертывания через усиление СРО при гипоксии и реоксигенации, во-вторых, усиление иммунновоспалительных реакций активирует свертывания 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).

Результативность терапии тромбогеморрагических 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., Мазмалиян П.Н.* // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. №3. С. 7–10.

2. *Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К.* Физиология системы гемостаза. // Под ред. В.П. Балуды. М.: Медицина, 1995. 243 с.

3. *Wasi S., Burrowes C.E., Hay J.B., Movat H.Z.* // Thromb. Res. 1983. V. 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. *Козинец Г.И.* // Исследование системы крови в клинической практике /Под ред. Г.И.Козинца и В.А. Макарова. М.: Триада–Х. 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., Rao R., Berman J. 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 HEMOSTHASIOLOGIC DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS WITH A RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

G.N. KUZ'MENKO, S.B. NAZAROV, V.V. TCHEMODANOV

Summary

On the basis of the analysis of influence of the humoral factors the mechanisms hemosthasiologic 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: hemosthasis premature newborn

УДК 612.57

ОЦЕНКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО И САНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ НА ПРИМЕРЕ АНАЛИЗА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕВОГО МИКРОРАЙОНА ПЕЧЕНИ КРЫС ЛИНИИ WISTAR

К.К. ДМИТРИЕВА, Е.В. ОВСЯНКО, А.В. ЕФРЕМОВ, Ю.В. ПАХОМОВА, К.А. АСТАФЬЕВА,А.В. ИГНАТОВА, С.В. МИЧУРИНА, Я.У. ОВСЯНКО, М.Г. ПУСТОВЕТОВА, В.С. САЗОНОВ, А.В. САМСОНОВ*

Патоморфо- и ультрамикроскопическое исследования тканевого микрорайона печени в остром периоде после ОУГ позволили выявить наличие как патогенетического, так и саногенетического эффектов высокой внешней температуры на организм животного.

Ключевые слова: управляемая гипертермия, печень

* Новосибирский государственный медицинский университет

Медицинский вариант метода гипертермии – «управляемая гипертермия», в ходе которой допускается повышение температуры тела сверх 41 °С. При этом обязательным является применение особой техники безопасности и участие специалистов-анестезиологов. Воздействие на организм общей управляемой гипертермии (ОУГ) при температуре выше 40–41 °С приводит к разрушению белковых структур клеточных мембран и гибели клеток, бактерий [6] и вирусов. Пребывание организма в условиях гипертермического воздействия приводит к метаболическим и функциональным изменениям на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях многоклеточного организма [2]. Рассматривая действие ОУГ на организм, следует иметь в виду два возможных пути развития последующих изменений: во-первых, повышение температуры различных органов и тканей и непосредственное влияние температурного фактора на их структуру и обмен веществ в них, на их функцию, на структуру отдельных клеток и макромолекул [1], а во-вторых, включение различных механизмов адаптации с последующим влиянием на организм тех сдвигов, которые происходят вследствие борьбы организма за постоянство температуры тела [5].

Цель исследования – оценка пато- и саногенетических эффектов воздействия ОУГ на примере анализа состояния тканевого микрорайона печени крыс.

Материалы и методы. Объектом исследования были крысы-самцы линии Wistar (возраст 2,5 мес.) в количестве 60 особей. В ходе эксперимента животные были разделены на 4 группы в зависимости от сроков с момента воздействия: 1 группа – контроль (n=15); 2 группа – 5 ч с момента перегревания (n=15); 3 группа – 1-е сутки с момента перегревания (n=15); 4 группа – 3-и сутки (n=15). Разогревание животных велось по «Способу экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [3] в резервуаре универсального водного термостата BWT-U, предназначенного для точного поддержания установленной температуры в диапазоне +25÷100°С в водяной бане, при погружении в горячую воду до уровня шеи. Температурный режим нагрева воды-теплоносителя составил 45°С. Эту температуру можно считать оптимальной при моделировании ОУГ, так как более высокие значения ведут к гибели животных. Уровень гипертермии, при котором прекращали разогревание, определялся ректальной температурой 43,5°С (стадия теплового удара). Термометрия осуществлялась с помощью дифференциальной термопары (медь/константан), подключенной к высокочувствительному микровольтметру-микроамперметру постоянного тока типа Ф 116/2, что позволяло с высокой точностью измерять небольшие перепады температур. Непрерывное (в ходе всего опыта) и точное (до десятых долей градуса) измерение ректальной температуры позволяло извлекать животных из термобани в критический момент – на высоте развития теплового удара, что обеспечило их 100% выживаемость.

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

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

Результаты. Через 5 ч с момента окончания перегревания в печени крыс микроскопически были выявлены гемолимфоциркуляторные нарушения в виде чередования участков расширенных внутридольковых кровеносных синусоидных капилляров печени с участками их спазмирования. В области триад наблюдалось значительное расширение междольковых сосудов (артерий и вен) и лимфатических пространств Малла. Центральные вены печени на этом сроке после ОУГ дилатированы, поддольковые вены значительно расширены и вокруг них определяются расширенные лимфатические коллекторы, что говорит о застойных явлениях и нарушении оттока крови из органа. В области триад междольковые вены переполнены кровью, в некоторых местах стенки вен разорваны, в результате чего происходит их объединение с лимфатическими пространствами Малла. Также отмечаются участки лимфоидной инфильтрации вокруг сосудов – как в области триад, так и внутри печеночных долек. В ядрах гепатоцитов наблюдаются изменения (кариопикноз, кариолизис, кариорексис), в результате чего многие клетки лишены ядер. Цитоплазма большинства гепатоцитов вакуолизирована, особенно в перисинусоидальной области, где наблюдаются зоны обводнения. Отмечено просветление цитоплазмы в примембранной области, в обменном и билиарном полюсах гепатоцитов. В кровеносных синусоидных капиллярах определяются сладжированные эритроциты, пенистые макрофаги и лимфоциты. Наряду с апоптотически измененными гепатоцитами имеется много диплокариоцитов.

На первые сутки эксперимента в печени крыс микроскопически было выявлено сохранение гемодинамических нарушений с преобладанием баллонообразно расширенных капилляров во всех печеночных дольках. Реже, по сравнению с предыдущим сроком, встречаются гепатоциты с деструктивно измененными ядрами и цитоплазмой, увеличивается число диплокариоцитов. В области триад лимфатические пространства Малла расширены и заполнены лимфоидными элементами.

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

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

Весьма характерными субклеточными изменениями гепатоцитов на этом этапе воздействия ОУГ являются нарушения ультраструктуры митохондрий, исчезновение из цитоплазмы клеток энергетического субстрата – гранул гликогена и значительная липидная инфильтрация цитоплазмы – признак нарушения выведения из клеток триглицеридов. В зонах печеночных долек было выражено набухание матрикса митохондрий с появлением в нем электронопрозрачных участков и нарушением структуры крист, что является выражением торможения митохондриального транспорта электронов.

Торможение транспорта электронов в митохондриях гепатоцитов сопровождается компенсаторным гликолизом, при котором мобилизованный расщеплением гликоген используется для поддержания нормальной концентрации АТФ в клетках. В других зонах печеночных долек, где дефицит кислорода был менее

выражен, отмечалась конденсация матрикса митохондрий, в результате чего почти не определяются в нем кристы, что характеризует конденсированную энергетическую, митохондриальную конфигурацию по Чансу, когда нет отвода электронов от митохондрий клеток для метаболических целей.

Часть гепатоцитов имела митохондрии как с набухшим матриксом, так и с конденсированным, что может быть следствием перехода митохондрий от стадии набухания к стадии уплотнения матрикса. Для такого рода клеток было типичным появление в них большого количества первичных лизосом, которые нередко тесно контактируют с липидными каплями, что обычно характеризует начальную фазу липолиза при обратном развитии липидной инфильтрации клеток. Значительное накопление липидных капель в цитоплазме гепатоцитов на первые сутки после ОУГ сопровождается и их появлением в ядрах клеток, что нередко связывают со снижением синтеза белков и ДНК.

Изучение ультраструктуры ядер на первые сутки после ОУГ выявило изменение круглой формы ядер на неправильную, трансформацию конденсированного гетерохроматина в глыбчатые, раздробленные осмиофильные сгустки. Отмечается появление мелкодисперсных, слабоосмиофильных хлопьевидных зон в эухроматине, представляющих собой стрессорные белки.

На первые сутки после действия ОУГ наблюдается 2 типа изменения ядрышек в ядрах гепатоцитов. В части ядер была выявлена сегрегация и фрагментация ядрышек на фибриллярный и гранулярный компоненты, что свидетельствует о сохранении процессов синтеза ядрышковой РНК. Второй тип изменений ядрышек заключается в исчезновении из них гранулярного ультраструктурного компонента и конденсации утратившего осмиофильность фибриллярного компонента, превращающегося в ядрышковый фибриллярный слабоосмиофильный остаток с зонами просветлений и осмофильных вкраплений неясной природы. Отмеченная в данном эксперименте вариабельность ультраструктуры ядрышек в различных гепатоцитах в первые сутки после ОУГ может быть связана с тем, что органоиды клетки являются самыми лабильными, способными к эффективной репарации нарушенной ультраструктуры после прекращения действия повреждающего агента, а в ряде случаев – и во время его действия. Исходя из вышеописанных субклеточных изменений гепатоцитов, следует, что их ультраструктурные особенности отражают преобладание в печени катаболических процессов на первые сутки после ОУГ. Снижение контраста клеточных мембран чаще всего объясняется их порозностью и рыхлостью в силу происходящих в них изменений, ведущих к цитолизу клеток.

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

На третьи сутки после ОУГ микроскопически были выявлены сохраняющиеся гемодинамические нарушения: центральные вены расширены, эндотелиальная выстилка как в кровеносных капиллярах, так и в центральных венах во многих местах нарушена. Сосуды в области триад в некоторых областях резко расширены. На третьи сутки после ОУГ при ультраструктурном анализе в части синусоидов печени выявлялось сравнительно небольшое количество тонкофиллярного белкового материала, среди которого реже, чем на первые сутки опыта определялись остатки разрушенных клеток в виде детрита, представляющего собой цитоплазматические органоиды, гранулы гликогена, клеточные мембраны. Это позволяет предполагать снижение протеолиза и цитолиза клеток, обусловленных уменьшением деструктивных метаболических преобразований в мембранах.

На последнее указывала более выраженная четкость плазмалеммальных и внутриклеточных мембран клеток вне гипоксических зон печени. Исходя из концепции тепловой гибели клеток, началом этого процесса служит накопление вторичных повреждений, индуцированных первичным поражением анизотропного гидрофобного ядра клеточной мембраны, ведущего к нарушению четвертичной структуры ферментов, снижающему их каталитическую способность, а также в результате нарушения липидного компонента мембраны, ведущего к падению градиента концентрации ионов внутри и вне клетки, что индуцирует каскад нарастающих повреждений функций клеток. Утрата ионного клеточного гомеостаза в условиях ОУГ и ограничения клеток кислородом чаще всего приводят к их необратимым повреждениям, но механизм выживания части из них заключается в способности к переводу клеточного метаболизма в новое гипометаболическое устойчивое состояние путем равновесия АТФ-зависимых и АТФ-обеспечивающих путей. Более выраженная прозрачность просветов капиллярного русла может быть свидетельством меньшей наработки в печени тепловых стрессорных белков.

На третьи сутки после ОУГ обращает идет снижение степени липидной инфильтрации гепатоцитов, которая приобретает характер мелкокапельной и в основном по периферии клеток – как в зонах гипоксических печеночных долек, так и за их пределами. Выявляемая в эксперименте уже на первые сутки после ОУГ в части гепатоцитов липолитическая активность лизосомального аппарата вызывает «разгрузку» клеток от избытка триглицеридов к третьим суткам, так как во многих гепатоцитах видны мелкие вакуоли резорбции липидных капель с их остатками. Наблюдаемая на первые сутки после ОУГ утрата гепатоцитами гликогена в результате гликолиза, создающего гипергликемию, сменяется интенсивным липолизом на третьи сутки после ОУГ, что приводит к стимуляции глюконеогенеза, о чем говорит появление в части гепатоцитов большого числа гранул гликогена, перенасыщающих цитоплазму клеток в виде полей розеток или занимающих все свободные пространства между органоидами.

Исходя из того, что белок теплового шока 70 кДа может взаимодействовать с гидрофобными участками белков в ядре и цитоплазме, с растущими цепями белков при трансляции и препятствовать их агрегации, можно предположить, что он может оказывать влияние на регуляторные геномные процессы путем взаимодействия с ядерными факторами. На вероятность такой экспрессии генов может указывать характер изменений ультраструктуры ядер и ядрышек гепатоцитов, субклеточные параметры которых были близки к физиологической норме. В таких гепатоцитах обнаруживается уменьшение конденсированного хроматина по периферии ядер-носителей временно заблокированной информации, в котором по мере конденсации происходит активация ранее не активированных генов [4]. Исследования по кратковременному тепловому воздействию на организм животных показали, что в клетках активируется определенное число ранее неактивных специфических генов. Образующиеся в результате этого мРНК транслируются в белки теплового шока, число типов которых варьируется в организмах и клетках органов, но среди них обязательно есть белки с молекулярной массой 84–70 кДа, нужные для поддержания гомеостаза. Субклеточные изменения ядрышек таких клеток сводились к гипертрофии – росту размеров ядрышек, что связано с усилением синтеза РНК и белка. Эти субклеточные изменения части гепатоцитов на третьи сутки после ОУГ свидетельствовали о начале адаптивных изменений в печени, направленных на компенсацию функций поврежденных или необратимо измененных гепатоцитов. Выявленные различия субклеточных изменений в гепатоцитах на третьи сутки после ОУГ могут быть связаны со структурно-функциональной гетерогенностью гепатоцитов в печеночных дольках, определяемых различиями в кровоснабжении, т. е. степенью оксигенации и трофики перипортальных и перивенозных клеток, их различиями в ответ на повреждения и регенераторные стимулы.

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

Примечательно обнаружение на третьи сутки после ОУГ в лимфатических терминалиях печени – пространствах Диссе – скоплений плазматических клеток с выраженным развитием гранулярного эндоплазматического ретикулума, каналы которого были переполнены иммуноглобулинами, что свидетельствовало об интенсивной наработке антител. Обращает на себя внимание «заякоривание» плазмоцитов за пучки коллагеновых фибрилл, образующих стромальный каркас печени и тесную их адгезию к плазмалеммам отростков эндотелиоцитов, выполняющих синусоидальную выстилку. Интересным было то, что часть из таких плазмоцитов обнаруживали конденсацию хроматина ядер, характерную для апоптоза. Причиной накопления плазмоцитов в пространствах Диссе на третьи сутки после ОУГ также могут быть продолжающиеся деструктивные изменения клеток в печени и связанные с этим возрастания уровня хемокинов в органе.

Выводы. Патоморфологическое и ультрамикроскопическое исследования тканевого микрорайона печени в остром периоде после ОУГ позволили выявить наличие как патогенетического, так и саногенетического эффектов действия высокой внешней температуры на организм животного. Если в первые часы после воздействия наблюдалась массовая деструкция мембран гепатоцитов, то уже на 3-и сутки эксперимента отмечалось появление единичных диплоидных клеток, количество которых достигало максимальных значений на 21-е сутки после ОУГ. Таким образом, развитие при ОУГ метаболической перестройки в организме идет за счет активации протеолиза и выраженной деструкции мембран клеток, что подтверждается результатами исследования и может быть расценено как положительный момент при использовании высокой температуры в качестве лечебного метода, поскольку в остром периоде после ОУГ клеточные структуры переходят на новый уровень своей организации.

Литература

1. *Александров В. Я.* Клетки, макромолекулы и температура / В. Я. Александров // Л.: Наука, 1975. – 330 с.
2. *Баллюзек Ф. В.* Управляемая гипертермия / Ф. В. Баллюзек [и др.] // СПб. : Невский Диалект, 2001. – 123 с.
3. *Ефремов А. В.* и др. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных. Патент РФ N 2165105. Опубл. в Бюл. № 10. – 2001.
4. *Збарский И. Б.* Организация клеточного ядра / И. Б. Збарский // М. : Медицина, 1988. – 367 с.
5. *Козлов Н. Б.* Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения / Н. Б. Козлов // Воронеж : Изд-во Воронежского университета, 1990. – 103 с.
6. *Ступко А. И.* Здравоохранение Белоруссии / А. И. Ступко, А. Б. Служинская // 1990. – № 9. – С. 59–61.
7. *Swan H.* Thermoregulation and bioenergetic / H. Swan. – Amsterdam : Elsevier, 1974. – 342 p.

THE ESTIMATION PATHOGENETIC AND SANOGENETIC EFFECTS OF THE GENERAL OPERATED GIPERTERMIA ON EXAMPLE OF THE ANALYSIS OF THE CONDITION MICRODISTRICT ISSUE LIVER IN THE RATS OF WISTAR LINE

K.K. DMITRIEVA, E.V. OVSYANKO, A.V. EFREMOV, YU.V. PAKHOMOVA, K.A. ASTAF'EVA, A.V. IGNATOVA, S.V. MITCHURINA, YA.U. OVSYANKO, M.G. PUSTOVETOVA, V.S. SAZONOV, A.V. SAMSONOV

Summary

The pathomorphologic and ultramicroskopic study of the microdistrict issue liver at acute period after general operated gipertermia have allowed to reveal presence both patho- and sanogenetic effects of actions of the high external temperature on organism animal.

Key words: general operated gyperthermia, liver

УДК 616.1-005-008.814-085.849.11(145)

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В ВОССТАНОВЛЕНИИ НАРУШЕННЫХ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У БЕЛЫХ КРЫС-САМЦОВ В СОСТОЯНИИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТЕРАГЕРЦОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

В.Ф.КИРИЧУК, О.Н.АНТИПОВА, Е.В.АНДРОНОВ*

В эксперименте на белых-крысах самцах показана роль эндогенного оксида азота и эндотелиальной NO-синтазы в механизмах потенцирования положительного корригирующего влияния облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота 150,176-150,664 ГГц на реологические свойства крови животных в состоянии острого стресса.

Ключевые слова: реологические свойства крови животных

Важнейшим патогенетическим звеном нарушений в системе микроциркуляции, приводящим к развитию заболеваний различных нозологических форм являются стресс-опосредованные нарушения реологических свойств крови [1,2]. В настоящее время общепризнанно влияние реологических свойств крови на состояние внутрисосудистого компонента микроциркуляции [2–4]. Ключевую роль в развитии микроциркуляторных нарушений и патологических изменений, возникающих в крупных сосудах, играет дисфункция эндотелия [7]. Одним из биоактивных веществ, продуцируемым эндотелием, является оксид азота (NO), являющийся важнейшим естественным регулятором внутри- и межклеточных взаимодействий [9–12]. Он выполняет целый ряд важнейших функций в организме, являясь нейромедиатром, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, эндогенным вазодилататором [9–13]. Оксид азота обладает стресс-лимитирующим эффектом [13]. Следовательно, важнейшим патогенетическим звеном в эндотелиальной дисфункции является угнетение синтеза оксида азота и/или его ускоренный распад, что приводит к развитию различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы. Фармакологические средства коррекции дефицита оксида азота имеют свои отрицательные стороны. Применение донаторов оксида азота может усугублять эндотелиальную дисфункцию, что сопровождается феноменом толерантности к нитратам и перекрёстной толерантности [7].

Исследование реологических свойств крови и изучение влияния сосудистой стенки на текучесть крови служит источником диагностических показателей и позволяет судить о патологических нарушениях и результатах лечебного вмешательства. В частности, они играют важную роль в патогенезе ряда заболеваний, в основе которых лежат ишемические нарушения [5]. Нарушения в системе микроциркуляции могут привести к недостаточности кровообращения в пораженном участке, гипоксии тканей и их дистрофии [6–8]. Рядом исследований было показано восстанавливающее влияние волн терагерцового диапазона частот МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц на нарушенные реологические свойства крови и функциональную активность эритроцитов – агрегацию и деформируемость наиболее эффективных 15- и 30-минутных временных режимов облучения в условиях иммобилизационного стресса, а также их профилактическое действие при превентивном непрерывном облучении [2].

Цель работы – проанализировать влияние терагерцовых электромагнитных волн на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц на нарушенные острым стрессом реологические свойства крови белых крыс-самцов и выявление роли эндотелиальной NO-синтазы в реализации влияний терагерцового излучения на стресс-зависимые изменения вязкостных свойств крови и функциональной активности эритроцитов.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи проводили изучение образцов цельной крови 60 белых крыс-самцов массой 180-220 г. В качестве модели, имитирующей нарушение внутрисосудистого компонента системы микроциркуляции, использовался иммобилизационный стресс – жёсткая 3-часовая фиксация крыс в положении на спине. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. Для устранения влияния сезонной и циркадной зависимости на вязкость крови эксперименты проводились в осенне-зимний период во второй половине дня. Все животные при проведении эксперимента находились в одинаковых условиях. Опыты проводились в отдельной лаборатории при

* 410012, Саратов, Саратовский ГМУ, кафедра нормальной физиологии, ул. Большая Казачья,112; тел. 8(845-2) 66-97-57

постоянной температуре со стандартным уровнем освещения, исключающей посторонние раздражители.

Однократное облучение животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, проводилось электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176 – 150,664 ГГц малогабаритным генератором «КВЧ-NO», разработанным в Медикотехнической ассоциации КВЧ (г. Москва) совместно с ФГУП «НПП-Исток» (г. Фрязино) и ОАО ЦНИИИА (г. Саратов). Структура молекулярного ТГЧ-спектра ЭМИ оксида азота формируется этим генератором по методам, предложенным и реализованным в квазиоптическом КВЧ-генераторном комплексе моделирования детерминированных шумов для биофизических исследований, разработанным в ОАО ЦНИИИА [15].

Таблица 1

Вязкость цельной крови (в мПа·с) у крыс-самцов групп контроля, подвергнутых острому стрессу, острому стрессу с введением ингибитора NOS-L-NAME и крыс-самцов, подвергнутых острому стрессу, с введением NOS-L-NAME совместно с облучением волнами МСИП оксида азота на частотах 150,176-150,664 ГГц

Скорость сдвига	Контроль (n=15)	Стрессор (n = 15)	Стрессор с введением ингибитора NOS-L-NAME (n=15)	Стрессор с введением ингибитора NOS-L-NAME и 15 мин облучением (n=15)
300 c^{-1}	2,4 (2,3; 2,5)	3,2 (3,0; 3,5) Z_1=4,67 p_1=0,000003	3,56 (3,4; 3,7) Z_2=3,00716 p_2=0,002637	3,58 (3,4; 3,7) Z_3=3,06938; p_3=0,002145 Z_4=0,207390; p_4=0,835705
200 c^{-1}	2,4 (2,3; 2,5)	3,2 (3,0; 3,5) Z_1= 4,67 p_1=0,000003	3,56 (3,4; 3,7) Z_2=3,00716 p_2= 0,002637	3,58 (3,4; 3,7) Z_3=3,06938; p_3=0,002145 Z_4=0,207390; p_4=0,835705
150 c^{-1}	2,42 (2,3; 2,5)	3,3 (3,0; 3,6) Z_1=4,67 p_1=0,000003	3,62 (3,4; 3,7) Z_2=3,33898 p_2=0,000841	3,65 (3,4; 3,8) Z_3=3,56711; p_3=0,000361 Z_4=0,705127; p_4=0,480732
100 c^{-1}	2,5 (2,4; 2,6)	3,6 (3,4; 3,9) Z_1=4,67 p_1=0,000003	4,07 (3,8; 4,3) Z_2=3,62933 p_2=0,000284	4,09 (3,8; 4,3) Z_3=3,79524; p_3=0,000148 Z_4=0,207390; p_4=0,835705
50 c^{-1}	2,83 (2,7; 3,0)	4,2 (4,1; 4,5) Z_1= 4,67 p_1=0,000003	4,85 (4,3; 5,1) Z_2=3,48416 p_2=0,000494	4,9 (4,3; 5,1) Z_3=3,67081; p_3=0,000242 Z_4=0,331825; p_4=0,740022
20 c^{-1}	3,37 (3,1; 3,6)	5,2 (5,1; 5,7) Z_1= 4,67 p_1=0,000003	6,22 (5,3; 6,8) Z_2=3,67081 p_2=0,000242	6,32 (5,3; 6,8) Z_3=3,87820; p_3=0,000105 Z_4=0,435520; p_4=0,663186
10 c^{-1}	3,74 (3,4; 4,0)	6,0 (5,5; 6,2) Z_1= 4,67 p_1=0,000003	7,7 (6,6; 8,6) Z_2=4,66628 p_2=0,000003	7,83 (6,3; 8,6) Z_3=4,66628; p_3=0,000003 Z_4=0,414781; p_4=0,678303
5 c^{-1}	4,2 (4,0; 4,4)	6,5 (6,2; 6,8) Z_1=4,67 p_1=0,000003	9,84 (8,5; 11) Z_2=4,66628 p_2=0,000003	10 (8,0; 11) Z_3=4,66628; p_3=0,000003 Z_4=0,497737; p_4=0,618670

Примечания: здесь и далее – в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25%;75%).
P_1,Z_1 – достоверность различий группы контроля и группы животных, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу;
P_2,Z_2 – достоверность различий группы контроля и группы животных, подвергнутых острому стрессу, с введением ингибитора NOS-L-NAME;
P_3,Z_3 – достоверность различий группы контроля и группы животных, подвергнутых острому стрессу, с введением ингибитора NOS-L-NAME и 15-минутным облучением волнами МСИП оксида азота на частотах 150,176-150,664 ГГц ; P_4,Z_4 – достоверность различий группы животных, подвергнутых острому стрессу, с введением ингибитора NOS-L-NAME и группы животных, подвергнутых острому стрессу, с введением ингибитора NOS-L-NAME совместно с 15 минутным облучением волнами МСИП оксида азота на частотах 150,176-150,664 ГГц

Облучалась предварительно за сутки до опыта выбритая поверхность кожи площадью 3 $см^2$ над областью мечевидного отростка грудины. Облучатель располагался на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Мощность излучения генератора составляла 0,7 мВт, а плотность мощности, падающей на участок кожи размером 3 $см^2$, равнялась 0,2 $мВт/см^2$.

Доза облучения определялась плотностью мощности, падающей на кожу, и временем облучения. Длительность однократного облучения составляла 15 минут. Забор крови осуществляли пункцией правых отделов сердца. В качестве стабилизатора крови использовался раствор гепарина (фирма «Рихтер», Венгрия) в дозе 40 ЕД/мл. Реологические свойства цельной крови исследовали в образцах объемом 0,85 мл с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 со свободно плавающим цилиндром. Методика ротационной вискозиметрии наиболее соответствует требованиям, предъявляемым к оценке реологических свойств крови [6], и выполнена в соответствии с Ярославским соглашением (Ярославль, 2003). Вязкость цельной крови определяли при скоростях сдвига 300, 200, 150, 100, 50, 20,10 и 5 $с^{-1}$. По полученным данным вычисляли индексы агрегации (ИАЭ) и деформируемости эритроцитов (ИДЭ). Для выявления роли действия терагерцового излучения на нарушенные острым иммобилизационным стрессом реологические свойства крови использовался блокатор эндотелиальной NO-синтазы – L-Name (фирма Sigma) – в конечной концентрации 4 мг/кг.

Исследование проведено на четырёх группах белых крыс, в каждой из которых было по 15 животных: 1-я группа – контрольная; 2-я группа – сравнительная, включающая животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса; 3-я – опытная, включающая животных, облучённых терагерцовыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц в течение 15 минут на фоне острого иммобилизационного стресса, 4-я – опытная, включающая животных, облучённых терагерцовыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц в течение 15 минут на фоне острого иммобилизационного стресса с введением блокатора NO-синтазы – L-Name. В группах контроля, сравнения и опытных проводились одинаковые манипуляции, сопутствующие эксперименту. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программ Microsoft Excel 2000 и пакета программ Statistica 6.0. Проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро – Уилкса). Большинство наших данных не соответствует закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна – Уитни. Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990).

Результаты. Обнаружено статистически достоверное увеличение вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига, отражающих реологию крови в сосудах крупного, среднего и малого калибра (сосудах микроциркуляции), после проведения однократной 3-часовой иммобилизации крыс-самцов по сравнению с группой контроля (табл.1) и статистически достоверное увеличение индексов агрегации и деформируемости эритроцитов (табл.2) соответственно, что свидетельствует о наличии стресс-зависимых сдвигов в показателях реологии крови животных.

Введение ингибитора эндотелиальной NO-синтазы – L-Name – вело к резкому ухудшению реологических свойств крови (табл. 1). При низких скоростях сдвига (20$с^{-1}$, 10$с^{-1}$ и 5$с^{-1}$), отражающих состояние реологии крови в сосудах микроциркуляции, вязкость крови животных, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу на фоне действия L-Name, статистически достоверно увеличивалась как по сравнению с группой контроля, так и с группой стрессированных животных и составляла 6,22 (P_2=0,000242), 7,7(P_2=0,000003) и 9,84 (P_2=0,000003) мПа·с соответственно. После облучения стрессированных животных в течение 15 минут на фоне введения блокатора эндотелиальной NO-синтазы вязкость крови продолжала быть увеличенной как по сравнению с контролем, так и группой животных в состоянии острого стресса и равнялась, соответственно, 6,32 (P_3=0,000105), 7,83 (P_3=0,000003) и 10,0 (P_3=0,000003) мПа·с, статистически достоверно не отличаясь от данных группы животных, находящихся в состоянии острого стресса, которым был введён L-Name. При высоких и средних скоростях сдвига 300, 200, 150, 100, 50 $с^{-1}$, отражающих реологические свойства крови в сосудах крупного и среднего калибра, у крыс-самцов, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, вязкость крови статистически достоверно увеличена при всех скоростях сдвига (табл.1) и статистически достоверно повышена функциональная активность эритроцитов – агрегация, деформируемость (табл.2). Отмечалось также статистически достоверное увеличение вязкости крови при введении стрессированным животным ингибитора NO-синтазы – L-Name (табл.1). При скоростях сдвига 300$с^{-1}$, 200$с^{-1}$ и 150$с^{-1}$ вязкость крови статистически достоверно увеличивалась по сравнению с острым стрессом и составляла 3,56 (P_2=0,002145), 3,56 (P_2=0,002145) и 3,62 (P_2=0,000361) мПа·с.

После облучения терагерцовыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц на фоне введения

блокатора эндотелиальной NO-синтазы вязкость крови равнялась, соответственно, 3,58 (P_3=0,002145), 3,58 (P_3=0,002145) и 3,65 (P_3=0,000361) мПа·с. Однако вязкость крови при указанных скоростях сдвига группы животных, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, и введением ингибитора эндотелиальной NO-синтазы по сравнению с группой животных, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, и введением ингибитора эндотелиальной NO-синтазы по сравнению с группой животных, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, и введением ингибитора эндотелиальной NO-синтазы с 15-минутным облучением статистически достоверно не отличались друг от друга. Это указывает на отсутствие эффекта на вязкостные свойства крови облучения терагерцовыми волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на фоне действия ингибитора эндотелиальной NO-синтазы – L-Name (табл.1), что свидетельствует о возможном участии эндотелиальной NO-синтазы в реализации эффекта терагерцовых волн МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц.

Таблица 2

Показатели функциональной активности эритроцитов у крыс-самцов групп контроля, подвергнутых острому стрессу, острому стрессу с введением ингибитора NOS - L-NAME и крыс-самцов, подвергнутых острому стрессу, с введением NOS - L-NAME совместно с облучением волнами МСИП оксида азота на частотах 150,176-150,664 ГГц

Показатели	Контроль (n=15)	Стрессор (n=15)	Стрессор с введением NOS-L-NAME (n=15)	Стрессор с введением NOS-L-NAME и 15-мин. облучением (n=15)
Индекс деформируемости эритроцитов (усл. ед.)	1,05 (1,04;1,08)	1,09 (1,07;1,13) Z_1=2,84 P_2=0,004494	1,14 (1,12; 1,16) Z_2=3,15233; P_2=0,001620	1,14 (1,117; 1,395) Z_3=2,98642; P_3=0,002823 Z_4=0,228129; P_4=0,819546
Индекс агрегации эритроцитов (усл. ед.)	1,33 (1,3; 1,36)	1,45 (1,43;1,49) Z_1=4,21 P_2=0,00026	1,53 (1,4; 1,66) Z_2=4,08559; P_2=0,00044	1,44 (1,43; 1,49) Z_3=2,46795; P_3=0,013590 Z_4=0,642910; P_4=0,520283

Показатели функциональной активности эритроцитов (индексы агрегации, деформируемости) у крыс-самцов, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу при введении ингибитора NO-синтазы (L-Name) и крыс-самцов, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, при введении L-Name совместно с облучением волнами МСИП оксида азота на частотах 150,176-150,664 ГГц статистически достоверно отличались от группы стрессированных животных (табл.2). Отмечалось увеличение индекса деформируемости эритроцитов как у крыс-самцов, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, при введении L-Name, так и подвергнутых острому иммобилизационному стрессу совместно с облучением волнами МСИП оксида азота на частотах 150,176-150,664 ГГц на фоне действия L-Name до 1,14 и 1,14 усл. ед. соответственно как по сравнению с контролем, так и группой острого стресса (P_2=0,001620; P_3=0,002823). Индекс агрегации эритроцитов рос соответственно до 1,53 и 1,44 усл.ед. и статистически достоверно отличался от контроля и от группы острого стресса (P_2=0,00044; P_3=0,013590). Однако показатели функциональной активности эритроцитов – агрегации (1,53 и 1,44 усл.ед.) и деформируемости (1,14 и 1,14) статистически достоверно не отличались друг от друга – P_4=0,520283 и P_4=0,819546 соответственно (табл.2), что указывает на отсутствие эффекта облучения терагерцовыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц при введении L-Name.

При введении L-Name отмечается увеличение вязкости крови животных, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу, нарушение функциональной активности эритроцитов, что проявлялось в увеличении их способности к агрегации и деформируемости, а также отсутствие эффекта 15-минутного облучения терагерцовыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц животных, подвергнутых острому иммобилизационному стрессу на фоне действия L-Name.

Выводы: Введение блокатора эндотелиальной NO-синтазы (L-Name) белым крысам-самцам, находящимся в состоянии острого иммобилизационного стресса и под воздействием облучения в течение 15 минут терагерцовыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц, препятствовало развитию нормализующего эффекта терагерцового облучения на нарушенные реологические свойства крови, что доказывает роль эндогенного оксида азота и эндотелиальной NO-синтазы в механизмах потенцирования положительного корригирующего влияния облучения на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц на показатели внутрисосудистого компонента микроциркуляции у белых крыс в состоянии стресса.

Литература

1.*Чернух А.М. и др.* Микроциркуляция. М. Медицина. 1975.

2.*Микроциркуляция* и электромагнитное излучение ТГЧ-диапазона / Киричук В.Ф. и др. Саратов.:Изд-во СГМУ.2006.

3.*Левтов В.А* Реология крови. М. Медицина. 1982.

4.*Помошникова О.И.* Влияние ТГЧ-излучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на качественный и количественный состав эритроцитов крови белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса: Автореферат дис…канд.мед.наук. Саратов, 2006. 23 с.

5.*Использование* электромагнитных волн миллиметрового диапазона в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы: Уч.пос. / Под ред.Т.В.Головачёвой. Саратов: Изд-во СГМУ. 2006. 159 с.

6.*Ройтман Е.В.* // Тромбоз, гемостаз, реология. 2003. №3.С. 13–27.

7.Е.*В. Шляхто, О.М. Моисеева, Е.А. Лясникова Е.В.* // Кардиол.2004.Т.44, №4. С. 20–23.

8. *Lloyd-Jones D.M., Larsen M.S., Beiser A. et al.* // Lancet.1999.Vol. 353.P. 89–92.

9.*Меньщикова Н.К., Зигков Н.К., Реутов В.П.* // Биохимия. 2000. №65 (4). С. 485–503.

10.*Ignarro L.G.* // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1990. Vol.30. P. 535–560.

11.*Ignarro L.G., Wood K.S* . // Bichem. Biophys. Acta.1987. Vol.928. P. 160–170.

12.*Furchgott R.F., Jothianandan D.* // Blood Vessels.1991. Vol.28. P. 52–61.

13.*Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.* // Биохимия. 998. №63 (7). С. 992–1006.

14.*Бецкий О.В., и др.* // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. №12.С. 3–6.

15.*Креницкий А.П. и др.* // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2003. №2. С. 17–24.

THE SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIUM NO-SYNTASE IN RESTORING OF BREAKED RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD IN WHITE MALE RATS IN THE STATE OF IMMOBILIZATION STRESS UNDER THE INFLUENCE OF THERAHERTZ WAVES

V.F. KIRICHUK, O.N. ANTIPOVA, E.V. ANDRONOV

Summary

In the experiment on white male rats the role of endogenous nitric oxide and endothelium NO-synthase in the mechanisms of correction influence was shown at the nitric oxide frequence 150,176-150,664 GHz on rheological properties of blood in animals at the state of acute stress.

Key words: rheological properties of blood in animals

УДК 615.838.7-092.9

ИЗУЧЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ВЛИЯНИЯ РАЧКА ARTEMIA SALINA НА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

Н.Н.ПРУТОВЫХ, П.В.ТРУШИН, А.Г.ТАРАНОВ*

Ключевые слова: влияниу рачка *artemia salina*

Врачи испытывают трудности при лечении и реабилитации больных с вялотекущими, хроническими воспалительными процессами опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, что может вести к нарушению развития и роста ребенка и даже его инвалидизации [1]. Большой опыт народной медицины в использовании природных лечебных факторов, в частности лиманной и озерной грязи, являющейся продуктом жизнедеятельности живых организмов в солевом растворе, еще недостаточно изучен, не уточнены патогенетические факторы воздействия на организм человека этого уникального создания природы. Чаще всего используются лечебные грязи и рапа в нативном виде и в условиях

* Новосибирский ГМУ, кафедра хирургических болезней детского возраста

курорта, без учета роли каждого составляющего ингредиента [3]. Бальнеологическое значение соленых озер в основном обусловлено популяцией рачка Artemia Salina, которая играет большую роль в обеспечении круговорота органических веществ и энергии в экосистеме соленых озер [2].

Артемиевые озера Западной Сибири много веков являются источником лечебного сырья для народной и традиционной медицины. Учитывая особую роль рачка-жаброногa, нельзя, однако, исключить возможность накопления в его организме токсических веществ, которые могут попадать в соленые озера из-за хозяйственной деятельности человека.

Цель работы – изучение в эксперименте на животных влияния рачка Artemia Salina и продуктов его жизнедеятельности.

Материал и методы. В качестве исследуемого субстрата, содержащего тельца рачка. В эксперименте использовали 131 половозрелую крысу линии Vistar с массой тела 150–270 г, животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде (табл. 1).

Таблица 1

Серии эксперимента и количество животных, участвующих в них

Серия эксперимента	Количество животных		Итого
	Опыт	Контроль	
Острая токсичность	10	10	20
Хроническая токсичность	30	15	45
Гонадотропное действие	10	10	20
Влияние на пренатальное развитие	29	14	43
Влияние на постнатальное развитие	5	5	10
Всего	84	54	131

Острая токсичность. Определение параметров острой токсичности выполнено на самцах крыс массой 150–155 г. соответственно. Artemia Sallina вводили однократно внутрижелудочно в форме суспензии на воде и твине-21 в дозе 10000 мг/кг. контрольным животным вводили внутрижелудочно дистиллированную воду и 2 мл. Наблюдение за их общим состоянием, поведенческими реакциями и летальностью вели в течение 14 суток.

Хроническая токсичность. Изучение хронической токсичности проведено на крысах-самцах с начальной массой 150-165 г. Крысы были распределены на 2 опытные и 1 контрольную группы, по 15 особей в каждой. В комбикорм опытных животных был введен цеолит (пищевая добавка, содержащая Artemia Salina) в количестве 6 и 12% от его массы. Величина его помола не превышала 0.5 мм. Продолжительность опыта – 45 дней. За животными вели постоянное наблюдение – учитывали их общее состояние, поведение, изменение массы тела. В заключение проведено морфологическое исследование периферической крови на содержание эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина. Пищевод, желудок (фундальная и пилорические зоны), тонкий (12-перстная и тощая) и толстый (ободочная и прямая) отделы кишечника, печень подвергнуты гистоморфологическому исследованию. Выведение из эксперимента животных осуществляли на 15, 30, 45 день. Образцы органов фиксировали раствором 10% нейтрального формалина в течении 7 суток. Обезвоживание проводили в спирте возрастающей крепости. Заливка парафиновая. Срезы изготавливали на санном микротоме толщиной 7-8 мкм. Окраска гематоксилином-эозином по Маллори применялась для выявления каллогеновых волокон, суммарное окрашивание ДНК и РНК галлоцианинхромовыми квасцами – проводили по Эйнарсону, выявление пероксидазы – бензидиновым методом.

Влияние на воспроизводительную функцию. В опытах использовались половозрелые крысы линии Вистар массой 200–220 и 250–270 г. Состав с Artemia Salina вводился внутрижелудочно в течение всей беременности в дозе 500 и 2000 мкг/кг. Воспроизводительная функция оценивалась по гонадотропному действию, влиянию на пре- и постнатальное развитие.

Гонадотропное действие. Гонадотропное действие изучали по степени влияния на характер (количество лейкоцитов, эпителиальных, ядросодержащих клеток) и продолжительность эстрального цикла. Состав с Artemia Salina вводился самкам внутрижелудочно в дозе 2000 мкг/кг на протяжении 30 дней. Вагинальные мазки исследовали ежедневно в одно и то же время.

Влияние на пренатальное развитие. При изучении влияния на эмбриональное развитие самки опытных групп получали цеолит (пищевая добавка, содержащая Artemia Salina) с 1-го по 20-й день беременности. Оценочными показателями влияния цеолитов на оплодотворяющую способность, способность к зачатию и эмбриональное развитие служили индекс плодовитости (число полученных пометов/число спаренных самок), величина общей, пред- и постимплантационной эмбриональной смертности, масса и кранио-каудальный размер плодов, масса и диаметр плаценты, соотношение плодов по полу, наличие аномалий развития внутренних органов. Для определения патологии внутренних органов использовали метод Wilson J.G. (1965) в модификации А.П.Дыбана с соавт. (1970).

Влияние на постнатальное развитие. При изучении влияния на постнатальное развитие потомства цеолит (пищевая добавка, содержащая Artemia Salina) вводили внутрижелудочно самкам с 1-го по 22-й день беременности. Оставляли по 6 крысят в помете и учитывали динамику увеличения массы тела, время открывания глаз, отлипания ушной раковины, появления шерстного покрова, индекс жизнеспособности (число живых новорожденных/число родившихся), индекс лактации (число живых крысят к 21-му дню жизни/число живых к 4-му дню жизни) и индекс выживаемости (число крысят, выживших до 4-го дня/число родившихся живыми).

Результаты. *Острая токсичность.* Установлено, что однократное внутрижелудочное введение состава с Artemia Salina самцам белых мышей и крыс в дозе 10000 мг/кг не вызывает существенных изменений в их общем состоянии, поведении и гибели на протяжении всего срока наблюдения – 14 дней.

Хроническая токсичность. Скармливание в течение 45 дней самцам крыс комбикорма с содержанием 6% (от основного рациона) цеолита не оказало отрицательного влияния на увеличение массы тела, гемоглобина, количества лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови (табл. 2).

Таблица 2

Результаты изучения увеличения динамики прироста массы и состава периферической крови у крыс, получавших Artemia Salina

Группа	Суточный прирост массы, г	Гемоглобин г/%	Эритроциты, млн/мкл	Лейкоциты, тыс/мкл
Опытная	1,14 ± 0,2	12.7 ± 0,43	5,8 ± 0,03	8,6 ± 0,1
Контроль	0,80 ± 0,2	12,5 ± 0,5	5,3 ± 0,02	8,7 ±0,1

При изучении гистопрепаратов пищеварительного тракта крыс контрольной и опытной групп через 30 дней от начала скармливания Artemia Salina установлено следующие – в *пищеводе* у крыс, получавших Artemia Salina, отмечено интенсивное слущивание ороговевающего эпителия, вследствие чего толщина рогового слоя была достоверно меньше чем у животных контрольной группы. Общая толщина слизистой оболочки пищевода у крыс опытной группы превышала этот показатель у контрольных животных; в фундальной и пилорических зонах *желудка* крыс опытной группы произошло существенное увеличение толщины слизистой оболочки и секреторных отделов, а также высоты желез. В фундальной зоне желудка шло усиление функции желез, секретирующих слизь, главных и париетальных клеток, вырабатывающих ферменты желудочного сока и соляную кислоту. В 12-перстной и тощей кишках крыс, получавших Artemia Salina, произошло утолщение слизистой оболочки и увеличение высоты ворсин. Росло количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, на единицу площади поверхности тонкой кишки; в ободочной кишке толстого отдела кишечника крыс произошло утолщение слоя слизи, увеличение размеров и числа бокаловидных клеток. Толщина слизистой была меньше (230,0 мкм), чем в контроле (265,14 мкм), $p \leq 0{,}01$; в *печени и почках* деструктивных изменений не выявлено. Гистоморфологическими исследованиями пищеварительного тракта и внутренних органов самцов крыс, получавших Artemia Salina в количестве 6% от сухого вещества корма, не установлено отрицательного влияния на гистоструктуру клеток пищеварительного тракта, печени и почек. Добавка Artemia Salina в кормовой рацион способствовала увеличению общей толщины слизистой оболочки пищеварительного тракта (за исключением толстого отдела кишечника), высоты секреторных отделов желез желудка, всасывающей поверхности ворсин тонкого кишечника. Гистологический анализ органов пищеварения говорит об активизации биосинтеза пищеварительного сока, ферментов, усилении слизеобразования, повышении уровня секретирующей активности железистых клеток.

Гонадотропное действие. По вагинальным мазкам видно, что характер и продолжительность эстрального цикла у опытных животных достоверно не отличалось от контроля (табл. 3).

Таблица 3

Результаты изучения влияния Artemia Salina на характер и продолжительность эстрального цикла

Показатель	Опыт	Контроль
Продолжительность эстрального цикла, дн.	5,75 ± 0,18	5,78 ± 0,27

Влияние на пренатальное развитие. Изучении эмбрионального материала и оценка состояния интегральных и специфических показателей постнатального развития крысят от самок, получавших Artemia Salina в течение беременности, позволило установить, что у крыс, получавших Artemia Salina с 1-го по 20-й день беременности, имело место достоверное уменьшение эмбриональной смертности, за счет её снижения в предимплантационный период развития. Масса подопытных крысят и длина участков окостенения костей скелета к 20-му дню была несколько выше, чем в контроле, однако величина этого показателя не выходила за пределы естественных колебаний. Количество подкожных гематом, аномалий развития внутренних органов и другие используемые показатели, характеризующие степень влияния Artemia Salina на пренатальное развитие достоверно не отличались от контроля (табл. 4).

Таблица 4

Результаты изучения эмбрионального материала от крыс, получавших Artemia Salina во время беременности

Наименование показателей	Опыт 1	Опыт 2	Контроль
Количество самок	15	14	14
Плодовитость, %	100	100	93,3
Общая эмбриональная смертность, %	7,85+1,48*	11,0+1,58	13,8+1,97
Предимплантационная смертность, ед.	0,02+0,01*	0,08+0,01	0,10+0,01
Постимплантационная смертность, ед.	0,06+0,01	0,03+0.01	0,04+0,01
Масса плода, г	2,25+0.02	2,23+0,02	2,22+0,02
Кранио-каудальный размер, мм	31,2+0,1	31,3+0,10	31,3+0,10
Масса плаценты, г	0,51+0,01	0,52+0,01	0,51+0,01
Диаметр плаценты, мм	13,1+0,11	13,2+0,11	13,2+0,11
Соотношение самцов/самок в помете, %	48/52	48/52	52/48

Опыт 1 – крысы получали Artemia Salina в дозе 500 мг/кг; опыт 2 – в дозе 2000 мг/кг; контроль – дистиллированную воду – 1 мл; * – $P \leq 0,05$.

Влияние на постнатальное развитие. Масса крысят при рождении и динамика её прироста, время открывания глазной щели, появление шерстного покрова, отлипание ушной раковины, индексы жизнеспособности, лактации и выживаемости у родившихся крысят не отличались от контроля (табл. 5). Опыт – крысы получали цеолит (пищевая добавка, содержащая Artemia Salina).

Таблица 5

Результаты изучения постнатального развития крысят

Показатели	Опыт	Контроль
Масса крысят в 1-й день, г	5,8±0,05	5,7±0,05
Масса крысят на 28-й день, г	63,0±0,02	59,0±0,02
Появление шерстного покрова, дн	5	5
Отлипание ушной раковины, дн.	13	13
Открывание глазной щели, дн.	16	16
Индекс жизнеспособности	1	1
Индекс выживаемости	1	1
Индекс лактации	1	1

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что внутрижелудочное введение Artemia Salina самцам белых мышей и крыс не вызывает видимых изменений в их общем состоянии и поведении, не оказывает отрицательного влияния на увеличение массы тела, уровня гемоглобина, количества лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови. Artemia Salina не обладает гонадотропным и эмбриотропным действием. Гистологичнский анализ органов пищеварения свидетельствует об активизации биосинтеза пищеварительного сока, ферментов, усиления слизеобразования, роста уровня активности железистых клеток.

Литература

1. *Селицкий А.В.* Возможности применения озона в комплексном лечении местных гнойно-воспалительных процессов у детей.//Детская хирургия. 2008. № 1. С. 44–46.

2. *Таранов А.Г.* Артемия в хозяйственной деятельности человека. – Новосибирск.: Арт-Авеню, 2008.

3. *Калинин С.В.*// Вопросы курортол.2003. № 4. С. 52–53.

4. *Криволуцкая Н.П., Дудка В.В.* // Тез. докл. 3 Всерос. науч.-практ.конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Н.Новгород, 1998. С. 76–77.

УДК 617-001:616.24022.7-039.72

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ДИНАМИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ

А.Е. ПЛЯСКИН, Е.М. ЛОКТИН*

По современным представлениям, существует проблема системных нарушений, выполняющих роль ключевого фактора, ведущего к осложнениям и смертности после травматических повреждений.
Ключевые слова: плазмаферез, политравма, пневмония

Исследование структуры органных поражений при политравме является актуальным из-за высокой летальности в данной нозологии – среди причин смертности политравма занимает третье место, а в группе лиц моложе 40 лет – первое. Политравма отличается особой тяжестью клинических проявлений, сопровождается нарушением жизненно важных функций организма, трудностью диагностики, сложностью лечения [2,3]. Почти все пострадавшие с политравмой имеют общие или местные осложнения, которые определяют исход травматической болезни [3].

Для пострадавших с политравмой характерно одномоментное образование больших массивов повреждений тканей, которые «запускают» реакции воспаления [1, 6]. Ввиду чрезвычайно большого количества антигенного материала, особенно при наличии травматического шока у пациентов с политравмой, закономерно отмечается снижение иммунологической реактивности уже в остром периоде травматической болезни. В ранний посттравматический период, когда экзо- и эндогенная бактериальная инвазия как патогенетический фактор выдвигается на первый план, недостаточность иммунной защиты предрасполагает к возникновению воспалительных и гнойно-септических осложнений [3,7].

По-прежнему одним из самых слабых звеньев политравмы является возникновение нозокомиальных пневмоний, отличающихся резистентностью к большинству из групп антибактериальных препаратов. Тяжесть нозокомиальных пневмоний потенцируется необходимостью продолжительной ИВЛ и пролонгированным пребыванием в отделениях интенсивной терапии [5].

По данным официальной статистики, ежегодно в России регистрируется от 50-60 тыс. случаев внутрибольничного инфицирования, причем заболеваемость внутригоспитальной пневмонии составляет в данной группе до 50%. Летальность в группе лиц с внутрибольничной инфекцией значительно превышает таковую среди аналогичных групп больных без внутрибольничной инфекции [3]. В этой связи представляется актуальным исследование характера внутригоспитальных пневмоний и иммунологических механизмов воспаления, использования современных методов детоксикации, способных элиминировать патологические субстанции, и тем самым снизить тяжесть внутригоспитальной пневмонии.

Материалы и методы исследования. В данное исследование включено 96 больных с политравмой, течение заболевания которых осложнилось нозокомиальной пневмонией. Возраст обследованных больных колебался от 28 до 50 лет, составляя в среднем 34±1,6 года. Сроки развития нозокомиальной пневмонии от момента поступления составили в среднем 97,2 ч. при колебаниях от 48 до 126 ч. Все пациенты были мужского пола.

Критерии включения в исследование**:** нахождение в стационаре более 48 ч.; по шкале Apache II от 10 до 26 баллов; сумма ≥7 баллов по шкале оценки инфекций легких (CPIS); отсутствие хронических заболеваний легких; наличие множественных травматических повреждений костей скелета. Критерии исключения из исследования**:** гнойно-септические осложнения при злокачественных заболеваниях; хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения; эндокринные заболевания; хроническая почечная, печеночная, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность; вирусные поражения печени.

Контрольную группу составили 180 доноров-мужчин, обследованных в отделении переливания крови и признанных практически здоровыми. Возраст доноров колебался от 31 до 54 лет, составляя в среднем 42,4±2,1 г.

В зависимости от характера проводимой интенсивной терапии пациенты с политравмой, осложненной нозокомиальной пневмонией, были распределены на две группы:

*г. Новосибирск, ул.Ползунова, 21, ГКБ №2, каф. анестезиологии и реаниматологии

1 группа – 48 больных с политравмой, осложненной нозокомиальной пневмонией, получавших стандартную интенсивную терапию, дополненную мембранным плазмаферезом.

2 группа – больные с политравмой с нозокомиальной пневмонией, получавшие стандартную терапию – 48 пациентов.

Мембранный плазмаферез проводился на аппарате «Гемофеникс», через фильтры «РОСА», после предварительной инфузионной подготовки в объеме 30 мл/кг. Объем эксфузии плазмы за курс составил 2500-3000 мл. Возмещение эксфузированной плазмы проводилось коллоидными и кристалоидными растворами, альбумином и криоплазмой.

Этапы исследования: 1 сутки; 3 сутки, 7 сутки; 14 сутки течения нозокомиальной пневмонии.

Оценка состояния респираторной системы велась по динамике изменения газового состава артериальной крови и кислотно-основного состояния. Иммунологические исследования: уровень содержания в плазме крови цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4. Уровень содержания Ig, A, Ig, M, Ig, G.

Статистическую обработку результатов проводили по программе Statistica 5,0 с использованием t-критерия Фишера – Стьюдента. Результат считали достоверным при $p<0,05$.

Результаты. На момент развития нозокомиальной пневмонии у больных травматологического профиля имелась тенденция к развитию респираторного алкалоза, характеризующаяся увеличением pH на 10% от контрольных значений, достоверным снижением pCO2 на 6%, при нормальных показателях стандартного бикарбоната и BE крови. На этом этапе у больных с нозокомиальной пневмонией отмечался частично компенсированный респираторный алкалоз, свидетельствующий о включении буферных компенсаторных механизмов, на что указывало умеренное снижение бикарбоната BE крови, тогда как средние значения показателя актуального бикарбоната по-прежнему оставались ниже средних значений стандартного бикарбоната. Использование мембранного плазмафереза в комплексе интенсивной терапии, позволило уже в первые сутки полностью компенсировать респираторный алкалоз (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения кислотно-основного состояния в группах больных с политравмой, осложненной нозокомиальной пневмонией (M±δ)

	Контроль	Группы	На момент развития пневмонии	3 сутки	7 сутки	14 сутки
pH	7,44±0,3	1	7,49±0,2	7,5±0,2	7,48±0,2	7,44±0,2
		2	7,53±0,1	7,52±0,1	7,48±0,1	7,44±0,1**
pCO_2 мм.рт.ст	38,2±1,2	1	*21,8±0,2	*22,4±0,2	*23,2±0,4**	*26,8±0,3
		2	*20,5±0,3	*26,3±0,2**	*30,7±0,4**	38,2±0,7**
Ab ммоль/л	14,3±1,1	1	18,3±0,1	17,8±0,1	17,0±0,1**	16,4±0,1**
		2	19,2±0,1	16,5±0,1**	16,5±0,1	16,5±0,1
SV ммоль/л	23,7±0,7	1	*22,3±0,2	*22,3±0,2	*21,4±0,2	*21,2±0,2
		2	*21,4±0,2	*20,0±0,2**	*20,0±0,2	*20,0±0,2
BEB ммоль/л	1,8±0,3	1	-3,5±0,2	-3,4±0,2	-4,2±0,2**	-5,0±0,2**
		2	-9,6±0,4	-5,5±0,2**	-5,3±0,2**	-5,1±0,2**

Примечание: здесь и далее * – P<0,05 по сравнению с контролем, ** – P<0,05 между группами

Основой патогенеза восполнения при политравме, осложненной нозокомиальной пневмонией, является запуск цитокинового каскада, который включает в себя, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя оппозиционными группами во многом определяет характер течения и исход гнойно-септического заболеваний [4]. Анализ результатов определения уровня ИЛ-1β в сыворотке крови показал, что у больных на момент регистрации нозокомиальной пневмонии содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1β достоверно превышало контрольные значения на 12% по сравнению контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения уровня ИЛ-1β (пкг/мл) (M±δ)

№ группы	Контроль	1 сут.	3 сут	7 сут	14 сут
1	24,4±6,3	29,3±2,4*	**30,4±3,2*	**33,1±2,1*	**25,5±0,3*
2	24,4±6,3	28,8±4,2*	**32,5±4,7*	**33,1±0,8*	**31,5±1,3*

В динамике достоверный рост уровня ИЛ-1β на 12-13,5% по сравнению с исходным уровнем отмечался на 3 и 7 сут., за счет использования плазмафереза, с последующей нормализацией до контрольных значений к 14 сут., тогда как уровень ИЛ-1β в группе со стандартной терапией повышался к 7 сут и оставался высоким на 14 сут ($p>0,05$).

В группе больных, где стандартная терапия была дополнена мембранным плазмаферезом, произошло достоверное повышение средних значений ИЛ-4 в 2 раза на 3 сут проводимой терапии, по сравнению с контрольными значениями. На фоне дальнейшего проведения интенсивной терапии к 14 суткам отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4 до 50,2±1,7 пгк/мл, т.е. практически до уровня, который наблюдался на момент развития нозокомиальной пневмонии ($P>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения уровня ИЛ-4 (пкг/мл)

№ группы	Контроль	1 сут.	3 сут	7 сут.	14 сут.
1	33,1±4,3	53,2±4,7*	**75,4±2,12*	**48,3±0,8*	**50,2±1,7*
2	33,1±4,3	46,4±3,5*	**64,2±2,84*	**58,7±4,1*	**58,8±1,8*

На момент развития нозокомиальной пневмонии у больных с политравмой достоверно повышался уровень Ig M, который оставался на уровне высоких значений вплоть до нормализации клинической и рентгенологической картины, отражающей компенсацию воспаления респираторной системы. В то же время уровень Ig A рос до 7 сут. и был более повышен в группе больных, где использовался мембранный плазмаферез. Использование плазмафереза способствовало нормализации концентрации Ig G без компенсаторного истощения иммунной системы у больных с политравмой, осложненной нозокомиальной пневмонией (табл. 4).

Таблица 4

Динамика изменения уровня антителообразования

Показатель		Контроль	1 сут.	7 сутки	14 сутки
Ig A	1 группа	1,8±0,16	1,8±0,5	**10,3±0,7*	**4,1±0,6*
	2 группа		1,6±0,4	6,4±1,2*	5,1±0,8*
Ig M	1 группа	0,8±0,07	2,7±0,3*	**2,9±0,2*	**2,7±0,5*
	2 группа		2,4±0,1*	**2,6±0,8*	**2,5±0,5
Ig G	1 группа	14,6±4,4	16,6±1,7	19,6±1,3*	**13,8±1,5
	2 группа		15,8±1,9*	**17,8±1,4*	**10,4±1,7*

Выводы: Применение мембранного плазмафереза в комплексе интенсивной терапии у больных с нозокомиальной пневмонией, способствует коррекции кислотно-основного состояния крови. Использование мембранного плазмафереза способствует устранению дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у больных в остром периоде политравмы, осложненной нозокомиальной пневмонией. Гуморальная система иммунитета является маркером эффективности проведения интенсивной терапии у больных с политравмой, осложненной нозокомиальной пневмонией.

Литература

1. *Акимкин В.Г.* // Эпидемиол. и инфекционные болезни. 2005. № 1. С. 1–8.
2. *Ерюхин И.А.* Экстремальное состояние организма в хирургии повреждений. Теоретическая концепция и практические вопросы проблемы // Мед. акад. ж. 2002. Т.2, №3. С. 25–41.
3. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., и др.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пос. для врачей. Смоленск, 2003.
4. *Черешнев В.А, Гусев Е.Ю.* // Цитокины и воспаление 2002; 2: 17.
5. *Drakulovic M.B., Torres A., Bauer TT, et al.* Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial // Lancet 1999; 354:1851–8.
6. *Sirvent J.M., Torres A., Vidaur L., et al.* Tracheal colonization within 24h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early – onset ventilator associated pneumonia // Intensive Care Med 2000; 26: 1369–72.
7. *Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R. et al.* Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practies Advisory Committee: guidelines for preventing health – care – associated pneumonia, 2003. Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53 (RR – 3); 1–36.

THE USE OF MEMBRANE PLASMAPHERESIS IN DYNAMICS OF INTENSIVE THERAPY NOZOCOMIAL PNEUMONIA IN PATIENTS WITH POLYTRAUMATISM

A.E. PLYASKIN, E.M.LOKTIN

Summary

The use of membrane plasmapheresis in complex intensive therapy in patients with nozocomial pneumonia contributes to the correction of acid-principle state of blood.

Key words: plasmapheresis, nozocomial pneumonia

УДК 616.127-008.853

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КИСЛОРОД-НЕЗАВИСИМОЙ БИОЦИДНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У КРЫС В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Л.В.ВОХМИНЦЕВА, Н.Н.МАЯНСКАЯ, С.Д. МАЯНСКАЯ, А.А. ПОПОВА, Л.Д. ХИДИРОВА, В.И.ШАРАПОВ*

Ключевые слова: кислород-независимая биоцидность

Известно, что особенности клинического течения инфаркта миокарда, а также развитие его осложнений в большой степени определяются структурно-функциональным состоянием лизосомального аппарата клеток сердечной мышцы и полиморфноядерных лейкоцитов [3]. Последние в свою очередь находятся под контролем эндокринной системы организма.

В настоящее время не подлежит сомнению вовлечение глюкокортикоидных гормонов в начальной стадии развития острого инфаркта миокарда [1]. Гормональные эффекты становятся особенно важными в свете того, что они сопровождаются системными нарушениями биоцидности нейтрофилов [12], включая ее кислород-независимый компонент, важной частью которого является их лизосомальный аппарат. Лизосомы при сбое гормональной регуляции могут освобождать активные кислые гидролазы в цитозоль и далее во внеклеточное пространство и циркулирующую кровь и тем самым инициировать процессы клеточного повреждения. При этом возникают такие частые и грозные осложнения, как метаболический инфаркт миокарда (МИМ). Однако роль лизосомальных ферментов в патогенезе некоронарогенных повреждений миокарда до сих пор неясна.

Цель исследования – изучение особенностей изменений активности лизосом миокарда и нейтрофилов крови в эксперименте при моделировании МИМ у крыс.

Материал и методы. В исследованиях использовали 60 крыс-самцов Вистар, полученных из вивария НГМУ, массой 180-220 г. МИМ воспроизводили у животных подкожным введением однократно или в течение недели ежедневно раствора адреналина (0,2 мл 0,1% раствора) интактным крысам или крысам с аллоксановым диабетом (100-120 мг аллоксана на крысу п/к). Инфаркт миокарда подтверждали с помощью анализа данных ЭКГ, а также с помощью гистологического контроля. Животных под эфирным наркозом декапитировали на 1, 3 и 14 сутки эксперимента – по 10-12 крыс на каждый срок. От опытных животных брали для исследования цельную кровь, сыворотку крови и ткани сердца.

Для приготовления гомогената ткань сердца предварительно измельчалась ножницами, растиралась в ступке с истолченным стеклом и суспендировалась в 9 объемах 0,25 М раствора сахарозы с 0,001М ЭДТА, pH 7,4. Стекло и оставшиеся не разрушенными соединительно-тканные элементы удаляли центрифугированием при охлаждении на центрифуге ЦЛР-31 (2000 об/мин×5 мин). В супернатанте определяли свободную неседиментируемую (после повторного центрифугирования при 105000 д.) и удельную (в присутствии 0,1% раствора тритона Х-100) активность лизосомальных ферментов.

Определение уровня белка в гомогенате сердца вели по методу O. Lowry с соавт. [11], после предварительной инкубации в 0,1% растворе NaOH в течение 1 ч при комнатной температуре.

Для оценки активности воспалительного процесса, сопровождающего МИМ проводили определение содержания цитокинов интерлейкина 1β (ИЛ-1β), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и тумор некротизирующего фактора (ТНФ-α) в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Все измерения проводили с помощью автоматического фотометра вертикального сканирования («Star-30», Ken, USA) при длине волны 450 нм, устанавливая нулевое поглощение по лунке со стандартом. Количественное содержание ИЛ-1β, ИЛ-6 и ТНФ-α в сыворотке крови выражали в пкг/мл. (Норма – 50 пкг/мл).

В сыворотке крови и в гомогенате ткани сердца контрольных и опытных крыс на 1, 3 и 14 сутки после воспроизведения МИМ изучали активность лизосомальных ферментов (ЛзФ): кислой фосфатазы [9] и катепсина D, методом A.J Barrett [8].

Статистическая обработка данных осуществлялась по общепринятым методикам пакетом прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 7.0 на ПК PC Pentium (III)-650 МГц ММХ.

Результаты. Электрокардиографический контроль выявил следующие изменения у экспериментальных животных. Через 24 часа после введения адреналина на ЭКГ наблюдалось усиление тахикардии до 240 уд/мин, изменений сегментов не выявлялось. Через неделю после ежедневного введения адреналина или адреналина на фоне аллоксана на ЭКГ отмечалась депрессия сегмента ST и определялся непостоянный, отрицательный зубец Т, что, по-видимому, свидетельствовало о наличии диффузного или мелкоочагового характера поражения миокарда.

Гистологический контроль срезов из сердечной мышцы крыс с МИМ показал, что морфологические изменения через сутки после введения адреналина выражались набуханием кардиомиоцитов, появлением венозной гиперемии, усилением агрегации тромбоцитов в коронарных сосудах. Через неделю после начала введения адреналина наблюдались расстройства гемодинамики за счет образования агрегатов форменных элементов крови в артериолах. Процесс носил диффузный характер. Кроме того, было выявлено поражение кардиомиоцитов, которое носило островковый характер, отмечалась частичная потеря поперечно-полосатой исчерченности. Полиморфно-клеточная инфильтрация с преобладанием лейкоцитов концентрировалась вдоль границ островков измененных кардиомиоцитов. Можно сделать вывод, что с помощью гормональных перестроек, имитирующих стрессорные изменения, воспроизводятся изменения, характерные для МИМ.

Лейкоциты и макрофаги, накапливающиеся в миокарде при его повреждении, являются основным источником таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ТНФ-α [7]. Интерлейкины и ТНФ-α вызывают резкие сосудистые расстройства в зоне воспаления [10]. Это связано с тем, что нейтрофилы и макрофаги не только образуют, но и сами же подвергаются их действию, а именно активируются и начинают вести себя еще более агрессивно по отношению к эндотелию сосудов.

Концентрация провоспалительных цитокинов в крови отражает тяжесть течения ИМ. К тому же гипоксия, сопровождающая ИМ, усиливает базальную и липополисахарид-индуцированную экспрессию (ЛПС) ТНФ-рецепторов в лейкоцитах. Отсюда целесообразно определение концентрации этих цитокинов в динамике течения МИМ у опытных животных.

Содержание ИЛ-1β постепенно нарастало параллельно с увеличением деструктивных нарушений в миокарде у крыс с МИМ. На третьи сутки концентрация ИЛ-1β было выше, чем в контроле почти на 40% ($p<0,01$), на 14 сутки – на 85% ($p<0,01$) (табл. 1). Концентрация ТНФ-α в крови у этих животных также нарастала в соответствии с динамикой биоцидности нейтрофилов по мере развития изменений в миокарде. В 1 сутки МИМ содержание цитокина возрастало на 33%, на третьи сутки – почти вдвое. На 14 сутки уровень ТНФ-α был уже в 2,3 раза выше, чем в контроле. Выработка ИЛ-6 начинает возрастать гораздо позже – на третьи сутки МИМ. На этом сроке содержание ИЛ-6 превышало контрольный уровень ~ в три раза, на 14 день – в 5,5 раз. Эти данные говорят о том, что у крыс с МИМ воспалительные изменения сохраняются до конца эксперимента.

Таблица 1

Изменения содержания интерлейкина-1β в сыворотке крови у крыс в динамике развития МИМ

В пкг/мл	Контроль	МИМ 1 сутки	МИМ 3 сутки	МИМ 14 сутки
Ил-1β	6,0±0,18	7,4±0,67	8,3±0,64*	11,1±0,78*
Ил-6	2,0±0,08	2,8±0,08	5,8±0,13*	11,0±0,38*
ТНФα	5,5±0,03	7,3±1,09*	10,7±1,11*	12,6±1,23*

* – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, $p<0,01$; число экспериментальных животных в каждом опыте – 10

Азурофильные гранулы нейтрофилов содержат большое количество кислых гидролаз, имея полный набор ферментов, характерный для лизосом. Таким образом, лизосомы и лизосомальные ферменты являются важной частью кислород-независимой биоцидности клеток – эффекторов воспаления – нейтрофилов и макрофагов. Однако их роли в развитии повреждения миокарда до настоящего времени уделяется мало внимания, хотя в настоящее время уже хорошо известно, что выявление повышенного содержания лизосомальных ферментов в крови является ранним и весьма чувствительным тестом, свидетельствующим о патологических изменениях в тканях, а конкретно – об их деструктивном компо-

* Новосибирский ГМУ, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 52.

ненте [6]. Лизосомальные ферменты, попавшие в кровь, сами, включаясь в цепной цитолитический процесс, могут вызвать неблагоприятные патологические изменения в организме и вследствие этого являются важным патогенетическим звеном многих заболеваний. С этой точки зрения гиперферментемия при инфаркте миокарда может рассматриваться как диагностический и прогностический признак, характеризующий как наличие самой патологии, так и тяжесть ее клинического течения. Учитывая эти обстоятельства, на следующем этапе работы исследовали изменения активности лизосомальных ферментов в гомогенате сердечной мышцы и в сыворотке крови в динамике развития МИМ.

В условиях наиболее щадящей гомогенизации в среде изотонического раствора сахарозы определялась так называемая свободная активность; после центрифугирования гомогената при 105000g получалась надосадочная фракция, в которой можно было определить неосаждаемую активность лизосомальных ферментов; наконец, в присутствии тритона Х-100 определялась общая (или удельная) активность лизосомальных гидролаз.

В эксперименте одной группе крыс вводили небольшую дозу аллоксана (100-120 мг/1кг массы животного) который снижает синтез инсулина, однако не вызывает явно проявляющегося диабета. Второй группе вводили однократно адреналин, третьей – через 5-7 дней после аллоксана вводили адреналин в течение 6 дней. Именно в этом случае аллоксан оказался предрасполагающим фактором к развитию эндокринно-метаболических изменений, характерных для МИМ. Наиболее точную информацию можно получить при анализе отношения свободной активности к общей. Оказалось, что все виды указанных воздействий на организм крыс значительно увеличивали отношение свободной активности кислой фосфатазы к общей, по сравнению с контролем: в 1,4 раза – аллоксан, в 1,6 раза – однократное введение адреналина, в 1,8 раза под влиянием адреналина, введенного в течение 6 дней на фоне аллоксана, что указывает на возрастающую степень лабилизации лизосомальных мембран (P<0.05) (табл. 2).

Таблица 2

Изменения активности кислой фосфатазы в сердечной мышце и сыворотке крови крыс под влиянием адреналина и аллоксана

Условия опытов	Белок	Свободн.	Общая	Своб/общ	Сыворотка
Контроль 30)	10,5±0,5	3,9±0,4	11,1±0,6	0,38±0,03	27,6±1,62
Адренал.(18)	10,8±0,6	5,3±0,3*	8,1±0,2*	0,53±0,03*	37,4±2,46*
Аллоксан(19)	9,9±0,5	4,1±0,2	6,9±0,5*	0,62±0,06*	37,2±2,31*
Ал+Адр (14)	11,1±0,7	6,5±0,5*	9,7±0,8	0,67±0,05*#	45,9±2,41*#

Примечание: в скобках – число животных; * – достоверные отличия от интактных животных (P<0,05); # – достоверные отличия от показателей, крыс после введения аллоксана или однократного введения адреналина интактным животным, (P<0.05)

В сыворотке крови также значительно возрастает активность кислой фосфатазы: в среднем на 35% под влиянием аллоксана или адреналина. Но длительное введение адреналина на фоне предварительной инъекции аллоксана увеличивало активность кислой фосфатазы в сыворотке крови по сравнению с контролем на 66%. Эта величина достоверно отличалась и от контроля, и от показателей, полученных после введения аллоксана или адреналина интактным животным (P<0,05) (табл. 2).

Результаты определения активности катепсина D в аналогичных условиях показали следующее. При введении адреналина интактным крысам или на фоне аллоксана, так же как и при введении аллоксана, свободная активность катепсина D, практически не отличалась от контрольных значений. Однако величина удельной активности катепсина D в гомогенате из ткани сердечной мышцы значительно уменьшалась под влиянием как однократного адреналина, так и, особенно, под влиянием длительного введения адреналина на фоне аллоксана (P<0,05).

В этих условиях величина удельной активности катепсина D снижалась в 1,5 раза, по сравнению с контролем (табл 3). Соответственно, на 25-50% повышалась величина отношения свободной активности катепсина D к удельной активности под влиянием адреналина и адреналина с аллоксаном. Определение активности катепсина D в сыворотке крови показало, что однократное введение адреналина интактным животным не влекло за собой увеличения сывороточной активности фермента. В отличие от этого аллоксан увеличивал выход катепсина D в кровь, но в меньшем размере, чем под влиянием адреналина, введенного в течение 6 дней после аллоксана. В этих условиях активность фермента повышалась в 2,7 раза, по сравнению с одним аллоксаном (P<0,05).

Таблица 3

Изменения активности катепсина D в сердечной мышце и сыворотке крови крыс под влиянием адреналина и аллоксана

Условия опытов	Свободная	Общая	Своб/общ	Сыворотка
Контроль (30)	0.38±0.03	1.79±0.14	0.249±0.02	Нет
Адреналин (18)	0.34±0.04	1.36±0.09*	0.310±0.05*	Нет
Аллоксан(19)	0.40±0.02	1.77±0.19	0.247±0.03	1.26±0.66
Ал+Адр (14)	0.44±0.02	1.17±0.06*	0.382±0.01*#	3.38±0.56#

Примечание: в скобках – число животных; * – достоверные отличия от интактных животных (P<0,05); # – достоверное отличие показателей, полученных при введении адреналина в течение 6 дней на фоне аллоксана от показателей, полученных при введении аллоксана, (P<0,05)

Второй очень важный вопрос: каковы источники ЛзФ, появляющихся в крови при поражениях миокарда? Одним из источников может быть сам поврежденный миокард. Но значительным источником ЛзФ в крови при повреждениях миокарда любого генеза являются нейтрофилы крови, а также лейкоциты, мигрировавшие в очаг повреждения. Усиление сывороточной активности лизосомальных ферментов говорит о том, что при этом усиливается секреция лизосомальных белков из нейтрофилов крови. Это подтверждают и данные предварительного цитохимического исследования изменений биоцидной активности нейтрофилов у крыс, у которых перестройку эндокринно-метаболических взаимоотношений вызывали снижением продукции инсулина с помощью аллоксана и длительным введением адреналина. Основная роль лизосомальных ферментов при гормональном МИМ состояла не в быстром высвобождении из клеточных структур и прямом повреждающем влиянии на ткани, как это бывает при окклюзионном инфаркте миокарда [2], а в более медленной, постепенной активации лизосом через потенцирование альтерации эндотелия сосудов и кардиомиоцитов агрегированными лейкоцитами, тромбоцитами и продуктами их деятельности (гистамином, серотонином, бета-тромбглобулином, тромбоксаном A_2 и др. [4,5]).

Литература

1. *Благосклонная Я.В. и др.* // РМЖ. 2001. Т.9. № 2. С.67–81.
2. *Маянская С.Д.* Воспалительные реакции при ишемической болезни сердца и подходы к их коррекции: Автореф. дис. д.м.н. Новосибирск. 1999.
3. *Маянская Н.Н. и др.* // Тер. архив. 1994. №4. С. 36–39.
4. *Маянский А.Н.* Лекции по иммунологии. Нижний Новгород, Изд-во НГМА. 2003. 271 с.
5. *Маянский Д.Н.* Лекции по клинической патологии // М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 463с.
6. *Панин Л.Е., Маянская Н.Н.* Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. Новосибирск; Наука. 1987. 198 с.
7. *Фрейдлин И.С., Назаров П.Г.* // Вест. РАМН. 1999. № 5. С.28–33.
8. *Barret A.J.* Lysosomal enzymes / In «Lysosomes a Laboratory Handbook», Dingl J.T. (Ed), Ameterdam-London Publ. Co. 1972. P.46–120.
9. *De Duve C., Wattiaux R.* // Ann. Rev. Physiol. 1966. Vol.28. P435–492.
10. *Dinarello C.* // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 1997. Vol.11. №3. P.91–103.
11. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.* // J.Biol. Chem. 1951. Vol.193. №1. P.265–275.
12. *Webster J.I.* // J.I. Webster L. Tonelli, E.M. Sternberg //Ann Rev Immunol. 2002. Vol. 20. P.125–163.

УДК 612.018

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В МОЗГЕ С ПОВЕДЕНИЕМ И ТРЕВОЖНОСТЬЮ У САМОК КРЫС С РАЗНЫМ ГОРМОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ

В.А. САШКОВ*

Изучен уровень половых стероидов не только в крови, но и в лимбических структурах мозга у самок крыс с разным гормональным статусом в связи с организацией тревожности и поведения в «открытом поле». Выявлена избирательная взаимосвязь двигательной и исследовательской ак-

* Институт возрастной физиологии РАО, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 8

тивности, эмоциональности и тревожности с содержанием тестостерона и эстрадиола в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре у интактных самок крыс, а также у животных с экспериментально высоким и низким уровнем половых стероидов. Корреляционный анализ подтверждает представления об избирательном вовлечении половых стероидов различных структур мозга в реализации процессов нервной деятельности и поведенческой адаптации.
Ключевые слова: уровень половых стероидов

Половые стероиды оказывают существенное влияние на формирование психического статуса, эмоций и поведения [4]. На это указывает присутствие андрогенов и эстрогенов, а также их рецепторов в различных структурах мозга [9]. Использование радиоиммунных, авторадиографических и иммуноцитохимических методов исследования показало наличие рецепторов к половым стероидам в гиппокампе, гипоталамусе и коре мозга [13] – структурах, вовлеченных в формирование настроения, поведения и осуществление условнорефлекторной деятельности [5]. При этом не исключается возможность образования половых стероидов клеточными элементами самого мозга и их вовлечение в реализацию процессов высшей нервной деятельности и поведения [12]. Подтверждение этих предположений требует постановки специальных экспериментов на лабораторных животных. Очевидным остается одно – изменение уровня половых стероидов при нарушении гормонального баланса в организме может быть причиной дисфункции регуляторных систем мозга и как следствие – изменением процессов нервной деятельности и поведения. Степень выраженности этих последствий для организма зависит от направленности гормональных изменений, возраста и пола объекта исследования. Однако влияние гормонального статуса на эмоциональность, тревожность, двигательная и исследовательская активность изучено недостаточно.

Цель работы – изучение паттернов корреляционных связей уровня тестостерона и эстрадиола в лимбических отделах мозга (гипоталамус, гиппокамп, миндалина, поясная извилина и лобная кора) с проявлением двигательной и исследовательской активности, эмоциональности и тревожности у самок крыс с экспериментально высоким и низким уровнем половых стероидов.

Материалы и методы исследования. При работе с крысами полностью соблюдались международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. В соответствии поставленными задачами было использовано 60 половозрелых самок крыс линии Вистар, разделенных на 4 группы: 1 – контрольные животные; 2 – гонадоэктомированные крысы; 3 – гонадоэктомированные крысы на фоне экзогенного введения эстрадиола (0,5 мг/кг); 4 – интактные животные на фоне экзогенного введения эстрадиола (0,5 мг/кг). При моделировании состояний дефицита и избытка половых гормонов у крыс мы руководствовались работами Кирштенблата Я.Д. [2] и Сапронова Н.С. с соавт. [4]. Анализ полученных данных показал, что ложная операция, которая заключалась в небольшом разрезании кожи и проведении манипуляций, как при удалении яичников без соответствующей операции, не оказывает явного влияния на изучаемые поведенческие и биохимические показатели. Поэтому в дальнейшем сравнение показателей у крыс с гонадоэктомией проводили с соответствующими данными интактных животных, которые и служили контролем. Гонадоэктомированных крыс брали в опыт спустя 14 дней после операции.

Поведение животных оценивали в тесте «открытого поля» по общепринятой методике [1]. По длительности латентного периода выхода из центрального квадрата и числу пересеченных линий судили о двигательной активности. Число вертикальных стоек и обследованных отверстий говорило о степени выраженности исследовательской активности крыс. Число умываний и дефекаций говорило об эмоциональном состоянии животных.

Для комплексной оценки тревожно-фобического статуса крыс был использован многопараметрический метод [3], в основу которого положена ранжированная шкала, характеризующая видоспецифические ответные реакции животного на серию этологически адекватных тест-стимулов. Используемые тесты представляют собой две основные ситуации, в которых крысы демонстрируют ответы, связанные с проявлением тревоги и страха: столкновение с незнакомым неживым объектом или незнакомой ситуацией: спуск с высоты, прохождение через отверстие, выход из домика, выход из центра открытого поля, пячение в обстановке открытого поля; приближение руки экспериментатора – пячение, вокализация, затаивание, прижимание ушей. Для всех тестов, входящих в состав шкалы, были единые пределы изменений ответной реакции: от 0 до 3 баллов. Большая оценка в баллах соответствовала более выраженной реакции животного и более высокому тревожно-фобическому уровню. Далее подсчитывали суммарную оценку по всем тестам (интегральный показатель тревожности – ИПТ).

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

Полученные данные обработаны по статистической программе SPSS (13,00). Оценка достоверности различий шла с использованием t-критерия Стьюдента ($p \leq 0,05$). Для выявления зависимости между исследуемыми поведенческими параметрами и уровнем тестостерона и эстрадиола в крови и отдельных структурах мозга у самок крыс с разным гормональным статусом применялся корреляционный анализ по методу Пирсона.

Результаты. *Нейроактивные стероиды в мозге.* Анализ уровня половых стероидов у самок крыс с разным гормональным статусом показал, что содержание тестостерона у овариоэктомированных самок крыс достоверно снижается в плазме крови и гипоталамусе, практически не изменяется в миндалине и поясной извилине и несколько повышается в гиппокампе и лобной коре по сравнению с данными интактных животных. Гонадоэктомированные самки, получавшие эстрадиол, отличаются снижением концентрации тестостерона в плазме крови и повышением его значений в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре по сравнению с контролем. У самок крыс на фоне экзогенного введения эстрадиола во всех изученных структурах мозга выявлено достоверное повышение содержания тестостерона по сравнению с данными интактных животных (рис. 1).

Уровень эстрадиола у самок крыс с удаленными яичниками достоверно снижается по сравнению с контролем в плазме крови и во всех изученных структурах мозга. Овариоэктомированные самки, получавшие эстрадиол, отличаются повышением содержания эстрадиола в миндалине при одновременном его снижении в гипоталамусе, гиппокампе, поясной извилине, лобной коре и плазме крови по сравнению с интактными крысами. У самок крыс на фоне экзогенного введения эстрадиола уровень эстрадиола в гипоталамусе практически не изменяется по сравнению с контролем, повышается в плазме крови и снижается в гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре (рис. 2).

Поведение в «открытом поле». Изучение поведения в «открытом поле» самок крыс с разным гормональным статусом позволило выявить, что овариоэктомированные самки крыс отличаются достоверным увеличением латентного периода выхода из центра «открытого поля» и снижением числа умываний и дефекаций по сравнению с контролем. Это указывает на снижение эмоциональности и появление чувства страха у самок крыс с удаленными яичниками (рис. 3). Гонадоэктомированные самки на фоне экзогенного введения эстрадиола отличаются от крыс контрольной группы снижением частоты грумминга. Показатели же, характеризующие двигательную и исследовательскую активность самок с удаленными яичниками на фоне введения эстрадиола, значимо не меняются (рис. 3). Экзогенное введение эстрадиола самкам крыс сопровождается достоверным увеличением двигательной и исследовательской активности при снижении эмоциональности по сравнению с контролем. На это указывает снижение проявлений грумминга и величины латентного периода выхода из центрального квадрата, увеличение числа пересеченных линий, вертикальных стоек и обследованных отверстий по сравнению с показателями интактных животных (рис. 3).

Тревожно-фобический статус. Тревожно-фобический статус самок крыс также изменяется при экспериментальном нарушении гормонального баланса в организме. Овариоэктомированные самки отличаются достоверным увеличением интегрального показателя тревожности по сравнению с контролем. На это указывает увеличение времени прохождения через отверстие и выхода из центра «открытого поля», частоты реакций затаивания, вокализации и прижимания ушей. Однако латентный период спуска с высоты и выхода из «домика» и количество реакций пячения уменьшается по сравнению с интактными животными (рис. 4). У животных с удаленными яичниками на фоне экзогенного введения эстрадиола интегральный показатель тревожности достоверно не изменяется по сравнению с интактными крысами.

Однако при этом выявлено уменьшение латентного периода спуска с высоты и увеличение времени выхода из «домика», прохождения через отверстие и выхода из центра «открытого поля», количества реакций пячения, затаивания, вокализации и прижимания ушей по сравнению с контролем (рис. 4). Экзогенное введение эстрадиола самкам крыс также не влияет на значения интегрального показателя тревожности в целом. Однако составляющие его показатели несколько изменяются по сравнению с контролем: увеличивается время прохождения через отверстие и центра «открытого поля», количество реакций затаивания, вокализации и прижимания ушей при уменьшении латентного периода выхода из «домика» и числа реакций пячения (рис. 4).

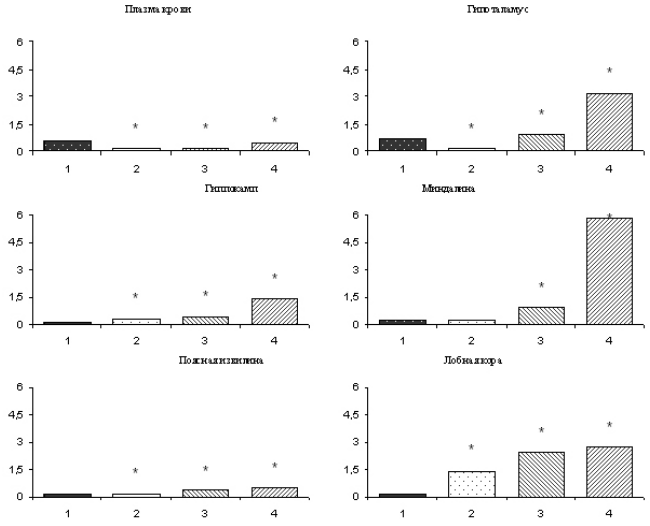


Рис. 1. Особенности уровня тестостерона в плазме крови (нг/мл) и в различных структурах мозга (мкг/г) у самок крыс с разным гормональным статусом. Примечание: 1 – самки-контроль; 2 – гонадоэктомированные самки; 3 – гонадоэктомированные самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); 4 – самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); * – p<0,05 по сравнению с контролем

Корреляционные связи уровня половых стероидов в мозге с отдельными составляющими поведения и тревожностью. Корреляционный анализ свидетельствует о существовании различий в организации патернов взаимосвязей содержания половых стероидов в различных структурах мозга с проявлением тревожности и поведения в «открытом поле» у самок крыс с разным гормональным статусом.

У самок контрольной группы обнаружено 8 значимых корреляций. Эти крысы имеют связь латентного периода выхода из центра «открытого поля» с содержанием эстрадиола в миндалине (r=-0,56). Число пересеченных линий у этих животных коррелирует с уровнем тестостерона в гипоталамусе (r=0,55), а количество вертикальных стоек – со значениями эстрадиола в гиппокампе (r=0,68). Кроме того, у интактных самок выявлена зависимость числа обследованных отверстий с уровнем тестостерона в миндалине (r=-0,8), а интегрального показателя тревожности – с содержанием эстрадиола в гипоталамусе (r=0,65) и лобной коре (r=-0,69). Количество умываний у этих крыс коррелирует с уровнем тестостерона – в гипоталамусе (r=0,74) и эстрадиола – в лобной коре (r=0,7). При этом однонаправленно с проявлением эмоциональности и тревожности связаны концентрации половых стероидов в гипоталамусе, а содержание тестостерона и эстрадиола в миндалине разнонаправленно коррелирует с проявлением двигательной и исследовательской активности.

У овариоэктомированных самок количество корреляционных связей рассматриваемых поведенческих и биохимических признаков увеличивается [13] по сравнению с контролем. Кастрированные самки имеют связь латентного периода выхода из центра «открытого поля» с уровнем тестостерона в поясной извилине (r=-0,63), а число пересеченных линий коррелирует со значениями эстрадиола в гиппокампе (r=0,52) и поясной извилине (r=0,62). У этих животных также выявлена взаимосвязь числа вертикальных стоек с содержанием эстрадиола в гиппокампе (r=0,59) и поясной извилине (r=0,76), а интегрального показателя тревожности – со значениями тестостерона в гипоталамусе (r=0,64) и эстрадиола в поясной извилине (r=0,58). Проявление грумминга в тесте «открытого поля» у кастрированных самок коррелирует с уровнем эстрадиола в миндалине (r=-0,63), поясной извилине (r=-0,77) и лобной коре (r=0,69), а число болюсов зависит от значений тестостерона в гипоталамусе (r=0,79). При этом наиболее сильно с проявлением тревожности и эмоциональности связаны уровни тестостерона в гипоталамусе и эстрадиола в миндалине, поясной извилине и лобной коре. Значения двигательной и исследовательской активности у этих крыс однонаправленно связаны с содержанием эстрадиола в гиппокампе и поясной извилине.

У овариоэктомированных самок крыс на фоне экзогенного введения эстрадиола обнаружено 6 значимых корреляций. Среди них частота грумминга связана с содержанием эстрадиола (r=0,76) в миндалине и лобной коре (r=0,83). Число болюсов у этих крыс зависит от уровня эстрадиола в лобной коре (r=0,68), а интегральный показатель тревожности коррелирует со значениями эстрадиола в гипоталамусе (r=0,81). При этом проявление эмоциональности и тревожности у кастрированных самок крыс на фоне экзогенного введения эстрадиола положительно коррелируют со значениями эстрадиола в гипоталамусе, миндалине и лобной коре.

Самки крыс с экзогенным введением эстрадиола отличаются наличием 6 значимых корреляционных связей исследуемых поведенческих и биохимических признаков. Количество пересеченных линий и число вертикальных стоек в тесте «открытого поля» у этих крыс связано с уровнем эстрадиола в гиппокампе (r=0,6 и r=0,55, соответственно). Кроме того, у самок крыс с экспериментально высоким уровнем эстрадиола, выявлена взаимосвязь интегрального показателя тревожности от значений тестостерона в гипоталамусе (r=-0,82) и гиппокампе (r=0,58).

Результаты проведенных исследований позволили выявить, что снижение системного уровня половых стероидов у самок крыс сопровождается уменьшением эмоциональности и увеличением тревожности по сравнению с контролем. Эти факты соответствуют результатам исследований [4], подтверждая имеющиеся представления, что снижение содержания половых гормонов в крови глубоко изменяет деятельность головного мозга и отдельных его структур, приводя к нарушениям психических функций [8]. Экзогенное введение эстрадиола, как показали результаты настоящего исследования, сопровождается снижением эмоциональности и повышением двигательной и исследовательской активности по сравнению с контролем.

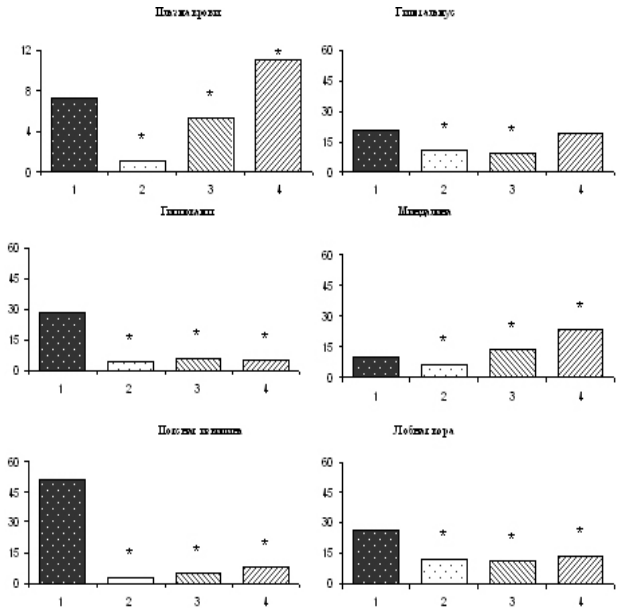


Рис. 2. Особенности уровня эстрадиола в плазме крови (пг/мл) и в различных структурах мозга (нг/г) у самок крыс с разным гормональным статусом. Примечание: 1– самки-контроль; 2 – гонадоэктомированные самки; 3 – гонадоэктомированные самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); 4 – самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); * – p<0,05 по сравнению с контролем.

Предполагается, что изменение уровня эстрогенов у самок может трансформировать стратегию поведения крыс – животные с высоким уровнем эстрогенов предпочитают стратегии, основанные на визуальных стимулах, тогда как крысы с низким уровнем эстрогенов предпочитают стратегии, основанные на предшествующем эффективном опыте [14]. Кроме того, причиной выявленных изменений в поведении самок крыс после гонадоэктомии и на фоне экзоген-

ного введения эстрадиола может являться и нарушение функции нейромедиаторных систем мозга при изменении гормонального баланса в организме. Об этом свидетельствует изменение моноаминного метаболизма в гипоталамусе, гиппокампе и коре мозга у крыс на фоне гонадоэктомии и экзогенного введения половых стероидов [6].

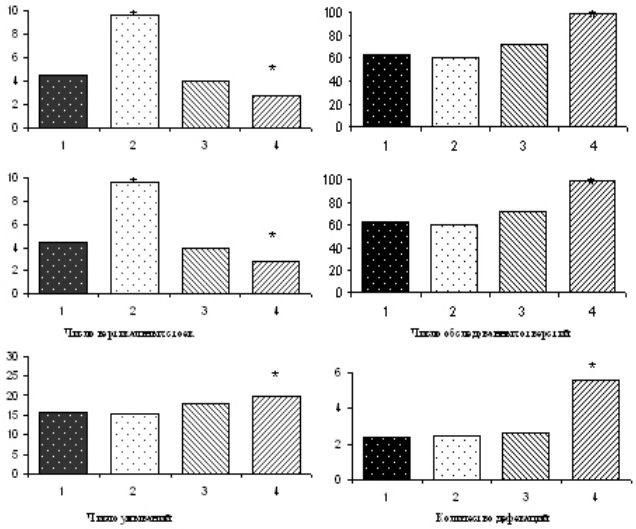


Рис. 3. Особенности поведения в «открытом поле» самок крыс с разным гормональным статусом. Примечание: 1 – самки-контроль; 2 – гонадоэктомированные самки; 3 – гонадоэктомированные самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); 4 – самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); * – p<0,05 по сравнению с контролем

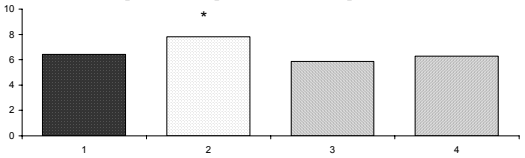


Рис. 4. Особенности тревожно-фобического статуса (на основе интегрального показателя тревожности) самок крыс. Примечание: 1 – самки-контроль; 2 – гонадоэктомированные самки; 3 – гонадоэктомированные самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); 4 – самки, получавшие эстрадиол (0,5 мг/кг); * – p<0,05 по сравнению с контролем

Повышение концентрации тестостерона в гиппокампе и лобной коре у кастрированных самок крыс на фоне снижения его плазменного уровня при овариоэктомии подтверждает возможность его образования в данных структурах мозга. Полученные нами данные соответствует результатам предыдущих исследований, согласно которым гиппокампальные пирамидальные нейроны, в частности, имеют все необходимые механизмы для синтеза прегненолона, дегидроэпиандростерона, тестостерона, дегидротестостерона и эстрадиола [12]. Кроме того, полученные нами данные позволили выявить статистически значимое повышение уровня тестостерона в мозге и плазме крови у самок крыс, получавших эстрадиол, по сравнению с контролем. Это подтверждают возможность проникновения тестостерона через гематоэнцефалический барьер в мозг и возможность последующего преобразования тестостерона в эстрадиол клеточными элементами мозга. Эти процессы осуществляются ферментом ароматазой [11] во многих мозговых образованиях, включая гипоталамус, гиппокамп, миндалину и неокортекс [7]. Продукция эстрогенов в мозге зависит от внешних источников андрогенных предшественников [10]. Поэтому присутствие тестостерона является важным в обеспечении необходимого субстрата для биосинтеза эстрогенов в мозге. При этом выявленные изменения уровня тестостерона в гипоталамусе у интактных животных коррелируют со значениями двигательной активности и эмоциональности, а у крыс с высоким и низким уровнем половых стероидов его уровень влияют на их тревожно-фобический статус.

Достоверный спад уровня эстрадиола во всех изученных структурах мозга у кастрированных самок крыс и его рост на фоне экзогенного введения эстрадиола интактным животным взаимосвязано с особенностями их тревожно-фобического статуса и поведения в «открытом поле». Наиболее значимым в поведении и тревожности овариоэктомированных самок, как показали результаты настоящего исследования, оказывается уровень эстрадиола в гиппокампе и поясной извилине, а у крыс на фоне экзогенного введения эстрадиола его значения в гиппокампе коррелируют с проявлениями двигательной и исследовательской активности. Изменение паттернов корреляционных связей отдельных составляющих поведения и уровня стероидных гормонов в мозге у самок крыс с разным гормональным статусом подтверждает представления об избирательном вовлечении ряда нейроактивных стероидов в различные структуры мозга при реализации поведения и тревожности.

Выводы. Снижение системного уровня половых гормонов при гонадоэктомии самок идет с уменьшением эмоциональности и увеличением тревожности по сравнению с контролем. Экзогенное введение эстрадиола самкам крыс приводит к снижению эмоциональности, увеличению двигательной и исследовательской активности по сравнению с данными интактных животных.

Отсутствие выраженных изменений в поведении и тревожности овариоэктомированных самок крыс на фоне экзогенного введения эстрадиола по сравнению с гонадоэктомированными самками говорит о нивелировании эффектов гонадоэктомии на поведение и тревожность экзогенным введением эстрадиола.

Рост содержания тестостерона в гиппокампе и лобной коре у овариоэктомированных самок при снижении его уровня в плазме крови говорит о возможности его образования в мозге.

Обнаруженные изменения уровня тестостерона и эстрадиола в лимбических отделах мозга у самок крыс с разным гормональным статусом избирательно взаимосвязаны с их тревожно-фобическим статусом и поведением в «открытом поле». Наиболее значимым в организации двигательной и исследовательской активности, эмоциональности и тревожности у самок крыс с высоким и низким уровнем половых гормонов является концентрация эстрадиола в гиппокампе и поясной извилине.

5. Получены данные, свидетельствующие о существовании корреляционных связей между содержанием кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в лимбических структурах мозга с результатами поведенческого тестирования самок крыс с разным гормональным статусом. Изменение паттернов наблюдавшихся корреляций у самок крыс с высоким и низким уровнем половых стероидов подтверждает представления об избирательном вовлечении отдельных нейроактивных стероидов в различных структурах мозга в реализации поведения и тревожности.

Литература

1. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа 1991. 399 с.

2. *Киршенблат Я.Д.* Практикум по эндокринологии. // М: Высшая школа. 1969. 234 с.

3. *Родина В.И. и др.* // Патологическая физиология и общая патология. 1992. №5. С. 11–13.

4. *Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., Гончаров Н.П.* // Вестник РАМН. 2001. № 12. С. 29–34.

5. *Хамильтон Л.У.* Основы анатомии лимбической системы крысы. М.: Изд-во МГУ, 1984. 184 с.

6. *Bitar M.S., Ota M., Linnoila M., Shapiro B.H.* Modification of gonadectomy-induced increases in brain monoamine metabolism by steroid hormones in male and female rats. // Psychoneuroendocrinology. 1991. Vol. 16. № 6. P. 547–557.

7. *Compaan J.C., Hutchison J.B., Wozniak A., de Ruiter A.J., Koolhaas J.M. Brain* aromatase activity and plasma testosterone levels are elevated in aggressive male mice during early ontogeny. // Brain Res. Dev. Brain Res. 1994. Vol. 82. № 1-2. P. 185–192.

8. *Genazzani A.R., Pluchino N., Luisi S., Luisi M.* Estrogen, cognition and female ageing. // Human Reproduction Update. 2007. Vol. 13. № 2. P. 175–187.

9. *Kolata O.B.* Sex hormones and brain development. // Science. 1979. Vol. 205. № 4410. P. 985–987.

10. *Labrie F., Belanger A., Luu-The V., Labrie C., Simond J., Cusan L., Gomez J.L., Candas B.* DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. // Steroids. 1998. Vol. 63. P. 322–328.

11. *McEwen B.* // Reproduct Physiology. 1983. Vol. 4. P. 99–145.

12. *Mukai H., Takata N., Ishii H.T., Tanabe N., Hojo Y., Furukawa A., Kimoto T., Kawato S.* Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: synaptocrinology // Neuroscience. 2006. Vol. 138. №3. P. 757.

13. *Neil J., MacLusky I.L., McEwen B.* The development of estrogen receptor systems in the rat brain: Perinatal development. // Brain Research.1979.Vol. 178. №1. P. 129–142.

14. *Shors T.J.* Estrogen and learning: Strategy over parsimony. // Learning & Memory. 2001. Vol. 12. P. 84–85.

INTERRELATION OF THE LEVEL OF SEXUAL STEROIDS IN THE BRAIN WITH THE BEHAVIOR AND THE ANXIETY OF FEMALE RATS WITH THE DIFFERENT HORMONAL STSTUS

V.A. SASHKOV

The level of the sexual steroids not only in blood, but also in limbic structures of a brain at female rats with the different hormonal status is investigated in connection with the organization of anxiety-phobic state and behavior in « an open field ». There was a selective correlation identified between the motion behavior, exploratory activities, affectivity, anxiety and the levels of testosterone and estradiol in the hypothalamus, hippocampus, amygdale, cingulated and frontal cortex in the control female rats and in the animals with the experimental high and the low of the levels of the sex steroids. Correlation analysis carried out for the above purpose confirms perception of selective use of brain structures and of separate the sexual steroids in the realization the nervous activity and behavioral adaptation.

Key words: level of the sexual steroids

УДК 616.36-004+616.36-002

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ У КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Э.М. ШЕНДЕР, А.Е. КОЛОСОВ*

Ключевые слова: фетальная трансплантация ткани, лазерное облучение

Приоритетные методы патогенетической терапии развиваются благодаря новым медицинским технологиям. Задача восстановления печени при циррозе, решаемая с помощью клеточной трансплантологии, возникает на основе органной недостаточности [2–3,6]. регенерация, рост и дифференцировка в ткани печени реципиента ускоряются после предварительной трансплантации ограниченного числа фетальных клеток печени человека [7,8]. Высокое избирательное воздействие на ткани человека при различной патологии стало возможным после внедрения лазеров в практическую медицину. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), действуя на ионные каналы клеточной мембраны, способно менять ее билипидный слой, достигать митохондрий и воздействовать на рецепторы клеток [9–12].

Данная статья посвящена изучению характерного влияния трансплантации фетальных тканей печени, предварительно облученных НИЛИ, на регенерацию гепатоцитов реципиента.

Цель исследования – изучение закономерностей регенеративной активности гепатоцитов реципиента после трансплантации фетальных тканей печени, облученных НИЛИ.

Объекты и методы исследования. Объектом хронического эксперимента служили 85 половозрелых крыс-самцов линии «Вистар» средней массой 200 г. Крысы содержались в стандартных условиях вивария при 18-20˚С на смешанном рационе питания со свободным доступом к воде.

Все животные были разделены на следующие группы:

1 – здоровые интактные животные;

2 – здоровые особи, которым проводили стимуляцию регенерации гепатоцитов посредством трансплантации ткани печени 20-дневных эмбрионов крыс, по морфологическому строению соответствующей печени 5-месячного зародыша человека [1];

3 – здоровые животные, которым проводилась стимуляция регенерации печени с помощью трансплантата фетальных гепатоцитов 20-дневных эмбрионов крыс сразу после воздействия на них НИЛИ в заданных параметрах.

Аллофетотрансплантат готовился методом гомогенизации фрагментов ткани печени. Он представлял собой суспензию с количеством жизнеспособных ядросодержащих клеток $3\text{-}5\times10^5$ [5]. Трансплантацию осуществляли посредством внутрибрюшинной инъекции. Животных выводили из эксперимента через сутки.

Морфологический материал фиксировался в 10% растворе формалина, обезвоживался и заливался в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, ШИК-реакцией. Морфометрическое исследование осуществлялось по методам Г.Г. Автандилова. На условной единице площади в ткани печени подсчитывались диаметры клеток и их ядер, расчитывался митотический индекс гепатоцитов (отношение числа митозов гепатоцитов к числу способных к делению клеток печени на единицу площади).

Количество Т- и В-лимфоцитов определялось непрямым методом Кунса с помощью МКАТ («Ortho») в 1 мм^2 гистологического среза ткани печени. Гепатоциты, вступившие в апоптоз, определяли с помощью специфических антител к нуклеотидам ядерной ДНК («RD systems»). Индекс апоптоза (ИА) вычисляли по % содержания клеток с позитивной реакцией на 500 клеток.

Результаты. Все результаты обрабатывались статистически по *t* критерию Стъюдента. При микроскопическом исследовании во всех группах животных ткань печени имела типичный рисунок строения. При морфометрическом анализе установлено, что во 2 и, особенно, в 3 группе возрастало количество гепатоцитов, находящихся в митотическом периоде (рис.1).

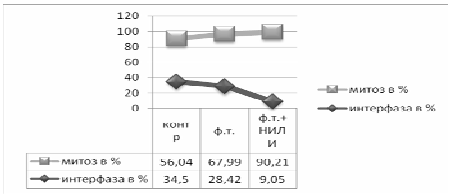


Рис.1. Закономерности в протекании митотического цикла гепатоцитов (в%) у трех групп животных ($p<0,05$).

Отмечено, что большинство клеток находилось в периоде интерфазы, которая оказалась наиболее чувствительной к воздействию на печень. Максимальный митотический индекс зарегистрирован нами при внутрибрюшинном введении облученных НИЛИ фетальных гепатоцитов животным 3 группы. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в клетках печени смещалось в сторону ядра в большей степени у особей 3 группы. В этой группе регистрировали максимум двухядерных гепатоцитов.

У животных 2 и, особенно, 3 групп, возрастало количество Т-лимфоцитов (рис. 2).

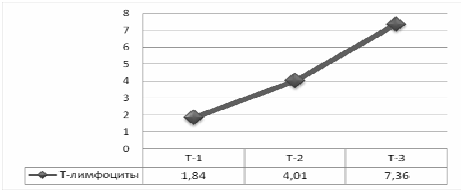


Рис.2. Содержание Т-лимфоцитов в ткани печени в 1, 2 и 3 группах животных ($p<0,05$)

Возрастание числа Т-лимфоцитов в ткани печени произошло в связи с тем, что данная популяция клетки является переносчиком регенерационной информации [4]. Наряду с этим увеличение индекса апоптоза можно рассматривать как компенсаторный процесс для поддержания численного состава гепатоцитов при стимуляции их пролиферативной активности под воздействием трансплантации фетальных тканей печени (рис.3).

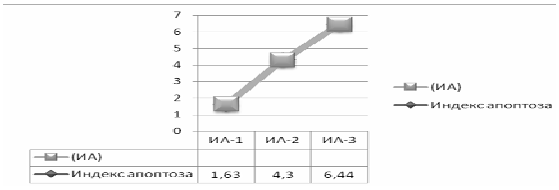


Рис. 3. Динамика индекса апоптоза гепатоцитов в 1, 2 и 3 группах животных ($p<0,05$)

Трансплантация фетальных тканей печени, предварительно облученных низкоинтенсивным лазером, здоровым крысам стимулирует у них митотическую активность гепатоцитов, повышает индекс апоптоза и увеличивает число Т-лимфоцитов.

Литература

1. Батанов А.Н. и др. // Бюл.экспер.биол. 2000.Т.130, №8. С.216–219.

2. Мулдашев Э.Р. и др. // Морфология, 2002, Т22, №3, С.109.

3. Рябинин В.Е. // Вест. транспл. и искусст. органов, 2002, №1, С.42–49.

* 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская ГМА

4. Сухих Г.Т., Штиль А.А. // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2002, Т. 134, №12, С. 604–610.

5. Фрешни Р. Культура живых клеток. Методы. М.,1989.С.116-117.

6. Arends B., Slump E., Spee B. et.al. Hepatocyte growth factor improves viability after H(2)O(2)-induced toxicity in bile duct epithelial cells: Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2007, Dec. 23.et.al. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients: Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2008, Feb.;105(2):180–186.

7. Bisland S.K., Goebel E.A., Hassanali N.S. et.al. // Lasers Surg. Med., 2007, Sep.; 39(8):678–84.

8. Broelsch C.E., Malago M., Frilling A. Living donor liver transplantation: Chirurg. 2008.

9. Cheruvattath R., Balan V. // J. Clin. Gastroenterol. 2007, Apr.; 41(4):403–1.

10. Gluud C., Brok J., Gong Y. et. al. // J Hepatol. 2007 Apr.; 46(4): 734–42.

11. Gutiérrez-Ruiz M.C., Gómez-Quiroz L.E. // Liver Int. 2007, May;27(4):434–9. Review.

12. Karu T. Low-Pow Lazer Therapy. Troitsk, Moskow Region, Russian Federation, 2003, P.7–20.

УДК 615.035.1

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И СИНТЕЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ 50 МГ И ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ 12,5 МГ (ГИЗААР, MSD) ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АСПЕКТЕ ТЕОРИИ ХАОСА И СИНЕРГЕТИКИ

В.М. ЕСЬКОВ, И.Ю. ДОБРЫНИНА, Ю.В. ДОБРЫНИН, С.Ю. КУРЗИНА*

Алгоритмы идентификации динамики параметров аттракторов движения вектора состояния организма в фазовом пространстве состояний рекомендуются к использованию в клинической медицине для оценки эффективности применения внешних управляющих действий (выявление дефектов лечения).

Ключевые слова: системный синтез, лекарства

Болезни системы кровообращения занимают лидирующее место среди хронических неинфекционных заболеваний и являются причинами смерти населения индустриально развитых стран. В Российской Федерации сложилась крайне неблагоприятная ситуация в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, Россия по смертности от ишемической болезни сердца и инсультов занимает одно из первых мест, причем смертность за последнее десятилетие увеличилась более чем в 1,5 раза, в то время как в странах Европы, США и Японии наблюдается снижение исходно более низких показателей.

По данным всероссийского научного общества кардиологов, в России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает более 1 млн. человек. Это обусловлено тем, что артериальная гипертензия является наиболее высоко распространенным фактором сердечно-сосудистого риска. К сожалению, монотерапия антагонистами к рецептору ангиотензина II (АРА), как, впрочем, и другими антигипертензивными препаратами, может быть эффективна не более чем у 30-50% больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [3,4]. Для снижения АД до целевого уровня в 74% случаев требуется комбинированная антигипертензивная терапия [5], принципом которой является сочетание препаратов с разным механизмом действия для получения дополнительного антигипертензивного эффекта и уменьшения частоты развития побочных эффектов за счет использования малых доз препаратов. Наиболее перспективным направлением антигипертензивной терапии является использование комбинации антагонистов к рецептору ангиотензина II с тиазидовыми диуретиками. Сейчас комбинированная терапия низкими дозами препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в виде монотерапии, рекомендуется уже на первом этапе лечения (ОНК VI 1997, ВОЗ-МОАГ 1999, ANAES 2000).

Компоненты гизаара MSD (50 мг лозартана калия и 12,5 мг гидрохлотиазида) оказывают аддитивный антигипертензивный эффект, снижая уровень артериального давления в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Из-за диуретического эффекта гидрохлортиазид повышает активность ренина плазмы, стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает уровень ангиотензина II и снижает уровень калия в сыворотке. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона способствует уменьшению потери калия, вызываемой приемом диуретика. Лозартан имееет умеренный и преходящий урикозурическим эффект. Гидрохлортиазид вызывает рост уровня мочевой кислоты в крови; комбинация лозартана и гидрохлортиазида способствует уменьшению гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Цель исследования – изучение клинической эффективности комбинированной терапии лозартаном 50 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (гизаар, MSD) у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях Севера РФ в аспекте теории хаоса и синергетики; используя метод кластерной параллельной идентификации объемов аттракторов движения вектора состояний в фазовом пространстве состояний в процессе поэтапного исключения из расчета отдельных компонент вектора состояний изучаемых системы СМАД по 6-ти показателям (SYA, DIA, MAP, PULSE, ИВСАД, ИВ ДАД), выявить параметры порядка (диагностические признаки, оказывающие наиболее существенное влияние на параметры аттракторов ВСОЧ).

В исследование включено 30 больных СД 2 типа средней степени тяжести в сочетании с артериальной гипертензией (19 мужчин и 11 женщин), средний возраст мужчин 44,94±5,63 года, средний возраст женщин 52,72±6,64 года. У всех больных имела место АГ 2 степени тяжести согласно классификации ВОЗ 1999 г. по уровню АД [6]. Диагноз АГ был верифицирован при клиническом обследовании. Критериями исключения были: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ) в течение последних 6 мес, стенокардия II-III функционального класса (ФК), сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек. Все пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию: гликлазид (диабетон МВ 30-120 мг и метформин (сиофор 500-2500 мг в сутки)

Дизайн исследования**:** после 2 недель отмены предшествующей антигипертензивной терапии на 4 неделе назначали комбинированную терапию фиксированными дозами лозартана 50 мг+гидрохлортиазида 12,5 мг (гизаар, MSD). Исходно и через 4 недели терапии всем больным проводили СМАД. Длительное наблюдение уровня АД больных с диагнозом АГ проводилось с использованием мультисенсорной системы суточного мониторирования АД «ТМ–2430» (Япония). Оценивались следующие параметры: SYS – систолическое давление (ммрт.ст), DIA – диастолическое давление (ммрт.ст), MAP – среднее артериальное давление (мм рт. ст.), PUL – пульс уд/мин, DP = (2×SYS×PUL)/100. Одновременно пациент вел дневник самонаблюдения с отражением самочувствия, интенсивности физической нагрузки, времени приема лекарственных препаратов.

Полученные данные обрабатывались по группам с учетом статистических показателей. Исследование параметров аттракторов динамики поведения вектора состояния организма человека (по показателям СМАД) проводились с помощью метода анализа динамики поведения вектора состояния организма человека (ВСОЧ) в *m* – мерном фазовом пространстве состояний с использованием компьютерных технологий. В целом программа исследований заканчивалась формированием таблиц и рисунков, отражающих результаты идентификации различий параметров аттракторов поведения вектора состояния организма больных с АГ при гендерном ранжировании по показателям СМАД в аспекте теории хаоса и синергетики [1,2].

Полученные данные подвергли также математической обработке методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ по статистической обработке информации (SPSS), а также пакета анализа MICROSOFT EXSEL на IBM PC/Pentium IV. Достоверность выявляемых различий определяли по методу Фишера – Стьюдента, анализируя среднюю величину вариационного ряда (M), среднее квадратическое отклонение вариационного ряда (σ), среднюю ошибку среднего квадратического отклонения (m); уровень значимости различий также был проанализирован с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. За достоверные принимали различия при значениях $p<0,05$. Результаты исследования так же обработаны методом парного корреляционного анализа (коэффициент корреляции

* НИИ Биофизики и медицинской кибернетики при ГОУ ВПО "Сургутский госуниверситет Ханты-Мансийского автономного округа-Югры, Институт биокибернетики и биофизики сложных систем, 628400, г. Сургут, ул. Энергетиков 14, 8(3462) 76-30-88, e-mail: evm@bf.surgu.ru

Пирсона) на IBM PC/Pentium IV с использованием пакета программ «Статистика» в медико-биологических исследованиях».

Таблица 1

Параметры СМАД: усредненные показатели систолического АД, диастолического АД и ЧСС (исследование по программе «Оптимизация управления артериальной гипертензией на фоне применения препарата Гизаар@ для лечения пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях» (группа: женщины))

Женщины n=11				
	SYA	DYA	MAP	PULSE
День исходно	149,63±9,90	86,09± 4,62	106,69±5,7	82,54±6,62
День через 1 мес.	122,36±5,5 P<0,001	74,54±4,34 P<0,05	90,09±4,4 P>0,05	79,09±7,3 P<0,001
Ночь исходно	130,18±8,50	71,63±3,80	90,63±4,90	73,36±5,73
Ночь через 1 мес.	102 ±3,59 P<0,0001	61±2,42 P<0,001	64,63±4,5 P<0,001	64,63±4,5 P<0,05
Сутки исходно	145,18±9,10	82,63±3,98	103,18±5,1	80,09±6,20
Сутки через 1 мес.	118,09±5,13 P<0,0001	71,63±3,88 P<0,0001	64,63±4.5 P<0,001	76,09±6,6 P>0,05

Примечание: SYA – уровень систолического давления (ммрт.ст.). DYA – уровень диастолического давления (ммрт.ст.). MAP – среднее артериальное давление (мм рт. ст.). PULSE – пульс (уд/мин). P<0,05, P<0,001 – достоверность различий показателей по каждому диагностическому критерию СМАД в исходной точке наблюдения относительно показателей по завершению клинического наблюдения

Таблица 2

Показатели нагрузки давлением: параметры индекса времени гипертензии (%*)

Индекс времени гипертензии*, % SYS values > 140 mm Hg						
Женщины n=11						
	ИВ SYS день[1]	ИВ DYA день[2]	ИВ SYS ночь[3]	ИВ DYA ночь[4]	ИВ SYS сутки[5]	ИВ DYA сутки[6]
исходно	61,3±13,5	36,92±11,9	60,7±13,56	51,28±15,2	62,09±13,0	41,50±11,55
через 1 мес	14,5±6,9 P<0,001	12,17±5,04 P<0,001	7,82±6,07 P<0,001	11,47±5,98 P<0,001	7,82±6,07 P<0,001	11.47±5,98 P<0,001

Примечание: *– индекс времени (ИВ) гипертензии – процент значений АД, превышающих в период бодрствования для систолического АД 140 мм рт. ст., для диастолического АД 90 мм рт. ст., в период сна 120 и 70 мм рт. ст. соответственно. ИВ SYS $(Д)^1$ – индекс времени систолического давления в дневное время. ИВ DYA $(Н)^2$ – индекс времени диастолического давления в дневное время. ИВ SYS $(Д)^3$ – индекс времени систолического давления в ночное время. ИВ DYA $(Н)^4$ – индекс времени диастолического давления в ночное время. ИВ SYS $(24)^5$ – индекс времени систолического давления за 24 ч. ИВ DYA $(24)^6$ – индекс времени диастолического давления за 24 ч. P<0,05, P<0,001 – достоверность различий показателей по каждому диагностическому критерию СМАД в исходной точке наблюдения относительно показателей по завершению клинического наблюдения

Результаты. Как видно из представленных данных (табл. 1) эффективность назначения Гизаара@ у женщин определяется достоверным снижением уровней систолического (P<0,001), диастолического давлений (P<0,05) в часы бодрствования, ночного отдыха и суток в целом по завершению клинического наблюдения наряду со снижением среднего артериальное давления в ночной диапазон времени и сутки в целом (P<0,001) и урежением пульса в дневные (P<0,001) и ночные (P<0,05) часы. Показатели нагрузки давлением при назначении Гизаара@ у женщин достоверно уменьшаются в часы бодрствования, ночного отдыха и суток в целом (P<0,001; табл.2).

Таблица 3

Суточный ритм АД* (%) (группа: женщины)

Суточный ритм АД* (%)		
Женщины n=11		
	СИ SYS [1]	СИ DYA [2]
исходно	13,55±4,00	17,04±4,88
через 1 мес	18,6 ±5,32 P > 0,05	18,6±5,32 >0,05

Примечание: * – Суточный ритм АД* (%) – отражает степень ночного снижения АД. СИ SYS^1 – степень ночного снижения систолического артериального давления (%). СИ DYA^2 – степень ночного снижения диастолического артериального давления (%)

Как видно из представленных данных (табл. 4) применение Гизаара @ у мужчин приводит достоверному снижению уровней систолического (P<0,001), диастолического давлений (P<0,001) наряду со снижением среднего артериальное давления в во (P<0,001) и индифирентным влиянием на частоту пульса все анализируемые периоды времени.

Таблица 4

Усредненные показатели систолического АД, диастолического АД и ЧСС (группа: мужчины))

Мужчины n=19				
	SYA	DYA	MAP	PULSE
День исходно	142,95±4,47	85,98±2,97	104,58±2,3	79,47±3,88
День через 1 мес.	121,16± 4,27 P<0,001	73,05± 2,97 P<0,001	93,95±3,69 P<0,001	77,89 ±5,9 P>0,05
Ночь исходно	123±6,77	71,94±4,38	89,11±4,38	65,67± 4,7
Ночь через 1 мес.	107,37± 5,02 P<0,001	58,95± 6,13 P<0,001	79,68±3,73 P<0,05	62,53± 5,2 P>0,05
Сутки исходно	138,89±4,57	83,05±2,72	97,15±4,12	75,28±4,44
Сутки через 1 мес.	118,05± 4,2 P<0,001	70,68 ±2,61 P<0,001	90,94±3,65 P<0,05	74,36±5,6 P>0,05

Примечание: SYA – уровень систолического давления (ммрт.ст.). DYA – уровень диастолического давления (ммрт.ст.). MAP – среднее артериальное давление (мм рт. ст.). PULSE – пульс (уд/мин). P<0,05, P<0,001 – достоверность различий показателей по каждому диагностическому критерию СМАД в исходной точке наблюдения относительно показателей по завершению клинического наблюдения

Таблица 5

Показатели нагрузки давлением: параметры индекса времени гипертензии (%*) (группа: мужчины)

Индекс времени гипертензии*, % SYS values > 140 mm Hg						
Мужчины n=19						
	ИВ SYS день[1]	ИВ DYA день[2]	ИВ SYS ночь[3]	ИВ DYA ночь[4]	ИВ SYS сутки[5]	ИВ DYA сутки[6]
исходно	55,28±8,47	38,68±9,1	50,0±13,2	55,6±11,8	54,48±8,45	42,3±8,25
через 1 мес	12,17±4,7P <0,001	7,43±2,63P <0,001	20,32±12,5P <0,05	21,46±10,75 P<0,001	13,77±5,3P <0,001	10,05±3,2 5P<0,001

Примечание: * – индекс времени (ИВ) гипертензии – процент значений АД, превышающих в период бодрствования для систолического АД 140 мм рт. ст., для диастолического АД 90 мм рт. ст., в период сна 120 и 70 мм рт. ст. соответственно. ИВ SYS $(Д)^1$ – индекс времени систолического давления в дневное время. ИВ DYA $(Н)^2$ – индекс времени диастолического давления в дневное время. ИВ SYS $(Д)^3$ – индекс времени систолического давления в ночное время. ИВ DYA $(Н)^4$ – индекс времени диастолического давления в ночное время. ИВ SYS $(24)^5$ – индекс времени систолического давления за 24 ч. ИВ DYA $(24)^6$ – индекс времени диастолического давления за 24 ч. P<0,05, P<0,001 – достоверность различий показателей по каждому диагностическому критерию СМАД в исходной точке наблюдения относительно показателей по завершению клинического наблюдения

Показатели нагрузки давлением у мужчин при назначении Гизаара @ достоверно уменьшаются в часы бодрствования, ночного отдыха и суток в целом (P<0,05; табл.5).

Таблица 6

Суточный ритм АД* (%): исследование по программе (группа: мужчины)

Суточный ритм АД* (%)		
Мужчины n=19		
	СИ SYS [1]	СИ DYA [2]
исходно	16,55±5,00	16,55 ±4,25
через 1 мес	11,07±3,58 P > 0,05	12,89±4,46 P>0.05

Примечание: * – Суточный ритм АД* (%) – отражает степень ночного снижения АД. СИ SYS^1 – степень ночного снижения систолического артериального давления (%). СИ DYA^2 – степень ночного снижения диастолического артериального давления (%)

Назначение Гизаара @ у мужчин не оказывало влияния на суточный ритм регуляции артериального давления (табл. 6).

Таблица 7

Усредненные показатели систолического АД, диастолического АД и ЧСС (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Мужчины и женщины n=30				
	SYA	DYA	MAP	PULSE
День исходно	145,4±4,77	85,8±2,5	105,4±2,6	80,6±3,5
День через 1 мес.	121,53±3,5 P<0,001	73,4±2,54 P<0,001	92,52±3,03 P<0,001	78,79±4,6 P<0,01
Ночь исходно	125,72±5,44	71,83±3,01	89,68±3,29	68,58±3,8
Ночь через 1 мес.	105,4±3,55 P<0,001	59,7±3,97 P<0,001	77,83±2,71 P<0,001	63,3±3,7 P>0,5
Сутки исходно	141,2±4,55	82,9±2,26	99,36±3,33	77,04±3,7
Сутки через 1 мес.	118,07±3,26 P<0,001	71,03±2,19 P<0,001	89,47±2,86 P<0,001	75±4,33 P>0,5

Примечание: SYA – уровень систолического давления (мм рт.ст.). DYA – уровень диастолического давления (ммрт.ст.). MAP – среднее артериальное давление (мм рт. ст.). PULSE – пульс (уд/мин). P<0,05, P<0,001 – достоверность различий показателей по каждому диагностическому критерию СМАД в исходной точке наблюдения относительно показателей по завершению клинического наблюдения

В обобщенной группе обследуемых применение Гизаара[@] (табл. 7) сопровождается достоверным улучшением показателей систолического (P<0,001), диастолического давлений (P<0,001), снижением среднего артериальное давления во все периоды наблюдений (P<0,001), наряду урежением пульса днем (P<0,01)

Таблица 8

Показатели нагрузки давлением: параметры индекса времени гипертензии (%*) (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Индекс времени гипертензии*, % SYS values > 140 mm Hg						
мужчины и женщины n=30						
	ИВ SYS день[1]	ИВ DYA день[2]	ИВ SYS ночь[3]	ИВ DYA ночь[4]	ИВ SYS сутки[5]	ИВ DYA сутки[6]
исходно	57,5±7,4	38,02±7,24	54,39±9,7	53,98±9,34	57,27±7,3	42,02±6,7
через 1 мес	12,77±4,07 P<0,001	8,48±2,43 P<0,001	15,74±8,5 P<0,001	17,8±7,3 P<0,001	14,01±4,05 P<0,001	10,86±2,68 P<0,001

Примечание: * – индекс времени (ИВ) гипертензии – процент значений АД, превышающих в период бодрствования для систолического АД 140 мм рт. ст., для диастолического АД 90 мм рт. ст., в период сна 120 и 70 мм рт. ст. соответственно. ИВ SYS (Д)[1] – индекс времени систолического давления в дневное время. ИВ DYA (Н)[2] – индекс времени диастолического давления в дневное время. ИВ SYS (Д)[3] – индекс времени систолического давления в ночное время. ИВ DYA (Н)[4] – индекс времени диастолического давления в ночное время. ИВ SYS (24)[5] – индекс времени систолического давления за 24 ч. ИВ DYA (24)[6] - индекс времени диастолического давления за 24 ч. P<0,05, P<0,001 – достоверность различий показателей по каждому диагностическому критерию СМАД в исходной точке наблюдения относительно показателей по завершению клинического наблюдения.

Индексы времени гипертензии в обобщенной группе обследуемых при назначении Гизаара [@] также закономерно уменьшаются в часы бодрствования, ночного отдыха и суток в целом (P<0,001; табл.8).

Таблица 9

Суточный ритм АД* (%): исследование по программе «Оптимизация управления артериальной гипертензией на фоне применения препарата Гизаар[@] для лечения пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях» (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Суточный ритм АД* (%)		
мужчины и женщины n=30		
	СИ SYS [1]	СИ DYA [2]
исходно	15,35+3,7	16,52+3,27
через 1 мес	12,69+2,63 P>0,5	14,14+3,13 P>0,5

Примечание: * – Суточный ритм АД* (%) – отражает степень ночного снижения АД. СИ SYS [1] – степень ночного снижения систолического артериального давления (%). СИ DYA [2] – степень ночного снижения диастолического артериального давления (%)

Как видно из табличных данных (табл. 9) при назначение Гизаара[@] в обобщенной группе не выявлено влияния на суточный ритм регуляции артериального давления. На следующем этапе эффективность применения Гизаара[@] изучена в аспекте теории хаоса и синергетических взаимодействий.

Таблица 10

Эффективность применения Гизаара[@]: результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (день) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 –DIA, X2- MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД): (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Исходно	По завершению контрольного наблюдения (через 4 нед)
Количество измерений N=30 Размерность фазового пространства=6	Количество измерений N=30 Размерность фазового пространства=6
IntervalX0= 59.0000 AsymmetryX0= 0.1203 IntervalX1= 30.0000 AsymmetryX1= 0.0389 IntervalX2= 37.0000 AsymmetryX2= 0.1099 IntervalX3= 46.0000 AsymmetryX3= 0.1609 IntervalX4= 79.4000 AsymmetryX4= 0.0076 IntervalX5= 79.7000 AsymmetryX5= 0.1120	IntervalX0= 35.0000 AsymmetryX0= 0.0005 IntervalX1= 25.0000 AsymmetryX1= 0.0766 IntervalX2= 35.0000 AsymmetryX2= 0.0005 IntervalX3= 47.0000 AsymmetryX3= 0.0789 IntervalX4= 39.7000 AsymmetryX4= 0.1783 IntervalX5= 23.7000 AsymmetryX5= 0.1543
General asymmetry value rX = 14.2528 General V value vX = 1.90638954E0010	General asymmetry value rX = 8.9927 General V value vX = 1.35429354E0009

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ

Назначение Гизаара[@] в течение 4 недель в объединенной группе мужчин и женщин вело к существенному уменьшению V_x с максимальной динамикой объемов фазового пространства (на 1 порядок) и уменьшению rX (k=-1,58; табл. 10). в дневное время.

На рис. 1 наглядно отражено уменьшение Vx и Rx в 3-х мерном фазовом пространстве, где координатами фазового пространства являются SYA, ИВСАД, ИВ ДАД – 3-х диагностических параметров СМАД, оказывающих наиболее существенное влияние в дневное время, по результатам идентификации параметров аттракторов ВСОЧ после исключения отдельных признаков (табл. 11). Такая динамика фазового пространства рассматривается как положительный эффект при назначении Гизаара[@] для лечения лиц с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях. Это отражает улучшение профиля артериального давления (достижение, близкое к целевым уровням систолического артериального давления, уменьшение показателей нагрузки давлением по параметрам индексов времени систолической и диастолической гипертензии.

Таблица 11

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (день)по 6 показателям СМАД (X1 – SYA, X2 –DIA, X3- MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД) после исключения отдельных признаков (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Vx0 = 1.90638954E0010 Vy0 = 1.35429354E0009 dif=1.77096018E0010 R0= 92.8960 % Vx1 = 323 116 871.0000 Vy1 = 38 694 101.3000 dif1=284 422 770.0000 R1= 88.0247 % Vx2 = 635 463 179.0000 Vy2 = 54 171 741.8000 dif2=581 291 437.0000 R2= 91.4752 % Vx3 = 515 240 416.0000 Vy3 = 38 694 101.3000 dif3=476 546 314.0000 R3= 92.4901 % Vx4 = 414 432 508.0000 Vy4 = 28 814 756.3000 dif4=385 617 752.0000 R4= 93.0472 % Vx5 = 240 099 438.0000 Vy5 = 34 113 187.5000 dif5=205 986 251.0000 R5= 85.7921 % Vx6 = 239 195 676.0000 Vy6 = 57 143 187.5000 dif6=182 052 488.0000 R6= 76.1103 %	Z0 = 61.5251 Z1 = 56.7006 Z2 = 60.2586 Z3 = 60.1541 Z4 = 61.4986 Z5 = 42.2432 Z6 = 53.8106

С применением разработанных в НИИ биофизики и биомедицинской кибернетики методов параллельной идентификации парамтров аттракторов и запатентованных программных продуктов, определено расстояние между центрами двух аттракторов движения ВСОЧ (Z). Изначально без исключения признаков Z0=61.5251. Методом исключения отдельных признаков был выполнен системный синтез с помощью ЭВМ, который учитывает влияние Xi – признаков на величину Z (расстояние между центрами аттракторов) исходно и по окончании контрольного наблюдения в анализируемые интервалы суток. При исключении отдельных признаков было установлено, что более значительным является признак ИВ САД (Z5=42.2432). Также следует обратить внимание на 2-й по значимости признак X6 – ИВ ДАД (Z6=53.8106) наряду с SYA (Z1 = 56.7006).

Таким образом, результаты идентификации расстояния между центами аттракторов (Z) ВСОЧ в утренние часы исходно и по окончании контрольного наблюдения в обобщенной группе (мужчин и женщин) показали, что индексы времени (ИВ) систолической гипертензии (в первую очередь) и диастолической гипертензии (во вторую очередь) наряду с уровнем систолического давления оказывают наибольшее влияние на параметры аттракторов ВСОЧ. С позиций теории хаоса и синергетики представленная динамика фазового пространства состояний, анализируемая по параметрам Z, свидетельствует что, секвестр значений АД, превышающих в период бодрствования для систолического АД 140 мм рт. ст. и диастолического 90 мм рт. ст., а также абс. показатели систолического АД определяют прогноз сердечно-сосудистых катастроф в анализируемые интервалы времени (в нашем исследовании – утро).

Назначение Гизаара[@] в течение 4 недель в объединенной группе мужчин и женщин сопровождается уменьшением V_x с минимальной динамикой объемов фазового пространства (менее чем на 1 порядок) и увеличению rX (k= +7,50; табл. 12). Такая динамика параметров фазового пространства должна рассматриваться как эффект недостаточного управления динамикой артериального давления и требует коррекции терапии, т.к. увеличение показателей асимметрии по завершении контрольного наблюдения свидетельствует о повышении мера хаоса в системе в сравнении с исходными показателями.

Аналогичная динамика Vx и Rx наглядно показана на рис. 2. в 3-х мерном фазовом пространстве, где координатами фазового пространства являются SYA, ИВСАД, ИВ ДАД. Отчетливо

видна динамика дистанции между статистическим и геометрическим центрами фазового пространства, что может рассматриваться как дефект антигипертензивной терапии (не достигнуты целевые уровни систолического артериального давления, остается избыточной нагрузка давлением по параметрам индексов времени систолической и диастолической гипертензии в период ночного сна).

Таблица 12

Эффективность применения Гизаара@: результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (ночь) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 –DIA, X2- MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД): (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Исходно Количество измерений N = 30 Размерность фаз. простр-ва = 6 IntervalX0= 61.0000 AsymmetryX0= 0.0455 IntervalX1= 38.0000 AsymmetryX1= 0.0572 IntervalX2= 37.0000 AsymmetryX2= 0.1030 IntervalX3= 44.0000 AsymmetryX3= 0.0549 IntervalX4= 89.5000 AsymmetryX4= 0.0096 IntervalX5= 94.7000 AsymmetryX5= 0.0141 General asymmetry value rX = 5.9410 General V value vX = 3.19845943E0010	По завершению (через 4 нед) Количество измерений N = 30 Размерность фазового пространства = 6 IntervalX0=44.0000 AsymmetryX0= 0.1727 IntervalX1= 65.0000 AsymmetryX1= 0.3108 IntervalX2= 24.0000 AsymmetryX2= 0.0069 IntervalX3= 45.0000 AsymmetryX3= 0.0489 IntervalX4= 100.0000 AsymmetryX4= 0.3426 IntervalX5= 72.7000 AsymmetryX5= 0.2552 General asymmetry value rX = 44.5928 General V value vX = 2.2455576E0010

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда, внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ.

Таблица 13

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (ночь) по 6-ти показателям СМАД (X1 – SYA, X2 –DIA, X3- MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД) после исключения отдельных признаков (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Vx0 = 3.19845943E0010 Vy0 = 2.2455576E0010 dif=9.52901831E0009 R0= 29.7925 % Vx1 = 524 337 612.0000 Vy1 = 510 354 000.0000 dif1=13 983 611.6000 R1= 2.6669 % Vx2 = 841 699 850.0000 Vy2 = 345 470 400.0000 dif2=496 229 450.0000 R2= 58.9556 % Vx3 = 864 448 495.0000 Vy3 = 935 649 000.0000 dif3=-71 200 505.2000 R3= -8.2365 % Vx4 = 726 922 598.0000 Vy4 = 499 012 800.0000 dif4=227 909 798.0000 R4= 31.3527 % Vx5 = 357 369 769.0000 Vy5 = 224 555 760.0000 dif5=132 814 009.0000 R5= 37.1643 % Vx6 = 337 746 508.0000 Vy6 = 308 880 000.0000 dif6=28 866 508.0000 R6= 8.5468 %	Z0 = 59.4298 Z1 = 55.8465 Z2 = 58.1792 Z3 = 58.2351 Z4 = 59.1942 Z5 = 45.1454 Z6 = 47.1430

Изначально без исключения признаков Z0=59.4298. Методом исключения ряда признаков выполнен системный синтез с помощью ЭВМ, который учитывает влияние признаков Xi на величину Z (расстояние между центрами аттракторов) исходно и по окончании контрольного наблюдения в анализируемые интервалы суток. При исключении отдельных признаков было установлено, что более значительным является признак ИВ САД (Z5=45.1454).

Таблица 14

Эффективность применения Гизаара@: результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (сутки) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 –DIA, X2- MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД): (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Исходно Количество измерений N = 30 Размерность фазового пространства = 6 IntervalX0= 52.0000 AsymmetryX0= 0.0923 IntervalX1= 24.0000 AsymmetryX1= 0.0458 IntervalX2= 41.0000 AsymmetryX2= 0.0276 IntervalX3= 50.6000 AsymmetryX3= 0.0920 IntervalX4= 68.1000 AsymmetryX4= 0.0239 IntervalX5= 74.6000 AsymmetryX5= 0.1003 General asymmetry value rX = 10.2852 General V value vX = 1.31533052E0010	По завершению контрольного наблюдения (через 4 нед) Количество измерений N = 30 Размерность фазового пространства = 6 IntervalX0= 36.0000 AsymmetryX0= 0.0815 IntervalX1= 22.0000 AsymmetryX1= 0.1379 IntervalX2= 35.0000 AsymmetryX2= 0.0010 IntervalX3= 47.0000 AsymmetryX3= 0.1170 IntervalX4= 50.0000 AsymmetryX4= 0.2290 IntervalX5= 29.2000 AsymmetryX5= 0.1404 General asymmetry value rX = 13.9989 General V value vX = 1.9021464E0009

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ

Таким образом, по результатам идентификации расстояния между центами аттракторов (Z) ВСОЧ во время ночного сна исходно и по окончании контрольного наблюдения в обобщенной группе (мужчин и женщин) выявлено, что индекс времени систолической гипертензии также оказывает наиболее существенное влияние на параметры аттракторов ВСОЧ. В аспекте теории хаоса и синергетики такая динамика фазового пространства состояний отражает доминирующее влияние на профиль артериального давления удельного веса систолического давления, превышающего в период сна 120 мм рт. ст., и определяющего прогноз сердечно-сосудистых катастроф в период ночного сна. Также очень близким к значению Z5=45.1454 является Z6=47.1430 (X5 – ИВ ДАД) и на 3 месте по значимости Z1=55.8465 X1 – SYA). Эти данные акцентируют внимание и на не менее важную значимость снижения диастолической нагрузки во время ночного сна для снижения осложнений, обусловленных артериальной гипертензией (табл. 13).

Назначение Гизаара@ в течение 4 недель в объединенной группе мужчин и женщин сопровождается уменьшением V_x с существенной динамикой объемов фазового пространства (на 1 порядок) и увеличением rX (k=+1,94; табл. 14). Динамика параметров фазового пространства, характеризующаяся снижением V_x и увеличением rX требует более тщательного анализа эффективности лечебных мероприятий. Кроме того, важно учитывать, что в представленных данных анализируется объединенная группа пациентов, т.е. центры аттракторов мужчин и женщин могут иметь разные координаты, что возможно и определяет такие характеристики фазового пространства.

Таблица 15

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (сутки) по 6-ти показателям СМАД (X1 – SYA, X2 –DIA, X3- MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД) после исключения отдельных признаков (обобщенная группа: мужчины и женщины)

Vx0 = 1.31533052E0010 Vy0 = 1.9021464E0009 dif=1.12511588E0010 R0= 85.5386 % Vx1 = 252 948 178.0000 Vy1 = 52 837 400.0000 dif1=200 110 778.0000 R1= 79.1114 % Vx2 = 548 054 385.0000 Vy2 = 86 461 200.0000 dif2=461 593 185.0000 R2= 84.2240 % Vx3 = 320 812 323.0000 Vy3 = 54 347 040.0000 dif3=266 465 283.0000 R3= 83.0596 % Vx4 = 259 946 744.0000 Vy4 = 40 471 200.0000 dif4=219 475 544.0000 R4= 84.4310 % Vx5 = 193 146 920.0000 Vy5 = 38 042 928.0000 dif5=155 103 992.0000 R5= 80.3036 % Vx6 = 176 317 764.0000 Vy6 = 65 142 000.0000 dif6=111 175 764.0000 R6= 63.0542 %	Z0 = 60.6935 Z1 = 56.1119 Z2 = 59.5221 Z3 = 59.8806 Z4 = 60.6590 Z5 = 42.0913 Z6 = 51.8670

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ по 6 показателям СМАД после исключения отдельных признаков (табл. 15) наглядно демонстрируют, что наиболее значимым влиянием на характеристики фазового пространства является признак ИВ САД (Z5=42,0913), далее по уровню значимости – ИВ ДАД (Z6=51,8670) и SYA (Z1=56,1119).

Таблица 16

Эффективность применения Гизаара@: результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (сутки) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 –DIA, X2- MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД) (мужчины)

Исходно Число измерений N = 19 Размерность фазового пространства=6 IntervalX0= 40.0000 AsymmetryX0= 0.0013 IntervalX1= 26.0000 AsymmetryX1= 0.0263 IntervalX2= 18.0000 AsymmetryX2= 0.0234 IntervalX3= 27.0000 AsymmetryX3= 0.0361 IntervalX4= 61.5000 AsymmetryX4= 0.0330 IntervalX5= 79.7000 AsymmetryX5= 0.1040 General asymmetry value rX = 8.6297 General V value vX = 2.47743943E0009	Через 4 недели Число измерений N=19 Размерность фазового пространства=6 IntervalX0= 32.0000 AsymmetryX0= 0.0576 IntervalX1= 23.0000 AsymmetryX1= 0.1110 IntervalX2= 35.0000 AsymmetryX2= 0.0414 IntervalX3= 47.0000 AsymmetryX3= 0.0980 IntervalX4= 39.7000 AsymmetryX4= 0.1934 IntervalX5= 20.0000 AsymmetryX5= 0.1282 General asymmetry value rX = 9.9352 General V value vX = 961 311 680.0000

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ.

Назначение Гизаара@ в течение 4 недель в группе мужчин приводит к уменьшению V_x с существенной динамикой объемов фазового пространства (на 1 порядок) и увеличению rX (k=+1,15; табл. 16). Такая динамика параметров фазового пространства в

целом, может рассматриваться как отражение эффективного управления профилем артериального давления днем при назначении Гизаара@, но причина увеличение rX требует тщательного анализа.

Показана закономерная динамика характеристик 3-m фазового пространства (уменьшение Vx и увеличение Rx), где координатами служат SYA, ИВСАД, ИВ ДАД – диагностических параметров СМАД, оказывающих наиболее существенное влияние, по результатам идентификации параметров аттракторов ВСОЧ после исключения отдельных признаков (табл. 17).

Таблица 17

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (день) по 6-ти показателям СМАД (X1 – SYA, X2 –DIA, X3 – MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД) после исключения отдельных признаков (мужчины)

Vx0 =2.47743943E0009 Vy0 =961 311 680.0000 dif=1.51612775E0009 R0=61.1974 %	Z0 = 59.8555
Vx1=61 935 985.8000 Vy1=30 040 990.0000 dif1=31 894 995.8000 R1= 51.4967 %	Z1 = 55.7485
Vx2=95 286 132.0000 Vy2=41 796 160.0000 dif2=53 489 972.0000 R2= 56.1362 %	Z2 = 58.5075
Vx3=137 635 524.0000 Vy3=27 466 048.0000 dif3=110 169 476.0000 R3= 80.0444 %	Z3 = 58.9037
Vx4=91 757 016.0000 Vy4=20 453 440.0000 dif4=71 303 576.0000 R4= 77.7091 %	Z4 = 59.8347
Vx5=40 283 568.0000 Vy5=24 214 400.0000 dif5=16 069 168.0000 R5=39.8901 %	Z5 = 41.5285
Vx6=31 084 560.0000 Vy6=48 065 584.0000 dif6=-16 981 024.0000 R6= -54.6285 %	Z6 = 51.0678

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ по 6 показателям СМАД после исключения отдельных признаков (табл. 15) наглядно демонстрируют, что наиболее значимым влиянием на характеристики фазового пространства обладает диагностический признак ИВ САД (Z5=41,5285), далее по уровню значимости – ИВ ДАД (Z6=51,0678) и SYA (Z1=55,7485).

Таблица 18

Эффективность применения Гизаара@ : результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (ночь) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 –DIA, X2- MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД) (мужчины)

Исходно	По завершению контрольного наблюдения (через 4 нед)
Количество измерений N=19 Размерность фазового пространства=6	Количество измерений N=19 Размерность фазового пространства=6
IntervalX0= 55.0000 AsymmetryX0= 0.0455 IntervalX1= 38.0000 AsymmetryX1= 0.0541 IntervalX2= 37.0000 AsymmetryX2= 0.1186 IntervalX3= 36.0000 AsymmetryX3= 0.0370 IntervalX4= 89.5000 AsymmetryX4= 0.0582 IntervalX5= 94.7000 AsymmetryX5= 0.0316	IntervalX0= 44.0000 AsymmetryX0= 0.1280 IntervalX1= 65.0000 AsymmetryX1= 0.2992 IntervalX2= 24.0000 AsymmetryX2= 0.0702 IntervalX3= 45.0000 AsymmetryX3= 0.0661 IntervalX4= 100.0000 AsymmetryX4= 0.2968 IntervalX5= 72.7000 AsymmetryX5= 0.2048
General asymmetry value rX = 8.2222 General V value vX = 2.35951925E0010	General asymmetry value rX = 39.0391 General V value vX = 2.2455576E0010

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ.

Представленные данные (табл. 18) отражают, что дефекты антигипертензивной терапии Гизааром @ в течение 4 недель в группе мужчин выявлены в интервалы ночного сна. На это указывает малосущественное уменьшение Vx (<1 порядка) и существенное увеличение rX (k=+4,74). Аналогичная динамика прослеживается и при характеристике 3-m фазового пространство в ночные интервалы времени, где координатами служат параметры порядка СМАД – SYA, ИВСАД, ИВ ДАД (табл. 19): малосущественное уменьшение Vx наряду с увеличением Rx.

Анализ результатов идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (мужчин) по 6-ти показателям СМАД в ночные интервалы времени после исключения отдельных признаков (табл. 19), показал, что параметрами порядка СМАД являются ИВ ДАД (Z6=37.3517), ИВ САД (Z5=40.9875) и SYA (Z1=48.1537). Следует обратить внимание на то, что впервые параметр порядка I уровня определен как ИВ ДАД (Z6=37.3517). Таким образом, представленные данные с позиций теории хаоса и синергетического взаимодействия свидетельствуют, что для мужчин в ночной интервал времени динамика показателей, в первую очередь ИВ ДАД, ИВ САД, SYA, существенна в определении профиля артериального давления, так как именно они оказывают наиболее значимое влияние на характеристики фазового пространства.

Таблица 19

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (ночь) по 6-ти показателям СМАД (*X1 – SYA, X2 – DIA, X3 – MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД)*

Vx0 = 2.35951925E0010 Vy0 = 2.2455576E0010 dif=1.13961652E0009 R0= 4.8299 %	Z0 = 50.6274
Vx1 = 429 003 500.0000 Vy1 = 510 354 000.0000 dif1=-81 350 499.6000 R1= -18.9627 %	Z1 = 48.1537
Vx2 = 620 926 119.0000 Vy2 = 345 470 400.0000 dif2=275 455 719.0000 R2= 44.3621 %	Z2 = 48.9306
Vx3 = 637 707 906.0000 Vy3 = 935 649 000.0000 dif3=-297 941 094.0000 R3= -46.7206 %	Z3 = 49.7420
Vx4 = 655 422 015.0000 Vy4 = 499 012 800.0000 dif4=156 409 215.0000 R4= 23.8639 %	Z4 = 50.5299
Vx5 = 263 633 436.0000 Vy5 = 224 555 760.0000 dif5=39 077 676.0000 R5= 14.8227 %	Z5 = 40.9875
Vx6 = 249 157 260.0000 Vy6 = 308 880 000.0000 dif6=-59 722 740.0000 R6= -23.9699 %	Z6 = 37.3517

Таблица 20

Эффективность применения Гизаара@ : результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (сутки) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 – DIA, X2 – MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД) (мужчины)

Исходно	По завершению контрольного наблюдения (через 4 недели)
Количество измерений N=19 Размерность фазового пространства=6	Количество измерений N=19 Размерность фазового пространства=6
IntervalX0=41.0000 AsymmetryX0=0.0325 IntervalX1=22.0000 AsymmetryX1=0.0126 IntervalX2=27.0000 AsymmetryX2=0.0967 IntervalX3=31.6000 AsymmetryX3=0.0893 IntervalX4=64.8000 AsymmetryX4=0.0277 IntervalX5=74.3000 AsymmetryX5= 0.0886	IntervalX0=35.0000 AsymmetryX0= .0762 IntervalX1=21.0000 AsymmetryX1=0.1614 IntervalX2=35.0000 AsymmetryX2=0.0603 IntervalX3=47.0000 AsymmetryX3=0.1489 IntervalX4=50.0000 AsymmetryX4=0.2093 IntervalX5=27.8000 AsymmetryX5=0.1739
General asymmetry value rX=7.9497	General asymmetry value rX=14.3166
General V value vX=3.70528146E0009	General V value vX=1.68061425E0009

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ.

В течение 4-недельного применения Гизаара@ в группе мужчин улучшение среднесуточных показателей анализируемых параметров СМАД характеризуется уменьшением vX (<1 порядка) на фоне увеличения rX (k=+1.80).

Иллюстрация эффективности применения Гизаара@ в 3-мерном фазовом пространстве, где координатами служат параметры порядка приоритетной значимости: SYA, ИВСАД, ИВ ДАД (табл. 21) представлена на рис. 6, где отчетливо видно уменьшение Vx и увеличение rX

Таблица 21

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (сутки) по 6-ти показателям СМАД (X1 – SYA, X2 – DIA, X3 – MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД)

Vx0=3.70528146E0009 Vy0 =1.68061425E0009 dif=2.02466721E0009 R0=54.6427 %	Z0 = 57.5522
Vx1=90 372 718.7000 Vy1=48 017 550.0000 dif1=42 355 168.7000 R1=46.8672 %	Z1 = 53.8406
Vx2=68 421 885.0000 Vy2=80 029 250.0000 dif2=88 392 634.8000 R2=52.4829 %	Z2 = 56.2030
Vx3=137 232 647.0000 Vy3=48 017 550.0000 dif3=89 215 096.8000 R3=65.0101 %	Z3 = 57.1840
Vx4=117 255 743.0000 Vy4=35 757 750.0000 dif4=81 497 992.6000 R4=69.5045 %	Z4 = 57.5321
Vx5=57 180 269.5000 Vy5=33 612 285.0000 dif5=23 567 984.5000 R5=41.2170 %	Z5 = 40.9177
Vx6=49 869 198.7000 Vy6=60 453 750.0000 dif6=-10 584 551.3000 R6= -21.2246 %	Z6 = 47.4289

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (мужчин) по 6 показателям СМАД в течение суток после исключения отдельных признаков (табл. 21), показали, что параметрами порядка СМАД являются ИВ САД (Z5=40.9177), ИВ ДАД (Z6=47.4289), и SYA (Z1=53.8406).

На следующем этапе была проанализирована эффективность применения Гизаара@ в группе женщин (табл. 22, рис. 7, табл. 23)

Таблица 22

Эффективность применения Гизаара@: результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (день) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 – DIA, X2 – MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД) (женщины)

Исходно	По завершению контрольного наблюдения (через 4 недели)
Количество измерений N=11	Количество измерений N=11
Размерность фазового пространства=6	Размерность фазового пространства=6
IntervalX0=57.0000	IntervalX0=35.0000
AsymmetryX0=0.0678	AsymmetryX0=0.0247
IntervalX1=28.0000	IntervalX1=25.0000
AsymmetryX1=0.0682	AsymmetryX1=0.1218
IntervalX2=37.0000	IntervalX2=24.0000
AsymmetryX2=0.0700	AsymmetryX2=0.1288
IntervalX3=44.0000	IntervalX3=45.0000
AsymmetryX3=0.1467	AsymmetryX3=0.0758
IntervalX4=79.4000	IntervalX4=38.9000
AsymmetryX4=0.0560	AsymmetryX4=0.1268
IntervalX5=65.6000	IntervalX5=25.4000
AsymmetryX5=0.0942	AsymmetryX5=0.0644
General asymmetry value rX=11.1739	General asymmetry value rX=7.6287
General V value vX =1.35335468E0010	General V value vX=933 716 700.0000

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ

Снижение Vx с максимальной динамикой фазового пространства (на 2 порядка и более) и rX (k=-0,68) у женщин по завершении контрольного наблюдения в сравнение с исходными данными свидетельствует об эффективном управлении артериальной гипертензией в дневные интервалы времени при назначении Гизаара@ (табл. 22).

Показан положительный эффект 4-недельного применения Гизаара@ у женщин, о чем говорит уменьшение Vx и rX (k=- 0,68), где координатами фазового пространства служат параметры порядка приоритетной значимости: SYA, ИВСАД, ИВ ДАД в дневное время (табл. 23).

Таблица 23

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (день) по 6 показателям СМАД (*X1 – SYA, X2 – DIA, X3 – MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД*) после исключения отдельных признаков (женщины)

Vx0 = 1.35335468E0010 Vy0 = 933 716 700.0000 dif=1.25998301E0010 R0= 93.1007 %	Z0 = 63.5092
Vx1 = 237 430 646.0000 Vy1 = 26 677 620.0000 dif1=210 753 026.0000 R1= 88.7640 %	Z1 = 57.3552
Vx2 = 483 340 957.0000 Vy2 = 37 348 668.0000 dif2=445 992 289.0000 R2= 92.2728 %	Z2 = 62.4509
Vx3 = 365 771 535.0000 Vy3 = 38 904 862.5000 dif3=326 866 673.0000 R3= 89.3636 %	Z3 = 61.2419
Vx4 = 307 580 609.0000 Vy4 = 20 749 260.0000 dif4=286 831 349.0000 R4= 93.2540 %	Z4 = 63.4152
Vx5 = 170 447 693.0000 Vy5 = 24 003 000.0000 dif5=146 444 693.0000 R5= 85.9177 %	Z5 = 42.9025
Vx6 = 206 304 067.0000 Vy6 = 36 760 500.0000 dif6=169 543 567.0000 R6= 82.1814 %	Z6 = 58.0058

Как было представлено ранее наиболее существенное влияние на динамику фазового пространства женщин в активные часы бодрствования оказывают ИВ САД (Z5=42.9025), SYA (Z1=53.8406) и ИВ ДАД (Z6=58.0058; табл. 23).

Таблица 24

Эффективность применения Гизаара@: результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (ночь) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 – DIA, X2 – MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД) (женщины)

Исходно	По завершению контрольного наблюдения (через 4 недели)
Количество измерений N=11	Количество измерений N=11
Размерность фазового пространства=6	Размерность фазового пространства=6
IntervalX0=46.0000	IntervalX0=23.0000
AsymmetryX0=0.1265	AsymmetryX0=0.0652
IntervalX1=22.0000	IntervalX1=14.0000
AsymmetryX1=0.0165	AsymmetryX1=0.0714
IntervalX2=28.0000	IntervalX2=17.0000
AsymmetryX2=0.0487	AsymmetryX2= 0.0080
IntervalX3=35.0000	IntervalX3=26.0000
AsymmetryX3=0.0610	AsymmetryX3=0.1294
IntervalX4=64.3000	IntervalX4=37.5000
AsymmetryX4=0.0286	AsymmetryX4=0.2913
IntervalX5=85.3000	IntervalX5=37.5000
AsymmetryX5=0.0355	AsymmetryX5=0.1941
General asymmetry value rX=7.2793	General asymmetry value rX=13.6692
General V value vX=5.43959533E0009	General V value vX=200 143 125.0000

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ.

Назначение Гизаара@ приводит к уменьшению Vx с существенной динамикой фазового пространства (>1 порядка) и увеличение rX (k=+1,87) у женщин после контрольного наблюдения в сравнение с исходными данными во время ночного сна (табл. 22). Назначение Гизаара@ ведет к модификации фазового пространства, где координатами служат параметры порядка приоритетной значимости: SYA, ИВСАД, ИВ ДАД в ночное время (табл. 25), что наглядно демонстрирует уменьшение Vx и rX.

Таблица 25

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (ночь) по 6 показателям СМАД (X1 – SYA, X2 – DIA, X3 – MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД) после исключения отдельных признаков (женщины)

Vx0=5.43959533E0009 Vy0=200 143 125.0000 dif=5.23945221E0009 R0=96.3206 %	Z0 = 75.5382
Vx1=118 252 072.0000 Vy1=8 701 875.0000 dif1=109 550 197.0000 R1=92.6412 %	Z1 = 70.0842
Vx2=247 254 333.0000 Vy2=14 295 937.5000 dif2=232 958 396.0000 R2=94.2181 %	Z2 = 74.7856
Vx3=194 271 262.0000 Vy3=11 773 125.0000 dif3=182 498 137.0000 R3=93.9399 %	Z3 = 73.8242
Vx4=155 417 009.0000 Vy4= 697 812.5000 dif4=147 719 197.0000 R4=95.0470 %	Z4 = 75.0323
Vx5=84 597 128.0000 Vy5=5 337 150.0000 dif5=79 259 978.0000 R5=93.6911 %	Z5 = 53.1439
Vx6=63 770 168.0000 Vy6=5 337 150.0000 dif6=58 433 018.0000 R6=91.6306 %	Z6 = 64.1970

В табл. 25 показано, что наиболее существенное влияние на параметры аттракторов фазового пространства оказывают такие критерии СМАД, как ИВ САД (Z5=53.1439), ИВ ДАД (Z6=64.1970) и SYA (Z1=70.0842; табл. 25).

Таблица 26

Эффективность применения Гизаара@ : результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (сутки) по 6 показателям СМАД (X0 – SYA, X1 – DIA, X2 – MAP, X3 – PULSE, X4 – ИВСАД, X5 – ИВ ДАД) (женщины)

Исходно	По завершению контрольного наблюдения (через 4 недели)
Количество измерений N=11	Количество измерений N=11
Размерность фазового пространства=6	Размерность фазового пространства=6
IntervalX0=49.0000	IntervalX0=31.0000
AsymmetryX0=0.0473	AsymmetryX0=0.0132
IntervalX1=23.0000	IntervalX1=22.0000
AsymmetryX1=0.0810	AsymmetryX1=0.1653
IntervalX2=31.0000	IntervalX2=23.0000
AsymmetryX2=0.0748	AsymmetryX2=0.1482
IntervalX3=42.0000	IntervalX3=41.0000
AsymmetryX3=0.1407	AsymmetryX3=0.0831
IntervalX4=68.1000	IntervalX4=38.6000
AsymmetryX4=0.0946	AsymmetryX4=0.1587
IntervalX5=59.9000	IntervalX5=25.0000
AsymmetryX5=0.0107	AsymmetryX5=0.0491
General asymmetry value rX=9.5412	General asymmetry value rX=8.6997
General V value vX=5.98561576E0009	General V value vX=620 616 590.0000

Примечание: V_x – объем 6-m параллелепипеда внутри которого находится аттрактор движения вектора состояний организма человека (ВСОЧ); R_x – показатель асимметрии (расстояние между статистическим центром и центром хаотического аттрактора ВСОЧ.

Несмотря на диссоциацию vX и rX в периоды активного бодрствования и ночного отдыха у женщин, суточная динамика характеристик фазового пространства отражает достаточно эффективное управление профилем артериального давления при назначении Гизаара@, о чем свидетельствует существенное уменьшение vX (на и 1 порядок) и rX (k=-0.91). Эффект при назначении Гизаара@ наглядно демонстрирует представленная на рис. 9 динамика фазового пространства, где координатами служат параметры порядка приоритетной значимости: SYA, ИВСАД, ИВ ДАД за сутки (табл. 27): уменьшение Vx и rX.

Таблица 27

Результаты идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (сутки) по 6 показателям СМАД (X1 – SYA, X2 – DIA, X3 – MAP, X4 – PULSE, X5 – ИВСАД, X6 – ИВ ДАД) после исключения отдельных признаков (женщины)

Vx0=5.98561576E0009 Vy0=620 616 590.0000 dif=5.36499917E0009 R0= 89.6315 %	Z0 = 66.6554
Vx1=122 155 424.0000 Vy1=20 019 890.0000 dif1=102 135 534.0000 R1= 83.6111 %	Z1 = 60.9018
Vx2=260 244 164.0000 Vy2=28 209 845.0000 dif2=232 034 319.0000 R2= 89.1602 %	Z2 = 65.7415
Vx3=193 084 379.0000 Vy3=26 983 330.0000 dif3=166 101 049.0000 R3= 86.0251 %	Z3 = 64.6386
Vx4=142 514 661.0000 Vy4=15 136 990.0000 dif4=127 377 671.0000 R4= 89.3786 %	Z4 = 66.5353
Vx5=87 894 504.6000 Vy5=16 078 150.0000 dif5=71 816 354.6000 R5= 81.7074 %	Z5 = 45.2764
Vx6=99 926 807.4000 Vy6=24 824 663.6000 dif6=75 102 143.8000 R6= 75.1572 %	Z6 = 59.4029

В ходе решения задачи идентификации параметров аттракторов ВСОЧ (женщин) в течение суток в целом после исключе-

ния отдельных признаков выявлено, что наиболее существенное влияние на параметры аттракторов фазового пространства оказывают такие критерии СМАД как ИВ САД (Z5=45.2764), ИВ ДАД (Z6=59.4029) и SYA (Z1=60.9018; табл. 27).

Выводы: Алгоритмы идентификации динамики параметров аттракторов движения вектора состояния организма в фазовом пространстве состояний рекомендуются к использованию в клинической медицине для оценки эффективности применения внешних управляющих действий (выявление дефектов лечения). Клиническая эффективность комбинированной терапии лозартаном 50 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (гизаар, MSD) у больных артериальной гипертензией наиболее достоверно (наряду с детерминистскими методами статистического анализа) может быть проанализирована с применением инновационных методов обработки информации, базирующиеся на теории хаоса и синергетического взаимодействия. Применение разработанных в НИИ биофизики и биомедицинской кибернетики методов параллельной идентификации параметров аттракторов и запатентованных программных продуктов идентифицирует параметры порядка (диагностические признаки, оказывающие наиболее существенное влияние на параметры аттракторов ВСОЧ). Применение метода кластерной параллельной идентификации объемов аттракторов движения вектора состояний в фазовом пространстве состояний в процессе поэтапного исключения из расчета отдельных компонент вектора состояний изучаемых системы, обеспечивает доказательную базу эффективности комбинированной терапии лозартаном 50 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (Гизаар, msd) по данным суточного мониторирования артериального давления в аспекте теории хаоса и синергетики. Модификация фазового пространства при назначении комбинированной терапии лозартаном 50 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (Гизаар, msd), характеризующаяся уменьшением Vx и Rx, где координатами фазового пространства являются диагностические параметры СМАД, отражает эффективное управление динамикой артериального давления (достижение близкое к целевым уровням систолического артериального давления, уменьшение показателей нагрузки давлением по параметрам индексов времени систолической и диастолической гипертензии). На дефекты антигипертензивной терапии комбинированной терапии лозартаном 50 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (Гизаар, msd), указывает диссоциация показателей: увеличение rX и снижение Vx, что требует тщательного анализа причин и соответствующей коррекции. Применяя метод исключения отдельных признаков (системный синтез с помощью ЭВМ) установлено, что параметрами порядка являются ИВ САД, ИВ ДАД и SYA, оказывающие доминирующие влияние на характеристики аттракторов вектора состояний организма больных артериальной гипертензией и СД-2 во все анализируемые периоды времени. Такая динамика фазового пространства состояний отражает доминирующее влияние на профиль АД удельного веса индексов времени систолической и диастолической гипертензии и абсолютных уровней систолического артериального давления, что надо учитывать при прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1.*Программа* идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве. (Еськов В.М., Брагинский М.Я., Русак С.Н., Устименко А.А., Добрынин Ю.В. свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2006613212 от 13 сентября 2006 г. РОСПАТЕНТ).

2.*Еськов В.М.* Синергетика в клинической кибернетики: монография. – Ч. II. Особенности саногенеза и патогенеза в ХМАО – Югры / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова / Под ред. А.И. Григорьева. Самара: Офорт, 2007. 292 с.

3.*Mac Kay JH, Arcuri KE et al.* Losartan and low-dose hydrochlorthiazide in patients with essential hypertension. Arch Intern Med 1996; 156: 278–85.

4.*The sixth* report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157:2413–46.

5.*Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755–62.

6.*Guideliness* of the management of mild hypertension: Memorandum from the World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17:151–83.

SYSTEM ANALYSIS AND SYNTHESES OF EFFICIENCY OF COMBINATION THERAPY WITH LOZARTAN 50 MG AND HYDROCHLORTIASIDE 12,5 MG (GISAAR, MSD) ACCORDING TOTWENTY-FOUR-HOUR MONITORNG OF ARTERIAL PRESSURE THE THEORY CHAOS AND SYNERGY

V.M. ES'KOV, I.YU. DOBRYNINA, YU.V. DOBRYNIN, S.YU. KURZINA

Summary

The algorithms of identification dinamics of parameter attractors of moving the vector of the condition of the organism in phase problem space are recommended to use in clinical medicine for estimation of efficiency of the using external control (discovery defect of treatments).

Key words: system synthesis

УДК 615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Е.Н. НАУМЕНКО, Е.Т ЖИЛЯКОВА, Л.В. КРИЧКОВСКАЯ, О.О. НОВИКОВ*

Ключевые слово: эфирные масла, антимикробное действие

Нет сомнений в целесообразности применения эфирных масел в качестве антимикробных средств, например, урзалина – эфирного масла из Ollium ursinum, тромалита из Troraeolum major L, капиллина из Artemisia capillaris Thremb и др. Однако арсенал этих средств незначителен, поэтому актуален поиск химиотерапевтических препаратов среди эфирных масел для лечения инфекционных заболеваний [1-4]. Среди эфирных масел выявлено масло монарды дудчатой, обладающее выраженной противомикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, гипосенсибилизирующей активностью и противовоспалительным действием [5].

Не все антибактериальные препараты обладают одинаковой активностью. Многие противомикробные средства, хорошо зарекомендовавшие себя в опытах, теряют терапевтический эффект при введении в организм животных. Резкое снижение бактерицидных свойств этих препаратов происходит за счет комплекса разнообразных причин, среди которых большую роль играет активность биологических жидкостей: сыворотки крови, желудочного сока, инактивации веществами, находящимися в тканях и другие причины [6]. Поэтому необходимым условием является проверка антимикробного действия новых препаратов не только in vitro, но и in vivo.

Цель работы – оценка действия масел монарды и лаванды в качестве антимикробного, противовоспалительного средства на модели генерализованной инфекции у лабораторных животных.

При исследовании антибактериального действия в качестве тест-культур использовали эталонные штаммы микроорганизмов и грибов, рекомендованные ВОЗ для проверки чувствительности к антибактериальным препаратам:

1. Стафилококк золотистый шт. ATCC 25923;
2. Синегнойная палочка – шт. ATCC 27853;
3. Кишечная палочка – шт. ATCC 25922;
4. Протей вульгарный – шт. «Н» 4636;
5. Кистевидная плесень (пенициллиум) – шт. 187.

Все тест-культуры выращивали на плотных питательных средах в течении 24 ч. при температуре 37°С, а грибы – при температуре 22°С. Для исследования брали только те культуры, которые характеризовались однородностью колоний, типичным ростом и присущим данному виду микроорганизмов отношением к окраске по Грамму. Для культивирования тест-микробов и грибов использовали следующие питательные среды: основные, применяемые для выращивания клостридий, сенной и кишечной палочек и протея; плотная питательная среда Сабуро для культивирования грибов; и так называемые «голодные» питательные среды для нижнего слоя, соответствующие прописям сред, указанным в пунктах 1 и 2. Изучение антибактериальной активности эфирного масла монарды проводили в сравнении с маслом лаванды методом диффузии в агар. Культуры тест-микробов и грибов вносили в питательные среды в соответствии с оптическим стандартом мутности ГИСК им. Тарасевича. Для каждого вида микроорганиз-

*308015, Белгород, ул. Победы 85, Белгородский госуниверситет; телефон (4722) 30-14-27, тел./факс: (4722) 30-14-25; EZhilyakova@edu.bsu.ru

мов применяли определенную микробную нагрузку микробных клеток на 1 мл среды: стафилококк – 40×10^6 , синегнойна палочка- 50×10^7; кишечная палочка – 50×10^7; протей – 50×10^7; пенициллиум – 50×10^7. Данные по изучению антибактериального действия эфирных масел в отношении грамположительных и грамотрицательных анаэробных и аэробных микроорганизмов а также грибов представлены в табл. 1. Исследованные масла обладали ингибирующими свойствами в разной степени как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Таблица 1

Антибактериальная активность эфирных масел в отношении бактерий и грибов

Эфирные масла	Зона задержки роста в мм					
	Синегнойная палочка	Кишечная палочка	Протей вульгарный	Стафилококк	Сенная палочка	Пенициллиум
Монарда дудчатая	800	400	400	250	600	250
Лаванда	рост	1562	3125	3125	4000	800

Масло монарды оказывало ингибирующее действие на рост микроорганизмом в гораздо меньшей дозе, чем масло из лаванды, которое практически не влияло на размножение синегнойной палочки, в то время как масло монарды оказывало положительное воздействие на задержку ее роста.

Противовоспалительная активность эфирных масел. Противовоспалительную активность масла монарды исследовали на 30 мышах. Все животные были распределены на 3 группы: две контрольные и опытная (по 10 животных в каждой).

В работе использован метод [7], при котором для воспроизведения воспалительного очага мышам внутрикожно вводили 0,05 мл раствора скипидара на вазелиновом масле, а через 24 ч. после введения скипидара в образовавшийся некротический очаг микрошприцем вводили 0,03 мл 1% раствора нитрата стрихнина. Эта доза является, безусловно, смертельной для мышей, однако при данном способе введения стрихнина погибают лишь отдельные животные, поскольку воспалительный вал препятствует поступлению яда в кровь. В случае действия какого-либо противовоспалительного препарата барьерная функция нарушается и животные погибают.

Животным опытной группы внутримышечно через каждые 48 ч. вводили по 0,1 мл 1% раствора масла монарды, всего сделано три инъекции, последняя за сутки до инициации воспалительного очага. Животным 1 контрольной группы вместо масла монарды вводили смесь гидрокортизона и витамина B_6. Как известно, эта смесь обладает высокой противовоспалительной активностью. Гидрокортизон и витамин B_6 вводили мышам по наиболее оптимальной схеме, а именно: двухкратно за 30 мин. до введения скипидара и через 6 ч. по 0,025 и 0,5 мкг соответственно. Животным контрольной группы №2 не вводили никаких противовоспалительных агентов, только 50% раствор скипидара и 1% раствор нитрата стрихнина.

Результаты исследований показали, что в основной группе, где животным вводили масло монарды, погибло 30,0±15,49% мышей (табл. 2). В контрольной группе 1, где животным вводили смесь гидрокортизона и витамина B_6 погибло 60,0±12,5% мышей, в контрольной группе 2, где не вводили противовоспалительные препараты пало 80,0±14,5% животных. Приведенные данные свидетельствуют о том, что масло монарды обладает примерно такой же противовоспалительной активностью, что и гидрокортизон в сочетании с витамином B_6 и даже превышает ее.

Таблица 2

Показатели прововоспалительной активности масла монарды на модели скипидарного воспаления у мышей

Группы животных	К-во животных	Выжившие животные, %	Павшие животные, %
Монарда	10	8	20,0
Контрольная №1 гидрокортизон	10	6	40,0
Контрольная №2 без препаратов	10	3	70,0

Исследование противовоспалительной активности масла монарды проводилось также с использованием модели [8]. Эксперименты поставлены на 10 мышах. Были взяты две группы: основная (5 мышей) и контрольная (5 мышей).

Мышам опытной группы вводили внутрикожно в подушечку задней лапы 0,08 мл 10 миллиардной суточной культуры пиогенного стафилококка 209. После инъекции микробной взвеси животным трижды через день вводили внутримышечно 0,1 мл 0,5% раствора масла монарды. У животных контрольной группы инфекционный очаг воспроизводили так же, как и у животных опытной группы. Однако мышам контрольной группы инъекции масла монарды не делали. Учет интенсивности воспаления у животных обеих групп проводили путем ежедневного сравнительного измерения объема «больных» и «здоровых лап» для чего использовали специальный стаканчик объемом 1 мл. Измерения объемов проводили с точностью до 0,5 $см^3$.

Результаты. Введение опытным животным масла монарды приводило в первые сутки к увеличению объема зараженной лапы по сравнению с таковым у мышей контрольной группы (табл. 3). Однако на третьи сутки исследования объем зараженных лап у мышей опытной группы стал меньше объема лап мышей контрольной группы. На шестые сутки после заражения объем «больных» лап у животных опытной группы стал достоверно меньше, чем у животных контрольной группы (0,112±0,012 $см^3$ и 0,18±0,0249 $см^3$ соответственно, $p<0,05$).

Таблица 3

Динамика объема инфицированных лап мышей под влиянием трехкратного введения 0,5% раствора масла монарды (в $см^3$)

Группы животных	К-во животных	Средний объем здоровой лапы	Средний объем зараженной лапы по суткам		
			1 сутки	3 сутки	6 сутки
Монарда	5	0,086±0,008	0,24±0,016	0,187±0,0311	0,012±0,0012
Лаванда	5	0,081±0,009	0,21±0,018	0,191±0,021	0,016±0,003
Контроль	5	0,080±0,005	0,19±0,015	0,197±0,0025	0,18±0,0249

Масло монарды обладает противовоспалительным эффектом и, в частности, влияет на экссудативную фазу воспаления в большей степени, чем масло лаванды.

Действие эфирных масел на генерализованную инфекцию. Генерализованную инфекцию воспроизводили на 12 белых беспородных мышах. Всех мышей разделили на три группы: опытную (12 мышей – 7 и 5) и контрольную (5 мышей). Животным опытной группы внутрибюшинно вводили 1,5 мл 2 млрд микробных тел/мл взвеси Klebsiella pneumonea и 0,05 мл масла монарды. Животным контрольной группы бактерии вводили без эфирных масел. Результаты исследований учитывали по выживаемости мышей через 18 ч. после заражения. Всех экспериментальных животных стерильно вскрывали и делали посев на мясопептонный агар из сердца и делали мазок-отпечаток из селезенки.

Результаты. В опытной группе выжило 70% мышей, в селезенке грамотрицательные палочки обнаружены в 13% случаев, рост микробов, высеянных из крови мышей, зарегистрирован в 14% случаев.

Таблица 4

Показатели действия масла монарды на генерализованную инфекцию

Исследуемые масла	К-во животных	Выжившие животные, %	Частота обнаружения грамотрицательных палочек в селезенке, %	Показатели роста микробов, высеянных из крови мышей
Монарда	7	70*	13±2,3	14±2,9*
Лаванда	5	55*	23±3,1	32±4,1
Контрольная	7	32	54±3,1	58±6,3

Примечание: * – $p<0,05$

В контрольной группе (заражение животных без введения эфирных масел) выжило 32% ($p<0,01$) мышей. Микробы в селезенке выявлены в 54±3,1% ($p<0,05$), в крови – в 58±6,3% ($p<0,05$).

Заключение. Изучение результатов исследований свидетельствует о том, что эфирные масла монарды и лаванды губительно действуют in vivo на Klebsiella pneumonea, которая у людей вызывает тяжелые поражения легких. Действие масел на микроорганизмы отличалось по силе воздействия на микроорганизмы: масло монарды угнетало их развитие в большей степени, чем масло лаванды. Низкий процент регистрации микробов в селезенке опытных животных и отсутствие роста клебсиелл, высеянных из крови мышей на плотные питательные среды, говорит о том, что уже в

первые часы после заражения эфирные масла бактерицидно действуют на капсульные бактерии и предотвращают развитие септицемии, что способствует резкому повышению выживаемости животных. Таким образом, масло монарды и лаванды оказывает выраженное бактерицидное действие не только in vitro но и in vivo. Необходимо отметить, что масло монарды оказывает более значительный терапевтический эффект.

Литература

1. *Бескоровайная О. И.* Лекарственные травы в медицине/О.И. Бескоровайная, И.И. Трещенко. Х.: Факт,2002. 479с.
2. *Сейдахметова Р.Б.* Противовоспалительные свойства эфирного масла ARTEMISIA GLABELLA KAR. ET RIR./ Р.Б. Сейдахметова,Р.Н. Пак, А.А.Бейсенбаева, К.Д. Рахимов // Растительные ресурсы. 2002. Т.38. Вып.1. С. 102.
3. *Пак Р.Н.* Ранозаживляющие свойства эфирного масла ARTEMISIA GLABELLA KAR. ET KIR./ Р.Н. Пак, А.А. Бейсебаева, Р.Б.Сейдахметова // Растительные ресурсы. 2004. Т.38. Вып.2. С.101–106.
4. *Казаринова Н.В.* Компонентный состав и антибиотическая активность эфирного масла ORIGANUM VULGARE L.,произростающей в некоторрых регионах Западной Сибири/Н.В. Казаринова, К.Г. Ткаченко, Л.М. Музыченко // Растительные ресурсы. 2002. Т. 38. Вып.2. С. 99–103.
5. *Богуцкий Б.В.* Влияние эфирного масла монарды на микроорганизмы/Б.В. Богуцкий и др.//Фитонциды: Матер. УШ совещ. К.: Наукова думка, 1981. С. 252–254.
6. *Харченко Г.И.* Стратегия и тактика антибиотикотерапии/Г.И. Харченко. Краснодар, 1966. С. 67–69.
7. *Тютюнник В.И.* Антимикробное действие эфирных масел, выделенных из растений / В.И. Тютюнник, Н.Г. Пономарева, Ю.С. Кривошеин // Выращивание и переработка эфиромасличных культур. Симферополь. 1980. С. 63–67.
8. *Тринус Ф.П.* Фармакологическая регуляция воспаления // Тринус Ф.П. и др. К.: Здоровье, 1987. 142с.

УДК [577.17:612.017.1:612.112.94:575.21](470.1/2)

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НА РЕАКЦИЮ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ

А. В. ПОЛЕТАЕВА, Л. К. ДОБРОДЕЕВА*

Анализируется влияние кортизола, тироксина, прогестерона и окситоцина in vitro на рецепторную активность лимфоцитов периферической крови практически здоровых людей. Доказано дифференцированное действие этих гормонов на активность сигнальных молекул.

Ключевые слова: иммунитет, гормоны, лимфоциты, рецепторы

Начиная с 80 годов, постепенно накапливаются сведения о молекулярной общности регуляторных систем функциями сигнальных молекул [1,2,3]. Так CD38 определяет незрелость клетки [4,5]. CD45 является общим маркером для всех лейкоцитов, CD123 определяют как общий антиген плазматических клеток. CD3, CD8, CD16 придают клетке возможность цитотоксического действия [6,7,8,9], CD19, CD20, CD21, CD23, CD24 обусловливают секреторную её функцию [10]. Антигены HLADR дают возможность клетке дифференцировать свое и чужое [11], CD80, CD86 обеспечивают презентацию антигена, CD2 и CD58, по существу, являются молекулами адгезии, а CD95 (Fas -антиген) предопределяет программируемую гибель [12,13,14].

Таким образом, сигнальные молекулы вовлечены в процессы поддержания целостности тканей их клеточного обновления и локальных механизмов контроля межклеточных взаимодействий. Это предполагает, что сигнальные молекулы, в том числе и кластеры дифференциации, участвуют в этапах эмбриогенеза, влияют на процессы пролиферации, направляют специализацию и дифференцировку клеток, определяют фенотипическую изменчивость её. С другой стороны, экспрессия сигнальных молекул зависит от микроокружения, в том числе иммуноглобулинов, цитокинов, катехоламинов и гормонов. Представляет интерес изучить влияние гормонов на процесс клеточного фенотипирования в условиях in vitro.

Цель исследования – выяснение иммуномодулирующего действия некоторых гормонов на активность сигнальных молекул в процессе фенотипирования лимфоцитов методом непрямой иммунопероксидазной реакции.

Материал и методы. Исследование проводилось с ноября 2007 по февраль 2009 гг. Обследовано 250 практически здоровых лиц трудоспособного возраста 40-57 лет, родившихся и проживающих на Севере. В периферической крови изучали содержание фенотипов способом иммунопероксидазной реакции с моноклональными сыворотками (г. Москва, «МедБиоСпектр»). Изучали следующие фенотипы лимфоцитов, отражающих процессы пролиферации (CD10+), активизации (CD25+, CD38+, CD71+, HLA DR+), дифференцировки (CD4+, CD8+, CD16+), апоптоза (CD95+), антителообразования (CD22+) и экспрессии низкоаффинного рецептора к Ig E (CD23+). В процессе фенотипирования лимфоцитов параллельно с обычной схемой постановки иммунопероксидазной реакции проводили реакцию с предварительной обработкой клеточной взвеси гормоном. Кроме того, использовали 2 дополнительные схемы контроля с добавлением гормона в реактивную клеточную взвесь после моноклональных антител и индикаторной ферментной системы, а в условиях реакции без моноклональных антител, но в присутствии индикаторной смеси.

Длительность контакта моноклональных антител с лимфоцитами и продолжительность иммунопероксидазной реакции были одинаковыми при фенотипировании лимфоцитов в обычных условиях и при контакте с гормонами. В работе использованы дипроспан, L-тироксин, актрапид НМ-инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), прогестерон, окситоцин. Гормоны вводили в реактивную взвесь в объеме 0,03 мл в дозах, соответствующих верхним границам их содержания в плазме крови человека (диспропан – 760 нмоль/л, L-тироксин – 160 нмоль/л, прогестерон – 78 нмоль/л, окситоцин – 1мкЕД/мл).

Статистическая обработку полученных результатов, оценку распределения показателей, определение границ нормального распределения проводили с помощью компьютерного пакета прикладных программ SPSS 13.0. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

В большинстве выборок выявлено нормальное распределение. Поэтому статобработка велась параметрическими методами. Учитывались средние значения (M) и стандартные ошибки (m). Для проверки статистической гипотезы разности средних значений использовали t-критерий для независимых выборок.

Результаты. Введение в реактивную взвесь испытуемых гормонов статистически достоверно снижает уровень выявления экспрессированных кластеров дифференциации лимфоцитов на 25-50 % вне зависимости от варианта использованного гормона (рис.1,2,3,4,5); уровень депрессивного влияния определялся фенотипом. Так содержание CD3+ снижается с 0,79±0,06 до 0,40±0,04×10^9 кл/л; подобная закономерность наблюдается относительно CD5+ (0,81±0,09 и 0,43±0,06×10^9 кл/л), CD10+ (0,55±0,06 и 0,30±0,03×10^9 кл/л), CD4+ (0,73±0,06 и 0,40±0,04×10^9 кл/л), CD8+ (0,47±0,03 и 0,24±0,02×10^9 кл/л), CD16+ (0,37±0,03 и 0,20±0,02×10^9 кл/л), CD22+ (0,26±0,02 и 0,17±0,03×10^9 кл/л), CD25+ (0,28±0,03 и 0,18±0,02×10^9 кл/л), CD71+ (0,27±0,02 и 0,13±0,01×10^9 кл/л), HLA DR+ (0,38±0,04 до 0,20±0,02×10^9 кл/л), CD95+ (0,47±0,04 до 0,25±0,02×10^9 кл/л).

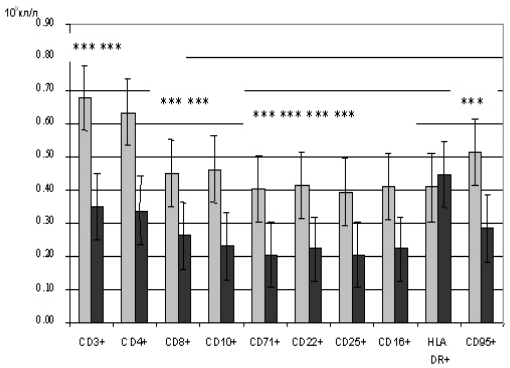


Рис.1. Влияние кортизола на активность сигнальных молекул.
Примечание: ▭ – контрольная группа, ■ – опыт; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 (достоверность различий)

В основе взаимодействия антиген-антитело лежат те же законы термодинамики, что и в основе любой обратимой биомолекулярной реакции связывания. В заданных условиях отношение

* Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, 163061 г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249 тел. (8182)210242

концентрации комплекса к концентрациям реагентов в состоянии равновесия будет всегда постоянным. При изменении концентрации одного из реагентов (антитела, лиганда и т.д.) будет соответственно меняться концентрация комплекса при условии, что ни один из реагентов не лимитирован, т.е. их концентрация не достигла ещё насыщения и имеется достаточно времени для достижения равновесия. При увеличении концентрации антител или антигена, концентрация комплекса антиген-антитело увеличится во столько же раз. Поскольку в закон действующих масс входят концентрации, а не количества каждого из реагентов, то при переносе реагентов в меньший объем, количество комплекса увеличивается пропорционально кратности уменьшения, а при увеличении объема идет снижение количества комплекса [15,16].

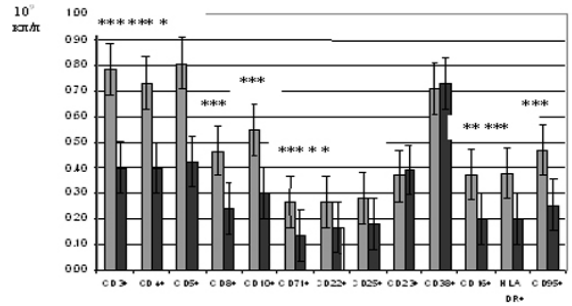


Рис. 2. Влияние прогестерона на активность сигнальных молекул.
Примечание: ▭ – контрольная группа, ■ – опыт; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 (достоверность различий).

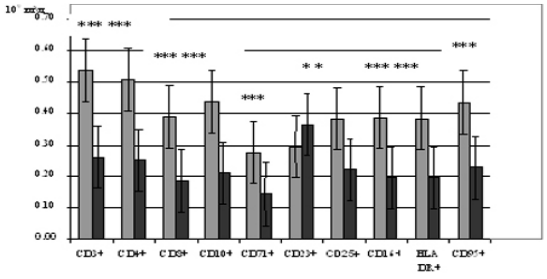


Рис. 3. Влияние окситоцина на активность сигнальных молекул.
Примечание: ▭ – контрольная группа, ■ – опыт; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 (достоверность различий).

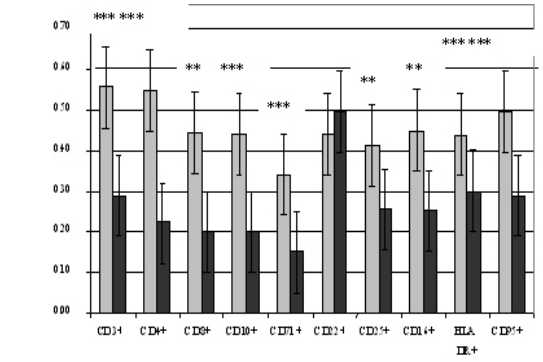


Рис. 4. Влияние тироксина на активность сигнальных молекул.
Примечание: ▭ – контрольная группа, ■ – опыт; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 (достоверность различий).

Существует несколько причин (условий) торможения реакции антиген-антитело. Соединение между антителом и антигеном можно затормозить путем предварительной обработки малыми молекулами с такими же детерминантными группами, как и у антигена. В этом случае малые молекулы соединяются с антителами. К таким веществам можно отнести тетрапептиды, трисахара, вещества, содержащие ионизированные группы. Торможение может быть конкурентным, когда два различных антигена могут связываться с одним и тем же паратопом, два типа комплексов будут образовываться с тем единственным отличием, что две реакции имеют общий пул свободных паратопов. Стандартные конкурентные измерения предполагают избыток одного компонента, концентрация ингибитора является независимой переменной, при этом существуют две константы равновесия. Отношение обеих констант равновесия всегда может быть определено по долям связывания независимо от концентрации свободных эпитопов [17].

Ингибитор может мешать образованию комплекса антиген-антитело, занимая паратоп (конкурентное торможение) или лишая его способности к связыванию вследствие аллостерического изменения (неконкурентное торможение) или же ни тем, ни другим способом, а просто оказываясь на пути взаимодействия. Такое стерическое ингибирование впервые было обнаружено при нейтрализации ферментов антителами, и в той же работе была представлена математическая модель этого явления. Оно может возникать, по-видимому, всякий раз, когда независимые реакции недостаточно разделены в пространстве, например, когда антитела нескольких специфичностей одновременно реагируют с мозаикой эпитопов, скажем, на клетке. Снижение функциональной аффинности возможно также из-за изменения конформации антигена [18].

В данной части работы не ставилась задача выяснения природы выявленной ингибиции диагностической реакции; основной интерес составляло выяснение специфичности влияния на указанный процесс используемых в работе гормонов. Установлено среди общего ингибирующего действия специфическое для каждого гормона влияние на иммунопероксидазную реакцию, заключающееся в отсутствии ингибиции соединения сигнальной молекулы (антигена) и моноклонального диагностического антитела (рис.1–4). Так синтетический аналог кортизола диспропан, которым обработали клетки до введения в реакцию диагностических моноклональных антител, не подавляет активность выявления антигенов HLADR (0,45±0,03 и 0,41±0,03×10^9кл/л).

Прогестерон, не оказывает действия на индикацию CD23+ (0,37±0,05 и 0,39±0,04×10^9 кл/л) и CD38+ (0,71±0,10 и 0,73±0,10×10^9 кл/л, рис.2). Известно, что CD23 обусловливает секреторную функцию клетки. Поскольку CD23 является рецептором для Ig E, а IL 4 стимулирует синтез иммуноглобулинов этого класса, то можно полагать, что прогестерон может инициировать. CD38 – мультифункциональный мембранный поверхностный гликопротеин, который экспрессируется различными клетками, включая Т- и В-лимфоциты на определенных этапах их развития и отражает активизацию незрелых лимфоцитов.

Окситоцин не влияет на концентрацию клеток с рецептором к IgE (0,30±0,02 и 0,37±0,02×10^9 кл/л, рис.3). Под влиянием окситоцина усиливается проницаемость клеточной мембраны для калия со снижением потенциала клетки и повышением её возбудимости. Соединение CD23 и IgE резко повышает проницаемость клеточной мембраны с высвобождением биологически активных веществ. Под влиянием окситоцина увеличивается проницаемость поверхностной мембраны клеток для ионов калия, снижается потенциал покоя и повышается их возбудимость.

В условиях in vitro тироксин повышает активность антителообразования. В наших исследованиях L-тироксин статистически достоверно не изменяет содержание CD22+ (0,44±0,03 и 0,50±0,03×10^9 кл/л, рис. 4). Учитывая, что CD22 экспрессируется В-клетками, является молекулой адгезии и может усиливать активационный сигнал В-лимфоцитов, то результаты этого исследования подтверждают известные факты иммуностимулирующего влияния тироксина на антителообразование.

Специфичность влияния гормонов на диагностическую реакцию антиген-антитело показана статистической значимостью разницы результатов в контролях и опытном варианте постановки диагностической реакции (p<0,01-0,001). Полученные результаты дают основание признать правомочность специфического взаимодействия гормона и его рецептора на клетке. Из этого следует, что на фенотипах HLA DR существуют рецепторы к кортизолу, на CD23+ – рецепторы к окситоцину, на CD23+ и CD38+ – рецепторы к прогестерону, на CD22+ – рецепторы к тироксину. Поскольку подобное специфическое влияние не установлено после моноклональной диагностической сыворотки надо признать, что взаимодействие гормона и рецептора обусловливает усиление активности взаимодействия молекулы кластера дифференциации и моноклонального антитела. Учитывая возможные варианты такого влияния, можно сделать предположение, что взаимодействие рецепторов клетки и гормона изменяют конфигурацию молекул дифференциации, обеспечивая более эффективное взаимодействие антигена и антитела в условиях конкурентной ингибиции реакции под влиянием дополнительного ингредиента, не предусмотренного технологией фенотипирования клеток моноклональными антителами.

Работа поддержана грантом Учреждения Российской академии наук научных проектов молодых ученых и аспирантов УрО РАН от 15 января 2009 г. № 1-6.

Литература

1. *Wigzell H. Binz H.* Lymphocyte receptors. Academic Press. 1980. 94 p.
2. *A. Bevan*, Burns G.F., Gray L. // J. Immunol. 1980, №11. P. 223–231.
3. *U. Galili*, *Polliak A., Okon E.* // J. Exp. Med. 1980, Vol.152. P. 796–812.
4. *Alessio M*., S. Roggero, A. Funaro, L. B. De Monte, L.Peruzzi, M. Geuna, F. Malavasi // J. Immunol. 1990. Vol. 145, N3. P.878–884.
5. *Lund F.E*., *D. A. Cockayne, T. D. Randall, N. Solvason, F. Schuber, M. C., Howard* // Immunol. Rev. 1998. №161. P. 79–93.
6. Control of effector CD8+ T cell function by transcription factor Eomesodermin / Pearce Erica L., Mullen Alan C. // Science. 2003, № 5647. P. 1041–1043.
7. *Ma Ge, Zhu Li-ping, Zhang, Wei* // Zhongguo yixue kexueyuan xuebao //Acta Acad. Med. Sin. 2002. Vol. 24, №4. С. 439–442.
8. *Inoue K., Wakao H., Ogonuki N. et al*. // Curr. Biol. Vol.15. 2005. P. 1114–1118.
9. *Р. М. Хаитов*, Манько В. М., Ярилин А. А. // Успехи современной биологии. 2005. Т.125, № 5. С. 435–445.
10. *И. С. Гущин* Физиология иммуноглобулина Е (IgE) // Аллергология и иммунология. 2000. Т. 1, №1. С. 76–87.
11. *М. Н. Болдырева*, *Л. П. Алексеев, Р. М. Хаитов* // Иммунология. 2005. № 5. С. 260– 263.
12. *А. А. Ярилин* Апоптоз, роль в патологии, значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. // Медицинская иммунология. 2000. Т.2. С. 7–16 .
13. *Krueger Anderas* / Krueger Anderas, Fas Stefanie C., Baumann Sven, Krammer Peter H. // Immunol. 2004. Vol.173, №4. P. 2542–2551.
14. *Р.М. Хаитов* Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие функции клеток иммунной системы. Внутриклеточные сигнальные пути при апоптозе / Хаитов Р. М., Манько В. М., Ярилин А. А. // Успехи современной биологии. 2006. Том 126, №1. С. 3–9.
15. *Kochler G., Milstein C*. Continuous cultures of fused cell cekreting antibody predefined specifity. Natur. 1975. С. 495–497.
16. *Berzvovski J.A.* Properties of monoclonal antibodies specific fo determinants of a protein antigen, vyoglobin / Berzvovski J.A., HicksG., Minna J. // J.Biol. Chem. 1980, Vol.255. P. 11188–11192.
17. *P.G. Munson* LIGAND: A versatile computerized approach of characterization of ligand-binding siytems / Munson P.G.,Rodbard D. // Anal. Biochem. 1980, Vol.107. P. 220–239.
18. *A.K. Thakur* Characterization of ligand-binding systems by continuous affinity istribusions of arbitrary shap. / Thakur A.K., Munson P.G.,Hungston D.L. Robard D. // Anal. Biochem. 1980, Vol.103. P. 240–254.

THE HORMONES INFLUENCE ON THE PERIPHERIC REACTION OF LYMPHOCYTES PHENOTYPING OF BLOOD IN PEOPLE LIVING IN THE NORTH

A. POLETAEVA, L. DOBRODEEVA

Summary

The influence of corisol, thyroxin, progesterone, oxytocin in vitro to the receptor activity of lymphocyte of peripheral blood in the people, which are practically healthy, has been analyzed in this work. It is proved a varied effect of hormones under investigation to the activity of the signal molecules.

Key words: immunity, hormones, lymphocyte, receptor

УДК 577.352.3

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ХЛОРИДА НИКЕЛЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У КРЫС

Ф.С. ДЗУГКОЕВА, Е.А. ТАКОЕВА*

Ключевые слова: хлорид никеля, токсическое влияние

Цель исследования – изучение водо- и электролито-выделительной функции почек, активности Na,K,АТФ-азы почечной ткани и сопряженных систем СРО в эритроцитах и почечной ткани, а также состояние АОС клеток, на фоне хронической интоксикации солями никеля в эксперименте у крыс.

* г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, СОГМА, каф. Биохимии тел. (8672) 539349,(918)8237623 E-mail: elena_takoeva@mail.ru

Материалы и методы. Были проведены эксперименты на 60 белых крысах самцах линии Вистар одной возрастной группы, массой 180-210гр. Хроническую интоксикацию вызывали путем введения животным раствора хлорида никеля подкожно в дозе 0,3 мг/кг и 0,8 мг/кг веса животного в течение 1 месяца.

Исследовали основные процессы мочеобразования: клубочковую фильтрацию по клиренсу эндогенного Cr, рассчитывали канальцевую $R_{H2O,}$ используя формулы Ю.В. Наточина (1974г.). Для анализа электролито-выделительной функции почек, определяли экскрецию Na и К с мочой, Фз ионов и рассчитывали канальцевую R_{Na} в %. Для выяснения патогенетического механизма нарушений исследовали интенсивность перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов и в гомогенатах коркового и мозгового слоев почечной ткани по данным изменения концентрации малонового диальдегида по методу Osakawa T., (1980). О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности каталазы в сыворотке крови, которую определяли методом М.А. Королюка и соавт., (1988) и СОД по методу аутоокисления адреналина. Изучали активность Na,K,АТФ-азы в корковом и мозговом слоях почечной ткани методом (Scou TC, 1957). Весь полученный материал подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента на ПК типа IBM PC с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты. Анализ данных, вызванных подкожным введением 0,3 мг/кг и 0,8 мг/кг хлоридом никеля крысам линии «wistar» в течение 1 месяца, показали, что величина спонтанного диуреза достоверно снижается, что обусловлено угнетением клубочковой фильтрации при одновременном снижении канальцевой реабсорбции воды.

Таблица 1

Показатели водо- и электролитовыделительной функции почек на фоне интоксикации хлоридом никеля.

Изучаемый параметр	Контроль	0,3 мг/кг $NiCl_2$ 1 мес	0,8 мг/кг $NiCl_2$ 1 мес
диурез	0,085±0,003	0,07±0,002	0,06±0,001
F_{H2O}	12,18±0,42	11,10±0,29	9,296±0,11
R_{H2O}	99,41±0,038	99,37±0,024	99,35±0,015
E_{Na}	9,38±0,26	10,16±0,18	10,74±0,18
$Fз_{Na}$	1658,16±52,93	1463,38±41,77	1305,37±24,13
R_{Na}	99,49±0,07	99,30±0,023	99,17±0,026
E_k	6,32±0,36	7,09±0,14	7,75±0,12
$Fз_k$	53,85±1,47	47,14±1,27	80,31±1,82

Наряду с водо-выделительной функцией почек нарушается и электролито-выделительная функция. Полученные данные свидетельствуют о достоверном повышении экскреции натрия и калия с мочой. Для выяснения механизма повышенной экскреции натрия нами рассчитывалась величина фильтрационного заряда натрия и относительная канальцевая реабсорбция данного катиона. Данные показали, что повышение экскреции натрия обусловлено снижением канальцевой реабсорбции иона, ($p<0,01$) на фоне достоверного снижения фильтрационного заряда, а повышение экскреции калия обусловлено повышением фильтрационного заряда на фоне интоксикации в дозе 0,8 мг/кг. Анализ содержания натрия и калия в плазме крови выявил, что происходит достоверное снижение концентрации натрия ($p<0,001$), и повышение содержания калия.

Поскольку одним из механизмов, по [1,4], повреждающим структуры нефрона, является ПОЛ, нами проводились исследования липопероксидации в эритроцитах универсальных аналогах тканевых клеток. Полученные данные свидетельствуют об активации процессов СРО по данным концентрации МДА как в эритроцитах (4,54±0,16 – 5,69±0,06), так и в корковом и мозговом веществах почечной ткани у крыс на фоне обеих дозировок хлорида никеля. Происходило достоверное повышение концентрации МДА в эритроцитах и слоях почечной ткани ($p<0,001$) (рис.1).

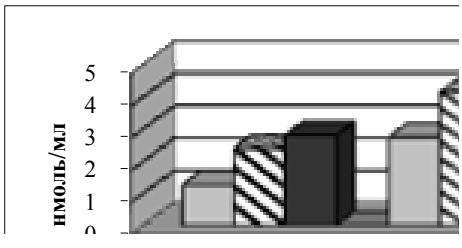


Рис.1. Концентрация МДА в слоях почечной ткани на фоне экспозиции хлоридом никеля

ПОЛ инициируется активными формами кислорода: O_2 ,OH^- ,H_2O_2 и др. Сам по себе супероксидный радикал малоактивен по отношению к молекулярным компонентам клетки, как и образующаяся из него перекись водорода. Но в определенных условиях эти два соединения вступают в реакцию с образованием гидроксильных радикалов, представляющих серьезную опасность:

$Fe^{3+}+O_2 \rightarrow Fe^{2+}+O_2$ (1)

$Fe^{2+}+H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+}+OH^-+OH$ (реакция Фентона) (2)

$O_2^{\cdot-}+H_2O_2 \rightarrow O_2+OH^-+OH$ (реакция Хабера – Вейса)

Другой причиной активации процессов ПОЛ является угнетение системы АОЗ. Поэтому мы изучали активность ферментов АОЗ – СОД, превращающего супероксид-анион в H_2O_2 и одновременно каталазы, которая расщепляет H_2O_2 до O_2 и H_2O:

$O_2^{\cdot-}+O_2^{\cdot-}+2H^+ \rightarrow H_2O_2+O_2$ СОД

$H_2O_2 \rightarrow H_2O+1/2\ O_2$ кат

Данные показали достоверное повышение активности каталазы в сыворотке крови и снижение активности супероксиддисмутазы. Эти данные говорят о том, что причиной активации процессов ПОЛ наряду с образованием активных форм кислорода, является угнетение антиокислительной системы клеток, что проявляется угнетением СОД и компенсаторным ростом активности каталазы.

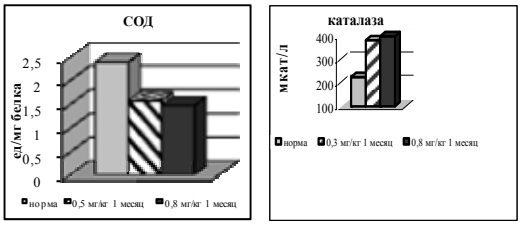


*Рис.2.*Активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови у подопытных крыс

Образовавшиеся метаболиты ПОЛ, МДА изменяет функциональные свойства биологических мембран, т.е. их гидрофобность, что может проявляться изменением активности мембранных ферментов. Поэтому мы определяли активность мембраносвязанного фермента – Na,K-АТФ-азы как в мозговом, так и в корковом слоях почечной ткани. Данные показали, что угнетается активность Na-транспортирующего энзима – Na,K-АТФ-азы в мозговом и корковом слоях почечной ткани соответственно (6,72±0,35 – 4,86±0,17 ($p<0,001$)) и (3,0±0,33 – 2,13±0,08($p<0,02$)).

Таким образом, на фоне хронической интоксикации хлоридом никеля отмечается активация процессов свободнорадикального окисления, развивается оксидативный стресс и изменяется активность ферментов антиокислительной защиты – СОД – угнетается, а каталаза повышается компенсаторно. Мембранотоксическое действие приводит к изменению функционального состояния почек, выражающееся в угнетении скорости клубочковой фильтрации и уровня канальцевой реабсорбции воды, результатом чего является уменьшение объема спонтанного диуреза. Одновременно нарушается электролитовыделительная функция почек, понижается экскреция натрия и повышается экскреция калия на фоне спонтанного диуреза. Анализ внутрипочечного обмена электролитов на фоне экспозиции хлоридом никеля показал угнетение R_{Na} в почечных канальцах, на фоне снижения уровня ФзNa, что и приводило к повышенной экскреции Na с мочой и снижению концентрации Na в плазме крови. Изменение физико-химических свойств липидной фазы базолатеральной мембраны почечных канальцев, вызванное ПОЛ, сопровождается угнетением активности натриевого насоса и его основного компонента Na,K-АТФ-азы.

Литература

1. *Антошина Л.И., Пакловская Н.А., Устюшин Б.В. ,Крючкова Е.Н.* // Медицина труда и промышленная экология. 2001. №4. С.36–38

2. *Борисенкова Р.В.* // Концерогенная опасность никеля и его соединений (обзор литературы)/ Борисенкова Р.В., Гвоздева Л.Л., Луценко Л.А.// Едицина труда и промышленная экология. 2001. №1. С.27–30.

3. *Константинов Р.В.* Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда/В.П. Чащин, А.Н. Никанов, Н.М. Фролова, М.В. Чащин, Р.В. Константинов и др. СПб., 2005.144 с.

4. *Трахтенберг И.М., Иванова Л.А.* // Медицина труда и промышленная экология. 1999. №11. С.28–31.

УДК 616.831-831-005-053.5

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

О.И. КУТЫРЕВА, Е.Н. ДЬЯКОНОВА, Л.В. ЛОБАНОВА*

Ключевые слова: микроциркуляция, допплеровская флоуметрия

Изучение системы микроциркуляции в онтогенезе – актуальное направление в возрастной физиологии, позволяющее раскрыть закономерности формирования микроциркуляторного русла у детей и определить его функциональные возможности. Применение к изучению системы микроциркуляции метода лазерной допплеровской флоуметрии позволяет оценить изменчивость кровотока и механизмы его регуляции [1,2,3].

Цель исследования – изучение возрастных особенностей микроциркуляции у детей на разных этапах онтогенеза с учетом становления у них реактивности микрососудов.

Методы и материалы. В исследование были включены 86 практически здоровых детей (38 девочек и 48 мальчиков), от 3 до 12 лет, хорошо адаптированных к физическим нагрузкам. Дети были разделены на 4 возрастные группы: 15 детей 3-4 лет, 24 ребенка 5-6 лет, 22 ребенка 7-9 лет, 25 детей 10-12 лет. Дети были активными, подвижными и на протяжении последних 6 месяцев не болели респираторными простудными заболеваниями, из них дети 5-12 лет, занимались в спортивных секциях от 6 месяцев до 3 лет.

Изучение микроциркуляции осуществлялось по данным лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с применением одноканального анализатора капиллярного кровотока ЛАКК. Проводились оценка параметра микроциркуляции (ПМ), среднего квадратичного отклонения (СКО), индекса флаксмоций (ИФМ), коэффициента вариации (KV), а также анализ гемодинамических ритмов с помощью амплитудно-частотного спектра (АЧС).

С целью выявления уровня реактивности микрососудов осуществляли функциональные пробы: у детей 3-4 лет – постуральную и окклюзионную и детям 5-12 лет – дополнительно делали дыхательную пробу. Проводилась оценка процента снижения показателя микроциркуляции в дыхательной пробе, резерва капиллярного кровотока (РКК) и время полувосстановления кровотока (Т 1/2, с) в окклюзионной пробе и только РКК в постуральной.

Результаты. У здоровых детей 3-4 лет и 5-6 лет параметры микроциркуляции (ПМ) отличались сравнительно высокой интенсивностью и составили 4,68±01 перф. ед. и 4,43±0,17 перф. ед. соответственно, что достоверно выше, чем в подгруппе 7-9 летних детей 4,05±0,27 перф. ед ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно) и 10-12 летних 3,97±0,94 перф. ед. ($p<0,001$ и $p>0,05$ соответственно). При этом уровень колебаний тканевого кровотока у детей 3-4 летнего возраста по данным СКО достигал 0,62±0,1 перф. ед., что достоверно ниже, чем у детей старших возрастных групп. Так в группе 5-6 летних и 7-9 летних детей СКО составило 2,96±0,29 ($p<0,001$) и 2,84±0,33 перф. ед. ($p<0,001$) соответственно, в группе 10-12 лет – 2,65 ±0,81 перф. ед. ($p<0,001$). Коэффициент вариации (KV) составил у детей 3-4 лет 14,42±0,55 перф. ед., что достоверно ниже, чем у детей 5-6 лет – 67,4±17,2 перф. ед. ($p<0,001$), 7-9 лет 71,27±16,1 перф. ед. ($p<0,001$) и 10-12 лет – 67,05±5,9 перф. ед. ($p<0,001$). Индекс флаксмоций (ИФМ) не отличался во всех группах наблюдения и составил у детей 3-4 лет –2,2±0,015, 5-6 лет – 2,5±0,12, 7-9 лет – 2,58±0,12 и 10-12 лет – 2,64±0,12.

Таким образом, у здоровых детей 3-12 лет основные параметры микроциркуляции свидетельствуют о нормальной интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле и сохранности механизмов ее регуляции, что подтверждает индекс флаксмоций, который характеризует соотношение активных и пассивных механизмов модуляции тканевого кровотока во всех возрастных подгруппах, однако СКО – показатель колеблемости потока эритроцитов – достоверно ниже в группе 3-4 летних детей ($p<0,001$со всеми подгруппами). Коэффициент вариации KV, характеризующий вазомоторную активность, у детей 3-4 лет достоверно ниже, чем в группах детей 5-12 лет ($p<0,001$со всеми подгруппами). У детей 3-4 лет имеется несовершенство нейрогенного и возомоторного механизмов регуляции, и высокая скорость кровотока компенсирует физиологическую несостоятельность микроциркуляции.

* ГОУ ВПО Ивановская гос. Мед. академия, г. Иваново пр. Ф. Энгельса д.8 (т.8-4932-53-98-52) Федеральное государственное учреждение «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, федералтного агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Применение частотно-амплитудного анализа ритмических составляющих колебаний тканевого кровотока показало, что в группе 3-4 летних детей амплитуда ниже, чем в старших возрастных группах и преобладают низкочастотные LF – 4,8±0,06 перф. ед и сверхнизкочастотные колебания VLF – 2,1±0,03 перф. ед. У детей более старшего возраста преобладала также амплитуда очень низкочастотных колебаний VLF – (13,73±2,22 перф. ед. 5-6 лет, 13,4±2,25 перф. ед. 7-9 лет и 10,26±1,28 перф. ед. 10-12 лет) и низкочастотных LF колебаний (7,76±1,28 перф. ед. у детей 5-6 лет, 7,8±1,3 перф. ед у детей 7-9 лет и 6,7±1,19 перф. ед у детей 10-12 лет), отражающих активность прекапиллярного звена. Амплитуда высокочастотных (HF) колебаний, зависящих от колебаний венозного кровотока и пульсовых (CF) колебаний, была значительно ниже (HF: 0,9±0,04 перф. ед. у детей 3-4 лет, 2,32±0,35 перф. ед. и 2,26±0,35 перф. ед. у детей 5-6 и 7-9 лет соответственно, 2,06 у детей 10-12 лет. Низкие значения CF также были в самой младшей возрастной группе: 0,11±0,07 перф. ед. в 3-4 года, и не отличались в остальных возрастных группах: 0,65±0,08 перф. ед. и 0,64±0,1 перф. ед. у детей 5-9 лет, 0,7±0,23 перф. ед. у детей 10-12 лет.

При анализе структуры амплитудно-частотного спектра у здоровых детей выявлено преобладание мощности волн очень низкочастотного и низкочастотного диапазонов. Средняя величина вклада VLF-колебаний, характеризующих метаболические процессы в тканях и эпизодические нейрогенные влияния, в общую спектральную мощность ЛДФ-граммы, максимальна – 54,3±2,05% у детей 3-4 лет, 74,36±0,55% у детей 5-6 лет и 72,33±1,78% у детей 7-9 лет, 75,1±3,35% у детей 10-12 лет; вклад LF-колебаний (вазомоторных) составил 24,2±0,7%, 23,1±0,57%, 25,12±1,6% и 25,12±1,6% соответственно. Доля высокочастотных составляющих ЛДФ-граммы, которые характеризуют «пассивные» механизмы модуляции кровотока, оказалась выше в младшей возрастной группе (3-4 года) и составила HF% – 15,2±0,2%, в остальных возрастных группах незначительна (2,32±0,26% и 2,26±0,22%) у детей 5-9 лет соответственно и в 2 раза выше последних в группе детей 10-12 лет – 7±0,01%; пульсовых (CF) также выше у детей 3-4 лет 5,0±0,2%, 0,27±0,06% и 0,27±0,08% соответственно.

Преобладание VLF и LF-колебаний, как по амплитуде, так и по процентному вкладу в общую мощность спектра у здоровых детей, свидетельствует о доминировании в механизмах регуляции кровотока активных миогенных модуляций в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла. Проба с задержкой дыхания у детей 3-4 лет не проводилась в связи с тем, что дети не могли задержать дыхание по требованию на необходимое для исследования время. Проба с задержкой дыхания в остальных возрастных группах была положительной. Стимуляция симпатической регуляции кровотока у здоровых детей приводла к снижению уровня исходного кровотока до 47,3±6,82% у детей 5-6 лет и до 43,28±6,65% у детей 7-9 лет и 44.4 у детей 10-12 лет.

При выполнении окклюзионной пробы регистрировали резерв капиллярного кровотока (РКК), равный 428,3±54,72% у детей 5-6 лет, 525,78±60,39% – у детей 7-9 лет, 533,78±53,28 – у детей 10-12 лет. В 3-4 года РКК составил 455,3±7,1, что ниже, чем у детей в группах 7-12 лет ($p<0,01$). Время полувосстановления кровотока у детей 3-4 лет и 5-6 лет достоверно меньше и составило 8,28±1,24 с и 8,9±1,45 с. соответственно, в то время как у детей 7-9 лет 12,1±1,87 с ($p<0,01$ с обеими группами) и 10-12 лет 13,7±1,64 с ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно).

При исследовании постуральной пробы РКК во всех возрастных группах находился на функциональном уровне без достоверных межгрупповых отличий и составил в группе детей 3-4 лет 66±7,5%, 5-6 лет 72,23±6,92%, 7-9 лет 73,8±7,34% и 10-12 лет 79,91±8,6%.

Заключение. Найдены возрастные отличия кровотока в микроциркуляторном русле у детей 3-4 и 10-12 лет: так, у детей 3-4 лет вазомоторная активность ниже, чем у детей старших возрастных групп и при нормальных показателях притока крови в микроциркуляторное русло система оттока имеет признаки функциональной незрелости. У детей подросткового возраста показатели гемодинамики в микрососудах находятся на высоком уровне, однако повышается влияние на их функционирование дыхательного и пульсового компонентов регуляции, что весьма вариабельно у детей в пубертатном периоде. При этом базальный уровень кровотока у детей 5-6 и 7-9 лет одинаков.

У здоровых детей с возрастом отмечается повышение функционального резерва микроциркуляции и удлинение времени полувосстановления кровотока.

Литература

1. *Козлов В.И.* Метод лазерной допплеровской флоуметрии / Мач Э.С., Литвин О.А., и др. Пособие для врачей. М. 2001. 22 с.

2. *Козлов В.И.* Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. Т.5. №1. С. 84–101

3. *Antonios T. F.* Microcirculation in human essential hypertension: the role of capillary rarefaction // J. Vascular. 2000. Vol. 37. P.76.

УДК 621.3.013

«ЗОЛОТОЕ СЕЧЕНИЕ» КАК КРИТЕРИЙ ТЯЖЕСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ВРАЩАЮЩИХСЯ И ИМПУЛЬСНЫХ БЕГУЩИХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ

Н.М.ИСАЕВА, С.П.КУРОТЧЕНКО, Е.И.САВИН, Т.И.СУББОТИНА, А.А.ЯШИН*

Ключевые слова: золотое сечение, магнитные поля

«Золотое сечение», делящее отрезок длины 1 в отношении 0,618 и 0,382, широко применяется к биологическим объектам. Проблемы «золотого сечения» (ЗС) в биологии и медицине нашли в последнее время отражение в большом количестве публикаций [1,2,4,5]. Авторами этих публикаций утверждается, что «золотое сечение» является характеристикой идеальной нормы, к которой стремится функциональная система при обеспечении гомеостаза. Данная статья посвящена вопросам распространения закона «золотого сечения» на ряд морфометрических признаков, характеризующих состояние почечной паренхимы.

Цель – оценка тяжести морфологических изменений в тканях почек лабораторных мышей, подверженных воздействию магнитных полей с позиций «золотого сечения».

Материалы и методы. Выполнение закона «золотого сечения» оценивалось на основании результатов исследования морфологических последствий управляющих воздействий крайненизкочастотных вращающихся магнитных полей (ВМП) и импульсных бегущих магнитных полей (ИБМП) на ткани млекопитающих. Для этого осуществлялось сравнение таких показателей, как ядерно-цитоплазматический коэффициент, площадь почечных клубочков и поперечное сечение почечных канальцев в норме и при патологии, определение наличия или отсутствия «золотого сечения» между этими показателями. Проверка соответствия соотношений между этими показателями закону «золотого сечения» или отклонение от него осуществлялась в пяти группах животных:

1 группа – контрольная группа интактных мышей;

2 группа – экспериментальная группа мышей, которая подверглась воздействию импульсного бегущего магнитного поля (ИБМП) с длительностью импульса 0,5 с;

3 группа – экспериментальная группа мышей, которая подверглась воздействию вправо вращающегося магнитного поля (ВМП) с частотой 6 Гц, величина магнитной индукции 4 мТл, в сочетании с переменным магнитным полем (ПеМП) с частотой 8 Гц, при величине магнитной индукции 4 мТл;

4 группа – экспериментальная группа мышей, которая подверглась воздействию переменного магнитного поля (ПеМП) с частотой 8 Гц при величине магнитной индукции 4 мТл;

5 группа – экспериментальная группа мышей, которая подверглась воздействию ВМП с частотой 6 Гц, направление вращения поля вправо, величина магнитной индукции 0,4 мТл, в сочетании с переменным магнитным полем (ПеМП) с частотой 8 Гц, при величине магнитной индукции 0,4 мТл. Наличие «золотой пропорции» для ядерно-цитоплазматического коэффициента, площади клубочков и поперечного сечения канальцев анализировали в сравнении контрольных значений с экспериментальными.

Результаты. Наличие «золотой» пропорции рассматривается для следующих морфометрических признаков почечных канальцев: площадь поперечного сечения канальцев и ядерно-цитоплазматический коэффициент эндотелиальных клеток почечных канальцев. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в контрольной группе «золотое сечение» соблюдается для исследуемых морфологических показателей. Соблюдение правила «золотого сечения» подтверждается значением ядерно-цитоплазматического коэффициента в контрольной

* ГУП ТО НИИ Новых медицинских технологий

группе (0,387 и 0,613), а так же соотношением ядерно-цитоплазматического коэффициента с площадью поперечного сечения канальцев (соответственно 0,347 и 0,653). Для группы мышей, которая подверглась воздействию ИБМП с длительностью импульса 0,5 с (группа 2), ряд показателей также удовлетворяет закону «золотой пропорции». Это – показатель ядерно-цитоплазматического коэффициента и соотношение между ядерно-цитоплазматическим коэффициентом и площадью поперечного сечения канальцев (0,361 и 0,639).

Морфологические показатели в группе мышей, подвергшихся воздействию ИБМП с длительностью импульса 0,5 с характеризовались развитием в почечных канальцах умеренных, обратимых морфологических изменений, сопровождающихся развитием компенсаторных изменений на клеточном уровне. Полученные соотношения для изучаемых морфологических показателей значительно отличаются от «золотых» чисел 0,618 и 0,382 и составили соответственно для ядерно-цитоплазматического коэффициента 0,361, а для отношения к площади поперечного сечения канальцев – 0,292.

В группах 3, 4 и 5, характеризующихся развитием тяжелых необратимых патологических изменений в тканях почек, наблюдается максимальное приближение показателей к стандартам «золотого сечения», так в группе 3 соотношение ядерно-цитоплазматического коэффициента и отношение ядерно-цитоплазматического коэффициента к поперечному сечению канальцев почек составляет 0,626 и 0,374, в группе 4 – 0,604 и 0,396, а в группе 5 – 0,629 и 0,371. Наиболее близки к «золотым» числам 0,618 и 0,382 значения, полученные для третьей группы, у которой были зафиксированы наиболее тяжелые патологические изменения почечных канальцев по сравнению с аналогичными изменениями у мышей других экспериментальных групп. «Золотое сечение» здесь проявляется как показатель, отражающий формирование стабильной системы в условиях необратимых морфологических изменений.

Таблица 1

Сравнение соотношений морфометрических показателей почечных канальцев (средние значения)

	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 3	Гр. 4	Гр. 5
Площадь нормальной цитоплазмы (D)	581,04	563,143	1255,32	1278	799,56
Площадь ядер (B)	366,12	318,343	406,44	414,72	293,76
Площадь полости (A)	108,81	199,029	343,08	423,36	176,94
B/(B+D)	**0,387**	**0,361**	0,245	0,245	0,269
A/(A+B)	0,229	**0,385**	0,458	0,505	**0,376**
B/(A+B+D)	**0,347**	0,295	0,203	0,196	0,231
D/(A+B+D)	0,550	0,521	**0,626**	**0,604**	**0,629**

В табл. 2 приводятся данные о проценте лабораторных животных, для которых получено соответствие «золотой пропорции». Таким образом, результаты, представленные в табл. 2 подтверждают данные математической обработки соотношений морфологических показателей в экспериментальных группах. Наибольший процент экспериментальных животных, для которых выполняется правило «золотого сечения», получен при анализе соотношений между различными морфометрическими признаками контрольной группы. Наряду с этим для экспериментальных групп 3, 4 и 5 с тяжёлыми патологическими изменениями почечных канальцев также наблюдается достаточно высокий процент выполнимости правила «золотого сечения» для ряда морфологических показателей, отражающих развитие необратимых патологических изменений.

Таблица 2

Сравнение морфометрических признаков почечных канальцев (процентный состав «золотого сечения»)

	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 3	Гр. 4	Гр. 5
B/(B+D)	**60%**	**57,1%**	10%	20%	33,3%
B/(A+B+D)	**75%**	33,3%	6,7%	3,3%	13,3%
D/(A+B+D)	**60%**	42,9%	**56,7%**	43,3%	**51,7%**
A/(A+B)	20%	42,9%	36,7%	**53,3%**	45%

Заключение. Результаты проведённого исследования подтверждают предположение о том, что закон «золотого сечения» соблюдается не только в условиях нормы, но и при формировании тяжелых патологических процессов. На первый взгляд полученные результаты, отражающие максимальное приближение показателей к «золотому сечению» в группе экспериментальных животных с необратимыми патологическими изменениями кажутся противоречивыми, так как не соответствуют тяжести повреждения. Однако, учитывая высокую сбалансированность и стабильность сформировавшихся тяжелых патологических изменений с крайне низкой активностью вплоть до полного отсутствия компенсаторных реакций, следует рассматривать сформировавшиеся патологии как систему, обладающую высоким уровнем энтропии и минимальной свободной энергией. С этой точки зрения биологическая субстанция максимально стремится к состоянию равновесия в условиях сформировавшегося необратимого патологического процесса и характеризуется минимальной свободной энергией, и, как следствие, высоким уровнем энтропии, соответственно такая равновесная, но патологическая система будет подчиняться правилу «золотого сечения», либо стремиться к нему. Одновременно, стабильность и взаимозависимость патологических изменений находит свое отражение в высокой степени корреляции, но в данном случае коррелируют между собой патологически измененные морфологические и функциональные параметры системы. Напротив, в условиях развивающегося патологического процесса, сопровождающегося высокой активностью реакций компенсации формируется неравновесная система с высоким уровнем свободной энергии и относительно низкой энтропией, по сравнению как со стабильной системой в условиях нормы, так и по сравнению с системой, подверженной необратимым патологическим изменениям.

Литература

1. *Васютинский Н.А.* Золотая пропорция / Н.А. Васютинский. М.: Наука, 1990. 238 с.

2. *Петухов С.В.* Биомеханика, бионика и симметрия / С.В. Петухов. М: Наука, 1981. 240 с.

3. *Соколов А.А.* Математические закономерности электрических колебаний мозга / А.А. Соколов, Я.А.Соколов. М.: Наука, 1976. 97 с.

4. *Сороко Э. М.* Структурная гармония систем / Э.М. Сороко. Минск: Наука и техника, 1984. 264 с.

5. *Суббота А.Г.* «Золотое сечение» («Sectio aurea») в медицине. Издание 2-е / А.Г. Суббота. С.-Петербург: фирма «Стройлеспечать», 1996. 168 с.

УДК 510.5:510.24:612.821.3

ОБОБЩЕННАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТИРУЮЩЕЙ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ

В.А. ХРОМУШИН, В.В. МАХАЛКИНА

Ключевые слова: модель конструктивной логики

Алгебраическая модель конструктивной логики как аналитический инструмент позволяет выполнять сложные аналитические расчеты и строить на ее основе экспертные системы [4,5].

Результат вычислений сводится к построению тупиковой дизъюнктивной формы. Результирующие импликанты, объединенные через дизъюнкцию, представляют собой сочетанные переменные с указанием пределов значений и результирующей мощности, по которой судят о степени ее влияния на результат [1-3]. Завершающим этапом аналитической работы является интерпретация результата, часто вызывающая у пользователя трудности. Для облегчения этой работы имеются рекомендации, графические представления результата и алгоритмы [6].

Одним из таких приемов является обобщенная оценка результата, которую необходимо выполнять на первоначальном этапе интерпретации результата. Обобщенная оценка необходима для того, чтобы ответить на следующие вопросы:

1. Какие результирующие импликанты следует считать наиболее значимыми?

2. Как сильно наиболее значимые импликанты выделяются на фоне остальных результирующих импликант?

3. На сколько эффективным следует считать выполненный аналитический расчет по своей пригодности для интерпретации полученной модели или для построения экспертной системы?

Рассмотрим обобщенную оценку на простом примере, в котором факторы X_i представлены в не сочетанном виде.

Предлагается обобщенная оценка результата в виде отношения числа результирующих импликант, ранжированных по убыванию мощности, второй части к числу первой части. Для выбранного примера она будет равна 12/5 = 2,4. При этом предлагается оценивать результат как положительный при двукратном их превышении, а импликанты первой части как наиболее

значимые. Разделение на части представлено как пересечение накопительного ряда снизу вверх с накопительным рядом сверху вниз, показанный в табл. 1 утолщенной линией. В другом примере приведены результирующие импликанты в виде сочетанных факторов (табл. 2), отдельные из которых имеют одинаковые мощности, что затрудняет их ранжирование. Одновременно возникает вопрос о разделении на части, поскольку значения сравниваемых накопленных сумм перекрываются.

Таблица 1

Аналитический материал по гестозам (данные Хадарцевой К.А.)

Части	Сумма с накоплением снизу вверх	Результирующие импликанты	Сумма с накоплением сверху вниз
I	190	1. M= 24. (2.22<=X7<3.2)	24
	166	2. M= 22. (77<X4<=106.2)	46
	144	3. M= 17. (28.9<=X13 < 30)	63
	127	4. M= 16. (39.1<X13<=47.2)	79
	111	5. M= 15. (13.4<X2<15.2)	94
II	96	6. M= 11. (6<X12<10)	105
	85	7. M= 11. (131<X8<137)	116
	74	8. M= 10. (246<X14<268)	126
	64	9. M= 9. (4.35<X10<4.59)	135
	55	10. M= 9. (209<X14<217)	144
	46	11. M= 9. (4.05<X10<4.17)	153
	37	12. M= 8. (12.4<X2<13.4)	161
	29	13. M= 7. (154<X14<186)	168
	22	14. M= 6. (10.7<X2<11.5)	174
	16	15. M= 6. (3.4<X7<3.6)	180
	10	16. M= 6. (220<X14<229)	186
	4	17. M= 4. (69.1<X4<70)	190

Таблица 2

Аналитический материал по шунгиту (данные Серегиной Н.В.)

Части	Сумма с накоплением снизу вверх	Результирующие импликанты	Сумма с накоплением сверху вниз
I	383	1. M= 108 (68<X2<73)&(2<X1<5)	108
	275	2. M= 50 (2.3<X3<4)&(69<X2<75)&(0 < X1<5)	158
	225	3. M=50 (1<=X5<2)&(0<X4<2)&(2<X1<=5)	208
II	175	4. M= 50 (1<X4<=2)&(1<=X5<2)&(3<X1<=5)	258
	125	5. M= 45 (68<X2<71)&(1<X4<=2)&(0<X1<5)	303
	80	6. M= 40 (74<X2<78)&(1<=X4<2)&(0<X6<=1)&(0<=X10<1)	343
	40	7. M= 40 (1.15<X3<2)&(1<=X5<2)&(68<X2<80)	383

Для ответа на поставленный вопрос предлагается:

1. Сравнить разности перекрывающихся накопленных сумм. Для выбранного примера: 225-158=67 и 208-175=33. Линию раздела провести по наименьшей разности.

2. Ранжирование результирующих импликант провести с учетом приоритета наибольшего числа перекрывающихся факторов по области их определения всех результирующих импликант. Для выбранного примера сравнение 3 и 4 импликант даст следующий результат:

Таблица 3

Сравнение импликант

Импликанта N 3		
3. **(1 <= X5 < 2)**	3. **(0< X4 < 2)**	1. (2 < X1 < 5)
4. (1 <= X5 < 2)	6. (1 <= X4 < 2)	2. (0 < X1 < 5)
7. (1 <= X5 < 2)		3. **(2 < X1 <= 5)**
		4. (3 < X1 <= 5)
		5. (0 < X1 < 5)
Общее число с перекрывающимися областями определения факторов равно 10		
Импликанта N 4		
3. (1 <= X5 < 2)	4. **(1 < X4 <= 2)**	1. (2 < X1 < 5)
4. **(1 <= X5 < 2)**	5. (1 < X4 <= 2)	2. (0 < X1 < 5)
7. (1 <= X5 < 2)		3. (2 < X1 <= 5)
		4. **(3 < X1 <= 5)**
		5. (0 < X1 < 5)
Общее число с перекрывающимися областями определения факторов равно 10		

Следовательно, сравниваемые результирующие импликанты 3 и 4 равноценны. Далее аналогичным образом необходимо сравнить 2 и 3 импликанты и 2 и 4 импликаты, после чего можно делать окончательный выбор в ранжировании результирующих импликант с одинаковой мощностью в области разделения на части.

Предложенная обобщенная оценка позволяет оценить полученный результат и внести определенность в определении наиболее значимых результирующих составляющих.

Литература

1. *Щеглов В.Н., Хромушин В.А.* Интеллектуальная система на базе алгоритма построения алгебраических моделей конструктивной (интуиционистской) логики // ВНМТ. 1999. № 2. С.131–132.

2. *Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Хромушин В.А., Гонтарев С.Н., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И.* Информационные технологии в медицине: Монография. Тула, 2006. 272 с.

3. *Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Честнова Т.В.* Особенности использования алгебраических моделей конструктивной логики в биофизике и биологии // ВНМТ. 2008. № 4. С.174–175.

4. *Щеглов В. Н., Бучель В. Ф., Хромушин В. А.* Логические модели структур заболеваний за 1986-1999 годы участников ликвидации аварии на ЧАЭС и/или мужчин, проживающих в пораженной зоне и имеющих злокачественные новообразования органов дыхания // Радиация и риск. 2002. Вып. 13. С. 56–59.

5. *Честнова Т. В., Щеглов В. Н., Хромушин В. А.* Контекстно-развивающаяся база данных для логической интеллектуальной системы, используемой в здравоохранении // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. №4. С. 38–40.

6. *Хромушин В.А.* Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: Автореф… докт. биол. наук. НИИ новых медицинских технологий. Тула. 2006. 44 с.

УДК 659.22

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ ПРИ ПОСТРОЕНИИ ЭКСПЕРТНЫХ СИСТЕМ

В.А. ХРОМУШИН, В.В. МАХАЛКИНА

Ключевые слова: модель интуитивистского исчисления предикатов

Алгебраическая модель конструктивной логики (АМКЛ) является в своей основе моделью интуитивистского исчисления предикатов, отображающей индуктивную часть мышления – формирование небольшого набора кратких качественных выводов из массивов информации большой размерности [1-3]. Алгоритм может быть использован в любых областях науки или практики для доказательства (или опровержения) ряда априорных предположений, например, в области доказательной медицины. Машинный интеллект алгебраической модели позволяет в определенной степени учесть скрытые (не учтенные) факторы.

Входные данные представляют собой массив данных – таблицу, в которой каждый столбец X_i представлен значениями факторов. Один из столбцов является целевым, поскольку его значения являются результатом воздействия факторов на исследуемый объект. Результат вычислений представлен как дизъюнкция импликант, в которых факторы в сочетанном или не сочетанном виде даны с указанием пределов значений и результирующей мощностью, по которой можно судить о степени ее влияния на результат. Аналитические расчеты можно выполнять в режимах достижения цели (прямой расчет) или ее не достижения (расчет от обратного) [4,5].

Пример результирующих импликант с сочетанными факторами и мощностью **M**:

1. M= 56. (1<= X6 < 3) & (1< X4 <= 2)
2. M= 56. (1< X4 <= 2) & (3<= X6 < 5)
3. M= 56. (1< X4 <= 2) & (1<= X3 < 2) & (1<= X2 < 2)
4. M= 32. (6< X6 <= 8) & (1<= X2 < 2) & (1< X22 <= 2)

Если хорошо верифицированные исходные данные принять в качестве знаний, то результат можно использовать как экспертную оценку. По мере накопления исходных данных точность экспертной оценки будет увеличиваться. Экспертную оценку пользователь может производить, сравнивая рассматриваемый случай с результирующим выражение алгебраической модели, сформулированной словесными терминами. Итоговая вероятностная оценка складывается из результатов сравнения. Если утверждение в таблице удовлетворяет рассматриваемому случаю, то к итоговой вероятностной оценке добавляется мощность результирующего выражения, выраженная в долевом выражении от общего числа накопленных в базе случаев.

Сложности использования АМКЛ для построения экспертной системы заключается в нахождении максимальной суммарной мощности, которая должна быть принята за 100% вероятность.

Сумма мощностей всех результирующих импликант не является максимальной мощностью по причине того, что факторы в результирующих выражениях представлены с областью их определения, которые часто не перекрываются. В результате простое суммирование мощностей всех результирующих импликант даст заметно завышенное значение.

Таким образом, при использовании АМКЛ для построения экспертной системы необходимо иметь алгоритм нахождения максимальной суммарной мощности.

Для этого необходимо:

1. Выбрать значение цели и соответствующую ей математическую модель (результирующие импликанты).

2. Задать дискрет изменения по каждому фактору.

3. Путем последовательного перебора значений каждого фактора от минимального его значения до максимального найти наибольшее возможное значение суммарной мощности, т.е. пропустить обучающую выборку через результирующие импликанты как через фильтр.

4. Если текущий набор значений учитываемых факторов соответствует условиям результирующей импликанты, то ее мощность будет учитываться в подсчете суммарной мощности. Полученное максимальное значение будем являться максимальной мощностью ($M_м$) на заданной выборке.

Предложенный алгоритм подсчета максимальной мощности основан на переборе возможных значений каждого фактора и кажется не рациональным, если не учитывать вторую поставленную перед ним задачу. Она заключается в анализе каждого фактора для определения его чувствительности к влиянию на максимальную мощность, что нужно исследователю для познания тонкостей полученной математической модели и природы влияния фактора на результат. Эту операцию можно выполнить в едином цикле перебора значений при подсчете максимальной мощности.

На рис. представлен внешний вид экрана монитора с программой, в которой реализован изложенный алгоритм.

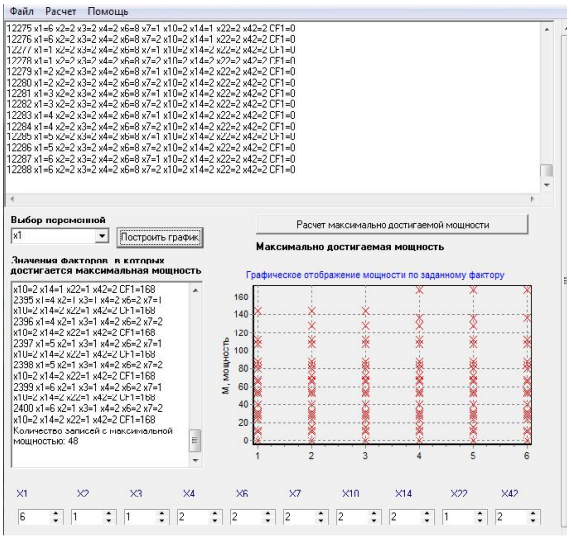


Рис. Внешний вид

Влияние фактора на суммарную мощность представлено в программе в виде графического отображения.

Выбор АМКЛ как инструментария для построения экспертной системы определяется его уникальными свойствами:

1. Полученная модель с помощью АМКЛ представляет собой по существу дела готовую базу знаний, в которой четко прописаны правила причинно-следственных взаимосвязей между атрибутами объекта и состоянием целевой переменной с указанием мощности каждой импликанты, что позволяет более точно отражать действительность.

2. За счет встроенного механизма склеивания полученных результатов позволяет получать краткие нетривиальные (неочевидные) выводы из больших объемов информации, т.е. получаем упрощенную структуру извлеченных знаний.

3. Алгоритм АМКЛ дает возможность решать задачи, не поддающиеся алгоритмированию.

4. АМКЛ обладает способностью интуитивного мышления. При недостаточном объеме исходной информации алгоритм, находя область определения переменных в результирующих импликантах, логически покрывает недостаток информации. Это свойство АМКЛ имеет благодаря особенностям формирования пределов переменных в пространстве предикатов.

Надо также отметить, что АМКЛ представляет собой приемлемое средство решения таких задач, где имеется много эмпирических данных, но нет алгоритма, обеспечивающего получение достаточно точного решения с высоким быстродействием.

Литература

1. *Щеглов В.Н., Хромушин В.А.* Интеллектуальная система на базе алгоритма построения алгебраических моделей конструктивной (интуиционистской) логик //ВНМТ. 1999. №2. С.131–132.

2. *Хромушин В.А.* Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: Автореф… докт. биол. наук. НИИ новых медицинских технологий. Тула. 2006. 44 с.

3. *Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Хромушин В.А., Гонтарев С.Н., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И.* Информационные технологии в медицине: Монография. Тула, 2006. 272 с.

4. *Хромушин В.А.* Методология обработки информации медицинских регистров. Тула. 2005. 120 с.

5. *Хромушин В.А., Черешнев А.В., Честнова Т.В.* Информатизация здравоохранения: Уч.пос.Тула: Изд-во ТулГУ, 2007. 207 с.

УДК 616. 12-073

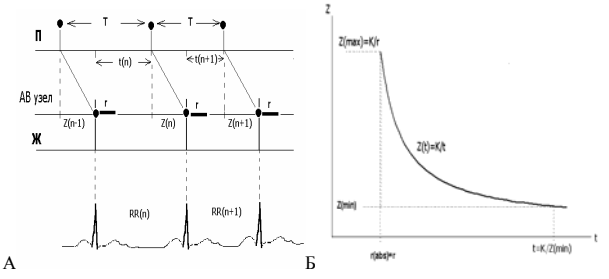
АНАЛИЗ НЕЛИНЕЙНЫХ РЕЖИМОВ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕТОДАМИ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Л.В.МЕЗЕНЦЕВА*

Предложенная компьютерная модель позволяет генерировать реальные последовательности RR-интервалов как в линейных, так и в нелинейных режимах кардиодинамики. Устойчивость режимов кардиодинамики зависит от характеристик проводящей системы сердца и периода входного воздействия

Ключевые слова: сердечный ритм, хаотическая динамика

В познании механизмов регуляции сердечной деятельности важную роль играют методы математического моделирования. В работе [2] сформулирована математическая модель, позволяющая исследовать механизмы возникновения нелинейных (хаотических) режимов сердечной деятельности. Модель основана на известных принципах экспериментальной электрофизиологии сердца, описывающих распространение электрического возбуждения в его различных структурах [1,3]. Аналитическое исследование этой модели показало ее адекватность применительно к широкому диапазону линейных и нелинейных режимов сердечной деятельности. Были сформулированы условия, при которых происходит переход (бифуркация) сердечной деятельности из устойчивого (линейного) режима в хаотический (нелинейный). Настоящая работа является продолжением этих исследований. Однако настоящая работа посвящена исследованию этих режимов с помощью методов компьютерного моделирования.



А Б

Рис.1. Одноконтурная модель регуляции сердечного ритма. А. Схема распространения возбуждения по проводящей системе сердца. Обозначения: П – предсердия; Ж – желудочки; r – абсолютный рефрактерный период АВ узла; Z – задержка проведения в АВ узле; T – период входного воздействия; t – интервал тестирования. Б. Зависимость задержки проведения Z от интервала тестирования t в одноконтурной модели регуляции сердечного ритма. Здесь r = r(abs) – абсолютный рефрактерный период АВ узла; Z(min)и Z(max) – минимальное и максимальное значение задержки. Все величины – в усл. ед.

* 125009, Москва, Моховая 11, кор.4, НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина РАМН, лаб. системных механизмов боли, тел.601-23-67

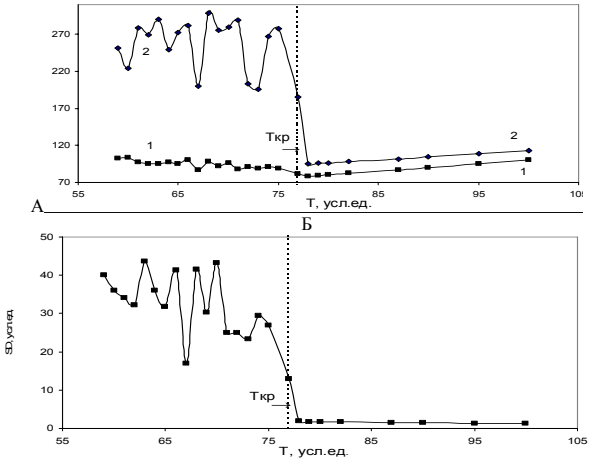


Рис.2. Зависимость показателей вариабельности ритма сердца от периода входного воздействия Т

А. Зависимость среднего значения M(RR) и максимального (Max) значения RR-интервалов от периода входного воздействия. Ось абсцисс: период входного воздействия Т, усл.ед. Ось ординат: 1 – средний RR-интервал M(RR), усл. ед.; 2 – максимальный RR-интервал Max, усл. ед.; Ткр – критическая точка перехода из линейного в нелинейный режим кардиодинамики

Б. Зависимость стандартного отклонения RR-интервалов от периода входного воздействия. Ось абсцисс: период входного воздействия Т, усл.ед. Ось ординат: стандартное отклонение RR-интервалов (SD), усл. ед.

Методика. Компьютерное моделирование проводилось для случая одноконтурной модели регуляции сердечного ритма [2] с одной периодической входной функцией f(t) и одной функцией задержек Z(t). На рис.1А показана схема распространения возбуждения для этого случая. Периодическое возбуждение f(t) с постоянным интервалом между возбуждениями Т от предсердий поступает на вход атриовентрикулярного (АВ) узла, задержка проведения в котором зависит от величины интервала тестирования (t), т.е. времени между тестирующим импульсом и предыдущим возбуждением желудочков. Эта зависимость описывается кусочно-гиперболической функцией (рис.1Б)

$$Z(t) = \begin{cases} z(\min) \text{ при } K / Z(\min) \le t < \infty \\ K / t \text{ при } r \le t \le K / Z(\min) \end{cases} \quad (1)$$

При t<r импульс выпадает. Здесь r = r(abs) – абсолютный рефрактерный период АВ узла; Z(min) – минимальное значение задержки; К – постоянная, характеризующая крутизну функции Z(t). Но длительность интервала между возбуждениями желудочков RR_{n+1} можно выразить через значения последовательных задержек Z_{n+1} и Z_n:

$$RR_{n+1} = T + Z_{n+1} - Z_n \quad (2)$$

и, следовательно, последующий RR-интервал связан с предыдущим рекуррентным соотношением

$$RR_{n+2} - RR_{n+1} = Z_{n+2} - 2Z_{n+1} + Z_n \quad (3)$$

Как было показано в работе [2], последующая задержка проведения связана с предыдущей следующим соотношением:

$$Z_{n+1} = \begin{cases} z(\min), Z_n \le T - K / Z(\min) \\ -K /(T - Z_n), T - K / Z(\min) \le Z_n \le T - r \\ \text{выпадение при } Z_n > T - r \end{cases} \quad (4)$$

Рекуррентные соотношения (3) и (4) полностью определяют хаотическую динамику сердечного ритма, то есть позволяют по заданным начальным условиям Z_0 и RR_0 предсказать все последующие значения задержек (Z_n) и кардиоинтервалов (RR_n). Здесь n=1,2,3,……∞. Для анализа хаотической динамики сердечного ритма разработана компьютерная программа, моделирующая рекуррентные соотношения (3) и (4), работающая в среде Windows XP и позволяет рассчитывать временной ряд последовательных RR-интервалов RR[i], I=1, 2,…..N.

Входными переменными служат: длительность периода входного воздействия (Т), характеристики кривой задержек Z(min) и К, абсолютный рефрактерный период АВ узла r(abs) = r. Компьютерное моделирование проводилось при различных значениях периода входного воздействия Т, варьируемых с шагом 1 в диапазоне от 60 до 100 условных единиц и постоянных значениях констант: r=5, Z(min)=10, K=1500. Расчеты всех величин проводились в условных единицах. Важным моментом в проведении расчетов является выбор начальных условий, поскольку от начальных условий критически зависит и длительность переходного процесса и характеристики степени нерегулярности RR-интервалов. Исследование зависимости переходных процессов от выбора начальных условий, т.е. устойчивости кардиодинамики, – чрезвычайно важная задача, которая требует отдельного рассмотрения и будет предметом наших дальнейших исследований. В настоящей же работе начальные условия для всех видов входных воздействии были одинаковыми: Z(0)=Z(min), RR (0)=T.

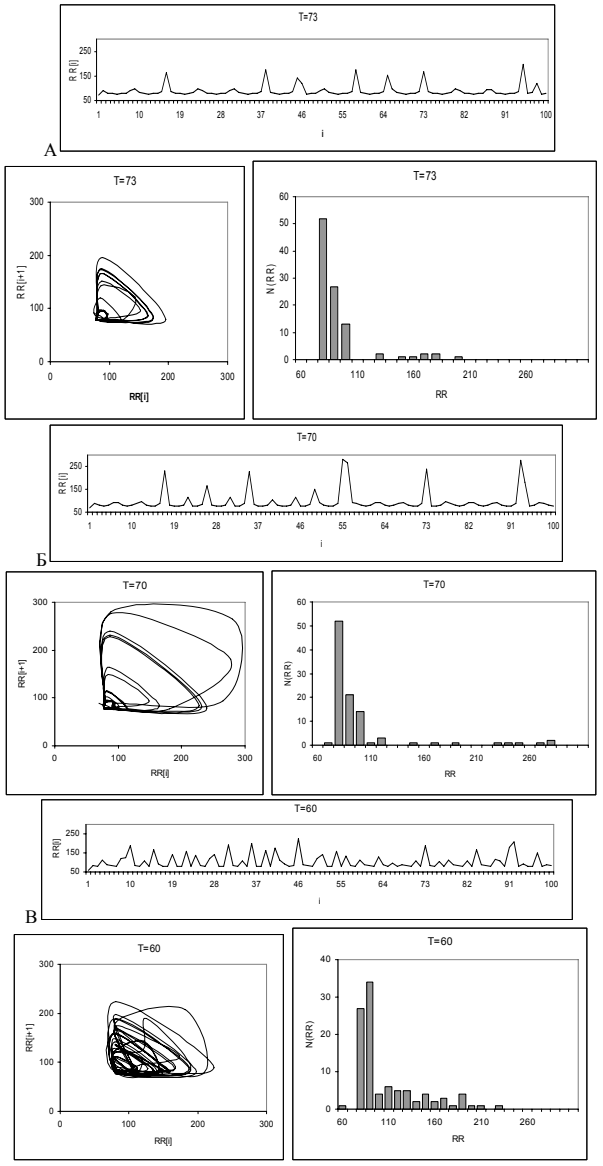


Рис.3. Ритмограммы, фазовые портреты и гистограммы распределения RR-интервалов при различных значениях периода входного воздействия Т в нелинейном диапазоне кардиодинамики. (Т < Ткр).

А. Период входного воздействия – 73 усл. ед. Энтропия (Э) = 1,95 усл.ед. На ритмограмме (верхняя кривая) по оси абсцисс отложен номер (i) интервала RR(i); По оси ординат – величина интервала RR(i), усл. ед. Внизу слева: фазовые портреты RR-интервалов. Ось абсцисс – предыдущий RR-интервал RR(i); ось ординат – последующий RR-интервал RR(i+1).Внизу справа: гистограмма RR-интервалов. Ось абсцисс: величина интервала RR, усл. ед; ось ординат: число RR-интервалов величины N(RR).

Б. Период входного воздействия равен 70 усл. ед. Энтропия Э= 2,08 усл.ед.

В. Период входного воздействия равен 60 усл. ед. Э= 3,04 усл.ед.

Такой выбор начальных условий – наиболее простой случай, который обеспечивает отсутствие выпадений импульсов в линейном диапазоне и плавный переход из линейных режимов в нелинейные. Дальнейший ВРС-анализ включал в себя: построение ритмограмм; построение гистограмм распределения RR-интервалов; построение фазовых портретов RR-интервалов, оценку их степени упорядоченности с помощью величины

энтропии (Э); оценку статистических показателей RR-интервалов: среднего M(RR), максимального (Max) и минимального (Min) значений, стандартного отклонения SD и вариационного размаха (ВР).

Результаты. Результаты расчетов методом компьютерного моделирования подтвердили выводы, полученные в работе [2] аналитическими методами. На рис.2 показаны расчетные зависимости показателей вариабельности сердечного ритма от периода входного воздействия Т, на которых отчетливо видно наличие критической точки – точки бифуркации Ткр, при которой происходит скачкообразное изменение показателей вариабельности сердечного ритма. На рис.2А показаны зависимости среднего и максимального RR-интервалов от периода входного воздействия, а на рис.2Б – зависимость стандартного отклонения RR-интервалов от периода входного воздействия. Можно видеть, что если при T>Ткр наблюдается устойчивая кардиодинамика с минимальной вариабельностью, то при T<Ткр происходит скачкообразный переход кардиодинамики в нелинейный режим. Величина стандартного отклонения RR-интервалов SD при этом резко возрастает и зависимость SD(T) приобретает нерегулярный характер. Критическая точка перехода совпадает с предсказанной теоретически [2]:

$$T_{крит} = 2\sqrt{K}, \qquad (5)$$

где К – коэффициент, определяющий крутизну функции задержек Z(t). Действительно, при К=1500 усл.ед. имеем $T_{крит}=2\sqrt{1500}$, что составляет ≈77,8 усл. ед.

По результатам компьютерного моделирования было получено, что показатели вариабельности сердечного ритма скачкообразно изменяются при Т=77,8 усл. ед., т.е. в точке перехода, предсказанной теоретически.

Таблица 1

Зависимость установившейся задержки Z(уст), числа циклов до достижения установившегося режима (n) и показателей ВРС от периода входного воздействия Т в линейном диапазоне (Т > Ткр)

Входной период	Уст. задержка	Число циклов	Среднее значение.	Станд. отклонение	Макс. RR-интервал	Мин. RR-интервал	Вариац. размах
T, усл.ед	Z(уст), усл.ед	n	M(RR), усл.ед	SD, усл.ед	Max, усл.ед	Min, усл.ед	ВР, усл.ед
100	18,38	5	100,15	1,26	112,46	100,00	12,46
95	20,00	6	95,17	1,35	108,30	95,00	13,30
90	22,09	8	90,19	1,46	104,24	90,00	14,24
87	23,69	9	87,20	1,53	101,86	87,00	14,86
82	27,55	13	82,24	1,67	97,99	82,00	15,99
80	30,00	19	80,27	1,73	96,48	80,00	16,48
79	31,74	24	79,28	1,77	95,74	79,00	16,74
78	34,41	30	78,31	1,81	95,00	78,00	17,00
77	неуст.	∞	81,19	12,90	185,18	77,00	108,18
75	неуст.	∞	88,79	26,92	277,01	75,00	202,01

Таблица 2

Зависимость показателей ВРС от периода входного воздействия в нелинейном диапазоне (Т < Т кр)

Входн. период	Среднее значение	Станд. Отклон-е	Макс. RR-интервал	Мин. RR-интервал	Вариац размах	Энтропия
T усл.ед	M(RR) усл.ед	SD усл.ед	Max усл.ед	Min усл.ед	ВР усл.ед	Э усл.ед
77	81,19	12,90	185,18	77,00	108,18	1,61
75	88,79	26,92	277,01	75,00	202,01	2,08
74	90,57	29,44	266,83	74,00	192,83	1,95
73	88,64	23,23	195,44	73,00	122,44	1,95
72	90,90	24,97	203,30	72,00	131,30	2,30
71	88,31	25,02	288,77	71,00	217,77	1,61
70	96,09	43,18	279,69	70,00	209,69	2,08
69	91,81	30,22	275,01	69,00	206,01	1,79
68	97,91	41,59	298,90	68,00	230,90	2,30
67	86,64	16,92	199,78	67,00	132,78	1,61
66	100,47	41,33	282,13	66,00	216,13	2,77
65	95,06	31,74	272,08	65,00	207,08	2,20
64	97,47	36,11	249,25	64,00	185,25	2,71
63	95,15	43,59	290,52	63,00	227,52	1,95
62	95,34	32,13	269,50	62,00	207,50	2,56
61	97,48	34,20	278,56	61,00	217,56	2,83
60	103,18	35,99	224,00	60,00	164,00	3,04

В табл.1 приведены числовые значения показателей кардиодинамики в линейном диапазоне (при T>Ткр). Можно видеть, что характер изменения всех показателей стабильно – однонаправленный. Задержка проведения Z(уст), число циклов с переменной задержкой (n), вариационный размах (ВР) и стандартное отклонение (SD) постепенно возрастают с уменьшением периода Т. Другие показатели вариабельности ритма сердца – средний и максимальный RR-интервалы постепенно убывают с уменьшением периода Т. Минимальный RR-интервал всегда равен периоду Т. Совсем другая картина (табл. 2) имеет место в нелинейном диапазоне при T<Ткр. Можно видеть, что в этом диапазоне изменение показателей носит нерегулярный характер, типичный для хаотической динамики. Далее было проведено исследование кардиодинамики в нелинейном диапазоне методом построения фазовых портретов. Результаты показали, что каждому значению периода входного воздействия соответствует свой режим кардиодинамики.

На рис.3 приведены графики (ритмограммы, фазовые портреты и гистограммы RR-интервалов) для трех значений периода (73, 70 и 60 усл.ед). В целом можно отметить тенденцию общего роста степени нерегулярности RR-интервалов при уменьшении периода, причем эта тенденция носит сложный нелинейный дискретно-волнообразный характер. При постепенном уменьшении периода входного воздействия можно наблюдать переходы между различными типами фазовых портретов: структурно-геометрические типы сменяются хаотическими с различной степенью упорядоченности, т.е. с различной величиной энтропии (Э). При Т=73 энтропия равна 1,95; при уменьшении периода до 70усл.ед. энтропия возросла до 2,08, а при Т=60 энтропия возросла до 3,04 ед. Переходы от одного типа фазовых портретов к другому носят дискретный характер, причем зависимость показателей степени нерегулярности RR-интервалов от периода входного воздействия также носит сложный нелинейный характер, что можно видеть из табл.2, по сравнению с аналогичными результатами для линейного диапазона (табл.1). Ступенчато-волнообразный характер этой зависимости, по-видимому, связан с постепенным вовлечением в процесс ритмогенеза феномена периодического выпадения импульсов и скачкообразных переходов между разными режимами функционирования проводящей системы сердца (1:1, 2:1, 3:1 и т.д.).

Таким образом, предложенная компьютерная модель является эффективным инструментом, позволяющим исследовать влияние различных внешних воздействий на сердечную деятельность. Модель использует представления о детерминированном хаосе, когда нерегулярность возникает в детерминированной системе. В этой связи интересен вопрос о традиционных статистических показателях вариабельности сердечного ритма (среднее значение RR-интервала, среднеквадратическое отклонение и др.). В принципе статистические показатели – это оценки, применяемые для случайной величины. При расчете показателей вариабельности сердечного ритма в эксперименте и клинической практике подразумевается, что динамический ряд последовательных кардиоинтервалов является случайным процессом. Показатели вариабельности сердечного ритма вычисляются для детерминированной (следовательно, неслучайной) величины, т.к. динамический ряд кардиоинтервалов является решением детерминированных уравнений. Впервые продемонстрирован механизм формирования нерегулярного чередования RR-интервалов разной длительности в детерминированной системе. Имеются экспериментальные доказательства в пользу гипотезы о том, что динамический ряд RR-интервалов является не случайным процессом, а принадлежит к классу хаотических [4-7]. Настоящая модель является подтверждением этого, позволяет прогнозировать количественные значения показателей вариабельности сердечного ритма при внешних воздействиях.

Литература

1. *Де Луна А.Б.* Рук-во по клинической ЭКГ. М..Медицина. 1993.
2. *Мезенцева Л.В.* // ВНМТ. 2008. Т. XVI, №1. С.196–199.
3. Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса). Т.2. М.: Мир. 1996.
4. *Chen J.L., Tseng Y.J., Chiu H.W., Hsiao T.C., Chu W.C.* // Physiol Meas.2007. 28(4), P. 427–37.
5. *Roach D.E., Sheldon R.S.* // Am. J. Physiol.1998. 274: H1970-H1978.
6. *Skinner J.E., Goldberger A.L., Mayer-Kress G., Ideker. R.E.* // Biotechnology.1990. 8:1018–1033.
7. *Skinner J.E. Nester B.A., Dalsey W.C.* // Amer. J. of Physiol. 2000. Oct. 279 (4). H1669–78.

Раздел II

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

УДК 612.273-053.2

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОТКЛОНЕНИЯМИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ПОСЛЕ КУРСА ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

М.В. БАЛЫКИН, Н.А. МАХОВА, Н.Д.БРИТВИНА*

Рассмотрена эффективность интервальной нормобарической гипоксии в оптимизации психофункционального состояния, в повышении функциональных резервов внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, физической работоспособности и аэробных возможностей детей с отклонениями интеллектуального развития.
Ключевые слова: интервальная нормобарическая гипоксия

Возможности адаптации человека в современном обществе определяются состоянием природно-климатических, антропогенных и социальных факторов среды [1]. Ухудшение экологической ситуации, психоэмоциональные стрессы, вынужденная гиподинамия являются причиной многочисленных нарушений онтогенетического развития [15]. Установлено, что около 70% детей школьного возраста имеют отклонения в состоянии здоровья, среди которых особое место занимают врожденные и приобретенные нарушения функции ЦНС и опорно-двигательного аппарата. У детей с легкой степенью умственной отсталости сохраняется возможность коррекции психоэмоционального статуса и навыков адаптации в обществе. В последние годы широкое применение получила методика интервальной нормобарической гипоксической тренировки, которая показала свою высокую эффективность в повышении общей физической работоспособности и аэробных резервов организма [2, 4, 11, 12]. В литературе имеются немногочисленные сведения о положительном влиянии интервальной нормобарической гипоксии на состояние газотранспортной системы детей с отклонениями интеллектуального развития [8], однако, эти данные носят фрагментарный характер. Исходя из имеющихся в литературе сведений о положительном влиянии гипоксии на церебральную гемодинамику [5, 14] и деятельность центральной нервной системы [6], основываясь на полифункциональном действии прерывистой гипоксии, принимая во внимание безопасность метода и возможности его использования, была сформулирована цель исследования.

Цель – изучение психофизиологических и функциональных изменений у детей с отклонениями интеллектуального развития при интервальной гипоксической тренировке.

Методика. В исследовании приняли участие группы мальчиков (n=18) и девочек (n=16) среднего и старшего школьного возраста, которые регулярно занимались в баскетбольной сции и дополнительно участвовали в двухнедельном гипоксическом тренинге. Все испытуемые имели легкую степень умственной отсталости и обучались в коррекционной школе VIII вида для детей с отклонениями интеллектуального развития. Предварительно у всех испытуемых определяли устойчивость к гипоксии с использованием проб Штанге и Генчи. Реактивность к гипоксии оценивали по изменениям внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы и оксигенации крови при различных уровнях нормобарической гипоксии (18-15-13-10% O_2). После предварительной оценки индивидуальной реактивности и резистентности к гипоксии был выбран режим двухнедельной гипоксической тренировки, в качестве которого было определено дыхание гипоксической газовой смесью с содержанием 13% O_2 (ГГС-13). Моделирование ГГС осуществлялось с использованием гипоксикатора «Тибет-4» (Россия). Гипоксические тренировки проводились в циклично-фракционном режиме: 5-минутное дыхание ГГС-13 перемежалось 5-минутным дыханием атмосферным воздухом с нормальным содержанием кислорода (нормоксия), что составляло один цикл. Каждый сеанс состоял из 5 циклов. Тренировки велись ежедневно 6 раз в неделю во второй половине дня. Курс гипоксической тренировки включал 14 сеансов.

Эффективность гипоксических воздействий оценивали по изменениям психоэмоционального статуса, подвижности психических процессов, параметров внешнего дыхания, кровообращения и физической работоспособности учащихся с легкой степенью умственной отсталости до и после курса (14 сеансов) интервальной гипоксической тренировки (ИГТ). Для оценки психоэмоционального статуса использовали 8-цветовой тест Люшера, который позволяет определить уровень тревожности, суммарное отклонение от аутогенной нормы и вегетативный коэффициент [16]. Оценка подвижности основных психических процессов осуществлялась при помощи простых математических и орфографических тестов, где фиксировалось время и правильность выполнения заданий. Функциональное состояние кардиореспираторной системы оценивалось в покое и после стандартной велоэргометрической нагрузки (1 Вт /1 кг массы тела).

Функциональное состояние дыхательной системы оценивали с использованием спирографа СМП-21/01 (Россия). Регистрировали: минутный объем дыхания (МОД), частоту дыхания (ЧД). Бронхиальную проводимость оценивали по показателям пиковой (ПОС), средней (СОС) и мгновенной объемных скоростей ($МОС_{25-75}$) воздушного потока. При помощи газоанализатора «Спиролит-2» (Германия) определяли потребление кислорода и выделение углекислого газа. Артериальное давление, ударный и минутный объемы кровообращения определяли общепринятыми методами в соответствии с рекомендациями [7].

Уровень общей физической работоспособности определяли с использованием теста PWC_{170} в модификации В.Л. Карпмана (1988), с учетом возрастных особенностей и последующим расчетом максимального потребления кислорода (МПК).

Статобработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «Microsoft Excel».

Таблица 1

Изменение психоэмоционального статуса и пластичности нервных процессов детей с отклонениями интеллектуального развития после курса прерывистой нормобарической гипоксии (M±m)

Показатели		12 - 14 лет (n – 16)				15 - 17 лет (n - 18)			
		Мальчики		Девочки		Юноши		Девушки	
		До ПНГ	После ПНГ	До ПНГ	После ПНГ	До ПНГ	После ПНГ	До ПНГ	После ПНГ
Уровень тревожности(у.е)		2,0± 0,2	1,6± 0,0*	1,9± 0,1	0,8± 0,1*	3,9± 0,5	2,2± 0,3*	4,1± 0,5	2,8± 0,3
Суммарное отклонение от аутогенной нормы (у.е)		18,6± 1,2	15,4± 1,0*	18,4± 2,0	11,2± 1,2*	18,9± 1,2	14,2± 1,2*	19,6± 1,1	13,4± 1,2*
Вегетативный коэффициент(у.е)		1,12± 0,10	0,97± 0,01*	1,28± 0,16	0,87± 0,12*	1,23± 0,15	1,01± 0,10	1,31± 0,16	0,94± 0,09*
Орфографич/ тесты	Время выполнения (с)	57,3± 4,7	44,2± 3,7*	49,4± 5,7	34,6± 4,1*	52,4± 6,2	38,6± 2,1*	47,9± 3,8	40,1± 1,4*
	Правильность выполнения (%)	79	85	88	98	84	90	83	90
Математические тесты	Время выполнения (с)	84,2± 5,2	61,2± 4,1*	58,4± 5,3	44,2± 3,7*	74,1± 5,3	55,4± 4,8*	49,2± 4,2	39,2± 2,1*
	Правильность выполнения (%)	70	80	76	84	78	81	80	84

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с данными до курса ПНГ, $p<0,05$

Результаты. На основании реактивных изменений кардиореспираторной системы и чувствительности детей и подростков с нарушением интеллектуального развития к острой, ступенчато-возрастающей гипоксии, был определен уровень нормобарической гипоксии, который включал в себя дыхание газовыми смесями с содержанием O_2 – 13% (ПНГ-13). Результаты исследования показали, что после 14 сеансов ПНГ-13 уровень тревожности в средней возрастной группе достоверно снижается на 20 и 58% ($p<0,05$) у мальчиков и девочек, соответственно (табл. 1). Подоб-

* Ульяновский госуниверситет им. Л. Толстого 42 Тел. (8422)32-10-23britvinan@mail.ru

ная направленность изменений отмечается и в старшей возрастной группе, в которой снижение уровня тревожности составило в среднем 44 и 32% (p<0,05). При этом отмечается положительная динамика суммарного отклонения от аутогенной нормы во всех возрастных группах, независимо от пола и возраста, которая устанавливается на среднем уровне [16]. Полученные данные свидетельствуют о повышении психологической устойчивости, снижении эмоциональной напряженности и риска психоэмоционального срыва в обеих возрастных группах.

Время выполнения орфографических тестов, соответствующих возрасту и уровню умственных возможностей испытуемых, после курса ПНГ достоверно снижается (табл. 1). При этом правильность выполнения этих тестов увеличивается в среднем на 6-10 % в обеих возрастных группах, независимо от пола.

Подобная направленность изменений отмечается и в старшей возрастной группе, в которой снижение уровня тревожности составило в среднем 44 и 32% (p<0,05). При этом отмечается положительная динамика суммарного отклонения от аутогенной нормы во всех возрастных группах, независимо от пола и возраста, которая устанавливается на среднем уровне [16]. Полученные данные свидетельствуют о повышении психологической устойчивости, снижении эмоциональной напряженности и риска психоэмоционального срыва в обеих возрастных группах. Время выполнения предложенных орфографических тестов, соответствующих возрасту и уровню умственных возможностей испытуемых, после курса ПНГ достоверно снижается (табл. 1). При этом правильность выполнения этих тестов увеличивается в среднем на 6-10% в обеих возрастных группах, независимо от пола. Подобная динамика отмечается и при выполнении соответствующих математических тестов, длительность выполнения которых сокращается в средней возрастной группе на 14-23 с (p<0,05) и на 10-18,7 с (p<0,05) в старшей. Правильность ответов увеличилась в группе детей 12-14 лет на 8-10%, а в старшей группе – на 3-4%.

Полученные данные говорят, что курс гипоксической тренировки ведет к спаду уровня тревожности, росту подвижности и пластичности нервных процессов, сопряженных с улучшением возможностей восприятия и переработки информации.

Таблица 2

Изменение показателей внешнего дыхания, газообмена и кровообращения детей различного возраста с отклонениями интеллектуального развития до и после курса прерывистой нормобарической гипоксии (M±m)

	12 - 14 лет (n – 16)				15 - 17 лет (n - 18)			
	Мальчики		Девочки		Юноши		Девушки	
	До ПНГ	После ПНГ	До ПНГ	После ПНГ	До ПНГ	После ПНГ	До ПНГ	После ПНГ
МОД (л/мин)	12,5± 1,5	10,6± 1,0	12,6± 1,0	9,9± 0,85*	11,7± 1,4	9,3± 1,2	12,0± 1,0	9,2± 0,8*
ЧД (в мин.)	19,5± 2,4	17,2± 2,1	22,5± 2,1	16,4± 2,1*	16,5± 2,0	15,1± 1,9	19,4± 2,4	15,8± 1,9
ПОС (л)	3,4± 0,1	3,6± 0,2	3,1± 0,4	3,5± 0,2	5,1± 0,1	5,3± 0,2	4,5± 0,5	4,8± 0,1
$МОС_{25}$(л)	3,4± 0,2	3,7± 0,1	2,8± 0,3	3,1± 0,1	4,5± 0,1	4,9± 0,1*	4,2± 0,2	4,8± 0,2*
$МОС_{50}$(л)	2,9± 0,3	2,9± 0,1	2,3± 0,2	2,8± 0,1*	4,3± 0,1	5,2± 0,2*	3,2± 0,2	3,9± 0,2*
$МОС_{75}$(л)	1,7± 0,2	1,9± 0,1	1,5± 0,2	1,9± 0,0*	2,9± 0,3	3,7± 0,1*	2,4± 0,3	3,1± 0,1*
СОС (л)	2,6± 0,1	2,8± 0,2	1,6± 0,1	1,8± 0,2	4,0± 0,1	4,9± 0,2*	3,3± 0,2	4,6± 0,2*
МОК (мл/мин.кг)	110,0± 12,4	95,2± 8,1	106,3± 10,8	92,4± 6,2	90,0± 11,6	76,3± 4,7	112,6± 7,2	93,1± 5,8*
ЧСС (в мин)	76,4± 3,5	69,4± 1,4*	81,2± 4,2	73,7± 3,4	66,2± 4,2	59,2± 3,2	76,4± 4,5	62,4± 3,2*
САД (мм.рт.ст)	110,5± 3,8	112,4± 2,9	105,0± 3,1	107,3± 3,3	115,3± 3,4	114,1± 3,1	110,0± 3,7	112,2± 3,4
ДАД (мм.рт.ст)	70,0± 3,7	65,3± 3,1	60,2± 3,3	58,2± 3,2	72,4± 3,0	60,1± 2,7*	67,8± 4,1	61,2± 2,9
VO_2 (мл/мин.кг)	13,4± 1,6	10,9± 0,2*	15,4± 1,1	12,4± 1,0*	15,3± 1,2	11,9± 1,1*	16,1± 2,1	11,6± 0,6*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до курса ПНГ, p<0,05

Адаптация к хронической и экспериментальной (гипо- и нормобарической) гипоксии сопровождаются совокупностью морфо-функциональных изменений в ЦНС, связанных с повышением специфической резистентности нервных структур и дефициту O_2 [6]. Установлено повышение числа и размеров митохондрий в нервных клетках, активности митохондриальных дыхательных ферментов [13], ферментов антиоксидантной защиты [10], индуцированного гипоксией ангиогенеза и роста количества капилляров в отделах головного мозга [5], в совокупности обеспечивающих улучшение кислородного обеспечения и оптимизацию окислительных процессов в структурах ЦНС. Совокупность морфо-функциональных изменений в отделах головного мозга, инициированная действием гипоксии, лежит в основе психофункциональных изменений, описанных для разных этапов адаптации к дефициту O_2 [1, 15] и изменений, выявленных в у детей с отклонениями интеллектуального развития. Наряду с психоэмоциональными изменениями в исследовании оценивали вегетативные сдвиги, возникающие после курса ПНГ.

Курс ПНГ ведет к снижению вегетативного коэффициента (табл. 1), указывая на спад активности симпатической нервной системы. Можно полагать, что эти изменения лежат в основе установленных после курса ПНГ функциональных особенностей кардиореспираторной системы (табл. 2). В состоянии относительного мышечного покоя после курса гипоксической тренировки потребление O_2 во всех возрастных группах достоверно снижается, что указывает на минимизацию метаболических функций и является критерием специфической тканевой адаптации к дефициту O_2. Поскольку метаболические потребности организма определяют деятельность газотранспортных систем, оценивались изменения внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, возникающие у детей с отклонениями интеллектуального развития после курса ПНГ (табл.2).

Для оценки функциональных резервов организма и кардиореспираторной системы у детей с отклонениями интеллектуального развития оценивали изменения общей физической работоспособности и аэробных возможностей организма, возникающие после курса ПНГ. Результаты показали, что уровень общей физической работоспособности в средней возрастной группе (12-14 лет) увеличился на 14 и 26% (p<0,05) у мальчиков и девочек. В старшей возрастной группе эти изменения составили 14 и 22 % (p<0,05), соответственно (рис.1,2).

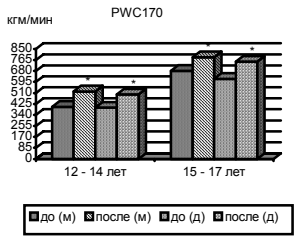


Рис. 1 Показатели физической работоспособности до и после курса ПНГ

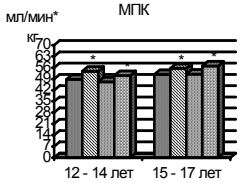


Рис. 2 Показатели аэробной производительности до и после курса ПНГ
Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до курса ПНГ, p<0,05.

Результаты исследования показали, что в состоянии относительно мышечного покоя МОД во всех возрастных группах снижается. Адаптация к гипоксии сопровождается снижением чувствительности дыхательного центра к гипоксемии [3] , изменяя паттерн дыхания и подстраивая систему внешнего дыхания на удовлетворение кислородного запроса организма. При этом во всех возрастных группах имеют место тенденции к увеличению объемно-скоростных характеристик внешнего дыхания, существенно выраженные в старшей возрастной группе. Эти данные указывают на формирование адаптивных изменений после курса ПНГ, характеризующих повышение резервов внешнего дыхания. Подобные тенденции «минимизации» функций отмечаются со стороны сердечно-сосудистой системы. Установлено, что после курса ПНГ во всех группах детей с отклонениями интеллектуального развития отмечается снижение минутного объема кровообращения, при тенденциях к брадикардии покоя.

Можно полагать, что это является следствием снижения тропных влияний симпатической нервной системы на сердце, регулирующих его насосную функцию в соответствии с низким уровнем метаболизма. Курс ПНГ приводит к экономизации физиологических функций у детей с отклонениями интеллектуального развития, независимо от возраста и пола при снижении

тонуса симпатической нервной системы, окислительного метаболизма и деятельности кардиореспираторной системы.

Увеличение аэробных возможностей (МПК) составило в средней возрастной группе 9%, в старшей – 10% ($p<0,05$).

Наряду с экономизацией тканевого метаболизма, деятельности кардиореспираторной системы в состоянии мышечного покоя, ростом общей физической работоспособности и уровня МПК после курса ПНГ можно говорить о высокой эффективности прерывистой гипоксической тренировки в расширении функциональных резервов кардиореспираторной системы, аэробных возможностей и работоспособности детей и подростков с отклонениями интеллектуального развития независимо от пола.

Литература

1.*Агаджанян, Н.А.* / Н.А. Агаджанян, Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижов // Докл. Академии проблем гипоксии РФ. Т.1. М.: ПАИМС, 1997. С.18-57.

2.*Балыкин, М.В.* Морфо-функциональная гетерогенность и гетерохронность адаптации внутренних органов при прерывистой гипобарической гипоксии / М.В. Балыкин, Т.Я. Тарарак, О.В. Рагозина, М.В. Воротникова, С.А. Сагидова // Тез. Докл. IV Съезда физиологов Сибири. Новосибирск, 2002. С. 26–27.

3. *Бреслав, И.С.* Дыхание и работоспособность человека в горных условиях: (физиологические эффекты высотной гипоксии и гипокапнии) / И.С. Бреслав, А.С. Иванов. Алма-Ата: Гылым, 1990 184 с.

4. *Волков, Н.И.* Прерывистая гипоксия – новый метод тренировки, реабилитации и терапии / Н.И. Волков // Теория и практика физической культуры. 2000 №7. С.20-23.

5. *Воротникова, М.В.* Изменения реактивности сосудов микрогемоциркуляторного русла в различных отделах головного мозга при гипобарической гипоксии / М.В. Воротникова, М.В. Балыкин, Т.Я. Тарарак, Д.Ю. Дремков, Т.Г. Макарова // Ученые записки Ульян. Гос.ун-та. Серия «Биология». Ульяновск: УлГУ, 2005. С. 34–39.

6. *Гаврилова, С.А.* Нейропротекторный эффект гипоксического прекондиционирования при фокальной ишемии мозга / С.А. Гаврилова, Н.С. Самойленко, Ю.А. Пирогов, Р.М. Худоерков, В.Б. Кошелев // Патогенез, 2008. Т.6 №3. С.13–17.

7. *Дембо, А.Г.* Врачебный контроль в спорте / А.Г. Дембо. М.: Медицина, 1988 283 с.

8. *Дьякова, Э.В.* Нормобарическая гипокситерапия в реабилитации различных форм детского церебрального паралича у детей / Э.В. Дьякова / Докл. Межд. ак. проблем гипоксии. Т. IV. М.: Бумажная Галерея, 2005. С. 211–215.

9. *Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А.* Тестирование в спортивной медицине. М.: Физкультура и спорт, 1988. 206 с.

10. *Кислин, М.С.* Динамика перекисного окисления липидов после тяжелой гипобарической гипоксии в структурах головного мозга крыс. Эффект прекондиционирования / М.С. Кислин, Е.И. Тюлькова // Патогенез, 2008. Т. 6 №3. С. 65–66.

11. *Колчинская, А.З.* Адаптация к гипоксии как эффективное средство повышения работоспособности, профилактики, лечения и реабилитации / А.З. Колчинская // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия / Докл. Ак. проблем гипоксии РФ, Т.1. М.: ПАИМС, 1997. С. 126–145.

12. *Кривощеков, С.Г.* // Физиология человека, 2002. Т.28 №6. С 45–52.

13. *Макарова, Т.Г.* Изменение кровотока и реактивность сосудов головного мозга при гипоксически – гиперкапнических воздействиях: дис…канд. биол. наук / Т.Г. Макарова. Ульяновск, 2006. 164 с.

14. *Сороко, С.И.* Различия в стратегиях и возможностях адаптации человека к гипоксическому воздействию / С.И. Сороко, Э.А. Бурых // Физиология человека, 2007. Т.33 №3. С. 63–74.

15. *Филимоненко, Ю.И.* Цветовой тест Люшера (методическое руководство) / Ю.И. Филимоненко. С П., 1993. 49с.

16. *Лукьянова, Л.Д.* Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации / Л.Д. Лукьянова // Патогенез, 2008. Т.6 №3. С.4–12.

PSYCHOEMOTIONAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN CHILDREN WITH DEVIATIONS OF INTELLECTUAL DEVELOPMENT AFTER THE COURSE OF FALTERING NORMOBARIC HYPOXIA

M.V. BALYKIN, N.A. MAKHOVA, N.D. BRITVINA

Summary

The efficiency of influence interval normobaric hypoxia in optimisation of a psychofunctional condition, in increasing of functional reserves of external breath and cardiovascular system, of general physical working capacity and aerobic possibilities of children and teenagers with deviations of intellectual development is considered in this research.

Key word: interval normobaric hypoxia

УДК: 618.36 008.64.612.017

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ ВОРСИН ХОРИОНА ПРИ ГЕСТОЗАХ

О.В. ВОРОНОВА, И.С. ДЕРИЖАНОВА*

В настоящее время проблема гестозов занимает особое место в акушерской патологии. Развитие гестоза обусловливает высокую материнскую, перинатальную заболеваемость и смертность. Долгие годы гестоз занимает 2-3 место в структуре причин материнской и перинатальной смертности, а также заболеваемости женщин (эндокринопатия, патология почек и сосудистой системы), новорожденных и детей (нарушение физиологического и нервно-психического развития перенесенной гипоксии) [2].

Патология плаценты, включая недостаточность, занимает в структуре причин перинатальной и детской смертности >20% [1].

Цель – морфометрическое исследование сосудов стволовых и промежуточных ворсин хориона плаценты при гестозах.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами было произведено обследование 50 беременных женщин, страдавших разными степенями тяжести позднего гестоза, а также 20 здоровых беременных женщин (контрольная группа). Всего было обследовано 70 женщин. Материалом исследования послужили последы, полученные после родоразрешения женщин.

В зависимости от степени тяжести гестоза все беременные II группы были разделены на четыре подгруппы: II-1 (n=10) – женщины, перенесшие во время беременности водянку; II-2 (n=10) – женщины, страдавшие во время беременности нефропатией 1-2 степени; II-3 (n=10) – женщины, страдавшие во время беременности нефропатией 3 степени; II-4 (n=20) – женщины, с сочетанными формами гестозов (хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония). Патоморфологическое исследование начиналось в предельно ранние сроки после родов по общепринятой методике. Забор материала для микроскопического исследования последа: кусочки вырезались из центрального парацентрального и краевого отделов, через всю толщу плаценты, из краевых отделов кусочки вырезались вместе с оболочками. Из пуповины вырезались два кусочка – на расстоянии 2 см от места прикрепления пуповины к плаценте и на противоположном участке [3].

Окраску препаратов проводили гематоксилин-эозином по классической методике.

Для морфометрических исследований была использована автоматизированная система гистологического анализа «ОКО» на базе ПЭВМ, предназначенная для измерения параметров тканевых и клеточных структур в полуавтоматическом режиме.

В каждом случае производили измерения в 10 стволовых ворсинах при увеличении объектива ×10, в 20 промежуточных ворсинах при увеличении объектива ×20. Терминальные ворсины исследовали в каждом пятом поле зрения препарата при увеличении объектива на ×40. Для обработки данных нами использовались статистические методы: получение средних значений и среднеквадратичных ошибок, Т-критерий Стъюдента.

Результаты. В контрольной группе наружный диаметр артерий в стволовых ворсинах колебался от 124 до 153 мкм, в среднем составив 136,2±2,11 мкм, а внутренний диаметр варьировался в диапазоне от 72 до 94 мкм при среднем значении 83,4±1,14 мкм. Толщина стенки артерий в стволовых ворсинах в среднем составляла 52,8±1,26 мкм. Коэффициент элонгации (отношение большего диаметра просвета к меньшему) артерий в стволовых ворсинах в среднем соответствовал 1,35±0,04 и, поскольку был более 1, отражал сохраненную способность изучаемых сосудов к растяжению. Коэффициент облитерации (отношение площади артерий со стенкой к площади ее просветов) колебался в диапазоне 1,1-1,4, в среднем составив 1,26±0,06. Артериоспазм с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением

* Ростовский ГМУ. Ростов-на-Дону, 344718, пер. Нахичеванский, 29. Тел.(8632)206-301. E-mail: aad@aaanet.ru

сосудистой стенки наблюдался уже при нефропатии легкой степени и прогрессировал при утяжелении процесса. Наибольшая выраженность артериоспазма в стволовых ворсинах наблюдалась при сочетанных гестозах. Сосудистое ремоделирование при нефропатии вело к последовательному снижению коэффициента элонгации, это говорилло о том, что форма сосуда становилась все более концентрической. При этом нарастала облитерация просветов артерий стволовых ворсин. Коэффициент облитерации достоверно повысился уже при нефропатии средней тяжести и далее прогрессивно менялся. Наибольшая выраженность облитерационной ангиопатии стволовых ворсин была при сочетанных гестозах. Узкие просветы артерий с концентрическим ремоделированием ввиду утолщения сосудистой стенки, наблюдаемые при тяжелой нефропатии и сочетанных гестозах, способствовали росту сосудистого сопротивления в стволовых ворсинах.

В контрольной группе наружный диаметр вен в стволовых ворсинах колебался от 185 до 215 мкм, в среднем составив 194,8±2,57 мкм, а внутренний диаметр варьировался в диапазоне от 152 до 183 мкм при среднем значении 168,2±2,95 мкм. Коэффициент элонгации вен в стволовых ворсинах в среднем соответствовал 2,72±0,04 и отражал эллипсовидную форму вен. Коэффициент облитерации в среднем составил 1,12±0,001.

Венодилатация в стволовых ворсинах с одновременным увеличением наружного и внутреннего диаметров была отмечена при отеках, нефропатии средней и тяжелой степени, сочетанных гестозах. Наибольшую выраженность венодилатация имела при сочетанных гестозах. При легкой степени нефропатии изменения просветов вен в стволовых ворсинах не было. По мере развития патологического процесса последовательно повышались значения коэффициента элонгации из-за того, что просветы вен деформировались, имели причудливые географические очертания.

Площадь промежуточных ворсин при отеках возрастала на 23,6% ($p<0,05$), а при тяжелой нефропатии и сочетанных гестозах снижалась на 18,5% ($p<0,05$) и 22,2% ($p<0<05$), соответственно. Сокращение площади артериальных просветов, а также достоверное снижение относительного коэффициента, отражающего удельный вес артериальных просветов к общей площади ворсин, наблюдалось уже при нефропатии средней тяжести и в дальнейшем прогрессировало. В контрольной группе наружный диаметр артерий в промежуточных ворсинах колебался от 29 до 41 мкм, в среднем составив 34,5±0,9 мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 18 до 27 мкм при среднем значении 22,1±0,6 мкм. Толщина стенки артерий в промежуточных ворсинах в среднем составляла 12,3±0,6 мкм. Коэффициент элонгации артерий в промежуточных ворсинах в среднем соответствовал 1,42±0,003, коэффициент облитерации – 1,42±0,003. Следовательно, артерии промежуточных ворсин в норме имели свободный округлый, слегка удлиненный просвет. Артериоспазм с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки наблюдался при нефропатии средней степени и прогрессировал при тяжелом процессе. Однако статистически значимое утолщение сосудистой стенки наблюдалось уже при легкой степени нефропатии. Наибольшая выраженность артериоспазма в промежуточных ворсинах была при сочетанных гестозах. При тяжелой нефропатии и сочетанных гестозах форма артерий была правильной круглой формы (значение коэффициента элонгации близко к 1), что отражало концентрический тип ремоделирования и говорило о сниженной способности артерий к растяжению. При этом нарастала облитерация просветов артерий промежуточных ворсин. Коэффициент облитерации достоверно повысился уже при нефропатии легкой тяжести и далее прогрессивно изменялся. Наибольшая выраженность облитерационной ангиопатии промежуточных ворсин наблюдалась при сочетанных гестозах.

В контроле наружный диаметр вен в промежуточных ворсинах колебался от 35 до 59 мкм, составив 47,2±0,9 мкм, а внутренний диаметр – в диапазоне от 32 до 51 мкм при значении 43,1±1,2 мкм. Коэффициент элонгации вен в промежуточных ворсинах соответствовал 2,94±0,003, а коэффициент облитерации составил 1,28±0,005. Венодилатация в промежуточных ворсинах с одновременным увеличением наружного и внутреннего диаметров была отмечена при отеках, нефропатии средней и тяжелой степени, сочетанных гестозах. Наибольшую выраженность венодилатация имела при сочетанных гестозах.

При гестозах наибольшее падение индекса, указывающего на удельную площадь сосудистых просветов, было отмечено для промежуточных ворсин. Итак, морфометрические изменения сосудов плаценты при гестозах отражают этапы сложного динамического процесса, направленного на сохранение равновесия единой биологической системы «мать – плацента – плод». Однако при последовательном развитии патологии происходит срыв адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций, сопровождающийся ухудшением кровоснабжения плаценты, а затем плода. В последние годы на фоне нестабильной демографической ситуации в России ввиду резкого снижения рождаемости и сокращения численности детского населения наблюдается ухудшение качественных характеристик здоровья рождающихся детей, обусловленных ростом патологии беременности, в том числе гестозов. Такая сложная обстановка диктует необходимость проведения квалифицированной пренатальной диагностики патологических сосудистых изменений плаценты, что позволит решать вопрос о тактике ведения родов, своевременно разработать алгоритм специализированной помощи новорожденному.

Выводы. При прогрессировании гестоза у беременных происходит последовательное концентрическое сосудистое ремоделирование артерий в стволовых и промежуточных ворсинах с формированием округлой формы, облитерацией просвета, утолщением сосудистой стенки и снижением геометрической плотности капилляров в терминальных ворсинах. Облитерационная ангиопатия в промежуточных ворсинах имеет патогенетическое значение для осложнений беременности при гестозах.

Литература

1. *Радзинский В.Е. Смалько П.Я.* Биохимия плацентарной недостаточности. М, 2001.
2. *Сидорова И.С.* Гестоз.– М, 2003.
3. *Милованов А.П.* Патология системы «мать – плацента – плод». Рук-во для врачей. М, 1999.

УДК. 618.3-06-055.2:616.14-007.63+155.194.8

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Р.С. КУРБАНОВА, С-М.А. ОМАРОВ*

Особое место в акушерстве занимает проблема экстрагенитальной патологии, в частности, варикозной болезни, и железодефицитной анемии. По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных регионах мира колеблется от 21 до 89% и основными причинами ее развития считают утилизацию железа на нужды фетоплацентарного комплекса для увеличения массы циркулирующих эритроцитов; недостаточное содержание железа в диете и потеря необходимых для его усвоения витаминов.
Ключевые слова: гестация, варикоз, анемия

Особенно актуальна проблема ЖДА у многорожавших женщин, у которых имеет место истощение депо железа в организме на фоне частых родов, длительной лактации и осложненного течения беременности и родов. Известно, что заболевания вен являются довольно распространенными. По данным ВОЗ, заболеваниями венозной системы страдает 0,5–6% населения, преимущественно зрелого возраста. Венозной системе принадлежит важнейшая роль в осуществлении оттока крови, насыщению ее углекислотой, транспортировке продуктов метаболизма, гормонов и других гуморальных факторов, а также в распространении патологических процессов. Одним из этиологических факторов развития варикозной болезни являются нейроэндокринные нарушения при гестации и менструальных циклах. Поэтому женщины страдают варикозной болезнью в 2 раза чаще, чем мужчины. Варикозное расширение вен наблюдаются у 32% беременных, причем у основной половины (до 80%) заболевания возникает во время беременности. В Дагестане многорожавшие женщины (МРЖ) составляют >30% среди всех рожающих и характеризуются более осложненным течением гестации на фоне высокой отягощенности экстрагенитальной патологии. По определению ВОЗ, многорожавших женщин относят к универсальной группе риска акушерской и перинатальной патологии. Усиление хронической венозной недостаточности наступает почти после каждой последующей беременности. Частота варикозной болезни у МРЖ составляет 48%, частота ЖДА у МРЖ достигает 89%. Сочетание ЖДА и варикозной болезни относится к широко

* Дагестанский научный центр РАМН, г. Махачкала

распространенной патологии у МРЖ. Вместе с тем, осталась неизученной, проблема данной сочетанной патологии у МРЖ.

Цель исследования – изучение исходов гестации при сочетании ЖДА и варикозной болезни у МРЖ.

Материал и методы. В процессе работы использовался ультразвуковой сканер «Aloka 3500» (Япония), работающий в режиме реального масштаба времени, с использованием трансабдоминального датчика, имеющего частоту 3,5 мГц. Применительно к плаценте оценивали следующие показатели: локализация плаценты, положение ее по отношению к стенкам матки и к внутреннему маточному зеву, оценка хориальной мембраны (гладкая, волнистая, с углублениями), идентификация базального слоя, ультраструктура паренхимы (гомогенная, гетерогенная с эхогенными зонами, наличие уплотнений, акустических теней), толщина плаценты, количество околоплодных вод. После комплексной оценки состояния плаценты определяли ультразвуковую стадию структурности, включающую характер изменений в хориальной мембране и базальном слое, а также состояние паренхимы. Все это позволило в дальнейшем, при сравнении с остальными группами, выделить ведущие факторы по развитию патологии плаценты среди беременных женщин, страдающих анемией и гипертонической болезнью.

Для определения внутриутробного состояния плода путем оценки его *биофизического профиля* (БФПП) использовали методику, предложенную A.M. Vintzileos и соавт. (1983). Учитывали 6 параметров: результаты нестрессового теста при кардиомониторном наблюдении и данные УЗИ двигательной активности плода, дыхательных движений плода, тонуса плода, объема околоплодных вод и степени зрелости плаценты по Grannum. Каждый параметр оценивался в 0, 1 или 2 балла. Суммарную оценку БФПП проводили с учетом рекомендаций Шраер О.Т. (1991). Оценка в 10-12 баллов расценивалась, как нормальная, 8-9 баллов – удовлетворительная, 6-7 – сомнительная, 5 и ниже – патологическая. Комплексная оценка «биофизического профиля» плода позволяет получать наиболее объективную информацию о его жизнедеятельности. Установлено, что прогностическая ценность положительного результата при определении «биофизического профиля» плода составляет 90%.

Для комплексной оценки кровообращения в системе мать-плацента-плод, улучшения диагностики и выбора оптимальной акушерской тактики проводили *допплерометрическое исследование* с помощью ультразвуковой диагностической системы «Aloka SSD-1700» (Япония). Использовали фильтр 200 Гц и датчик с частотой 3,5 МГц. В ходе исследования анализировали следующие параметры: максимальную систолическую и конечную диастолическую скорость кровотока с последующим расчетом систоло-диастолического отношения (СДО) и индекса резистентности (ИР) по общепринятой методике в обеих маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии. Синтетическая функция фетоплацентарного комплекса у обследованных женщин оценивалась по содержанию в периферической крови эстриола ($Э_3$) и плацентарного лактогена (ПЛ) методом конкурентного связывания гормонов со специфическими антителами. Содержание эстриола, плацентарного лактогена изучалось радиоиммунологическим методом, преимуществом которого является его высокая чувствительность, специфичность и надежность, с помощью соответствующих наборов, изготовленных на базе научно-технического центра «Нуклон», г. Москва.

Методика превентивного лечения и предродовой подготовки включала: ношение компрессионного трикотажа «Venotek» (II степень компрессии); детралекс – по 1 тб 2 раза в день после приема пищи длительно; «Лиотон-гель 1000» – аппликации на нижние конечности дважды в сутки длительно; курантил 25мг – по 1др 3 раза в сутки после приема пищи в течение 1 месяца.

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа Pentium IV при помощи электронных таблиц Microsoft Excel XP Professional 2003 с использованием методов параметрической статистики. Вычислялись среднее арифметическое, ошибка средней арифметической. Все полученные данные подвергались статистическому анализу с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостат». Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента и точного f-критерия Фишера с учетом неоднородности дисперсий в исследуемых группах с помощью критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде средней ± ошибка средней. Результаты оценивались с уровнем значимости $p<0,05$.

Результаты. Среди находившихся под наблюдением МРЖ признаки угрозы прерывания наблюдались в 2 раза чаще в группе сравнения, также был высок процент гестоза (табл.1).

Таблица 1

Особенности течения беременности в обследованных группах (M±m)

Показатели	Основная Группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n=50
Угроза прерывания II триместр III триместр	13 (13%) * 8 (8%) 5 (5%) *	12 (17,4%) ** 6 (8,57%)** 6 (8,57%)	4 (8,0%) 2 (4,0%) 2 (4,0%)
Ранний токсикоз	9 (9,0%)	7 (10,0%)	4 (8,0%)
Гестоз: Легкой степени	11 (11,0%)* 8 (8,0%)	12 (17,4%)** 5 (7,14%)	5 (10,0%) 4 (8,0%)
Средней степени	4 (4,0%)	3 (4,28%)**	1 (2,0%)
Тяжелой степени	- *	2 (2,85%)	-
Преэклампсия	- *	2 (2,85%)	-
Макросомия	3 (13,0%)	9 (12,85%)	7 (14,0%)
ФПН	8 (8,0%) *	11 (15,7%) **	1 (2,0%)
СЗВРП	2 (2,0%)*	4 (5,7%)**	1 (2,0%)
Многоводие	5 (5,0%)	4 (5,7%)	2 (4,0%)
Тазовое предлежание	4 (4,0%)	3 (4,28%)	2 (4,0%)
Поперечное положение	4 (4,0%)	3 (4,28%)	2 (4,0%)
ПОНРП	-	2 (2,86%)*	-
Предлежание плаценты	2 (2,0%)	2 (2,85%)	
Многоплодие	4 (4,0%)	3 (4,28%)	2 (4,0%)
Дородовое излитие о/п вод	2 (2,0%)*	4 (5,7%)**	1 (2,0%)
Перенашивание	4 (4,0%)	3 (4,28%)	2 (4,0%)

* - $P < 0,05$ – разница достоверна между основной группой и группой сравнения; ** $P < 0,05$ – разница достоверна между группой сравнения и группой контроля; ^{0} $P < 0,05$ – между основной группой и контролем

Как видно из представленных в табл.1 данных, частота возникновения многоводия, макросомии и неправильных положений плода была практически одинаковой во всех группах МРЖ, независимо от проведения превентивной подготовки. Это, по-видимому, связано с кратностью родов, перерастяжением матки и возможным диабетогенным влиянием беременности.

Проблема невынашивания беременности у многорожавших женщин остается актуальной в современном акушерстве и колеблется по данным различных авторов в пределах 5,5–15,5%. Результаты нашего исследования показали, что на фоне проводимой превентивной терапии у МРЖ с ВБ и ЖДА процент недонашивания снижается в 1,36 раза (с 17,4% до 13,0%), но все равно превышает данный показатель у здоровых МРЖ в 1,6 раза. Этот факт подтверждает неблагоприятное влияние экстрагенитальной патологии (в нашем случае, ВБ и ЖДА) на течение гестации.

Достоверных различий в частоте возникновения ранних токсикозов выявлено было (9,0%, 10,0% и 8,0% соответственно группам). Частота гестоза на фоне проведения превентивной терапии в основной группе была снижена в 1,58 раза (с 17,4% до 11%) ($p<0,05$%); не было допущено развития тяжелых его форм, а в группе сравнения гестоз тяжелой степени был отмечен в 2,85% случаев и преэклампсия – в 2,85%. Как следствие гестоза, у 8% МРЖ основной группы была отмечена ФПН и сининдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП – у 2%), что в 1,9 и в 2,8 раза меньше, чем в группе сравнения. Процент перенашивания не имел достоверной разницы во всех группах МРЖ, независимо от подготовки и колебался в пределах 4–4,2%. Полученные нами данные соответствовали данным, полученным другими авторами. Такие расхождения в частоте переношенной беременности объясняются, по-видимому, различными методами диагностики этой патологии, а также различными взглядами авторов на сущность перенашивания.

Таблица 2

Гормональный профиль обследованных женщин (M±m)

Показатели	Основная группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n =50
Эстриол, н/моль/л	94,7±2,2*	73,2±3,6**	99,5±3,1
Плацентарный лактоген, нмоль/л	263,8±10,5*	209,5±11,2**	284,5±10,8

* $P < 0,5$ – разница достоверна между основной группой и группой сравнения; ** $P < 0,05$ – разница достоверна между группой сравнения и группой контроля

Частота предлежания плаценты, по данным нашего исследования, у МРЖ основной группы и группы сравнения была практически одинаковой (2,0% и 2,85% соответственно). Что подтверждает роль дистрофических изменений мио- и эндометрия, имеющих место при высокой кратности родов, в развитии

аномалий расположения плаценты. В 2,8% случаев в группе сравнения развилась преждевременная отслойка норально расположенной плаценты (ПОНРП), причиной которой явился гестоз тяжелой степени. В основной группе случаев ПОНРП отмечено не было. Гормональный профиль плода и плаценты оценивался по содержанию в крови беременных плацентарного лактогена и эстриола, определяемых с помощью радиоиммунологического метода. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как видно из приведенных в табл.2 данных, имеет место достоверное увеличение концентрации эстриола (в 1,29 раза) и ПЛ (в 1,25 раза) в основной группе по сравнению с группой сравнения (p<0,05). Решающую роль в данном случае, вероятно, сыграли коррекция железодефицита и устранение гипоксии тканей, а также венопротекция, направленная на улучшение вязкости крови. В связи с высокой частотой осложнений беременности у МРЖ с различной экстрагенитальной патологией, изучение состояния и функционирования ФПК представляет огромный практический интерес. Это связано, в первую очередь, с тем, что плацента при различных патологических состояниях перестает быть надежной базой для нормальной жизнедеятельности плода. Результаты ультразвукового скрининга плаценты и плода представлены в табл. 3.

Таблица 3

Ультразвуковые параметры ФПК в обследованных группах

Показатели	Основная группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n=50
БПР, см	9,1±0,2	9,09±0,1	9,1±0,2
Длина бедра, см	7,06±1,1	7,03±0,15	7,12±0,12
Толщина плаценты, см	4,22±0,18	4,21±0,12	4,17±0,09
Маловодие, %	4 (4,0%)*	8 (11,4%)**	1 (2,0%) o
Кальцинаты	8 (8,0%) *	11 (15,7%)*	3 (6,0%) o

* P < 0.05 – разница достоверна между основной группой и группой сравнения; ** P <0,05 – разница между группой сравнения и группой контроля; o – P < 0,05 – разница достоверна между основной группой и группой контроля

Достоверная разница результатов выявлена в отношении маловодия, частота которого в основной группе была в 2,8 раза меньше, чем в группе сравнения, но в 2 раза больше чем в контроле (табл.3). Также достоверные различия получены в отношении частоты обнаружения кальцинатов в плаценте. В основной группе этот показатель равнялся 8,0%, что в 1,9 раза меньше, чем в группе сравнения (15,7%), в 1,3 раза чаще, чем в группе контроля. Данные факты можно объяснить более высокой частотой ФПН в основной группе по сравнению с контролем потому, что коррекция экстрагенитальной патологии не исключает неблагоприятного влияния самой кратности родов.

Таблица 4

Показатели допплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в обследованных группах (M±m)

Исследуемые параметры	СДО	ИР	ПИ
Основная группа n=100			
Маточные артерии	2,06±0,05*	0,48±0,01	0,64±0,05 o
Артерия пуповины	2,84±0,05 *	0,72±0,02	0,76±0,05
Средняя мозговая артерия	4,09±0,05*	0,71±0,03	1,61±0,02
Группа сравнения n=70			
Маточные артерии	1,89±0,05	0,61±0,02**	0,69±0,05
Артерия пуповины	2,91±0,02	0,63±0,01**	0,84±0,08
Средняя мозговая артерия	3,82±0,02	0,79±0,02**	1,69±0,02
Группа контроля n=50			
Маточные артерии	2,18±0,02	0,39±0,05	0,56±0,02 o
Артерия пуповины	2,65±0,05	1,11±0,02	0,65±0,05 o
Средняя мозговая артерия	4,65±0,02	0,74±0,01	1,39±0,02 o

* P <0,05 – разница достоверна между основной группой и группой сравнения; ** P < 0,05 – разница достоверна между группой сравнения и группой контроля; O P<0,05 – разница достоверна между основной группой и группой контроля

Обращала на себя внимание корреляция ультразвуковых изменений с данными допплерометрического исследования кровотока у МРЖ. Достоверно чаще гемодинамические нарушения были зарегистрированы в группе сравнения (в 42 случаях (60,0%), тогда как в основной группе нарушения были зарегистрированы у 27 МРЖ (27,0%) (P<0,05) (табл. 4).

Данные табл.4 свидетельствуют о прямой пропорциональной зависимости между тяжестью взаимоотягощающих соматических патологий с частотой и степенью нарушений кровотока, особенно в маточных артериях. У беременных группы сравнения имело место увеличение индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях и артерии пуповины, т.е. было отмечено нарушения по всех звеньях ФПК. Наличие дикротических выемок регистрировалось у 17,4% МРЖ из группы сравнения, у которых имелись клинические проявления гестоза, что в 1,5 раза чаще, чем в группе МРЖ, получивших подготовку. Распределение МРЖ по степени тяжести гемодинамических нарушений представлено в табл. 5.

Таблица 5

Степени гемодинамических нарушений в обследованных группах

Степени	Основная группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n=50
I степень	23 (23,0%)*	30 (42,8%)**	7 (14,0%) o
II степень	4 (4,0)*	8 (11,4%) **	1 (2,0%) o
III степень	-	4 (5,7%)	-
Нет нарушений	73 (73,0%)*	28 (40,0%) **	42 (84,0%) o

* P<0,05 – разница достоверна, между основной группой и группой сравнения; ** P<0,5 – между группой сравнения и группой контроля; o – P<0,05 между основной группой и группой контроля

Результаты оценки тяжести гемодинамических нарушений показывают эффективность проведенных нами мероприятий, направленных на устранение гипоксии тканей, улучшение реологии крови, что проявилось отсутствием нарушения гемодинамики в МППК в 73% случаев, и профилактикой тяжелых форм гемодинамических нарушений (отсутствие III степени). Тогда как в группе сравнения отсутствие нарушений МППК отмечено только в 40,0% случаев, а тяжелые нарушения МППК имели место у 5,7% МРЖ. Своевременные роды имели место у 91 (91,0%), преждевременные – у 2 (2,0%), запоздалые – у 4 (4,0%) МРЖ из основной группы. В группе сравнения процент преждевременных родов равнялся 8,57% (6 наблюдений), что в 2,14 раза больше, чем в основной группе (p<0,05). Разница между процентом срочных родов также была статистически значимой (61 МПЖ – 87,1%) (p<0,05) (табл. 6).

Таблица 6

Сроки родоразрешения в обследованных группах (M±m)

Показатели	Основная группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n=50
Срочные роды (37-41) нед.	91 (91,0%)*	61 (87,1%)	47 (94,0%)
Преждевременные (33-36 нед)	2 (2,0%)*	6 (8,57%)**	1 (2,0%)
Запоздалые роды (42 и более)	4 (4,0%)	3 (4,28%)	2 (4,0%)

* P < 0,05 – разница достоверна между основной группой и группой сравнения; ** P<0,05 – разница достоверна между группой сравнения и группой контроля

Таблица 7

Особенности течения родового акта в обследованных группах (M±m)

Нозологические единицы	Основная группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n=50
Несвоевременное излитие о/п вод	10/10,0%	8 (11,4%)	5 (10,0%)
Клиническое несоответствие	3 (3,0%)	2 (2,85%)	1 (2,0%)
ПОНРП	-	1 (1,42%)	-
Кровотечения в последовом периоде	-	1 (1,42%)	-
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	3 (3,0%)*	4 (5,7%) **	2 (4,0%)
Травмы мягких родовых путей	5 (5,0%)	4 (5,7%)	3 (6,0%)
АРД: Патологический, преминарный период	14 (14,0%) * 4 (4,0%)*	22 (31,4%) ** 6 (7,57%)	7 (14,0%) 4 (7,0%) o
Слабость родовых сил: I II	6 (6,0%) * 3 (3,0%)*	10 (14,28%)** 4 (5,7%)**	4 (8,0%) o 2 (4,0%)
Дискоординированная родовая деятельность	1 (1,0%) *	2 (2,85%) **	-

* P < 0,05 – разница достоверна между основной группой и группой сравнения; ** P<0,05 – разница между группой сравнения и группой контроля; o P<0,05 – между основной группой и группой контроля

При изучении особенностей течения родового акта у обследованных обращала на себя внимание высокая частота АРД, раннее излитие о/п вод, кровотечения в последовом и послеродовом периодах. Эти показатели несмотря на наличие или отсутствие экстрагенитальной патологии, являются приоритетными при многократных родах. На это указывают многие исследователи, изучавшие проблему многократных родов. Проведение превентивной подготовки у МРЖ основной группы позволило улучшить эти показатели (табл. 7). Приведенные данные показывают, что проводимая подготовка позволила снизить частоту АРД в 2,2 раза по сравнению с группой сравнения, частоту гипотонических кровотечений – в 1,9 раза (p<0,05). Различия в показателях несо-

ответствия таза матери и головки плода, травм мягких родовых путей, несвоевременного излития о/п вод были практически одинаковы и статистически недостоверны (p>0,02).

Имевший место в группе сравнения случай ПОНРП (1,42%) во II периоде родов был обусловлен ультракороткой пуповиной (ретроспективно – 34 см). Плод при этом был быстро излечен путем вакуум-экстракции.

Таблица 8

Временная характеристика родов

Группы	Средняя продолжительность (час/мин)
Основная группа n=100	6 часов 48 минут ± 20,5 минут *
Группа сравнения n=70	7 часов 36 минут ± 22,1 минут
Группа контроля n=5	6 часов 15 минут ± 20,1 минуты

* P<0,05 – разница достоверна между основной группой и группой сравнения

Как видно из приведенных в табл.8 данных, у МРЖ основной группы имеет место укорочение длительности родов по сравнению с теми же показателями в группе сравнения (в 1,13 раза). Этот факт можно объяснить полноценной пренатальной подготовкой МРЖ основной группы. При анализе течения послеродового периода обращал на себя внимание высокий процент гнойно-септических осложнений в группе сравнения (табл. 9).

Таблица 9

Особенности течения послеродового периода

Нозологические единицы	Основная группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n=50
Субинволюция матки	4 (4,0%) *	9 (12,8%)**	2 (4,0%)
Лохиометра	2 (2,0%)*	4 (5,71%)**	1 (2,0%)
Метроэндометрит	2 (2,0%)*	4 (5,71%)**	1 (2,0%)
Мастит	-	1 (142%)	-

** P<0,05 – разница достоверна между группой сравнения и группой контроля

Частота субинволюции матки, лохиометры, метроэндометрита в основной группе было в 3,2; 2,8, 2,8 раза соответственно ниже, чем в группе сравнения (p<0,05). Причиной этого явилась большая продолжительность родового акта на фоне несвоевременного излития о/п вод, а также снижение иммунологической реактивности организма на фоне некорригированной анемии и ВБ. Средний объем кровопотери составил в основной группе 428,9±19,5 мл, в группе сравнения – 501,3±20,2 мл, в группе контроля – 396,8±10,8 мл. Оперативное родоразрешение проведено у 6 МРЖ основной группы, у 10 – из группы сравнения, в группе контроля – у 3. Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 2-й минутах была достоверно выше в основной группе по сравнению с группой сравнения, где были отмечены наихудшие результаты (табл.10).

Таблица 10

Оценка по шкале Апгар в обследованных группах

Баллы	Основная группа n=100	Группа сравнения n=70	Группа контроля n=50
8-9	91 (91,0%)*	47 (67,14%)**	47 (94,0%)
6-7	8 (8,0%)*	17 (24,2%)**	3 (6,0%)
4-5	1 (1,0%)*	4 (5,7%)**	-
4 и ниже	-	2 (2,85%)	-

Оценка по шкале Апгар в основной группе была равна 8,69±0,12 баллов, в группе сравнения – 6,9±0,10 баллов и в группе контроля – 8,97±0,12 баллов. Таким образом, анализ перинатальных исходов показал, что сочетание варикозной болезни и ЖДА при высокой кратности родов приводит к большой частоте гестационных осложнений. Несоответствие адаптационных возможностей организма матери потребностям растущего плода умножает риск неблагоприятного исхода для матери и для плода. Проведение профилактики и лечения позволяют улучшить перинатальные исходы у МРЖ с сочетанной патологией.

Литература

1.*Газдиева З.М.* Профилактика варикозного расширения вен у женщин в послеродовом периоде // Мат-лы конференции акушеров-гинекологов Ростовской области. 1997. С. 17.

2.*Газдиева З. М. , Поляк А. И. , Рымашевский Н, В.* //Мат-лы конф. акушеров-гинекологов Ростовской области. 1998.С. 6–7.

3.*Газдиева З. М., Поляк А. И. Рымашевский Н. В.* //Мат-лы конф. акушеров-гинекологов Ростовской области. 1998.С. 8.

4.*Гладких В.Г. и др.* // Вестник ретгенологии. 1986. №6. С. 33–37.

5.*Гладких В. Г., Суковатых Б. С., Лазаренко В. А.* // Вестник хирургии. 1987. № 12. С. 50–54.

6.*Говалло В.И.* Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987. 304с.

7.*Горбенко О.М. , Трунова Л.А., Трунов А.Н.* Съезд иммунологов России: Тез. докл. Новосибирск,1992.С. 116.

8.*Mengert W. F. , Cobb S. W., Brown W. W. Jr.* Introduction of blood into the peritoneal cavity. An experimental study. //A.M.A.1951.Vol. 147. P. 34–37.

9.*Nabatoff R.A.* Simple palpation to defect valvular incompetence in patients with varicose veins. *IIS.* Amer. Med. Ass. 1955. Vol. 159. № 1. P. 27.

10.*Nazarenko L.G.* Immunomodulating therapy in various complications of the gestational period (Review) (Russian) // Akusherstvo-Gynekologia (11): 12–5, 1990. Nov.

THE PECULIARITIES OF THE GESTATIONAL PROCESS IN PREGNEY WITH VARICOSE DISEASE AND IRONDEFISIENCY

R.S. KURBANOVA, C-M.A. OMAROV

Summary

The special place in obstetrics occupies the problem an extragenital to pathology, in particular, varicose disease, and irondeficiency to anemias. As of carry, the frequency wait beside pregnant in miscellaneous region world varies from 21 before 89% and the main reason of her(its) development consider salvaging a ferric on necessities phetoplacental complex for increase the mass circulating erythrocitis; the insufficient contents ferric in diet and loss required for his(its) assimilations vitamin.

Key words: gestosis, varicose, anemia

УДК 618.5-089.888.61-053.31+618.63-003.96

ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ АДАПТАЦИИ И ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ, ИЗВЛЕЧЕННЫХ КЕСАРЕВЫМ СЕЧЕНИЕМ

Л.И.ИППОЛИТОВА, Я.А.ТУРОВСКИЙ*

Ключевые слова: операция кесарева сечения

Снижение материнской и детской заболеваемости и смертности определяется своевременным и правильным выбором метода родоразрешения. В последние годы прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты кесарева сечения (КС). Рост данного хирургического вмешательства произошел главным образом за счет показаний со стороны плода, причем значительная часть операций производится до начала родовой деятельности. [4]. Такой подход к операции КС соответствует основным принципам перинатальной медицины, призванной обеспечить рождение жизнеспособного и здорового ребенка [1]. При расширении показаний к операции КС большую актуальность приобретает не только рациональный выбор анестезиологического пособия, но и время проведения операции: до начала родовой деятельности или во время родового акта [3].

Процессы адаптации новорожденных, извлеченных с помощью КС, протекают менее благоприятно, чем после родов через естественные родовые пути [2]. При абдоминальном родоразрешении на плод оказывает воздействие ряд факторов, несвойственных для физиологических родов. Ранний период их адаптации характеризуется напряжением функций многих систем организма, при этом гормональный гомеостаз выполняет функцию регулятора качества возникающих адаптационных реакций организма на действие экстремальных раздражителей [6]. Усугубляют процессы ранней адаптации новорожденных после КС и трудности с кормлением грудью: позднее прикладывание к груди, наркоз, величина кровопотери, боль и слабость, возникающие после операции, сонливость ребенка, тенденция к дополнительному кормлению новорожденного смесями, чтобы «дать отдых» матери. Доказано, что КС является одной из причин более позднего и длительного становления лактации [1].

Цель работы – изучение ранней неонатальной адаптации и вскармливания новорожденных, извлеченных путем КС.

Под нашим наблюдением находилась популяция новорожденных (n=1337), которая была разделена на 5 групп: 1-я (n=390)

* Воронежская ГМА им. Н.Н.Бурденко. 394000 г.Воронеж, ул. Студенческая 10, тел. (4732) 96-17-82

– дети, рожденные путем КС, произведенного во время родового акта, где во время операции использовался эндотрахеальный наркоз; 2-я (n=195) –новорожденные после КС, произведенного во время родового акта, где для обезболивания использовалась регионарная анестезия; 3-я (n=310) – рожденные путем планового КС с использованием эндотрахеального наркоза; 4-я (n=192) – новорожденные после плановой операции с применением регионарной анестезии; 5-я, контрольная (n=250) – новорожденные, рожденные через естественные родовые пути; Во 1-й и 3-й группах пренатальная анестезия осуществлялась барбитуратами (из расчета 5-6 мг на 1кг массы тела) и сукцинилхолином (1-2 мг на 1 кг массы) на фоне дыхательной смеси *NO2:O2* в соотношении 2:1. Во 2-й и 4-й группах использовали 0,5% раствор маркаина в дозе от 2,7 мл до 3,3 мл в зависимости от роста женщины.

Был проведен сравнительный анализ состояния здоровья матерей; использовались данные об экстрагенитальной патологии, которые документированы во время беременности. Анализ соматического здоровья женщин показал, что более половины (n=826, 76%) имели ту или иную патологию, 27,4% из них (n=226) два заболевания, а 29,1% (n=240) – три и более. Такие заболевания как вегето-сосудистая дистония, варикозная болезнь нижних конечностей, патология желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов встречались с одинаковой частотой во всех группах. Достоверно чаще у женщин III и IV групп (при плановых операциях) была патология сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, зрения. Хронические бронхолегочные заболевания в 3 раза чаще встречались во II и IV группах, при использовании спинальной анестезии.

Таблица 1

Акушерский анамнез

Осложнения во время беременности	Группы				
	I (n=390)	II (n=195)	III (n=310)	IV (n=192)	V (n=250)
Угроза невынашивания беременности	67 (17,2%)	40 (20,5%)	65 (21%)	42 (21,9%)	44 (17,6%)
Истмико-цервикальная недостаточность	10 (2,6%)	4 (2,1%)	10 (3,2%)	6 (3,1%)	9 (3,6%)
Анемия I или II степени	86 (22,1%)	41 (21%)	77 (24,8%)	51 (26,6%)	62 (24,8%)
Предлежание плаценты	16 (4,1%)*	11 (5,6%)*	22 (7,1%)*	14 (7,3%)*	2 (0,8%)
Короткий интервал между беременностями	14 (3,6%)	9 (4,6%)	18 (5,8%)	9 (4,7%)	10 (4%)
Многоплодная беременность	6 (1,5%)	3 (1,5%)	8 (2,6%)	4 (2,1%)	4 (1,6%)
Тазовое предлежание	17 (4,4%)	9 (4,6%)	19 (6,1%)	13 (6,8%)	8 (3,2%)
Анатомически узкий таз	11 (2,8%)	5 (2,6%)	42 (13,5%)*	29 (15,1%)*	2 (0,8%)
Возраст первородящей>30 лет в сочетании с соматической и акушер. патологией	30 (7,7%)	16 (8,3%)	32 (10,3%)	19 (9,9%)	15 (6%)
Гестоз легкой и среднетяжелой формы	166 (42,6%)	91 (46,7%)	162 (52,2%)	89 (46,4%)	107 (42,8%)
Фетоплацентарная недостаточность	39 (10%)	24 (12,3%)	45 (14,5%)	23 (12%)	20 (8%)
Симфизиопатия	8 (2,1%)*	4 (2,1%*)	8 (2,6%)*	5 (2,6%)*	2 (0,8%)
Многоводие	18 (4,6%)	7 (3,6%)	16 (5,1%)	8 (4,2%)	9 (3,6%)
ОРВИ во время беременности	115 (29,5%)	51 (26,1%)	104 (33,5%)	52 (27,1%)	73 (29,2%)
Хронический токсоплазмоз	4 (1%)	2 (1%)	4 (1,3%)	3 (1,6%)	3 (1,2%)
Обострение хрон. воспалительных заболеваний	34 (8,7%)	22 (11,3%)	35 (11,3%)	16 (8,3%)	31 (12,4%)

Примечание: * - p < 0,05 - достоверность различий в сравнении с контрольной, V группой

При изучении гинекологического анамнеза выяснено, что данные о неблагополучии имели 620 (57%) женщин, из них у половины (n=300, 48,4%) было два заболевания, а у 35,8% (n=222) – три. Отягощенным гинекологический анамнез оказался у женщин всех групп, однако достоверно чаще он отмечался в III и IV группах. Наиболее весомый вклад вносили такие факторы, как наличие аномалий гениталий, выкидыши, внематочные беременности и аднексит в анамнезе, что, вероятно, явилось причиной развития бесплодия: в группах плановых операций этот показатель выше в 2 раза. Рубец на матке и миома матки встречались также чаще у женщин, которым поводилось плановое оперативное вмешательство, это объясняет достоверно более низкий процент в этих группах медицинских абортов. Таким образом, более существенная отягощенность экстра- и генитального анамнезов отмечалась у женщин, которых оперировали в плановом порядке, что является объяснимым и оправданным.

Акушерские факторы риска были выявлены с высокой частотой у матерей из всех групп. Они отражены в табл. 1.

Неблагоприятные факторы беременности, осложнявшие ее течение, выявлялись у100% матерей, только 7,1% женщин имели один фактор риска, 9,2% – 2 фактора риска, а остальные (83,7%) – три и более осложнения. Достоверно чаще в группах оперативного родоразрешения в сравнении с контролем встречались предлежание плаценты и симфизиопатия. При проведении плановых операций КС (III и IV группы) в 5 раз чаще встречался анатомически узкий таз. Более отягощенные экстрагенитальный и гинекологический анамнезы у матерей III и IV групп явились показаниями к плановому оперативному родоразрешению.

Достоверных различий по группам в соотношении новорожденных по полу не выявлено. Во всех группах на 2 – 4% больше было мальчиков. Гестационная зрелость новорожденных к моменту рождения была одинаковой (38,7 – 39,2 недели), достоверной разницы в параметрах физического развития не получено. Но если распределить детей с использованием традиционной шкалы Стюарта [5], в которой предусмотрено выделение 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97 центилей распределения отдельно для мальчиков и девочек, то видно, что крупных новорожденных достоверно больше после КС. Новорожденных с замедлением внутриутробного развития ниже 3-й центили в каждой группе было одинаково мало, в пределах 1%. По нашим данным достоверных различий в оценке новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах между группами не выявлено. Интересно было проанализировать течение раннего неонатального периода и состояние новорожденных в изучаемых группах (табл. 2).

Таблица 2

Патология раннего неонатального периода

Заболевания	Группы				
	I (n=390)	II (n=195)	III (n=310)	IV (n=192)	V (n=250)
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (P91.0):	204 (52,3%)*	86 (44,1%)	184 (59,4%)*	102 (53,1%)*	100 (40%)
Синдром возбуждения	69 (17,7%)	31 (15,9%)	50 (16,1%)	20 (10,4%)	40 (16%)
Синдром угнетения	52 (13,3%)	21 (10,8%)	64 (20,6%)*▪	44 (22,9%)*▪	23 (9,2%)
Судорожный синдром	17 (4,4%)	10 (5,1%)	14 (4,5%)	6 (3,1%)	10 (4%)
Гипертензионный синдром	46 (11,8%*)	16 (8,2%)*	38 (12,3%)*	18 (9,4%)*	10 (4%)
вегетативно-висцеральный синдром	20 (5,1%)	8 (4,1%)	18 (5,8%)	14 (7,3%)	17 (6,8%)
Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (P52.0):	11 (2,8%)*	6 (3,1%)*	9 (2,9%)*	7 (3,6%*)	16 (6,4%)
ВЖК I степени	8 (2,1%*)	4 (2,1%)*	9 (2,9%)*	5 (2,6%)*	14 (5,6%)
ВЖК II степени	2 (0,5%)	2 (1%)	- -	1 (0,5%)	- -
ВЖК III степени	1(0,3%)	--	--	1(0,5%)	2(0,8%)
Повреждение позвоночника и спинного мозга (P11.5)	30 (7,7%)	12 (6,1%)	7 (2,3%)*▪▪	4 (2,1%)*▪▪	24 (9,6%)
Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому варианту I и II степени (P05.1)	39 (10%)	13 (6,7%)	31 (10%)	16 (8,3%)	19 (7,6%)
Геморрагический синдром новорожденного (P53, P54.1, P54.5)	22 (5,6%)*	10 (5,1%)*	14 (4,5%)*	6 (3,1%)*	27 (10,8%)
Конъюгационная гипербилирубинемия I и II степени (P58)	61 (15,6%)	34 (17,4%)	67 (21,6%)	42 (21,9%)	49 (19,6%)
Преходящее тахипноэ новорожденного (P22.1)	25 (6,4%)*	10 (5,1%)*	44 (14,2%)*▪▪	22 (11,5%)*▪▪	7 (2,8%)

Примечание: * - p < 0,05 - достоверность различий в сравнении с контрольной, V группой; • - p < 0,05 - достоверность различий в сравнении со II группой; ▪ - p < 0,05 - достоверность различий в сравнении с I группой

Наблюдение за новорожденными в динамике, проведение необходимого комплекса обследования, включающего нейросонографию головного мозга, рентгенографию шейного отдела позвоночника, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, КЩС и транскутанный мониторинг газов крови, показали, что у детей после КС наиболее частой патологией перинатального периода было гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (до 59,4%), что гораздо чаще в сравнении с группой после самопроизвольных родов (*p<0,05)*. По частоте встречаемости синдромов гипервозбудимости, судорожного, вегетативно-висцеральных дисфункций достоверной разницы по группам нет. Однако новорожденных с гипертензионным синдромом во всех группах после КС было больше в сравнении с контрольной группой (*p<0,05)*. Синдром угнетения ЦНС у новорожденных III и IV групп отмечался в 2 раза чаще, чем после самопроизвольных родов и операции, произведенной в экстренном порядке.

Несмотря на то, что под наблюдением находились доношенные дети, во всех группах зарегистрированы случаи гипоксически-геморрагического поражения ЦНС (от 2,1% до 5,6%). Но, по нашим данным, родоразрешение путем КС снижает риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК). Из табл. 2 видно, что частота возникновения ВЖК в группе после родов через естественные родовые пути в 2 раза выше, чем после КС. Уменьшает КС и риск развития интранатального, травматического поражения ЦНС. Минимальным является этот показатель после операций, произведенных планово, что объясняется отсутствием родовой деятельности у роженицы и продвижения плода по родовым путям, наличием условий для операции.

Достоверно чаще в контрольне встречался и геморрагический синдром ($p<0,05$), особенно мелкоточечные кровоизлияния и экхимозы, что также объясняется продвижением плода по родовым путям и оказанием акушерского пособия. Особенно отличала группу новорожденных после абдоминального родоразрешения высокая частота встречаемости преходящего транзиторного тахипноэ в отличие от детей после самопроизвольных родов. Самый высокий процент этой патологии был в группе после плановых операций: каждый 9 ребенок имел дыхательные нарушения из-за задержки реабсорбции легочной жидкости.

Регистрацию темпов становления лактации у матерей и вычисление долженствующего суточного количества молока проводили путем суммирования количества сцеженного молока и высосанного ребенком (контрольные взвешивания) Выраженность гипогалактии оценивали по четырем степеням: I степень – дефицит молока по отношению к его потребностям ≤25%, при гипогалактии II степени дефицит молока составляет 50%, при III степени – 75%, при IV степени – ≥75%. Суточную потребность ребенка в молоке первых дней жизни вычисляли по общепринятой формуле П.П.Финкельштейна [6].

Таблица 3

Динамика становления лактации у родильниц в зависимости от способа родоразрешения

Показатели	Группы				
	I n=390	II n=195	III n=310	IV n=192	V n=250
Время (M±m) первого прикладывания к груди (час)	64±3*	58±2*	74±2*	65±2*	15±3
Начало нагрубания молочных желез (сут.)	3-4	3-4	4-5*	4-5*	2-3
Суточная секреция молока (M±m) у родильниц (мл/сут):					
3-и сутки	126±23*	135±31	105±41*	112±28*	185±19
5-е сутки	235±32*	247±30*	195±34*	213±37*	315±35
7-е сутки	294±43*	331±36	248±32*•	274±43*	457±43

Примечание: * - p < 0,05 - достоверность различий в сравнении cV группой (контроль); • - p < 0,05 - достоверность различий в сравнении со II группой

Из представленных данных в табл. 3 видно, что первое прикладывание новорожденных к груди после КС осуществляется гораздо позже, к концу вторых – начало третьих суток. Суточная секреция молока у родильниц после операции в 1,5 раза ниже, чем после самопроизвольных родов. Достаточная секреция молока на 5-е сутки в контрольной группе отмечена в 78% случаев, тогда как после КС – в 18%, особенно низкой она была после плановых операций. К 7-ым суткам достаточная секреция молока наблюдалась в контрольной группе в 80% случаев, тогда как в I и II группах в 46-50%, а в III и IV группах – у 34-46% женщин соответственно. Основными причинами позднего начала грудного вскармливания со стороны матери были: экстрагенитальная патология, проведение курсов антибактериальной терапии, жалобы на плохое самочувствие после оперативного вмешательства. Со стороны новорожденного причинами к более позднему прикладыванию к груди в 15% случаев было нестабильное, заслуживающее внимания состояние, у 9% детей был риск реализации гемолитической болезни новорожденного.

Большое значение для здоровья и развития детей раннего возраста имеет характер вскармливания. В наших исследованиях были получены следующие результаты: если к концу раннего неонатального периода в контрольной группе на естественном вскармливании было 80% новорожденных, на смешанном – 16%, искусственном – 4%, то после операции КС только грудное молоко получали 48% детей, докармливались адаптированными смесями 45% и 7% были на искусственном вскармливании.

Таким образом, результаты исследований показали, что у женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения, происходит более позднее становление лактации, и они относятся в группу высокого риска по развитию гипогалактий. Более благоприятно течет процесс становления лактации в группах, где использовались регионарные методы обезболивания, операция проводилась во время родовой деятельности. Раннее прогнозирование недостаточной лактации и выделение среди женщин групп риска имеет существенное значение в организации мероприятий по профилактике и коррекции гипогалактии и поддержке грудного вскармливания, что является залогом высокого качества жизни ребенка не только в раннем возрасте, но и в последующие годы.

Литература

1.*Абрамченко В.В.* Кесарево сечение в перинатальной медицине / В.В.Абрамченко, И.А.Шамхалова, Е.А.Ланцев. СПб.: ЭЛБИ, 2005. 226 с.

2. *Байбарина Е.Н.*Особенности адаптации новорожденных в зависимости от вида анестезии при кесаревом сечении / Е.Н.Байбарина, Л.М.Комиссарова, Е.Г.Катюхина // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2003. №4. С. 8–11.

3. *Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комисарова Л.М.* Кесарево сечение.2-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Триада-Х, 2004. 320 с.

4.*Стрижаков А.Н.* Беременность и роды после кесарева сечения / А.Н.Стрижаков, А.И.Давыдов, Т.Е.Кузьмина. М.:ММА, 2003. 62 с.

5.*Пропедевтика* детских болезней / Мазурин А.В., Воронцов И.М.. СПб.: Фолиант,2000. 928 с.

6. *Шабалов Н.П.* Неонатология: учебник. в 2-х тт. / Н.П.Шабалов. СПб., 2004.

УДК 618.146-008.6- 07:612.017.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙТРОФИЛОВ И СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β2 С ПРОЦЕССАМИ «СОЗРЕВАНИЯ» ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН ПЕРЕД РОДАМИ

Л.В. ПОСИСЕЕВА, Н.Ю. СОТНИКОВА, Н.К. ДОРОФЕЕВА, Ю.С. АНЦИФЕРОВА*

Ключевые слова: созревание шейки матки

Благоприятный исход родов во многом зависит от характера, качества и эффективности развития родовой деятельности. Готовность организма к родам отражает «зрелость» шейки матки [8]. Отсутствие биологической готовности организма к родам негативно сказывается на развитии регулярной родовой деятельности и течении родов [1]. Развитие слабости родовой деятельности отмечается у 10% женщин, достигая в отдельных случаях 16-20%. Частота дискоординации родовой деятельности колеблется от 1-3% до 6-15%, патологический прелиминарный период наблюдается в 10-18% случаев [4]. Родовозбуждение при «незрелой» шейке матки связано с риском развития внутриутробной гипоксии плода при родовой деятельности [2]. Разработка методов прогнозирования «созревания» шейки матки в конце гестационного периода является актуальной задачей акушерства.

При изучении механизмов, лежащих в основе «созревания» шейки матки и эффективного развития родовой деятельности, было установлено, что в конце беременности происходит ремоделирование шейки матки, приводящее к частичной замене мышечной ткани соединительной [11]. Перед родами ткань шейки матки на 80-85% состоит из коллагеновых волокон, а также эластина, протеогликанов, гликозаминоглюкуронгликанов. Эти волокна обладают высокой гидрофильностью, подвергаются гидратации и разрыхлению, что ведет к изменению механических свойств шейки матки [6]. В цервиковагинальном секрете в процессе «созревания» шейки матки повышается концентрация интерлейкинов 6 и 8 [14]. Аналогичная динамика наблюдалась при определении в биоптатах шейки матки гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Данные цитокины продуцируются клетками фагоцитарного ряда [7]. Фагоцитам отводится

* Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова, 153045, Россия, г.Иваново, ул. Победы, д.20. Тел.: (4932) 33-62-63, факс: (4932) 33-62-56, E-mail: ivniimid@ivnet.ru

важная роль в осуществлении подготовки организма к родам. Перед родами в тканях шейки матки усиливается лейкоцитарная инфильтрация, преимущественно нейтрофильная. В свою очередь нейтрофилы являются основными источниками коллагеназы, эластазы и других ферментов, способных расщеплять белки внеклеточного матрикса [5]. Регуляция «созревания» тканей шейки матки определяется локальными факторами, в частности, нейтрофилами, инфильтрирующими ткань шейки матки. Однако до настоящего времени остается практически не изученной взаимосвязь между уровнем активации нейтрофилов крови и интенсивностью локальных процессов, определяющих «созревание» шейки матки. Выход нейтрофилов из сосудистого русла в ткань обеспечивается специфическими рецепторами, которые экспрессируются нейтрофилами. Среди этих рецепторов на клеточной поверхности нейтрофилов широко представлены CD62L молекулы, определяющие адгезию лейкоцитов к эндотелию, и CD49e молекулы, которые являются рецепторами к фибронектину. Функциональная активность нейтрофилов регулируется цитокинами, в число которых входит трансформирующий фактор роста β (TGFβ). Но данные о взаимосвязи системной продукции TGFβ с уровнем функционального состояния периферических нейтрофилов у женщин в конце гестации почти отсутствуют.

Цель работы – выявление связи изменения уровня экспрессии CD62L и CD49e молекул периферическими нейтрофилами и сывороточного содержания трансформирующего фактора роста β2 (TGFβ2) у беременных женщин в 38-40 недель гестации и степенью «зрелости» шейки матки для уточнения иммунных механизмов, определяющих подготовку организма к родам.

Материал и методы. Обследовано 78 первобеременных первородящих женщин, поступивших на дородовую госпитализацию в акушерскую клинику Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. На момент обследования у всех женщин отсутствовали тяжелые формы гестоза, экстрагенитальной патологии, острые или обострение хронических воспалительных процессов. В зависимости от степени «зрелости» шейки матки (шкала Бишопа) обследованные были разделены на 3 группы. 1-ю группу составила 31 женщина с «незрелой» шейкой матки, 2-ю группу – 26 женщин с «созревающей» шейкой матки, 3-ю группу (контрольную) – 21 женщина со «зрелой» шейкой матки. Беременным проведено обследование, комплекс функциональных методов, включающий УЗИ и кардиотокографию. Состояние шейки матки на фоне проведения традиционной медикаментозной подготовки к родам в 1-й и 2-й группах оценивалось 1 раз в неделю при влагалищном исследовании.

Материалом для иммунологического обследования служила периферическая венозная кровь из кубитальной вены. Иммунологическое обследование женщин проводили однократно. Выделение обогащенной популяции нейтрофилов из периферической крови осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-урографина. Относительное содержание CD62L+ и CD49e+ нейтрофилов определяли с помощью моноклональных антител (CALTAG Laboratories, USA) методом проточной цитометрии на цитометре FACScan (Becton Dickinson, USA). Сывороточный уровень TGFβ2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Finland) с помощью коммерческой тест-системы (Bender MedSystems, Austria, Europe). Анализ проводился в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Предел чувствительности тест-системы составил 10 пг/мл. Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере и включала определение среднего арифметического показателя и его ошибки. Достоверность различий рассчитывалась по t-критерию Стьюдента. Различия признавали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. Возраст обследованных беременных женщин – от 15 до 34 лет (23,3±0,62 года). Наиболее распространенными генитальными заболеваниями в анамнезе были кольпит (51,9%), эрозия шейки матки (46,2%), нарушение менструальной функции (7,5%). Экстрагенитальные заболевания на момент обследования выявлены у 69% женщин. В структуре заболеваний преобладали нейроциркуляторная дистония (23,6%), хронический пиелонефрит (22,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта (15,1%). Течение беременности у женщин осложнялось ранним гестозом (14,2%), угрозой прерывания (20,4%), анемией (39,62%), инфекционными заболеваниями (26,7%), водянкой 1 степени (22,2%). Все группы женщин были сопоставимы по среднему возрасту, данным акушерско-гинекологического анамнеза, характеру течения беременности и структуре экстрагенитальной патологии.

Динамика изменения экспрессии CD49e и CD62L молекул на поверхности периферических нейтрофилов в процессе «созревания» шейки матки в конце гестации имела одинаковую направленность. Относительное содержание CD49e+ нейтрофилов было минимальным в группе женщин с «незрелой» шейкой матки, достоверно отличаясь оттого же параметра в группе женщин с «созревающей» и со «зрелой» шейкой матки (контроль) ($p<0,01$, $p<0,001$ соответственно). В контроле отмечалось максимальное количество CD49e-позитивных нейтрофилов. Относительное количество CD62L+ нейтрофилов в периферической крови женщин в 38-40 недель гестации также зависело от степени зрелости шейки матки и характеризовалось минимальным содержанием в группе женщин с «незрелой» шейкой матки. Этот показатель достоверно отличался от уровня CD62L+ нейтрофилов в периферической крови в группе с «созревающей» шейкой матки ($p<0,01$) и в контроле ($p<0,01$). В группе женщин со «зрелой» шейкой матки уровень периферических нейтрофилов, экспрессирующих на своей поверхности молекулы CD62L, был максимальным.

При изучении особенностей системной продукции TGFβ2 у женщин в 38-40 недель гестации было установлено, что содержание TGFβ2 в сыворотке периферической крови снижается в процессе подготовки организма к родам (табл.). Наибольшие значения уровня TGFβ2 отмечались нами в группе женщин с «незрелой» шейкой матки. Эта группа характеризовалась достоверно более высокими показателями сывороточного содержания TGFβ2 по сравнению с показателем в контрольной группе ($p<0,05$) и в группе с «созревающей» шейкой матки ($p>0,05$). Минимальное содержание TGFβ в сыворотке периферической крови было зафиксировано нами в группе контроля.

Таблица

Характеристика сывороточного уровня TGFβ2 в периферической крови женщин в 38-40 недель беременности

Группа	TGFβ, пг/мл
«Незрелая» шейка матки	1259,26±297,13*
«Созревающая» шейка матки	835,63±303,46
«Зрелая» шейка матки (контроль)	430,76±255,07

* - $p<0,05$ коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контролем

Суммируя полученные нами результаты, можно сделать вывод о том, что в процессе подготовки организма к родам в периферической крови беременных женщин происходит увеличение содержания нейтрофилов, несущих на своей поверхности адгезионные молекулы CD62L и CD49e, участвующие во взаимодействии клеток с эндотелием и внеклеточным матриксом, при постепенном снижении сывороточного уровня TGFβ2. При подготовке организма к родам в процессе «созревания» шейки матки на системном уровне происходит значительное изменение функционального состояния нейтрофилов и цитокинового профиля.

Известно, что нейтрофилы, относящиеся к полиморфноядерным лейкоцитам, являются короткоживущей популяцией клеток. Время циркуляции нейтрофилов в крови составляет 6-24 часа [3]. Традиционно эти клетки рассматриваются в первую очередь как важнейший элемент первой линии антимикробной защиты, благодаря наличию у нейтрофилов эффекторного потенциала, реализация которого не требует существенной морфологической перестройки и может быть осуществлена немедленно [3]. Процесс миграции нейтрофилов в ткань является многоступенчатым и осуществляется с помощью многочисленных рецепторов, экспрессирующихся на поверхности фагоцитов и эндотелиоцитов. Адгезия фагоцитов к эндотелиальным клеткам происходит с помощью молекул L-селектина или CD62L молекул, через которые опосредуется медленный роллинг фагоцитов на эндотелии и последующий выход клеток в ткань [15].

Функционирование тканевого пула фагоцитов определяется репертуаром различных интегриновых молекул на поверхности данного вида клеток. Важную роль в обеспечении взаимодействия нейтрофилов с белками внеклеточного матрикса играют CD49e молекулы, относящиеся к классу VLA-5 интегринов. При этом в распознавание лигандов межклеточного матрикса через

CD49e вовлекается RGD-последовательность, через которую осуществляется регуляция многих иммунных процессов [12]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в динамике процесса «созревания» тканей шейки матки на нейтрофилах, циркулирующих в периферической крови, усиливается экспрессия CD62L молекул, отвечающих за выход клеток из сосудистого русла в ткань, а также CD49e молекул, участвующих во взаимодействии нейтрофилов с фибронектином.

В конце гестационного процесса именно на системном уровне происходит формирование высокоактивного пула нейтрофилов, готовых к выходу в ткань и взаимодействию с внеклеточным матриксом. Накопление этих клеток в периферической крови прямо коррелирует с процессом «созревания» шейки матки. Тканевой пул фагоцитов участвует в ремоделировании тканей за счет диссоциации элементов внеклеточного матрикса, продукции и секреции многочисленных цитокинов, хемокинов и факторов роста [13]. Разрыхление коллагеновых волокон и изменение структуры и концентрации протеогликанов в ткани шейки матки, ведущее к изменению механических свойств шейки матки, связано с ростом функциональной активности нейтрофилов, происходящим еще в периферической крови.

По устоявшимся представлениям, имплантация и течение физиологической беременности ассоциированы со сдвигом цитокинового баланса в сторону доминирования факторов с иммуносупрессорной активностью, что необходимо для формирования толерантности к плоду в интерфазе мать-плод [10]. К числу этих факторов относится TGFβ2, который обладает иммуносупрессорной активностью в отношении иммунокомпетентных материнских клеток, подавляя их рост и пролиферацию, регулируя взаимодействие с трофобластом и снижая экспрессию MHC 1 класса [9]. Кроме того, TGFβ2 снижает продукцию коллагеназ и индуцирует тканевой ингибитор металлопротеиназ, угнетая функцию фагоцитарных клеток [9]. Однако в конце гестационного процесса значимость процессов иммуносупрессии снижается [10]. Полученные нами данные о динамике системной продукции TGFβ2 хорошо согласуются с данными литературы.

Выявленное нами прогрессивное снижение сывороточного содержания TGFβ2 по мере «созревания» шейки матки в конце гестационного процесса может быть связано с накоплением в периферической крови пула высоко функциональных активированных нейтрофилов, готовых к выходу из сосудистого русла в ткань. Поскольку TGFβ2 способен угнетать продукцию протеолитических ферментов фагоцитарными клетками, то снижение его выработки в процессе «созревания» шейки матки может ассоциироваться с ростом протеолитической активности периферических нейтрофилов и определять их высокую готовность к участию в ремоделировании тканей шейки матки.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о том, что уровень экспрессии адгезионных молекул на поверхности периферических нейтрофилов коррелирует со степенью «зрелости» тканей шейки матки в процессе ее созревания. Снижение сывороточного содержания TGFβ2 в процессе подготовки организма к родам, по-видимому, связано с возрастанием функциональной активности циркулирующего пула периферических нейтрофилов, что необходимо для тканевой реорганизации в шейки матки и развязывания родовой деятельности.

Литература

1.*Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н.*// Акушерство и гинекология. 2008.№3. С.50–53.

2.*Гутикова Л.В.*//Медицинские новости. 2004.№2. С.81–84.

3. *Маянский А.Н., Пикуза О.Н.* Клинические аспекты фагоцитоза. Казань, Магариф, 1993. 192 с.

4.*Михсин С.В.*// Акушерство и гинекология. 2007.№6. С.6–8.

5.*Пинегин Б.В., Маянский А.Н.* // Иммунология. 2007. №6. С.374–382.

6.*Сидорова И.С.* Физиология и патология родовой деятельности. М.: МИА, 2006. 240 с.

7.*Симбирцев А.С.* //Цитокины и воспаление. 2004. Т.3,№2.С.16–22.

8. *Сичинава Л.Г. и др.*//Мат-лы IX всерос. науч. форума «Мать и дитя». М., 2007. С.235–236

9.*Тетруашвили Н.К.*// Иммунология. 2008.№2. С.124–129.

10.*Хонина Н.А. и др.* // Акушерство и гинекология. 2006.№2. С.11–15.

11.*Чернуха Е.А.* Родовый блок. – М.: Изд.во «Триада–Х», 1999. 533 с.

12.*Ярилин А.А.* Основы иммунологии. М: Медицина, 1999. 608 с.

13.*Gordon S.* // Immunol.Lett.1999.Vol.65.P.5.8.

14.J*ian L, Mu X, Wu W.*//Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2002 Dec;37(12):708–11.

15.*Wu R., Van der Hoek K.H., Ryan N.K., Norman R.J., Robker R.L.* // Hum.Reprod.2004.Vol.10,№2.P.119–133.

УДК 618.3-008.6-092

РОЛЬ КАТЕПСИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

Н.Ю.БОРЗОВА, А.М.ГЕРАСИМОВ, И.Ю.СКРИПКИНА, Г.Н.КУЗЬМЕНКО*

Ключевые слова: патогенез гестоза, катепсин D

Несмотря на исследования, посвященные проблеме гестоза, частота этого осложнения беременности не снижается, внося основной вклад в структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Вопросы патогенеза гестоза остаются спорными. Актуален поиск высокоинформативных прогностических маркеров гестоза в ранние сроки гестации, которые позволят проводить профилактику до запуска всех патогенетических механизмов данной патологии.

Одним из перспективных направлений в понимании механизмов развития гестоза является исследование лизосомальных ферментов, к которым, в частности, относится катепсин D. Лизосомальные ферменты играют большую роль в метаболизме организма, и различные патологические процессы сказываются на функционировании этой системы. Свободные радикалы регулируют проницаемость мембран лизосом [1]. Так, патологическая активация процессов ПОЛ может приводить к нарушению целостности мембран и выходу внутриклеточных компонентов, например гидролитических ферментов лизосом в окружающую среду, что приводит к патологическому протеолизу и повреждению тканей [1–3]. Доказана роль катепсина D в программированной гибели клеток [4–7]. Именно катепсин D является индуктором апоптоза, вызванного ПОЛ [4] Под действием свободных радикалов происходит перемещение катепсина D из лизосом в цитозоль клетки с последующим их апоптозом [6].

Изменение активности катепсина D может приводить к различным осложнениям беременности. Однако работы по его исследованию при беременности и при различных ее осложнениях крайне малочисленны, что делает перспективным изучение катепсина D у беременных женщин с целью выявления новых патогенетических механизмов гестоза.

Цель – исследование активности катепсина D для уточнения патогенеза гестоза и его раннего прогнозирования.

Таблица

Сравнительная характеристика активности катепсина D (Ед/акт.ф./ч) в сыворотке крови у женщин с гестозом и нормально протекающей беременностью (M±m)

Срок гестации	Группы наблюдения				
	Контроль n=22	Основная группа n=73	1 подгруппа n=38	2 подгруппа n=26	3 подгруппа n=9
1 триместр	0,019±0,004	0,058±0,005****	0,059±0,006****	0,055±0,008***	
3 триместр	0,049±0,005^{xxxx}	0,079±0,005****^{x}	0,069±0,006**	0,081±0,010***^{x}	0,072±0,02

Примечание: * - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (* - p<0,05, ** - p<0,02, *** - p<0,01, **** - p<0,001); **x** - коэффициент достоверности разности результатов в группах между триместрами беременности (x - p<0,05, xx - p<0,02, xxx - p<0,01, xxxx - p<0,001)

Материал и методы исследования. Было проведено обследование 95 женщин в III триместре беременности, в том числе 73 с гестозом (основная группа), которые были разделены на три подгруппы в зависимости от степени тяжести гестоза, и 22 женщины, у которых течение гестационного процесса не было ос-

* 153731; г. Иваново, ул. Победы, 20. ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова

ложнено развитием гестоза (контрольная группа). Из 95 беременных 64 женщины были обследованы в динамике, начиная с ранних сроков (до 13 недель) беременности. Ретроспективно в основную группу включены 47 женщин, дальнейшее течение гестационного процесса у которых осложнилось развитием гестоза: у 39 женщин (первая подгруппа) – легкой и у 8 женщин (вторая подгруппа) – средней степени тяжести, ни у одной пациентки, обследованной в 1-м триместре, не развился гестоз тяжелой степени. У 17 женщин, обследованных в ранние сроки гестации, в течение беременности, родов и послеродового периода развития гестоза не отмечено, они включены в контрольную группу.

Степень тяжести гестоза определяли по балльной шкале Гоека в модификации Г.М.Савельевой [8].

Обследованным женщинам наряду со сбором анамнестических сведений, акушерского, общепринятого лабораторного и биохимическое обследования проводилось наблюдение за состоянием плода с использованием ультразвукового сканирования на приборе SSD-2000 фирмы «Алока Ко. ЛТД» (Япония) и кардиотокографического исследования на аппарате Sonicaid Oxford с компьютерным анализом по критериям Dawes/Redman. Исследование активности катепсина D проводилось по стандартной методике. Материалом для исследования являлась кровь из локтевой вены беременных женщин в 1 и 3 триместрах беременности. Активность катепсина D определяли по гидролизу 1% раствора гемоглобина в ацетатном буфере по стандартной методике (Дингл Дж.;1980). Ферментную активность рассчитывали по разнице Е 280 между опытным и контрольным вариантами. Величина в единицах оптической плотности (ед.оп.пл.) при длине волны спекторофотометра 280 равна единице активности фермента в час (ЕД.акт.ф./ч). Статистическая обработка данных проводилась на ПК Intel Pentium II-500 с набором стандартных программ в системе Windows 2000. Материалы обрабатывались методом вариационной статистики по программам Microsoft Exel из комплекта Microsoft Office 2000. Корреляционный анализ вели с использованием программного пакета «Statistica 6.0».

Результаты. Группы практически не отличались по возрасту, который составил 25,78±0,37 лет в основной и 26,62±0,57 лет в контрольной группах, профессиональной принадлежности и уровню образования. При сравнении семейного положения было отмечено, что гестоз достоверно чаще развивался у женщин, беременность которых протекала вне брака (11,11%; $p<0,001$ по сравнению с контролем). При оценке данных акушерско-гинекологического анамнеза развитие гестоза, особенно с легким и среднетяжелым течением, чаще отмечалось у повторнобеременных первородящих женщин (38,52%, $p<0,02$); по сравнению с контрольной группой (21,67%). Перинатальные потери в анамнезе и наличие гестоза при предыдущей беременности имели место только у женщин основной группы в 4,44% ($p<0,02$). Из гинекологической патологии чаще у беременных с гестозом выявлялись НМФ в виде гиперполименорреи (10,37% и 3,33%; $p<0,05$). Экстрагенитальная патология выявлялась в 2 раза чаще у пациенток с гестозом. Наиболее часто у женщин основной группы встречалась артериальная гипертония (24,45% против 6,67% в контрольной группе, $p<0,01$), хронический пиелонефрит (25,19%, и 10,0%; $p<0,01$), гиперплазия щитовидной железы без нарушения функции (32,59% и 16,67%; $p<0,02$) и ожирение (13,33% и 5,0%; $p<0,05$), с наибольшей частотой при тяжелом гестозе. Двумя и более экстрагенитальными заболеваниями страдали достоверно чаще женщины основной группы (49,63%, в контрольной группе – 25%, $p<0,01$), особенно часто – со среднетяжелым (58,82%, $p<0,01$) и тяжелым гестозом (60%, $p<0,01$).

Данные об активности катепсина D в сыворотке крови в сравниваемых группах представлены в табл.

В контрольной группе показатель активности катепсина D в первом триместре беременности равен 0,019±0,004 Ед.акт.ф./ч. Уже в ранние сроки гестации у беременных основной группы активность катепсина D в сыворотке крови была значительно выше по сравнению с контрольной группой (0,058±0,005; $p<0,001$) и не зависела от степени развившего в последующем гестоза. Данный показатель активности был значительно выше такового показателя в контроле как в 1-ой, так и во 2 подгруппах ($p<0,001$ и $p<0,01$, соответственно). Такое существенное различие активности катепсина D в сыворотке крови в первом триместре беременности между сравниваемыми группами позволило использовать данный показатель в качестве прогностического критерия гестоза. При его значении в 6-13 недель гестации ≥0,021 Ед.акт.ф./ч (ед. активности фермента в час) возможно прогнозирование развития гестоза в 3 триместре с точностью 80,64%, чувствительностью 84,44% и специфичностью 70,58% [9].

В 3-м триместре гестации при беременности, не осложненной развитием гестоза, активность катепсина D составила 0,049±0,005 Ед.акт.ф./ч. При гестозе отмечалось достоверное повышение активности катепсина D в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой до 0,079±0,005 Ед.акт.ф./ч ($p<0,001$). При сравнительном анализе показателя в зависимости от степени тяжести гестоза достоверные различия с показателем группы беременных без гестоза были получены только для подгрупп с гестозом легкой ($p<0,02$) и средней ($p<0,01$) степени тяжести, отмечался рост этого показателя с утяжелением его степени тяжести. При тяжелом гестозе, несмотря на высокие значения активности катепсина D, изменения носили характер тенденции к росту ($p>0,05$) за счет увеличения разброса индивидуальных показателей и большой ошибки среднего значения.

Оценивая динамику показателя при увеличении срока гестации при неосложненном течении беременности к 3-му триместру активность катепсина D возрастала и была выше, чем в ранние сроки беременности ($p<0,001$). У женщин с гестозом активность катепсина D также росла по сравнению с параметрами 1-го триместра ($p<0,05$), при этом изменения зависели от степени тяжести гестоза. При гестозе легкой степени тяжести можно говорить лишь о тенденции к усилению активности катепсина D в ходе гестации к 3-му триместру беременности по сравнению с таковым в ранние сроки беременности ($p>0,05$), а при гестозе средней степени тяжести изменения были достоверны ($p<0,05$).

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что при гестозе активность катепсина D в сыворотке крови значительно повышена по сравнению с контрольной группой, причем эти изменения появляются в ранние сроки беременности задолго до клинических проявлений этого осложнения беременности и сохраняются при клинически развившемся гестозе в 3-м триместре беременности. При нормально протекающей беременности повышение активности катепсина D отмечается лишь к 3-му триместру, оставаясь во 2-м триместре на уровне 1-го.

Повышение активности данного фермента в первом триметре у женщин, беременность которых впоследствии осложняется гестозом, обусловлена повышенной инвазивной способностью трофобласта. Это ведет к деструкции тканей подлежащей децидуальной оболочки и повышению катепсина D в сыворотке крови. Катепсин D – один из маркёров лизосомальной дезинтеграции при деструкции тканей [10]. Сам же рост активности протеиназы может приводить к повышению процессов апоптоза, в том числе и на локальном уровне, влиянию на ангиогенез и на процессы плацентации [11,12]. Это может вторично ограничивать инвазию трофобласта в спиральные артерии, неблагоприятно влиять на сам неоангиогенез и вести к дефектам плацентации и к развитию ишемии плаценты и преэклампсии [14–17].

При возникновении гестоза рост активности катепсина D, в большей степени служит отражением усиления процессов ПОЛ, чья роль в патогенезе гестоза на сегодняшний день не вызывает сомнений [1–3]. Так же доказано, что катепсин D является непосредственным реализатором одного из путей апоптоза, инициирующим моментом которого являются продукты ПОЛ [6].

Апоптоз, увеличиваясь по мере прогрессирования неосложненной беременности, играет роль в нормальном развитии и старении плаценты. Также к концу физиологической беременности отмечается повышение уровня свободно-радикальных процессов на фоне увеличения активности антиокислительной системы [1]. Подтверждением этого может служить выявленное нами повышение активности катепсина D в динамике беременности у женщин контрольной группы. Но при гестозе, по всей видимости, эти процессы носили характер гиперактивации, начиная с ранних сроков беременности. Изменение активности катепсина D при гестозе, начиная с ранних сроков беременности, является одним из патогенетических звеньев его развития. А повышение активности катепсина D в первом триместре беременности у женщин можно использовать в качестве прогностического критерия развития гестоза, что позволит провести комплекс профилактических мероприятий в более ранние сроки.

Литература

1. *Абрамченко В.В.* Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве.. СПб.: Изд-во ДЕАН. 2001.400с.

2. *Пасечник И.Н.*// Вест. интенс. терапии.2001.№4.С.3–9.
3. *Levitina E.V.*// Klin. Lab. Diagn. 2001.№12. P.36–37.
4. *Roberg K., Ollinger K.*//Am. J. Pathol. 1998. Vol.152,№5. P.1151–1156.
5. *Kagedal K.et al.*// Biochem J. 2001. Vol.15,№.359. P.335.
6. *Roberg K.*// Lab. Invest. 2001. Vol.81,№3. P.149–158.
7. *Deiss L.P. et al.*// EMBO J. 1996. Vol.1,№15. P.3861–3870.
8. *Сидорова И.С.* Поздний гестоз. М. 1996. 236 с.
9. *Пат.*2263913 Россия. Способ прогнозирования гестоза/Борзова Н.Ю. и др.//БИПМ.2005.№11.С.215.
10. *Yuan X.M., Li W., Brunk U.T., Dalen H., Chang Y.H., Sevanian A.*//Free. Radic. Biol. Med. 2000. Vol. 15, № 28(2). P.208–18
11. *Tsukuba T., Okamoto K., Yasuda Y., Morikawa W., Nakanishi H., Yamamoto K.*//Mol. Cells. 2000. Vol. 31, № 10(6). P. 601–11
12. *Moses E.K., Freed K.A., Higgins J.R., Brennecke S.P.*// Mol. Hum. Reprod. 1999. Vol. 5, №10. P. 983–9
13. *Reister F. et al.* // Lab. Invest. 2001. Vol.81, №8. P.1143.
14. *Neale D. et al.*// J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2003. Vol.13,№1. P.39–44.
15. *Myatt L.*// Endocrine. 2002. Vol.19,№1. P 103–111.
16. *Ishihara N. et al.*// Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol.186,№1. P.158–166.
17. *Аккер Л.В. и др.*// Акуш. и гин. 2000.№4.С.17–20.

УДК [618.1-06:616.71]-053.6

ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ МЕТОДОМ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ АБСОРБЦИОМЕТРИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Ю.А. ДУМАНСКАЯ, Э.А. ЩЕРБАВСКАЯ*

Проведено денситометрическое исследование состояния костной ткани при нарушении менструальной функции в пубертатном периоде. Показано, что гормональные изменения, лежащие в основе данной патологии, оказывают негативное влияние на костную плотность. Доказано, что исследование костной системы с помощью рентгеновской абсорбциометрии является современным, точным и перспективным методом диагностики остеопенического синдрома.
Ключевые слова: денситометрия, остеопения, остеопороз

В течение последних лет остеопороз рассматривается как одна из значимых проблем клинической медицины, что определило интенсификацию научных исследований в этом направлении. В России имеются немногочисленные данные по изучению минеральной плотности костной ткани и факторов, влияющих на достижение пика костной массы у подростков [3]. В настоящее время интенсивно изучаются особенности процессов костного ремоделирования и минеральная плотность кости в период пубертата, поскольку именно в подростковом возрасте происходит активное накопление костной массы. Пиковая костная масса имеет большое значение, так как вместе с возникающей позднее потерей костной ткани, она является одним из двух факторов, определяющих впоследствии величину костной массы, устойчивость и предрасположенность к переломам [2].

Характер и интенсивность ремоделирования кости зависят от состояния гормонального баланса организма, но многие механизмы этого влияния требуют дальнейшего изучения. Остаётся малоизученным вопрос, касающийся развития остеопенического синдрома при нарушениях менструальной функции в пубертатном возрасте. В патогенезе остеопении у подростков с нарушением менструального цикла (НМЦ) играют роль многочисленные факторы, воздействующие на костную ткань. Особенно большой отпечаток на костный метаболизм накладывает снижение уровня эстрогенов, прогестерона, а также состояние гиперандрогении.

Несвоевременная диагностика метаболических нарушений кости ведет к формированию необратимых изменений костной ткани. Для того чтобы охарактеризовать кость количественно, применяются различные методы исследования, ведущим из которых является костная денситометрия, позволяющая диагностировать на ранних стадиях остеопороз с точностью до 2-5% потери массы кости в разных участках скелета [1, 4]. Создание костных денситометров позволило улучшить диагностику остеопороза, особенно на ранних стадиях процесса.

* Дальневосточный филиал ГУ НЦ Медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, Россия, 690090, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37. Тел. (4232) 42-07-05, 41-58-86; факс (4232) 43-81-35, e-mail: kkcomd@mail.primorye.ru, Julia_vgmu@mail.ru

Цель работы – по данным 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии выяснить распространенность и выраженность остеопенического синдрома у девочек-подростков с НМЦ.

Материалы и методы. Проанализированы клинические и лабораторно-инструментальные данные у 158 девочек пубертатного возраста, поступивших в детское гинекологическое отделение по поводу НМЦ. В зависимости от установленной патологии все девочки были ранжированы на основные группы: 1-я группа – 42 девочки (26,6%) с ювенильными маточными кровотечениями (ЮМК), 20 (12,7%) из которых вошли в 1-ю подгруппу (гиперэстрогения), а 22 (13,9%) пациентки – во 2-ю подгруппу (гипоэстрогения); 2-я группа – 20 девочек (12,6%) с адреногенитальным синдромом (АГС); 3-я – 60 пациенток с ювенильным диэнцефальным синдромом (ЮДС) (38,0%); 4-я группа – 24 человека (15,2%) с первичной аменореей; 5-я группа – 12 пациенток (7,6%) с задержкой полового развития (ЗПР). До начала исследования девочки были на обычном режиме питания без добавления препаратов кальция, и были обследованы при поступлении до начала терапии основного заболевания.

При выборе пациенток из исследования исключались лица, имеющие другие сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм костной ткани: бронхиальная астма, гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, инсулинозависимый сахарный диабет, ревматические болезни, почечную и печеночную недостаточность, синдром мальабсорбции, язвенную болезнь желудка; а также принимающие лекарственные препараты, снижающие костную массу (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, антикоагулянты, противосудорожные средства, тиреоидные гормоны), и препараты для профилактики и лечения остеопороза (витамин D и его активные метаболиты, препараты кальция, фосфора), оральные контрацептивы в течение 1 года до проведения исследования.

Группу сравнения составили 28 здоровых девочек того же возраста без нарушений менструальной функции и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Пациентки контрольной группы проживали в хороших бытовых и материальных условиях, имели рациональное, регулярное питание, не болели острыми инфекционными заболеваниями в течение последних 3-х месяцев, не получали препараты кальция, магния, витамина D.

Исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ, г/см^2) проведены с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Prodigy» (General Electrics Medical Systems «Lunar», США). Костная масса оценивалась по содержанию минералов на единицу площади костной ткани, а также в процентах от нормативных показателей лиц соответствующего пола и возраста. В зависимости от скорости прохождения рентгеновских волн автоматически регистрировался уровень костной плотности в процентах и международных значениях Z и BMC, где BMC – это содержание минералов на единицу площади костной ткани и Z – отклонение МПКТ от возрастной нормы определенного пола. В исследовании не оценивали часто используемый в денситометрических и Т-критерий, отражающий отклонения минеральной плотности от пиковой костной массы. Это обусловлено пубертатным возрастом исследуемых пациенток, не достигших пика костной массы. По этой причине регистрировался уровень костной плотности по Z-критерию. Результат выражали в стандартных отклонениях (SD) от соответствующих нормативных показателей. Критериями диагностической оценки состояния МПКТ послужили рекомендации исследовательской группы ВОЗ (1997), согласно которым выделяют: тяжелый остеопороз – Z-критерий<«-2,5» SD, в сочетании с наличием одного или нескольких переломов при минимальной травме; остеопороз – Z-критерий< «-2,5» SD; остеопения – снижение Z-критерия от «-1» до «-2,5» SD; норма – Z-показатель снижен не более чем на 1 SD. Зона исследования – общая (total) и тела поясничных позвонков ($L_1 – L_4$). Всем пациенткам иммуноферментным методом проводилось количественное исследование следующих гормонов в сыворотке крови: эстрадиола, прогестерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА).

Статобработку результатов вели с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), критерия Стьюдента (t), коэффициента линейной корреляции (r), критерия χ^2.

Результаты. В результате оценки костной массы по МПКТ, в целом по группе девочек с НМЦ ее уровень составил 0,89±0,02 г/см^2 в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) и 0,85±0,14 г/см^2 в общем (total). Полученные данные достоверно отличались от

контрольных значений (1,17±0,07 г/см^2, p<0,001 и 1,10±0,03 г/см^2, p<0,001 соответственно) (табл. 1).

При анализе МПКТ по группам (табл. 1) установлено, что у пациенток с ЮМК (1-я группа) ее значения достоверно ниже контроля и составили в поясничном отделе позвоночника 0,97±0,01 г/см^2 (p<0,01) и в общем – 0,93±0,12 г/см^2 (p<0,01). При этом для пациенток 1-й подгруппы были характерны показатели МПКТ достоверно не отличающиеся от контроля (МПКТ L_1-L_4 – 1,07±0,25 г/см^2, total – 1,16±1,45 г/см^2, p>0,05). Девочки 2-й подгруппы имели показатели: уровень МПКТ L_1-L_4 равен 0,87±0,03 г/см^2, а МПКТ total – 0,70±0,21 г/см^2, что статистически значимо отличалось от показателей контрольной группы (p<0,001). Полученные результаты говорят о влиянии гипоэстрогении, характерной для девочек 2-й подгруппы: усиливаются активность остеокластов и костно-резорбтивные процессы.

Уровень МПКТ L_1-L_4 у девочек-подростков с АГС (2-я группа) составил 0,79±0,05 г/см^2, достоверно отличаясь от аналогичного показателя контроля (p<0,001). Но при этом значения МПКТ total были снижены менее заметно, составив 0,98±0,12 г/см^2 (p<0,01). В основе результатов лежит гиперандрогения, которая, увеличивая реабсорбцию кальция в почечных канальцах, поддерживает оптимальный уровень кальция в сыворотке крови. Это ведет к снижению концентрации ПТГ, что подавляет костную резорбцию и препятствует потере костной плотности.

У девочек-подростков с ЮДС (3-я группа) значения МПКТ L_1-L_4 и total составили 0,95±0,04 г/см^2 и 0,95±0,10 г/см^2 соответственно, что достоверно отличалось от контрольных показателей (p<0,01). В данной группе наряду с повышенным содержанием андрогенов имеет место и гипоэстрогения, которая и обусловливает усиление костной резорбции.

У девочек-подростков 5-й группы (ЗПР) также отмечено значительное снижение плотности кости: МПКТ в поясничном отделе позвоночника составила 0,86±0,01 г/см^2, а МПКТ total – 0,83±0,04 г/см^2. Оба показателя достоверно отличались от аналогичных значений контрольной группы (p<0,001). Оценивая уровень МПКТ у девочек-подростков с НМЦ, можно сделать вывод о негативном воздействии на костную ткань гормональных нарушений. Максимальное снижение МПКТ зафиксировано у лиц с выраженной гипоэстрогенией – это девочки с первичной аменореей и ЗПР. При корреляционном анализе установлена прямая средней силы взаимосвязь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови (r=0,64, p<0,01– total; r=0,61, p<0,01 – L_1-L_4) и МПКТ.

Таблица 1

МПКТ у девочек-подростков с нарушением менструальной функции

Группы		Показатели	
		МПКТ total,г/см^2	МПКТ L_2-L_4,г/см
Контрольная группа,n=28		1,10±0,03	1,17±0,07
ЮМК (1группа), n=42	В целом по группе	0,93±0,12 p<0,01	0,97±0,01 p<0,01
	1-я подгруппа, n=20	1,16±0,45 н/д	1,07±0,25 н/д
	2-я подгруппа, n=22	0,70±0,21 p<0,001	0,87±0,03 p<0,001
АГС (2 группа), n=20		0,98±0,12 p<0,01	0,79±0,05 p<0,001
ЮДС (3 группа), n=60		0,95±0,04 p<0,01	0,95±0,10 p<0,01
Первичная аменорея (4 группа), n=24		0,74±0,06 p<0,001	0,89±0,05 p<0,001
ЗПР (5 группа),n=12		0,83±0,04 p<0,001	0,86±0,01 p<0,001
В целом по группе,n=158		0,85±0,14 p<0,001	0,9±0,02 p<0,001

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой

В настоящей работе особо следует обратить внимание на выявленную, хотя и слабую, но статистически достоверную положительную корреляцию МПКТ с уровнем прогестерона (r=0,28, p<0,05 – total; r=0,29, p<0,05 – L_1-L_4). Данное обстоятельство указывает на определенную роль этого гормона в костной формации. Относительно высокие значения МПКТ в группах девочек с АГС и ЮДС объяснимы влиянием гиперандрогении, которая увеличивая реабсорбцию кальция в почечных канальцах, поддерживает оптимальный уровень кальция в сыворотке крови. Это приводит к снижению концентрации ПТГ, что подавляет костную резорбцию и в целом препятствует потере костной плотности. Обнаруженная нами прямая взаимосвязь средней силы между ДГЭА и МПКТ (r=0,32, p<0,01– total; r=0,35, p<0,01 – L_1-L_4) является отражением анаболического действия этого гормона на кость. Отсутствие отрицательной корреляции между ДГЭА и МПКТ исключает негативное влияние на плотность кости избытка андрогенов, но в то же время доказывает, что при гиперандрогении первостепенное значение в нарушении ремоделирования кости, и, как следствие, развитии остеопении имеет выраженность дефицита женских половых стероидов. Для диагностической оценки состояния костной ткани нами проанализирован Z-критерий, определение которого обусловлено возрастом обследуемых пациенток, не достигших пиковой костной массы. Именно Z-, а не T-критерий отражает количество стандартных отклонений (SD) костной плотности выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста и пола.

Таблица 2

Z-критерий у девочек-подростков с нарушением менструальной функции

Группы		Показатели	
		Z-критерий total,SD	Z-критерий L_1-L_4, SD
Контрольная группа, n=28		–0,08±0,04	0,19±0,11
ЮМК (1группа), n=42	В целом по группе	–1,26±0,12 p<0,05	–1,28±0,04 p<0,05
	1-я подгруппа, n=20	–0,98±0,14 н/д	–0,99±0,21 н/д
	2-я подгруппа, n=22	–1,45±0,32 p<0,01	–1,47±0,14 p<0,01
АГС (2 группа), n=20		–1,25±0,07 p<0,05	–1,75±0,14 p<0,01
ЮДС (3 группа), n=60		–0,45±0,08 н/д	–0,59±0,11 p<0,05
Первичная аменорея (4 группа), n=24		–2,04±0,09 p<0,01	–1,81±0,02 p<0,01
ЗПР (5 группа), n=12		–2,20±0,25 p<0,001	–2,20±0,25 p<0,001
В целом по группе, n=158		–1,51±1,03 p<0,01	–1,42±0,06 p<0,01

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой

При анализе градации Z-критерия по степени отклонения от нормы выявлено, что у девочек с НМЦ этот показатель равен –1,51±1,03 SD (Z total), –1,42±0,06 SD (Z L_1-L_4), что соответствовало остеопении и отличалось от контроля (–0,08±0,04 SD, p<0,01 и 0,19±0,11 SD, p<0,01 соответственно) (табл. 2).

По результатам двухэнергетической абсорбциометрии снижение костной плотности по Z total было диагностировано у 60 (38,0±1,32%) девочек с НМЦ, а по Z L_1-L_4 – у 59 (37,3±0,18%). При этом следует отметить, что по уровню Z total у 48 пациенток (30,4±1,05%) регистрировали остеопению (Ztotal=–1,98±0,19 SD), у 12 девочек (7,6±0,48%) – остеопороз (Z total=–2,56±0,45 SD). У 98 человек (62,0±1,12%) остеоденситометрические показатели по критерию Z total были в норме (Z total=–0,24±0,15 SD). По уровню L_1-L_4 остеопения (Z L_1-L_4=–1,88±0,52 SD) выявлена у 49 (31,0±0,81%) девочек, остеопороз (Z L_1-L_4 =–2,63±0,06 SD) – у 10 (6,3±2,12%), а показатель Z L_1-L_4 был в пределах нормы (Z L_1-L_4 =–0,32±0,27 SD) в 62,7±0,08% случаев (99 девочек).

В контрольной группе у 22 девочек (78,6±0,25%) критерий Z total был в пределах нормы (в среднем Z total =1,12±0,52 SD), у 6 (21,4±0,89%) – выявлялась остеопения (в среднем Z total = –1,2±0,64 SD). По критерию Z L_1-L_4 остеопения диагностирована у 4 (14,3±1,52%) пациенток (в среднем Z L_1-L_4 = –1,1±1,17 SD), 24 (85,7±1,04%) девочки имели нормальные показатели Z L_1-L_4 (в среднем Z L_1-L_4 =1,48±0.57 SD). В этой группе не было зарегистрировано ни одного случая остеопороза.

Мы выявили различия в структуре и частоте остеопенического синдрома в зависимости от заболевания, лежащего в основе нарушения менструальной функции. Нами получены данные об отклонениях Z-критерия от возрастной нормы в группах девочек с НМЦ (табл. 2). В 1-й группе девочек с ЮМК Z-критерий составил –1,26±0,12 SD (p<0,05) – total и –1,28±0,04 SD (p<0,05) – в поясничном отделе позвоночника, соответствуя остеопении. Данные значения отличались от контроля за счет влияния сниженного показателя 2-й подгруппы. Во 2-й группе девочек-подростков с АГС Z-критерий total соответствовал остеопении и был достоверно ниже значений контрольной группы (–1,25±0,07 SD, p<0,05). В области поясничного отдела позвоночника средний показатель Z-критерия был снижен значительнее относительно контрольных параметров до –1,75±0,14 SD (p<0,01).В среднем критерий Z total 3-й группы девочек с ЮДС соответствовал норме (–0,45±0,08 SD) и не имел достоверного отличия от показателей контрольной группы (p>0,05). В свою очередь Z-критерий L_1-L_4 (–0,59±0,11 SD) достоверно отличался от аналогичного параметра контроля (p<0,05). Для 2 и 3-й групп наиболее информативным в плане выявления остеопенического синдрома оказалось исследование поясничного отдела позвоночника (Z L_1-

L_4). Объединяющим патогенетическим признаком для этих пациенток является наличие гиперандрогении. Группу пациенток с первичной аменореей (4-я группа) отличали соответствующие остеопении, значения Z-критерия: Z total=–2,04±0,09 SD ($p<0,01$), а аналогичный показатель поясничного отдела позвоночника составил в среднем –1,81±0,02 SD ($p<0,01$). Наиболее выраженные изменения в костной ткани были выявлены в 5-й группе пациенток с ЗПР, у которых показатели Z total и Z L_1-L_4 были равны и составили в целом – 2,20±0,25 SD, достоверно отличаясь от контрольных значений ($p<0,001$). Для анализа структуры остеопенического синдрома мы решили опираться на параметр Z total, поскольку последний свидетельствует о патологических изменениях в костной ткани уже в тот момент, когда Z L_1-L_4 еще находится в пределах нормы. Исключением оказались девочки с АГС и ЮДС, где общим патогенетическим признаком являлось наличие гиперандрогении. Первичные изменения наблюдались в зоне L_1-L_4 поясничного отдела позвоночника.

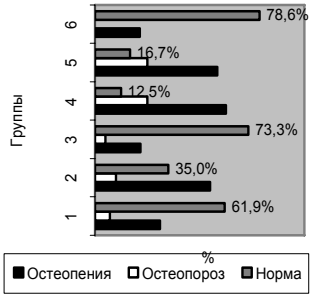


Рис. Структура остеопенического синдрома в группах подростков с НМЦ

Суммируя полученные нами результаты, у девочек-подростков с НМЦ остеопенический синдром регистрировался значительно чаще (48,1%) ($p<0,01$, $\chi^2=15,72$), чем в контрольной группе (21,4%). Внутригрупповой анализ продемонстрировал (рис.), что остеопенический синдром выявлен у 38,1% ($p<0,01$, $\chi^2=6,67$) девочек 1-й группы (ЮМК), из них остеопения – у 31,0%, остеопороз – у 7,1% пациенток. Во 2-й группе девочек с АГС остеопенический синдром диагностирован в 65,0% случаев ($p<0,01$, $\chi^2=38,74$), из которых в 55,0% выявлена остеопения, а в 10% – остеопороз. В 3-й группе (ЮДС) остеопенический синдром имели 26,7% пациенток ($p<0,05$, $\chi^2=0,77$), из которых на долю остеопении пришлось 21,7%, остеопороза – 5,0%.

Снижение костной плотности у девочек с первичной аменореей (4-я группа) обнаружено в 87,5% случаев ($p<0,001$, $\chi^2=88,08$): у 62,5% – остеопения, у 25,0% – остеопороз. Также высокий удельный вес остеопенического синдрома характерен и для девочек с ЗПР (5-я группа), на его долю пришлось 83,3% всех пациенток ($p<0,001$, $\chi^2=76,80$). При этом остеопения выявлена у 58,3% девочек, остеопороз – у 25,0%. Исследование показателя Z total позволяет в зарегистрировать патологическое снижение костной плотности у подростков с НМЦ. У лиц с гиперандрогенией для выявления остеопоротических изменений в костях исследовать зоны L_1-L_4.

Выводы. В группе пациенток с НМЦ отмечалось более выраженное снижение МПКТ по сравнению со здоровыми девочками подростками аналогичного возраста. Различия в структуре денситометрических показателей у пациенток с НМЦ и контрольной группы указывают на то, что различные гормональные нарушения в пубертатном периоде ассоциируются с более высоким риском развития остеопенического синдрома.

Сопоставляя результаты гормональных и денситометрических исследований, мы пришли к выводу, что выраженность остеопенического синдрома бесспорно тесно связана со степенью дефицита женских половых стероидов. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия может быть одним из ведущих методов, позволяющим объективно оценить состояние костной плотности у обследованных лиц. В нашем исследовании с его помощью выявлены ранние доклинические стадии остеопении и остеопороза у значительного числа пациенток с НМЦ в пубертатном возрасте.

Литература

1. *Баран Д.Т.и др.* // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 3. С. 10–16.

2. *Белых О.А.* Функционально-метаболическая оценка костной ткани у больных сахарным диабетом: Дис…канд. мед. наук. – Владивосток, 1999.

3. *Короткова Т.А.* // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 2. С. 30–34.

4. *Compston J.E.* // J. of Clin. Dens. 2005. Vol. 2, № 1. P. 5–9.

THE STUDY OF BONE TISSUE BY METHOD OF TWO-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY IN TEENAGER-GIRLS WITH INPAIRMENT OF MENSTRUAL FUNCTIONS

YU. DUMANSKAYA, E. SHCHERBAVSKAYA.

Summary

The densitometrical study of bone tissue in the period of impairment of menstruation functions in teenagers is performed. It is shown, that the hormonal changes underlying of this pathology, may have negative influence to bone density. It is scientifically prove that study of bone system by means of X-ray absorptiometrition is modern, exact and prospective method of diagnostics of osteopenic syndrome.

Key words: densitometrition, osteopenia, osteoporosis

УДК 611-81; 616-053.5+16.8

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ 9-11 ЛЕТ

М.Н. САЛОВА*

Ключевые слова: перинатальные поражения ЦНС

У детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы (ПП ЦНС), выявляются нарушения здоровья, сохраняющиеся до подросткового возраста. Помимо неврологических отклонений, регистрируются отклонения физического развития, патология опорно-двигательного аппарата, зрения, хроническая соматическая патология, частая заболеваемость ОРЗ. Отмечаются особенности вегетативной регуляции, хроническая соматическая патология начинается в более ранние сроки.

Приоритетными в реабилитации таких детей являются немедикаментозные, индивидуализированные подходы [1, 3]. При этом недостаточно программ по реабилитации детей с последствиями ПП ЦНС, учитывающих индивидуальные особенности ребенка. Фактором, определяющим индивидуальность ребенка, является тип его психосоматической конституции.

Цель работы – выявление особенностей последствий ПП ЦНС у детей в зависимости от типа конституции.

Таблица 1

Структура неврологической патологии у детей с последствиями ПП ЦНС разных конституциональных типов

Неврологические синдромы	Интроверты (n – 18)		Экстраверты (n - 34)		Центроверты (n - 37)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Изолированная ДВЧГ	-	-	-	-	9	24,3
Двчг + сдвг	-	-	11	32,4**	-	-
Двчг + анс	2	11,1	4	11,8	-	-
Изолированный СДВГ	-	-	6	17,6	10	27,1
СДВГ + энурез	-	-	5	14,7	-	-
Изолированные ГБН	6	33,3*	4	11,8	12	32,4
Гбн + сдвг	2	11,1	3	8,8	6	16,2
Гбн + анс	3	16,7*,**	-	-	-	
ГБН + тикоидные Гиперкинезы	5	27,8*,**	1	2,9	-	

Достоверность различий ($p<0,05$) * – с экстравертами, ** – центровертами. 2) ДВЧГ – изолированная доброкачественная внутричерепная гипертензия, АНС – астеноневротический синдром, ГБН – головные боли напряжения, ТГ – тикоидные гиперкинезы

Материал и методы. Осуществлено клиническое, нейрофизиологическое и психологическое обследование 89 учащихся 4 классов школ города, имеющих последствия ПП ЦНС.

Для обследования детей мы использовали методы, включающие оценку состояния здоровья, исследование вегетативной нервной системы методом вариабельности ритма сердца (ВРС); электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование для определения особенностей биоэлектрической активности головного мозга; исследование краниального венозного и артериального обеспечения методом ультразвуковой допплерографии (УЗДГ).

* Ивановская ГМА

Мы разделили детей на экстра-, интро- и центровертов. За основу был взят подход И.Е. Бобошко (2000), где ведущим признаком является направленность психической активности: вовне (экстраверсия), вовнутрь (интроверсия) и ее баланс (центроверсия) [2]. Для определения конституционального типа использовался тест Айзенка, оценивающий направленность психической активности, что сопряжено с морфологическими, вегетативными и моторными свойствами, что определяет особенности психического статуса и тип психосоматической конституции [2].

Результаты. Нами установлено, что для выделенных типов психосоматической конституции характерны особенности клинической картины неврологических нарушений (табл. 1).

Интроверты (табл.1) достоверно чаще имели головные боли напряжения и тикоидные гиперкинезы. Изолированный СДВГ у них не был выявлен, он только сопутствовал головным болям напряжения и проявлялся дефицитом внимания. У экстравертов доминировали СДВГ и доброкачественная внутричерепная гипертензия, которая усиливалась при психоэмоциональных нагрузках. Центровертов отличало нетяжелое течение неврологических расстройств, у них преобладали изолированные синдромы.

У детей с последствиями ПП ЦНС заостряются конституциональные свойства, которые определяют особенности поведенческих и когнитивных расстройств, преобладающую неврологическую симптоматику (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-функциональная характеристика детей с последствиями ПП ЦНС с учетом типа конституции

Свойства	Интроверт	Центроверт	Экстраверт
Нарушения поведения	Упрямство, отказ от взаимодействия	Копирование поведения зачинщика	Нарушения дисциплины
Психологические нарушения	эмоциональная лабильность со склонностью к дисфории	раздражительность, эмоциональная истощаемость	агрессивность, истероидная форма реагирования
ЭЭГ-картина	дезорганизация α-ритма, «плоский» тип ЭЭГ, нарастание удельного веса β-активности	усиление межполушарной асимметрии α-ритма	усиление активирующих влияний ретикулярной формации, эпиактивность, генерализация медленноволновой активности
Уздг	венозная дисгемия, затруднение венозного оттока	незначительные изменения с легкими гидроцефальными нарушениями	признаки внутричерепной гипертензиии, гидроцефальные изменения, повышение тонуса и периферического сопротивления сосудов головного мозга
Вегетативные нарушения	обмороки, вестибулярные нарушения, плохая переносимость физических нагрузок	редко	плохая переносимость солнца, тахикардия, сердцебиения
отклонения ВРС	ваготония с асимпатической вегетативной реактивностью	изменения смешанного характера	симпатикотония с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью

Дети-интроверты чаще демонстрировали нарушения поведения в виде упрямства, отказа от взаимодействия, их психологические особенности связаны с эмоциональной лабильностью. Характер ЭЭГ-картины свидетельствовал о замедлении морфофункционального созревания головного мозга и низкой способности к переключаемости в деятельности. Плоский тип ЭЭГ отражал невозможность адекватно отвечать на быстро меняющиеся средовые нагрузки (скоростные операции, яркие эмоциональные переживания), поэтому при попадании в эти ситуации у интровертов быстро развиваются проявления дизадаптации. Педагогические и воспитательные воздействия должны быть деликатными, поддерживающими, с предоставлением ребенку расширенного временного режима для выполнения задания. Основой коррекции когнитивных нарушений является тренировка переключаемости с одного вида деятельности на другой. Для успешной реабилитации ребенка-интроверта необходимо учитывать его сильные стороны конституции: активная познавательная деятельность, доступность логическому убеждению и низкий уровень агрессивности. В коррекции нуждаются слабые стороны конституции интроверта: тревожно-мнительный характер и низкая активность. Необходимо поощрение в поведении энергичности, настойчивости, решительности, спонтанности и, напротив, сдерживание проявлений мнительности, замкнутости, пониженной активности. При возникновении стрессовых ситуаций следует предоставить детям возможность уединения. Ребенку-интроверту могут быть рекомендованы спортивные секции, тренирующие ловкость, переключаемость внимания: настольный теннис, конный спорт, плавание. Оптимальный вариант родительско-детских отношений – демократичный: основными средствами воспитания являются внимание и поощрение.

В структуре неврологической патологии у детей-интровертов достоверно чаще преобладали ГБН, при этом показатели УЗДГ у них отличались признаками венозной дисгемии. Поэтому для улучшения венозного оттока необходимы ежедневные упражнения, направленные на устранение венозного застоя, также надо проводить два раза в год профилактические курсы массажа шейно-воротниковой зоны и приема экстракта плодов конского каштана в возрастной дозе.

Особенностью вегетативных дисфункций у всех детей-интровертов с последствиями ПП ЦНС явилась выраженная ваготония, подтвержденная клиническими и функциональными данными оценки ВРС. Для профилактики вегетативных дисфункций ребенку-интроверту рекомендуются тонизирующие напитки (некрепкий чай, кофе) в первую половину дня и соленые и соленo-хвойные ванны для стимуляции активности ЦНС.

У детей-экстравертов проявления последствий ПП ЦНС имели значительные отличия в отклонениях нервно-психического здоровья. Нарушения дисциплины, агрессивность, СДВГ, дефицит произвольного внимания, преобладающие у экстравертов, сочетались с характерной ЭЭГ-картиной: высокоамплитудным низкочастотным α-ритмом со склонностью к эпифеноменам. Это обусловливает склонность к генерализации процессов возбуждения и быстрое затухание приобретенных двигательных, поведенческих и адаптационных стереотипов, что проявляется недостаточностью произвольного внимания, резкостью в действиях, переживаниях, настроениях, вспыльчивостью, неустойчивостью в поведении. Поэтому авторитарный стиль семейного воспитания для экстраверта является приоритетным, ведущий механизм при этом – дисциплинарное воздействие. Психолого-педагогическое сопровождение направлено на сдерживание проявлений эмоциональной возбудимости, конфликтности, обидчивости, взрывчатости, агрессивности; капризности, поощрение доброжелательности, жизнерадостности, нестандартности мышления, деликатности, скромности, терпения. В стрессовых ситуациях необходимо предоставить возможность активных действий.

Экстравертов беспокоили кратковременные интенсивные головные боли, преимущественно в утренние часы, трудности засыпания, сноговорение, снохождение, а также ночное недержание мочи. У трети из них основным диагнозом была доброкачественная внутричерепная гипертензия с гидроцефальными изменениями, возникающая при эмоциональных перегрузках. УЗДГ экстравертов отличалась повышением тонуса периферического сопротивления сосудов и линейной скорости кровотока.

Ребенок-экстраверт нуждается в ограничении питьевого режима, соли, экстрактивных (крепкий чай, кофе, концентрированные бульоны) и «острых» веществ особенно во второй половине дня для профилактики повышения внутричерепного давления. С целью дегидратации следует регулярно назначать напитки с экстрактом брусничного листа. Экстраверту также показаны релаксационные упражнения во второй половине дня. Для профилактики вегетативных нарушений ребенку-экстраверту необходимо назначение настойки пустырника в возрастной дозировке в вечерние часы, успокаивающие чаи (с мятой, мелиссой, душицей) во второй половине дня, кислородные, хлоридные и душистые ванны, оказывающие седативный эффект.

Дети-центроверты имели наименее выраженные клинически и функционально проявления последствий ПП ЦНС по всем составляющим. Их особенности поведения характеризовались чрезмерным конформизмом, то есть готовностью принять любой стиль лидера, копировать поведение зачинщика беспорядков в детском коллективе. Они предъявляли незначительное число жалоб, умеренная внутричерепная гипертензия сочеталась у них с легкими гидроцефальными нарушениями, подтвержденными на УЗДГ. Это диктует назначение центровертам коротких мягких дегидратационных курсов (напитков с экстрактом клюквы).

Направленность психолого-педагогического воздействия базируется на сочетании подходов авторитарного и демократичного стилей с отказом от оценочных суждений. Основными средствами воспитания являются последовательность, твердость, мотивация к самостоятельности. Необходимо поддержание дома четкого распорядка дня: время приема пищи, выполнение до-

машних заданий, прогулок и сна. Необходимо поощрять эмоциональную выразительность и открытость, но сдерживать их проявления. Проявления вегетативной дисфункции у центровертов были в стрессовых ситуациях и имели незначительную выраженность и смешанный характер. Поэтому для профилактики вегетативных нарушений центроверту показаны тонизирующие напитки в утренние часы и пустырника – в вечерние, соленые и солеохвойные ванны для уравновешивания эмоционального состояния.

Для оценки эффективности разработанных рекомендаций сформированы две группы детей. Контрольной группе назначалось традиционное патогенетическое и симптоматическое медикаментозное лечение в течение 3 месяцев. В экспериментальной группе проводились реабилитационные мероприятия с учетом конституциональных особенностей детей. По завершению курса коррекционных мероприятий мы наблюдали положительную динамику в обеих группах, происходило снижение числа жалоб на головные боли, улучшение церебральной гемодинамики, нормализация вегетативного баланса. В группе детей, которым назначалось немедикаментозное сопровождение, мы видели более позитивную динамику поведения, нормализацию мышечного тонуса, эмоционального состояния и социального статуса, рост адаптационных резервов организма по данным вариабельности ритма сердца. Спустя еще 3 месяца мы повторно оценили ряд показателей и установили, что в контроле имелось возобновление жалоб на головные боли, нарушения поведения, снижение внимания и ухудшение состояния вегетативной регуляции и мозговой гемодинамики, чего не выявлено в экспериментальной группе, где сохранялись все достигнутые позитивные результаты.

Выводы. Конституциональный подход к созданию дифференцированных рекомендаций медико-социального сопровождения детей с последствиями ППНС говорит о том, что систематические и индивидуализированные немедикаментозные воздействия являются эффективными и позволяют позитивно влиять на ряд показателей здоровья, определяя их стабильное улучшение, а также профилактировать обострения неврологического статуса.

Литература

1.*Баранов А.А., Намазова Л.С.* // Мат-лы YIII конгр. педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». М., 2003. С.28.

2.*Бобошко И.Е.* Характеристика психосоматического статуса детей трехлетнего возраста: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Иваново, 2001. 20с.

3.*Яременко Б.Р. и др.* Минимальные дисфункции головного мозга у детей. СПб.: Деан, 1999. 128 с.

УДК 616.831.9-002-053.2-07-085(07)

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

С.П. КОКОРЕВА, Я.В. ИСАЕВА*

Ключевые слова: гнойный менингит, нейроинфекции

Инфекционные болезни нервной системы – одна из важнейших проблем клинической медицины. Удельный вес нейроинфекций в общей патологии нервной системы составляет 34-38%. На долю гнойных менингитов приходится 38-40% всех органических заболеваний ЦНС. Бактериальные нейроинфекции характеризуются быстрым развитием, тяжелым течением, высоким процентом осложнений и остаточных явлений, особенно в детском возрасте. Этиологическая структура бактериальных менингитов зависит от эпидемиологической обстановки в той или иной местности и социально-гигиенических условий жизни населения. Анализ заболеваемости бактериальным менингитом у детей свидетельствует о значительном изменении их этиологической структуры в последние годы. Отмечается рост менингитов, вызванных гемофильной палочкой, пневмококком, условно-патогенной флорой, ассоциациями микробов, вирусов и грибов, ответственных за утяжеление течения заболевания [1,2]. Для проведения своевременной и эффективной терапии необходим выбор препаратов с учетом чувствительности возбудителя. Однако этиологическая диагностика гнойных менингитов представляет трудную задачу, и до 30% заболеваний остается неуточненными. Поэтому проблема углубленного изучения особенностей клинико-лабораторных проявлений нейроинфекций различной этиологии на современном этапе является крайне актуальной.

Цель работы − изучение этиологической структуры и клинико-лабораторных особенностей гнойных менингитов у детей, по данным Областной детской КБ № 2 г. Воронежа.

Материал и методы. Мы проанализировали структуру гнойных менингитов у детей в возрасте 0–17 лет, госпитализированных в наш стационар за последние 10 лет. Диагноз гнойного менингита ставился на основании клинических, ликворологических данных, этиология процесса подтверждалась бактериологически, а в последние годы – с использованием реакции латекс-агглютинации. За этот период на лечении находилось 344 ребенка с гнойным менингитом, что составило 0,4% от общего количества госпитализированных инфекционных больных, и 40% от детей, поступивших с нейроинфекциями. Ежегодно в стационар госпитализируется от 22 до 47 детей с данной патологией, при этом максимальное количество пациентов было в 1999-2001 гг.

Чаще болели гнойными менингитами дети до 3 лет, на их долю приходится половина (169 человек) всех выявленных заболеваний, третья часть – дети до года (105 человек), реже всего госпитализировались дети старше 15 лет – 35 человек (10,5%).

Результаты. Ведущей в этиологической структуре гнойных менингитов была менингококковая инфекция, она составила 56,5% (193 человека). За период наблюдения на долю Hib-менингитов пришлось всего 5,1% заболеваний (18 человек). В последнее время отмечается рост этих менингитов; за 2005-2007 гг. их количество возросло до 13% от числа гнойных менингитов. Это связано не только с увеличением этой патологии в структуре нейроинфекций, но и с улучшением лабораторной диагностики. Менингиты, вызванные иными возбудителями (пневмококком, стрептококком, стафилококком и др.), составили 8,9% (31 человек). Несмотря на улучшающиеся возможности лабораторной диагностики, у 30% (102 чел.) больных уточнить этиологию гнойного менингита не удалось.

Нами была проанализирована клиническая картина гнойных менингитов у 97 больных в возрасте от 0 до 15 лет. Преобладали дети до 3 лет – 52% (50 детей), из них 60% — дети до года. Мальчики составили 55%, девочки – 45%.

Практически у всех детей в острый период заболевания наблюдалось повышение температуры тела (у 96 детей). Чаще отмечался фебрилитет – у 74%. При менингококковой инфекции лихорадка была с первых дней заболевания и сохранялась в среднем до 3-х дней, чаще фебрильная, но по длительности температура более выражена при гемофильных, стафилококковых и стрептококковых менингитах. Интоксикация имела место у всех детей и сохранялась в среднем от 3 до 10 дней. Более длительная интоксикация отмечалась при гемофильной инфекции и стафилококковых, стрептококковых менингитах.

Рвота не была постоянным симптомом гнойного менингита, она регистрировалась только в половине клинических наблюдений. Причем при гемофильном менингите рвота сохранялась несколько дней, при менингококковом – 1 сутки. Частым симптомом менингита у старших детей была головная боль, которая при гемофильном менингите была наиболее длительной и сохранялась до 7 дней, у детей до 1 года отмечалось повышенное общее беспокойство (78%), монотонный крик (58%). Гиперестезия встречалась у 38,2% больных. Судороги в первые дни болезни имелись у 10% детей, при этом 60% из них – это дети 1-го года жизни. С учетом этиологического фактора чаще судороги отмечались у детей с Hib до степени сопора или сомнолентности. Менингеальные знаки регистрировались в 97% случаев. Нарушение сознания встречалось редко – у 4,1% больных в течение 1–2 суток, ригидность затылочных мышц – у 93%. Наиболее выражены менингеальные знаки были при менингококковом и гемофильном менингитах. У детей 1-го года жизни при поступлении в стационар они определялись не всегда, у 30% детей из них имело место выбухание большого родничка, у 26,7% определялся симптом Лессажа. Продолжительность менингеального синдрома также была короче, чем у детей старшего возраста, однако у них длительнее сохранялись симптомы интоксикации. Из других клинических симптомов выявлялись: гиперемия зева (76,3%), катаральные явления (65,9%), боли в животе (12,4%), нарушения стула (45,3%), у 48% детей наблюдалась сыпь, чаще у детей с

* Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, Студенческая, 10, т. 8(4732)598990

менингококковым и Hib-менингитом. Клинические проявления представлены в табл.

Таблица

Особенности клинических проявлений при гнойных менингитах различной этиологии у детей в острый период заболевания

Признак	Частота регистрации симптомов			
	Менинго-окковый	Гемо-идальный	Другие менингиты	Неуточ-енный
Фебрилитет	83,3	71,4	66,6	70,4
Субфебрилитет	16,7	28,6	33,4*	29,6
Рвота однократная	42,3	28,6	22,2*	33,3
Рвота повторная	15,4	42,9*	33,3	11,1
Интоксикация	100	100	100	100
ГБН у старших детей	88,4	85,7	88,8	66,7
Менингеальные знаки	96,3	83,8	76,4	69,1
Гиперестезия	19.2	57,1*	33,1	44,1*
Нарушение сознания	3,8	14,3*	-	3,7
Судороги	11,5	28,6*	11,1	14,8
Длительность отдельных клинических симптомов (в днях)				
Лихорадка	3,8±0,7	11,5±1,8	12,8±1,4	20,8±4,8*
Интоксикация	7,0±1,2	17,5±6,4*	13,0±2,9	12,7±2,6
Рвота	2,1±0,6	7,3±2,2*	14,1±1,8*	15,8±1,8*
Головная боль	3,1±0,6	8,7±2,9*	7,1±1,0*	5,0±1,7
Менингеальные знаки	7,4±1,2	14,8±1,4*	10,7±2,4	18,4±2,4*

*– достоверность отличий от менингитов менингококковой этиологии при $p \le 0,05$

Наиболее высокий цитоз ликвора в острый период заболевания отмечался при стафилококковом и гемофильном менингите, в ряде анализов количество клеток достигало 17900×10^6/л, при менингикокковом менингите он в среднем составил $3504,6 \times 10^6$/л. При этом нейтрофилез ликвора в острый период болезни был наиболее выражен, однако санация ликвора при адекватной терапии наступала в более ранние сроки при менингококковой инфекции. Наиболее длительно ликвор не санировался при стафилококковых и стрептекокковых менингитах.

Выводы. На фоне общей инфекционной заболеваемости число бактериальных гнойных менингитов у детей на протяжении 10 лет не снижению, причем на их долю приходится >1/3 от всех инфекционных поражений ЦНС. Основное этиологическое значение в структуре гнойных менингитов у детей имеют менингококки (40,2%), отмечен рост гемофильной инфекции. Отличительными особенностями гемофильных, стафилококковых и стрептококковых менингитов является длительная лихорадка и интоксикация. При гемофильных менингитах чаще встречаются длительная рвота, судороги, нарушение сознания. Для менингококковых поражений ЦНС типично бурное начало инфекционного процесса и хорошая положительная динамика при адекватной терапии. Более выраженные ликворологические изменения в острый период заболевания характерны для стафилококковой и гемофильной инфекций с длительной санацией ликвора даже на фоне адекватной антибактериальной терапии.

Литература

1. *Онищенко Г.Г.* // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. № 3. С.4–13.

2. *Гнойные* и серозные менингиты у детей (алгоритм диагностики и лечения): Пос. для врачей / Под ред. Н.П.Куприной. Воронеж.: ВГМА, 2000. 72 с..

УДК 611.233; 616.12-008.331.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА СЕВЕРЕ

Т.В. ЗУЕВСКАЯ, В.Ф. УШАКОВ, О.В. МАСАЛЕВА, Э.А. ИЛЬИНА*

Ключевые слова: иммунология, реабилитация, астма.

По данным современной литературы, у больных бронхиальной астмой (БА) отмечается снижение $СД_3$+, $СД_4$+, показателей фагоцитоза, дисбаланс соотношения $СД_3$+ и $СД_4$+, повышение уровня IgE, ЦИК, интерлейкинов IL – 4, IL – 5, IL – 9, IL – 13 (последние способствуют эозинофильному воспалению и продукции IgE В-лимфоцитами). Увеличение активности Т-хелперов 2-го типа может быть связано с уменьшением регуляторных Т-клеток, которые подавляют Т-хелперы 2-го типа [2,4,6]. Дисбаланс цитокинового статуса поддерживает хроническое воспаление при БА, связанный с ним процесс апоптоза приводит к развитию интерлейкинзависимого вторичного иммунодефицитного состояния. Иммуномодуляторы (полиоксидоний, рузам, ликопид), витамины, антиоксиданты (А, Е, аскорбиновая кислота) обусловливают коррекцию иммунного статуса у больных БА [1–2, 7–8]. Способствует ли иммунореабилитации изучаемый нами лечебный комплекс (антиоксиданты+массаж общий+микросауна) на фоне противоастматической терапии (симбикорт + спирива + микардис), неизвестно.

Цель работы – изучение иммунологических аспектов реабилитации больных БА с сопутствующей артериальной гипертонией (АГ) в условиях Севера.

Материалы и методы. Обследовано 55 больных БА средней степени тяжести с сопутствующей АГ 2 стадии, 2 степени, НК I-IIA в возрасте 42-72 лет. 1 группа (n=40) получала симбикорт (4,5/160) 2-4 вдоха 2 раза в день, спириву (18 мкг) 1 вдох утром, микардис (40-80 мг) 1 раз в день. На фоне проведения образовательной программы с контролем и коррекцией лечения 10-16 раз в году в сочетании курсами (10-15 2 раза в году) микросауны в кедровой камере (при температуре 60ºС, 10-15 мин.), массажа всего тела по методике Л.И. Суходоловой. Контрольная группа больных (n=15) получала стандартную ступенчатую терапию (45% пациентов получали противоастматические препараты, гипотензивные средства, такие как иАПФ, салуретики, антагонисты Са нерегулярно). Контрольное обследование им проводилось 2-4 раза в год.

При первичном обследовании у пациентов обеих групп отмечено обострение БА легкой и умеренной степени. Определяли (до лечения через 1 год) клинико-функциональные показатели, субпопуляционный состав лимфоцитов ($СД_3$+%, $СД_4$+%, $СД_8$+%, $СД_{22}$+%) сывороточные иммуноглобулины (A,M,G) 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 исходном состоянии выявлено у всех больных 1 (n=40) и 2 группы (n=15) (табл.1) снижение ($p<0,05$; $p<0,01$) по сравнению со здоровыми (n=20) $СД_3$+% (соответственно до 45,2±1,6 и 43,8±2,2), $СД_4$+%, (до 22,1±1,7 и 21,8±2,1) показателей фагоцитоза. ИЗФ (до 0,71±0,08 и 0,75±0,10), НСТ теста (до 35,3±3,1 и 37,6±2,2), IgA (1,27±0,32 и 1,22±0,2 мг/мл). Повышение $СД_8$+%, уровня IgE (соответственно до 400,9±21,2 и 368,6±31,4 МЕ/мл), IgG, IgM, ЦИК, ИС, нарушение соотношения $СД_4$+/$СД_8$+%, (соответственно 0,62±0,09 и 0,57±0,1 при норме 1,9±0,08, $p<0,05$).

Исследования показали, что после первого года диспансерного наблюдения, реабилитационных мероприятий у больных 1 группы количество $СД_3$+% повысилось до уровня нормы 67,4±2,8% ($p<0,05$), $СД_4$+ (37,3±2,8%), снизилось до уровня нормы количество $СД_8$+% (21,6±1,9%), ЦИК (с 58,7±1,4 усл.ед. до 33,4±1,8 при $p<0,01$), нормализовалось соотношение $СД_4$+/$СД_8$+% (составляло 1,76±0,21%, $p<0,05$), что сопровождалось достоверным снижением СИ (с 16,2±1,9 до 10,6±1,5%); достоверно повысились показатели НТС теста (до 50,2±3,4%, $p<0,05$), ИЗФ (с 0,71±0,09 до 1,42±0,12, $p<0,05$), IgA мг/мл (с 1,27±0,32 до 2,24±0,19, $p<0,05$), снизился, но не до нормы IgE (с 400,9±21,2 МЕ/мл до 249,3±12,4 МЕ/мл), показатели IgG, IgM существенно не изменились. Наряду с этим у больных контрольной группы через 1 год показатели клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитоза не изменились ($p<0,05$).

Учитывая значительные иммунологические нарушения у больных БА проживающих на Севере, в частности признаки вторичного иммунодефицита, которые выражались в снижении показателей клеточного ($СД_3$+%, $СД_4$+%), гуморального (IgA) иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение активности В-лимфоцитов по выработке IgE, индекса супрессии, ЦИК, которые обусловлены частыми обострениями БА, иммуносупрессивным влиянием суровых (с признаками экстремальности) климатическими условиями урбанизированного Севера, значительной активацией продуктов ПОЛ [7].

Подобран иммунореабилитационный комплекс (антиоксиданты+микросауна в кедровой камере глубокий массаж всего тела) и антиастматические препараты с минимальным содержанием ИГКС (с целью нивелирования их влияния на функцию коры надпочечников).

* Ханты-Мансийский ГМИ, г. Ханты-Мансийск СурГУ, г. Сургут

Известно, что глюкокортикоидная недостаточность способствует развитию бронхиальной астмы, гиперреактивности бронхов [2,5]. Исследования показали, что выполнение стандартных мероприятий ступенчатой терапии, диспансеризации у больных контрольной группы не приводит к улучшению иммунного статуса. Усовершенствование метода диспансеризации, использование частого контроля состояния больного, гибкой коррекции доз высокоэффективных препаратов симбикорта, спиривы в сочетании с обучением больных, применением методов легочной реабилитации позволяет достигнуть значительных положительных результатов в коррекции, восстановлении до нормы иммунного статуса больных БА. В иммунореабилитации больных БА наряду с рациональным лечением, использованием антиоксидантов, иммуномодуляторов, имеют большое значение немедикаментозные методы – массаж, микросуана.

Таблица 1

Показатели	Здоровые (n=20)	Больные 1 группы (n=40)	Больные 2 группы (контроль) (n=15)
$СД_3^+$%	67,8 ±2,3	45,2 ±1,6 67,4 ±2,8**	43,8 ±2,2 46,2 ±3,1
$СД_4^+$%	42,6 ±2,5	22,1 ±1,7 37,3 ±2,8**	21,8 ±2,1 23,4 ±2,3
$СД_8^+$%	23,4 ±1,9	35,3 ±2,2 21,6 ±1,9**	36,6 ±2,1 33,1 ±2,2
ЦИК усл.ед	34,6 ±1,8	58,7 ±1,4 33,4 ±1,8***	62,8 ±2,4 58,4 ±3,3
$СД_4^+$/ $СД_8^+$%	1,9 ±0,08	0,62 ±0,09 1,76 ±0,21**	0,57 ±0,1 0,69 ±0,11
$СД_{22}^+$%	14,1 ±1,7	16,1 ±1,8 19,2 ±2,1**	17,2 ±1,6 18,3 ±2,3
ИС спонтанный%	11,2 ±1,6	16,2 ±1,9 10,6 ±1,5**	17,3 ±2,1 15,2 ±1,7
НСТ тест%	49,5 ±2,6	35,3 ±3,1 50,2 ±3,4**	37,6 ±2,2 41,8 ±2,8
ИЗФ	1,3 ±0,09	0,71 ±0,08 1,42 ±0,12**	0,75 ±0,10 0,78 ±0,08
IgA мг/мл	3,2 ±0,23	1,27 ±0,32 2,24 ±0,19**	1,22 ±0,21 1,18 ±0,20
IgG мг/мл	13,4 ±0,35	16,4 ±0,38 14,5 ±0,20**	17,3 ±1,5 18,4± 0,62
IgM мг/мл	1,36 ±0,22	2,46 ±0,23 1,67 ±0,21	2,52 ±0,22 2,46 ±0,18
IgE мг/мл	92,2 ±4,16	400,9 ±21,2 249,3 ±12,4*	368,6 ±31,4 306,4 ±22,3

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Сауна, глубокий массаж грудной клетки, способствует нормализации иммунного статуса, закаливанию организма, снижают повышенный тонус дыхательной мускулатуры, улучшают показатели спирографии, восстанавливают подвижность грудной клетки, активизируют крово- и лимфообращение, повышают неспецифическую резистентность организма, повышают дренажную функцию бронхов, облегчают течение хронических процессов в бронхолегочной системе, увеличивают эластичность тканевых структур грудной клетки снижает АД [3,4]. Это явилось обоснованием для включения данных методов реабилитации в комплексную программу ведения больных БА и сопутствующей АГ.

Учитывая нормализацию показателей иммунного статуса, предложенный иммунореабилитационный комплекс повышает активность противовоспалительных механизмов, происходит стимуляция и повышение Th-1 лимфоцитов с угнетением образования Th-2 клеток, что сопровождается спадом активности воспаления при БА и нормализацией спирографических, иммунологических показателей, улучшением качества жизни больных с сопутствующей АГ. При этом нормализация АД у больных БА, получающих микардис (в отличие от больных контрольной группы), наблюдалось без побочных реакций. В условиях Севера для иммунореабилитации больных БА+АГ является рациональным применение антиоксидантов, микардиса, курсов микросауны в кедровой камере и глубокого массажа всего тела на фоне противоастматической терапии (симбикорт+спирива).

Выводы. У больных с ассоциацией БА и АГ отмечаются иммунологические нарушения, в частности признаки вторичного иммунодефицита. Усовершенствование диспансеризации (частого контроля за состоянием больных, гибкой коррекции доз высокоэффективных препаратов симбикорта, спирива, микардиса, реабилитации с применением антиоксидантов, курсов микросауны в кедровой камере, глубокого массажа всего тела, позволило добиться контроля над БА и АГ у 95% больных.

Литература

1. *Белевский А.С., Семенюк С.А. и др*. Реабилитация в пульмонологии // Респираторная медицина. Т.1., М.:ГЕОТАР-МЕДИА, 2007. С. 720–732.

2. *Емельянов А.В., и др.* Бронхиальная астма // Респираторная медицина. 2007, Т. 1. С. 665–692.

3. *Зарипова Т.Н., Антипова И.Н. и др.* Новый подход к составлению лечебного комплекса для больных БА с использованием физических факторов. XVI Национальный конгресс по БОД. СПб. 2006. С. 150.

4. *Кокосов А.Н.* Пневмология в пожилом и старческом возрасте. СПб.: МедМассМедиа, 2005. С. 354–429.

5. *Кузьмина Я.С.* Новые технологии физической реабилитации больных БА с избыточной массой тела. XVI Нац. конгр. по БОД. СПб. 2006. С. 151.

6. *Ландышев Ю.С.* / В кн. Превентивные и информационные технологии, методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. Благовещенск, 2006. С. 25–33.

7. *Ушаков В.Ф., Заволовская Л.И. и др.* Проблемы северной пульмонологии. Сургут 2006. 116с.

8. *Ярилин А. А.* // Респираторная медицина. 2007.Т.1. С.186.

УДК 618.5; 618.11-002

ИНФРАКРАСНАЯ ЛАЗЕРО- И ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНАЯ ТЕРАПИЯ В РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

А.Т. ТЕРЕШИН, Н.Г. ИСТОШИН, Я.Ф. АВЛАСТИМОВ, А.Р.ЦАРАПКИНА*

В структуре гинекологических заболеваний хронический неспецифический сальпингоофорит (ХНС) составляет 38-70% [6,8], вызывая в 35-68% случаев трубно-перитонеальное бесплодие, в 28-43% – нарушение процессов овуляции [4-6].

Ключевые слова: лазеро- и электроимпульсная терапия

Проходимость маточных труб после реконструктивно-пластических операций составляет 78-86%, частота наступления беременности только лишь 21-38% [4–5,8–9,11], что показывает необходимость дальнейшей разработки реабилитации репродуктивной системы у больных ХНС. Ряд исследователей [1,5,7–11] рекомендуют проводить немедикаментозную реабилитацию репродуктивной функции в ранний послеоперационный период с целью профилактики вторичной окклюзии маточных труб и спаечного процесса в малом тазу. Неоднократное использование преформированных физических факторов в течение дня позволяет интенсифицировать физиотерапевтические воздействия с целью сокращения сроков лечения без снижения клинической эффективности, что показано в ряде работ [7-10].

Исследования последних лет дают основание отнести к числу наиболее эффективных физических методов лечения больных ХНС ИК-лазеротерапию (ЛТ) [1,3], СМТ-терапию [2,5,7,10].,

Цель исследования – изучение комбинированного воздействия ЛТ и интенсивной СМТ-терапии на репродуктивную функцию после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах у больных ХНС.

Под нашим наблюдением находилось 60 больных ХНС в возрасте 23-38 лет (в среднем 31,3±1,8 лет), перенесших реконструктивно-пластические операции на маточных трубах. Жалобы больных были на бесплодие (первичное – у 34, вторичное – у 26), тянущие, ноющие боли в низу живота и пояснице – у 60 (100%), нарушение менструальной функции – у 52 (86,7%), вагинальные бели – у 34 (56,7%). Инфекционный индекс у больных составил 5,4±0,5, что превышает показатели популяционной группы (2,5±0,5, p<0,05) [8]. Отягощенный аллергологический анамнез имелся у 17 (28,3%) больных. Анализ ранее проводимой терапии показывает, что лечение бесплодия у больных было патогенетически неадекватным. Всем больным (1,8±0,3 лет) неоднократно и длительно проводились фармако- и физиотерапия, направленные на устранение спаечного процесса в малом тазу и индукцию овуляции.

Показатели морфограммы у больных достоверно не отличались от нормативных данных (p>0,05). Массо-ростовой индекс в среднем составил 23,6±0,4, что не отличается от популяционной группы (22,8±0,1; p>0,05) [8]. Возраст менархе составил 13,3±0,2 года, что не отличается от популяционной группы [8].

14 (23,3%) больных перенесли в прошлом хламидиоз, 31 (51,8%) – смешанную трансмиссивную инфекцию: из них 14 – хламидиоз+трихомоноз,–12-хламидиоз+микоплазмоз+уреаплазмоз, 5 – хламидиоз+гонорея. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза были произведены у 21 (35%)

больных, из них: аппендэктомия – у 13 (21,7%), резекция и ушивание яичника по поводу его апоплексии – у 7 (11,7%), тубэктомия по поводу внематочной беременности – у 11 (18,3%). Гинекологические заболевания в анамнезе были отмечены у всех 60 пациенток, из них: сальпингоофорит – у 60 (100 %), цервициты и эрозия шейки матки – у 27 (45%), эндометрит – у 10 (16,7%), кольпиты неспецифической и грибковой этологии – у 34 (56,7%).

Внутриматочные вмешательства были у 28 (46,7%) пациенток: у 23 (38,3%) – искусственный аборт, у 5 (8,3%) – инструментальное удаление остатков плодного яйца после самопроизвольного выкидыша, у 17 (28,3%) – гистеросальпингография. После прерывания беременности у 15 (25%) больных постабортный период осложнился острым воспалением придатков тела матки.

Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза с помощью аппарата «Aloka SSD-200G» (Япония) с использованием трансвагинального датчика с частотой 5,0 МГц на 12-13 день и 19-23 дни менструального цикла до и после лечения. Гемодинамику органов малого таза изучали с помощью цветового допплеровского сканирования на аппарате «Aloka SSD-200O» (Япония) трансвагинальным датчиком с частотой 5,0 МГц в маточных артериях, яичниковых ветвях маточных артерий, сосудах стромы яичников и оценивали следующие допплерометрические показатели: систолическую (РК1), диастолическую (РК2), среднюю (Avr) скорости кровотока, индекс резистентности (IR), пульсационный индекс (PI), систоло-диастолическое отношение (R). Допплеровское исследование кровоснабжения яичников проводили на 5-8 день менструального цикла. Для исключения влияния циркадианных ритмов на показатели кровотока все исследования проводились в одно время суток с 15 до 17 час. Лапароскопию с хромосальпингоскопией проводили лапароскопом фирмы «Karl Storz» (Германия) в первой фазе менструального цикла. Поражение придатков матки оценивали по стадиям распространения спаечного процесса в малом тазу по классификации J.Hulka.

Функцию яичников изучали по тестам функциональной диагностики (ТФД). Пролактин (ПРЛ), лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, эстрадиол (Е2), тестостерон (Т), кортизол (К), определяли в сыворотке крови на 5-7, прогестерон (П) – на 20-22 дни менструального цикла иммуноферментным методом. Для исключения мужского фактора бесплодия супруги пациенток консультированы андрологом, произведено двукратное развернутое исследование эякулята.

Эндоскопические методы исследования показали 1 степень распространения спаечного процесса в малом тазу у 21 (34%), II – у 22 (38%), III – у 12 (20%), IV – у 5 (8,3%), непроходимость маточных труб в ампулярных отделах у всех больных. 29 (48,3%) больным произведён сальпингоовариолизис, 22 (36,7%) – фимбриолизис, 9 (15%) – сальпингостомия.

Пациентки в 1 день после оперативной лапароскопии получали СМТ-терапию и лазеротерапию (ЛТ). Электростимуляция СМТ маточных труб проводится на аппарате «Эндотон-01Б» по цервикально-крестцовой методике (на курс – 30 сеансов, 2 сеанса в день). Частота следования импульсов 50 Гц, глубина модуляции 100% II род работы при длительности посылок пауз 4-6 сек в течение 10 мин при силе тока, вызывающей у больной ощущение лёгкого покалывания и слабой вибрации под анодом. За 2-2,5 часа или через 2-2,5 часа после приёма ЛТ больным проводили 2 раза в день СМТ-терапию (2 процедуру СМТ-терапии проводили через 30 мин после 1). Рекомендуется в течение 1,5-2 мес после оперативной лапароскопии контрацепция презервативом.

ЛТ проводилась универсальным полупроводниковым портативным лазерным терапевтическим аппаратом серии «АЗОР-2К-02» производства ООО «Азор» (Москва, 2001 г.). В нашем исследовании для облучения придатков матки использовали лазерное излучение ближнего инфракрасного спектра, включавшего сочетание длин волн 0,85 мкм, 0,89 мкм и 0,98 мкм. Применяли комбинированное накожное (на переднюю брюшную стенку) и влагалищное облучение придатков матки. Лазерное облучение придатков матки проводили двумя излучателями: сменным лазерным излучателем и матричным светодиодным лазерным излучателем. Инфракрасная ЛТ проводилась с помощью двухканального подключения одновременно обоими излучателями: во влагалище и на переднюю брюшную стенку. Сменный лазерный излучатель использовался в комплексе со светопроводящей насадкой с диаметром головки 2 см для влагалищного облучения придатков матки через передне-боковые влагалищные своды. Матрица применялась для облучения области проекции придатков на переднюю брюшную стенку (на паховые области). Процедуры вели контактно, с компрессией тканей. Площадь облучения единичного излучателя составила 3,14 см^2, матричного – 40 см^2. Мощность непрерывного инфракрасного лазерного излучения в выносном излучателе равнялась 50 мВт, а импульсного лазерного излучения от матричного излучателя – 50 Вт в импульсе и энергией импульса 7,5 мкДж. Частота импульсов матричного излучателя и модуляций сменного излучателя была 80 Гц.

Время облучения сменным лазерным излучателем на область каждого из влагалищных сводов составило: 1-4 процедуры – по 1 мин; 5-8 – по 2 мин; 9- 15 – по 3 мин с каждой стороны. Время облучения матричным излучателем на область проекции придатков на переднюю брюшную стенку – по 5 мин с каждой стороны. Вся процедура – 10 мин., ежедневно, курс – 15 процедур. Для исключения влияния циркадианных ритмов все процедуры проводились в одно и то же время – до 12 час дня.

ЛТ и СМТ-терапия переносилась больными хорошо.

После лечения болевой синдром купировался у 55 (91,7%) больных ХНС. Проведённые исследования показывают, что ЛТ и СМТ-терапию надо применять при болевом синдроме, сопровождающемся сильными, умеренными и слабыми болями тянущего, схваткообразного, ноющего и сочетанного характера, иррадиирующего типа, сопровождающегося постоянными или иррадиирующими болями с локализацией в паховые и пояснично-крестцовые области с длительностью болевого синдрома до 5 лет.

Под влиянием терапии у 15 (44,1%) из 34 больных значительно уменьшились или прекратились имевшиеся вагинальные бели. Во время лечения усиление вагинальных белей отмечалось у 14 (41,2%) больных и полностью наступила ликвидация вагинальных белей к концу лечения у 29 (85,3%) больных.

Под влиянием терапии наступила нормализация менструальной функции у 41 (68,3%) больных: исчезли альгодисменорея в 59,1%, олигоменорея – в 58,8%, полименорея – в 54,5%, межменструальные кровянистые выделения – в 100% (табл. 1). Таким образом, вышеприведенный метод лечения показан при нарушениях менструальной функции по типу альгодис-, олиго-и, полименореи, межменструальных кровянистых выделениях у больных ХНС.

Таблица 1

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на состояние менструальной функции в ранней послеоперационной реабилитации у больных ХНС

Показатель	До лечения		После лечения		Эффективность, %
	Абс.	%	Абс.	%	
Альгодисменорея	22	36,7	9	15	59,1
Олигоменорея	17	28,3	7	11,7	58,8
Полименорея	11	18,3	5	8,3	54,5
Межменструальные кровянистые выделения	2	3,3	-	-	100
Нормальные менструации	8	13,3	41	68,3	41,3

По ТФД до лечения у 15 (25%) больных выявлен двухфазный менструальный цикл, у 26 (43,3%) – НЛФ, у 19 (31,7%) – ановуляция. У 45 (75%) больных была снижена глюкокортикоидная функция коры надпочечников, у 34 (56,7%) – андрогенная функция яичников. После лечения по ТФД двухфазный менструальный цикл у больных остался без изменений. У 19 (73,1%) из 26 больных с НЛФ и у 7 (36,8%) из 19 больных с ановуляцией выявлен двухфазный менструальный цикл. Таким образом, после терапии у 41 (68,3%) больных выявлен двухфазный цикл, у 14 (23,3%) – НЛФ, у 5 (8,3%) – ановуляция.

Таблица 2

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на возникновение овуляторного менструального цикла в зависимости от длительности хронического неспецифического сальпингоофорита

	1-3 года				3-5 лет				5-7 лет			
	До лечения		После		До лечения		После		До лечения		После	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
НЛФ	11	37,9	2	18,2	14	48,3	4	28,61	4	13,8	4	100
Ановуляция	4	15,4	-	-	10	38,5	-	-	3	46,2	3	100
Двухфазный цикл	12	80	12	100	3	20	3	100	-	-	-	-

Под влиянием терапии с длительностью ХНС 1-3 года при НЛФ овуляция возникает у 9 (81,8%), с длительностью ХНС 3-5 лет – у 10 (71,4%) больных, при длительности ХНС 5-7 лет овуляции не возникает (табл. 2). У больных с ановуляцией с длительностью ХНС 1-3 года овуляция наступает у 3 (75%), с длительностью ХНС 3-5 лет – у 4 (40%), при длительности ХНС 5-7 лет овуляции не возникает. Однако у 7 больных с длительностью ХНС до 5 лет под влиянием лечения ановуляция формировалась в НЛФ. Из всего вышесказанного следует, что ЛТ и СМТ-терапия показана для реабилитации менструального цикла больным, имеющим НЛФ с длительностью ХНС до 5 лет и ановуляцию с длительностью ХНС до 3 лет.

После терапии концентрация ФСГ и ПРЛ в крови снизилась на 7% и 26% соответственно, достигая нормы (p>0,05), концентрация ЛГ, Е2, П, К и Т – увеличилась на 31%, 20%, 17%, 20% и 19% соответственно, достигая нормы (p>0,05) (табл. 3).

Таблица 3

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на концентрацию пептидных и стероидных гормонов в крови в послеоперационный период

Гормоны	До лечения	После Лечения	Контрольная группа	P
ФСГ, мМЕ/мл	7,93±0,14	7,38±0,12	7,12±0,41	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$
ЛГ, мМЕ/мл	6,29±0,25	8,28±0,43	8,82±0,24	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
ПРЛ, мМЕ/мл	426,73±49,64	316,27±21,38	276,32±26,47	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}<0,01$
Эстрадиол, пмоль/л	106,67±10,41	128,46±8,32	130,62±15,28	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$
Прогестерон, пмоль/л	18,39±1,21	21,67±0,24	22,53±1,74	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
Кортизол, нмоль/л	293,47±21,36	352,64±27,18	386,72±21,23	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
Тестостерон, нг/мл	84,19±3,67	101,62±4,87	108,21±6,37	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$

После терапии у больных с двухфазным менструальным циклом концентрация ФСГ, ЛГ в крови остается в пределах нормы (табл. 4). После терапии концентрация ФСГ при НЛФ и ановуляции снизилась на 4% и 6% соответственно, достигая нормы (p>0,05). После терапии концентрация ЛГ в крови при НЛФ увеличилась на 18% (p<0,05), достигая нормы (p>0,05), при ановуляции – на 23% (p<0,05), не достигая нормы (p<0,05). Таким образом, под влиянием проводимой терапии концентрация ФСГ в крови достигает нормы у больных с НЛФ и ановуляцией, концентрация ЛГ достигает нормы только при НЛФ.

После терапии у больных ХНС с двухфазным менструальным циклом концентрация К и Т в крови оставались в пределах нормы (p>0,05). У больных с НЛФ концентрация К и Т в крови повысилась на 10 и 7%, соответственно, достигая нормы (p>0,05). У больных с ановуляцией концентрация К в крови повысилась на 20% (p<0,05), достигая нормы (p>0,05), Т – на 6% (p<0,05), не достигая нормы (p<0,05) (табл. 6). Под влиянием терапии концентрация К в крови у 42 (93,3%) из 45 больных и концентрация Т у 20 (66,7%) из 34 больных достигла нормы.

Таблица 4

Влияние лазеро- и СМТ-терапии в раннем послеоперационном периоде на концентрацию ЛГ и ФСГ в крови

Характер менструального Цикла	ФСГ, мМЕ/мл		ЛГ, мМЕ/мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Двухфазный менструальный цикл	7,23±0,29	7,29±0,14	8,68±0,24	8,76±0,23
НЛФ	7,84±0,16	7,52±0,14	7,42±0,31	8,73±0,19
Ановуляция	8,19±0,12	7,73±0,13	5,82±0,24	7,96±0,22

Под влиянием терапии у больных с двухфазным менструальным циклом концентрация Е2 и П в крови в норме (табл. 5). У больных НЛФ концентрация Е2 и П в крови увеличивается на 21,4% и 31% соответственно (p<0,05), достигая нормы (p>0,05). У больных с ановуляцией концентрация Е2 в крови увеличивается на 32% (p<0,05), достигая нормы, концентрация П – увеличивается на 97% (p<0,05), не достигая нормы (p<0,05).

После проведенной терапии по данным эхосонографической биометрии достоверно значимых изменений размеров тела матки у больных не выявлено (табл. 7). Эхосонографическая биометрия толщины эндометрия показала, что в результате терапии его толщина в секреторную фазу менструального цикла увеличилась с 0,6±0,1 см до 0,9±0,1 см (p>0,05).

У больных с двухфазным менструальным циклом нормативные данные толщины эндометрия не претерпевали изменений (p>0,05), у больных с НЛФ и ановуляцией – увеличились на 44% и 73% соответственно (p<0,01), достигая нормы (p>0,05) (табл. 8). После лечения УЗИ эндометрия выявило секреторную трансформацию эндометрия у 41 (68,3%) больной, у них после лечения – двухфазный менструальный цикл.

Таблица 5

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на концентрацию стероидных гормонов в сыворотке крови в послеоперационном периоде

Характер менструального цикла	Эстрадиол, пмоль/л		Прогестерон, пмоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Двухфазный менструальный цикл	142,69±23,82	152,17±26,48	22,28±2,73	23,17±1,14
НЛФ	103,46±17,38	132,54±12,57	16,56±1,49	21,67±1,32
Ановуляция	79,47±10,46	104,56±11,76	9,48±1,52	18,71±1,37

Таблица 6

Влияние лазеро- и СМТ-терапии в раннем послеоперационном периоде на концентрацию кортизола и тестостерона в крови в зависимости от гормональной недостаточности яичников у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом

Характер менструального цикла	Кортизол, нмоль/л		Тестостерон, нг/мл		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Двухфазный менструальный цикл	371,24±23,18	398,23±11,16	105,76±3,83	109,37±5,61	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$
НЛФ	321,12±11,47	354,26±21,37	98,53±2,78	105,64±2,83	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}<0,05$
Ановуляция	294,51±19,73	352,19±11,43	93,67±1,54	99,14±1,13	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$

Таблица 7

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на размеры тела матки в послеоперационный период

Размеры матки	До лечения	После лечения	P
Длина	68,7±4,5	68,8±4,3	>0,05
Ширина	47,2±3,7	46,8±3,9	>0,05
Передне-задний размер	33,3±1,2	33,3±1,4	>0,05

Таблица 8

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на толщину эндометрия в послеоперационный период у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом в зависимости от функциональной активности яичников

Характер менструального цикла	До лечения	После лечения	P
Двухфазный менструальный цикл	0,96±0,03	0,98±0,04	>0,05
НЛФ	0,72±0,12	1,04±0,02	<0,01
Ановуляция	0,51±0,11	0,88±0,05	<0,01

Под влиянием терапии при эхографической биометрии яичников выявлено уменьшение их размеров: длина яичников уменьшилась с 36,42±2,31 мм до 31,24±2,17 мм (p<0,005 по тесту для сопряженных совокупностей); ширина – с 23,79±1,24 мм до 20,32±1,83 мм (p<0,01), толщина – с 21,32±1,17 мм до 18,27±1,19 мм (p<0,01). Можно предположить, что уменьшение размеров яичников связано с противовоспалительным, рассасывающим и противоотечным действием проводимой терапии.

Эхографическая биометрия фолликулов показала, что у больных после лечения произошло достоверное увеличение диаметра доминантного фолликула: с 1,41±0,13 см до 1,93±0,16 см (p<0,05) (табл. 9). У 22 (84,6%) из 26 больных с НЛФ и у 12 (63,2%) из 19 больных с ановуляцией после терапии выявлен рост диаметра максимального фолликула. Таким образом, под влиянием терапии происходит нормализация фолликулиновой фазы у 34 (75,6%) больных ХНС.

Таблица 9

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на диаметр максимального фолликула в послеоперационный период в зависимости от функциональной активности яичников у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом

Характер менструального цикла	До лечения	После лечения	P
Двухфазный менструальный цикл	2,12±0,16	2,13±0,15	>0,01
НЛФ	1,75±0,08	2,06±0,14	<0,01
Ановуляция	1,28±0,11	1,83±0,18	<0,02

Характерной особенностью всех пациенток, у которых отмечена положительная динамика от проводимой терапии, было наличие в яичниках в середине менструального цикла до лечения фолликулов размерами от 1,1 до 1,6 см (в среднем 1,51±0,14 см). У больных, диаметр фолликулов которых составил <1,1 см, после терапии роста диаметра фолликула не отмечено. Выявлена положительная коррелятивная связь между размером максимального фолликула до и после проводимой терапии (r=0,51; p<0,01), на основании чего можно сделать вывод, что эффективность терапии определялась исходным размером максимального фолликула.

До лечения наличие желтого тела было диагностировано у 26 (43,3%) больных с НЛФ, размеры которого составили 1,71±0,11 см. После лечения рост диаметра желтого тела, характерный для овуляторного цикла, произошел у 19 (73,1%) больных, достигнув 1,91±0,08 см (p<0,01). Отсутствие динамики размеров желтого тела было характерно для больных с эхографическими признаками одно- или двусторонними мультифолликулярными яичниками.

У 7 (36,8%) из 19 больных с ановуляцией после терапии отмечено увеличение диаметра желтого тела, характерное для овуляторного цикла, размер которого составил 1,82±0,12 см (p<0,01). Формирование желтого тела произошло лишь у тех больных, у которых диаметр максимального фолликула до начала терапии составил ≥1,1 см. Увеличение размеров желтого тела положительно коррелировало с концентрацией Е2 (r=0,41, p<0,01), П (r=0,45, p<0,01) в крови и диаметром максимального фолликула (r=0,47, p<0,01) до начала терапии; можно предположить, что формирование желтого тела определялось исходным размером фолликулов и последующим их ростом. Восстановление лютеиновой фазы под влиянием терапии наступило у 41 (68,3%) больной.

Таблица 10

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на внутрияичниковый кровоток в ранний послеоперационный период у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом

Показатели	До лечения	После лечения	Контрольная группа	P
PJ	1,22±0,31	0,83±0,11	0,75±0,04	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
JR	0,68±0,12	0,54±0,09	0,48±0,01	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
R	3,45±1,03	2,28±0,15	2,05±0,08	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
PK1 (см/сек)	11,24±2,23	16,54±1,37	14,21±1,42	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
PK2 (см/сек)	4,89±1,11	7,07±1,24	6,93±0,64	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
Avg (см/сек)	7,13±0,54	11,83±1,26	8,91±0,92	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$

УЗИ яичников показало, что число фолликулов, определяемое в максимальном эхосонографическом срезе, не претерпело достоверных изменений в процессе терапии. Таким образом, рост фолликулов и желтого тела в яичниках, а также связанное с ними увеличение толщины эндометрия определялись действием проводимой терапии. Выраженность восстановления функциональной активности яичников обусловливалась изначальной функциональной активностью яичников: у больных с НЛФ терапия была более результативной, чем у больных с ановуляцией (p<0,05). Вероятно, основным прогностическим критерием фолликулостимулирующего действия ЛТ и СМТ-терапии является диаметр максимального фолликула до начала терапии (≥1,1 см).

Таблица 11

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на гемодинамику в яичниковых ветвях маточных артерий в послеоперационном периоде ХСН

Показатели	До лечения	После лечения	Контрольная группа	P
PJ	3,26±0,15	2,64±0,23	2,79±0,31	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
JR	0,69±0,04	0,82±0,03	0,87±0,02	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
R	7,15±0,11	7,42±0,13	7,94±0,29	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
PK1 (см/сек)	18,45±1,13	23,29±1,26	26,87±2,51	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
PK2 (см/сек)	2,58±0,26	3,14±0,13	3,38±0,21	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
Avg (см/сек)	7,34±0,18	8,12±0,57	9,37±1,23	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$

Допплерометрическое исследование внутрияичникового кровотока показало, что после терапии у больных пульсационный индекс снизился на 47%, индекс резистентности – на 26%, увеличились систолический кровоток – на 47%, диастолический – на 45%, максимальный – на 30%. Допплерометрия внутрияичникового кровотока под влиянием терапии говорит о снижении сосудистого сопротивления, усилении кровоснабжения яичников, что проявляется улучшением венозного оттока, нормализацией гемодинамики яичников у 41 (68,3%) больных ХНС (табл. 10).

Допплерометрия яичниковых ветвей маточных артерий показала, что пульсационный индекс снизился на 24% (p<0,05), достигая нормы (p>0,05); индекс резистентности повысился на 19% (p<0,05), достигая нормы (p<0,05), систолический, диастолический и максимальный кровоток увеличились на 22%, 22% и 11% соответственно, достигая нормы (p>0,05), что привело к нормализации гемодинамики в яичниковых ветвях маточных артерий у 43 (71,7%) больных (табл.11). Наиболее значимо изменился кровоток у 50 (83,3%) женщин, у которых в последующем менструальном цикле после окончания лечения было отмечено повышение концентрации Е2 в крови. Однако у 7 (11,7%) больных, у которых выявлена только тенденция к изменению показателей кровотока в малом тазу, после окончания лечения также произошло повышение уровня Е2 в крови. Корреляции между уровнем Е2 в крови после терапии и динамикой допплерометрических показателей гемодинамики в малом тазу не отмечено (r=0,27, p>0,05).

Эти данные доказывают, что изменение допплерометрических показателей произошло не только вследствие улучшения кровоснабжения яичников и тела матки, но и в результате непосредственного влияния на фолликулярный аппарат яичников ЛТ и СМТ-терапии. Допплерометрия маточных артерий показала, что в результате лечения пульсационный индекс и индекс резистентности снизились на 11% и 7% соответственно, достигая нормы (p>0,05), систолический, диастолический и максимальный кровоток увеличились на 58%, 89% и 19% соответственно, достигая нормы (p>0,05), в результате чего нормализация гемодинамики в маточных артериях наступила у 50 (83,3%) больных (табл. 12).

Таблица 12

Влияние лазеро- и СМТ-терапии на динамику кровотока в маточных артериях в послеоперационном периоде

Показатели	До лечения	После лечения	Контрольная группа	P
PJ	3,51±0,12	3,12±0,11	2,81±0,22	$P_{1-2}<0,01$ $P_{2-3}>0,05$
JR	0,95±0,03	0,88±0,03	0,85±0,01	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
R	8,11±0,19	6,76±0,17	6,92±0,41	$P_{1-2}<0,01$ $P_{2-3}>0,03$
PK1 (см/сек)	20,84±1,41	32,96±2,63	37,42±3,04	$P_{1-2}<0,01$ $P_{2-3}>0,05$
PK2 (см/сек)	2,57±0,71	4,87±0,34	5,41±0,62	$P_{1-2}<0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Avg (см/сек)	8,71±0,32	10,32±0,41	11,72±1,13	$P_{1-2}<0,01$ $P_{2-3}>0,03$

После лечения в течение 12 месяцев беременность наступила у 25 (41,6%) из 60 женщин, из них у 4 (16%) беременности были внематочными, наступившими у больных, ранее имевших III степень спаечного процесса в малом тазу и ановуляцию или НЛФ. Полученные результаты показывают, что число женщин, у которых наступила беременность, начинает возрастать через 2 мес. после проведенной терапии. Через 6 мес. после лечения ни в одном случае беременности не наступает. Под влиянием терапии после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах беременность наступает у 80% больных с двухфазным менструальным циклом, у 57,9% – с НЛФ, у 28,6% – с ановуляцией с длительностью бесплодия до 3 лет. Таким образом, ЛТ и СМТ-терапия эффективны в послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у больных с двухфазным менструальным циклом и НЛФ с длительностью бесплодия не более 3 лет (табл. 13).

Таблица 13

Частотная характеристика наступления беременности в зависимости от функциональной активности яичников и длительности бесплодия после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах

Характеристика цикла	Длительность бесплодия, лет			Эффективность лечения, %
	1-3	3-5	5-7	
Двухфазный менструальный цикл	7	3	2	80
НЛФ	8	3	-	57,9
Ановуляция	2	-	-	28,6

Эхогистеросальпингография, проведенная у 35 женщин через 12 мес. после терапии, у которых не наступила беременность, выявила реокклюзию маточных труб у 9 (25,7%).

Таким образом, применение ЛТ и СМТ-терапии в раннем послеоперационном периоде у больных ХНС, перенесших реконструктивно-пластические операции на маточных трубах в 75,6% случаев обладают нормализующим влиянием на фолликулиновую, в 57,8% – на лютеиновую фазы менструального цикла, в 71,7% – на гемодинамику органов малого таза, в 41,6% – на репродуктивную систему у больных с длительностью бесплодия не более 3 лет. Если после использования ЛТ и СМТ-терапии в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших реконструктивно-пластические операции на маточных трубах, в течение 6 мес. не наступила беременность, следует изыскивать дополнительные терапевтические мероприятия.

Литература

1. *Бакуридзе Э.М. и др.* //Акушерство и гинекология. 2002. №3. С. 45–48.
2. *Кан В.Н.* Комбинированное использование лимфотропной энзимотерапии и синусоидальных модулированных токов в лечении больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом: Автореф. дис…канд.мед.наук. Пятигорск, 2004. 150 с.
3. *Кондрина Е.Ф.* Инфракрасная лазеротерапия в комплексном лечении больных с хроническим сальпингоофоритом: Автореф. дис…канд.мед.наук. СПб, 2004. 24 с.
4. *Кулаков В.И. и др.*//Акуш-во и гинеколя. 2001.№3.С. 33.
5. *Логвина Л.Л.* Дифференцированный подход к немедикаментозной ранней послеоперационной реабилитации репродуктивной функции после сальпингоовариолизиса: Автореф. дис…канд.мед.наук. Пятигорск, 2004.24 с.
6. *Медведев Б.И., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л.* Воспалительные заболевания матки и придатков: патогенез, клинико-морфологическая характеристика, диагностика, лечение. Челябинск, 2001. 278 с.
7. *Стругацкий В.М., Арсланян К.Н.* // Вопр. курортол. 2000. №2. С. 42–45.
8. *Терешин А.Т.* Хронический неспецифический сальпингоофорит / Под ред. Н.Г. Истошина. М., 2005. 428 с.
9. *Уманский М.Н.* Комплексная терапия в ранней немедикаментозной реабилитации женщин после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах: Автореф. дис…канд.мед.наук. Пятигорск, 2006. 24 с.
10. *Ходжаев Б.Д.* Акупунктура и электроимпульсная терапия в ранней послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у больных малыми формами эндометриоза: Автореф. дис…канд.мед.наук. М., 2006. 24 с.
11. *Чеченова Ж.В., Краснопольская К.В.* // Акушерство и гинекология. 2001. № 2. С. 40–44.

INFRARED LAZER- AND ELEKTROIMPULSE THERAPY IN EARLY POSTOPERATIVE REHABILITATION OF REPRODUKTIVE FUNCTION IN NON-SPEFIC CHRONIC NESPECIFIC SALIPINGOOOPHORITIS

A.T. TERESHIN, N.G. ISTOSHIN, YA.F. AVLASTIMOV

Summary

In structure of ginaecological diseases chronic the non-specific salpingoo ophorities forms 38-70%, causing in 35-68% events is ballyhooed-peritoneal sterility, in 28-43% – a plank bed-sewing the processes to ovulations.

Key words: lazer- and electroimpuls therapy

УДК 612.117.4

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ АТТРАКТОРОВ ДВИЖЕНИЯ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДВЕНАДЦАТИНЕДЕЛЬНОЙ ВИБРАЦИОННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

В.М. ЕСЬКОВ, В.В. КОРОЛЁВ, В.В. ПОЛУХИН, В.Ф. ПЯТИН, И.В. ШИРОЛАПОВ*

Изучена динамика параметров аттракторов вектора состояния организма человека после двенадцатинедельной вибрационной физической нагрузки (ВФН) у 18 женщин пожилого возраста (64,89±1,47 лет) Выявлено фоновое увеличение средней длительности кардиоинтервала через 12 недель вибрационного физического тренинга на 8,6%, и снижение фоновой частоты сердечных сокращений на 8,3%.
Ключевые слова: аттрактор, вариабельность сердечного ритма

Известно, что с возрастом происходят изменения в функционировании кардиоваскулярной системы. Физический тренинг вызывает значительные изменения в функциях сердечно-сосудистой системы и в механизме автономной регуляции сердца [6], оказывая тем самым модулирующее внешнее управляющее воздействие (ВУВ). В силу ряда причин (заболевания опорно-двигательного аппарата, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, низкая мотивация) у пожилых снижена физическая активность. По разным причинам большинство пожилых людей отказывается от длительных физических нагрузок (ФН) и возникает проблема повышения эффективности коротких по времени ФН, снижения их энергоемкости. В последнее время все большее внимание ученых-теоретиков и специалистов в области восстановительной медицины занимает вибрационная физическая нагрузка (ВФН) [9]. Одно из таких направлений связано с использованием тренажеров Power Plate (Голландия).

Динамика параметров кардиоваскулярной системы в условиях физической нагрузки обусловлена симпатическими и парасимпатическими влияниями на сердце, соотношение баланса которых, как правило, проявляется в покое высокой вариабельностью сердечного ритма [8]. Общепринято, что с возрастом происходит уменьшение парасимпатических влияний на сердце [4]. У молодых здоровых людей в состоянии покоя имеется высокий парасимпатический тонус [3]. При старении происходит инволюция холин- и адренергических систем сердца, что приводит к ослаблению вегетативной регуляции ритма сердца. Это сопровождается уменьшением вариабельности сердечного ритма в покое [5,8,10], что расценивается как фактор риска в показателях смертности. Период менопаузы у пожилых женщин, как правило, характеризуется появлением недостаточности сердечной деятельности на фоне снижения или полного отсутствия физической активности [2,5]. Очень мало известно о параметрах аттрактора движения вектора состояния организма человека (ВСОЧ) у пожилых людей в условиях традиционной физической нагрузки [1] и практически отсутствуют какие-либо сведения о параметрах аттрактора ВСОЧ в фазовом пространстве состояний (ФПС) у пожилых людей при вибрационной физической нагрузке, при которой основным тренирующим фактором является ускорение (от 1,8 до 6,25 G), а не вес. Особенностью ВФН является интенсивное рефлекторное сокращение скелетных мышц [7], стимуляция регионального кровотока и активация сердечной деятельности [3], повышение секреции анаболических гормонов.

Цель работы – исследование параметров аттрактора движения вектора состояния организма человека у пожилых женщин в процессе 12 недельной вибрационной физической нагрузки.

Объект и методы. Обследовалось 18 женщин в возрасте 64,89±1,47 лет с установленным диагнозом постменопаузальной остеопении или остеопороза. Женщины реабилитировались по 24-недельной противоостеопорозной программе увеличения минеральной плотности кости. Данное исследование было этапом мониторинга такой группы испытуемых и выполнено на 12 неделе реализации программы тренинга. Регистрация параметров вариабельности сердечного ритма (кардиоинтервалов) у испытуемых прозводилась в положении сидя в течение 5 минут с помощью пульсоксиметра «Элокс-01» (Россия). Датчик прибора устанавливался на дистальную фалангу указательного пальца левой руки. Кардиоинтервалы оценивались статистическим и спектральным анализом за 5 минут с помощью программного обеспечения Elograf 3.0. Измеряемые параметры включали: NN (мс) – длительность кардиоинтервала; STDNN (мс) – стандартное отклонение кардиоинтервалов; ЧСС (уд/мин) – частота сердечных сокращений; HRV (у.е.) – индекс вариабельности сердечного ритма; SpO_2 (%) – сатурация; СИМ (у.е.) – индекс активности симпатической системы в регуляции сердечного ритма; ПАР (у.е.) – индекс активности парасимпатической системы в регуляции сердечного ритма; ИНБ (у.е.) – индекс напряжения регуляторный систем (по Р.М. Баевскому). Частотные компоненты ВСР: VLF ($мс^2$) – спектральная мощность колебаний ритма сердца в диапазоне сверхнизких частот (<0,04 Гц); LF ($мс^2$) – спектральная мощность колебаний ритма сердца в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц); HF ($мс^2$) – спектральная мощность колебаний ритма сердца в диапазоне (0,15-0,4 Гц).

* НИИ Биофизики и медицинской кибернетики при ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», Сургут, Россия. 628400 г. Сургут, ул. Энергетиков, 14, СурГУ, 8-(3462)-5247-13, e-mail: evm@bf.surgu.ru;Самарский ГМУ, Самара, Россия, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: pyatin_vf@list.ru

В качестве источника ВФН в исследовании применялся аутентичный циклоидный генератор тренажера Power Plate (Голландия), обеспечивающий смещение платформы в трех взаимно перпендикулярных плоскостях при амплитуде смещения платформы 2 мм. Уровень и интенсивность ВФН систематически увеличивались согласно принципу прогрессии (отягощения). Периодичность вибрационной физической нагрузки составляла 3 раза в неделю. Тренировочный режим нарастал на протяжении всего 12-недельного периода путем увеличения длительности одной вибрационной сессии, числа серий одного упражнения или различных упражнений. Интенсивность тренинга увеличивалась путем укорочения времени отдыха, увеличения частоты (30-35 Гц) вибрационной стимуляции и времени выполнения 1 упражнения (30-45 с). Более того, последовательно упражнения, выполняемые на двух ногах, сменялись на выполнение упражнений на одной ноге. Продолжительность одной сессии составляла 30 минут, включая разминку и восстановление. Программа включала 15 статических силовых упражнений на мышцы верхних и нижних конечностей, направленных на увеличение минеральной плотности кости. Протокол исследования включал два этапа: на 1-й тренировочной сессии программы и через 12 недель в процессе ее выполнения, а также до и после выполнения одной тренировочной сессии на обоих этапах исследования.

Данные обработаны статически с помощью программного пакета SPSS v 13.0 с использованием t-теста Вилкоксона и теста ANOVA. Все нормально распределенные данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего. Изменения параметров считались достоверными, начиная с $p<0,05$. Данные были подвергнуты системному анализу в рамках тории хаоса и синергетики для идентификации параметров аттрактора ВСОЧ в m-мерном фазовом пространстве состояний.

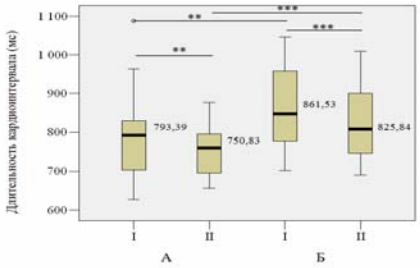


Рис. 1. Увеличение средней длительности кардиоинтервала через 12 недель выполнения программы тренинга (Б) относительно исходного уровня (А). У всех испытуемых как до выполнения программы тренинга, так и через 12 недель выполнения программы тренинга уменьшаются значения длительности кардиоинтервалов в ответ на одну сессию вибрационной физической нагрузки. I – фоновые параметры средней длительности кардиоинтервала на двух этапах исследования. II – параметры средней длительности кардиоинтервала на двух этапах исследования после выполнения тренировочной сессии. Примечание: ** $p<0,001$; *** $p<0,0001$

На этом же этапе относительно фоновых значений у испытуемых зарегистрировано уменьшение показателей ЧСС – на 8,3% (6,42±2,02 уд/мин) ($p<0,001$) (рис. 2.), оксигенации крови – на 0,4% ($p<0,05$) (табл. 1.), показателя стандартного отклонения КИ (SDNN) – на 16,1% (5,61±4,18 мс) ($p<0,05$), индекса ВСР (HRV) – на 10,9% ($p<0,05$), индексов активности СИМ – на 26% (3,72±1,99 у.е., $p<0,01$) и ПАР – на 41,1% (3,45±1,06 у.е., $p<0,01$), а также индекса ИНБ – на 17,7% (28,23±21,43 у.е., $p<0,01$).

Таблица 1

Параметры кардиоинтервалографии (M±m) у испытуемых на двух этапах исследования.

Параметры	Исходные данные		После 12 недель ВФН	
	Фон	После тренинга	Фон	После тренинга
STDNN (мс)	34,83±4,43	30,94±4,38	29,22±3,92‡	26,33±3,37
HRV (у.е.)	5,67±0,45	5,78±0,46	5,05±0,35‡	4,99±0,44†
ИНБ (у.е.)	159,56±24,19	119,67±15,06**	131,33±18,67‡	74,61±11,01**††
SpO_2 (%)	97,61±0,20	97,44±0,25	97,22±0,17‡	97,28±0,24

Примечание: сравнение относительно одной тренировочной сессии: ** – $p<0,001$; *** – $p<0,0001$; Сравнение показателей после 12 нед ВФН относительно исходных состояний: ‡ – $p<0,05$. ‡‡ – $p<0,01$ ‡‡‡ – $p<0,001$. Сравнение показателей после 12 нед ВФН относительно состояния после тренировочной сессии: † – $p<0,05$. ††† – $p<0,001$

Результаты. *Фоновые параметры кардиоинтервалов на двух этапах исследования.* Сравнительный анализ фоновых параметров кардиоинтервалов (КИ), измеренных до и через 36 тренировочных сессий ВФН, выявил у испытуемых достоверное отличие по величинам длительности КИ (NN), частоты сокращения сердца (ЧСС), стандартного отклонения КИ (SDNN), SpO_2, показателей СИМ и ПАР, ИНБ. Длительность КИ через 12 недель тренинга возросла на 8,6% (68,14±24,01 мс) ($p<0,01$) (рис. 1) относительно начала выполнения программы ВФН, т.е. организм пожилых женщин стал более адаптирован к физическим нагрузкам.

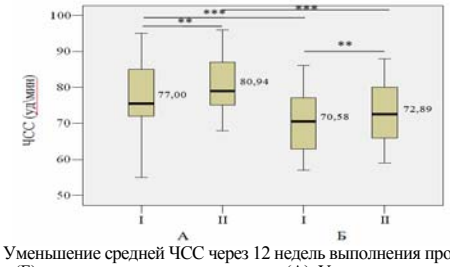


Рис. 2. Уменьшение средней ЧСС через 12 недель выполнения программы тренинга (Б) относительно исходного уровня (А). У всех испытуемых как до выполнения программы тренинга, так и через 12 недель выполнения программы тренинга увеличивается ЧСС в ответ на одну сессию вибрационной физической нагрузки. I – фоновые параметры ЧСС на двух этапах исследования. II – параметры ЧСС на двух этапах исследования после выполнения тренировочной сессии. Примечание: ** – $p<0,001$; *** – $p<0,0001$

Снижение показателей СИМ и ИНБ свидетельствует об уменьшении доли физиологического стресса в функциональных системах организма (ФСО) [4]. Небольшое уменьшение оксигенации говорит об активации метаболитичеких процессов, для протекания которых необходим кислород. В то же время происходит снижение фоновых значений ПАР после занятий на Power Plate, т.е. большие исходные флуктуации параметров порядка (ПП) и русел уменьшаются к 12 неделе программы ВФН, все это в совокупности ведет к достоверному снижению индекса ВСР.

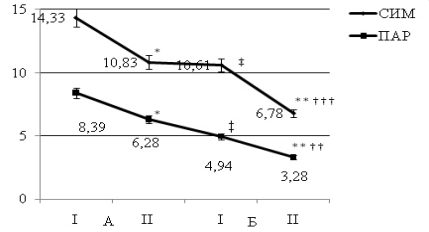


Рис. 3. Динамика симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм до и после тренинга в разные периоды регистрации кардиоинтервалов. Сравнение показателей относительно одной тренировочной сессии: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; сравнение показателей через 12 недель ВФН относительно исходного состояния: ‡ – $p<0,05$; Сравнение показателей через 12 недель ВФН относительно периода последействия † – $p<0,05$, †† – $p<0,01$, ††† – $p<0,001$

Анализ частотных компонент спектра ВСР выявил снижение у испытуемых мощности колебаний ритма сердца в диапазоне сверхнизких частот (<0,04 Гц, VLF) на 52,1% (1211±315,61 мс^2, $p<0,01$) (рис. 4.) через 12 недель ВФН относительно начального значения этого показателя. Механизм происхождения этих волн окончательно не установлен. Они зависят от различных факторов: гуморальных адренергических влияний на синусовый узел, тонуса высших симпатических вегетативных центров, системы ренин-ангиотензин, терморегуляции, циркадные ритмы [1,10]. Предположим, что через 12 недель ВФН регуляция сердечного ритма переходит из кортикального уровня в подкорковый, где располагается сосудодвигательный центр, т.е. уменьшается влияние вторичных психологических факторов на сердечный ритм. По остальным частотным параметрам ВСР (LF и HF) нет достоверных отличий через 12 недель ВФН, относительно первого этапа (табл.1, рис.1-4).

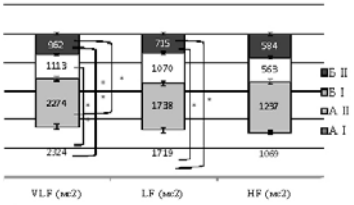


Рис. 4. Сокращение мощности частот в спектре сердечного ритма через 12 недель вибрационного тренинга (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$)

Постнагрузочные параметры кардиоинтервалов на двух этапах исследования. В исследовании был проведен сравнительный анализ параметров КИ, зарегистрированных у испытуемых в ответ на одну тренировочную сессию до и через 12 недель после начала выполнения программы тренинга. Следует подчеркнуть, что в соответствии с принципом прогрессии, параметры вибрационного воздействия на нейро-мышечную систему испытуемых отличались между собой на двух этапах исследования. Началу выполнения программы ВФН соответствовали следующие параметры работы платформы: частота – 30 Гц, продолжительность – 30 с, амплитуда вертикального смещения платформы тренажера – 2 мм, а к 12 неделе режим воздействия составил 35 Гц, 45 с, амплитуда – 2 мм. В результате величина ускорения во время тренинга прогрессивно возросла с 17,7 м/с^2 до 22,4 м/с^2. Анализ параметров КИ в условиях возросшей ВФН на 12 неделе выполнения программы выявил следующую тенденцию. Длительность КИ в постнагрузочном периоде увеличилась на 10% (75,01±17,45 мс, p<0,001) в сравнении с постнагрузочными значениями этого параметра на первом этапе исследования. На втором этапе, несмотря на большую нагрузку, величина прироста ЧСС была на 10% (8,05±1,81 уд/мин, p<0,001) меньше, чем до выполнения 12-недельной программы ВФН, возможно в результате возросшей адаптации биологической динамической системы (БДС) к нагрузкам. Тенденцию уменьшения на втором этапе исследования относительно фона сохраняют следующие параметры: индекс ВСР (HRV) – на 13,7% (0,79±0,45 у.е., p<0,05), индекс СИМ – на 37,4% (4,05±1,22 у.е., p<0,001), индекс ПАР – на 47,8% (3,00±0,94 у.е., p<0,01), ИНБ – на 37,7% (45,06±13,04 у.е., (p<0,001) (рис. 3). Мощности сверхнизких (VLF) и низких (LF) частот в спектре ВСР уменьшились на 57,7% (1312±543,08 мс^2, p<0,05) и 58,9% (1023±524,43 мс^2, p<0,05) соответственно. Колебания ритма сердца в диапазоне LF отражают аналогичные колебания АД. Снижение эффективности гомеостатических механизмов, стабилизация АД сопровождается уменьшением амплитуды LF. Такое состояние наблюдается при гипертонической болезни, которая имела место в анамнезе испытуемых. По остальным параметрам (STDNN, SpO_2, HF) нами не выявлено достоверного отличия постнагрузочных параметров КИ между двумя этапами исследования (табл. 1, рис. 1-4).

Таблица 2

Результаты идентификации параметров аттрактора поведения ВСОЧ до и после тренировочной сессии в начале программы ВФН Количество измерений N=18. Размерность фазового пространства=14

До тренировочной сессии	После тренировочной сессии
IntervalX0=22.0000	Interval2X0=22.0000
AsymmetryX0=0.0407	Asymmetry2X0=0.0407
IntervalX1=55.0000	Interval2X1=55.0000
AsymmetryX1=0.2493	Asymmetry2X1=0.2493
IntervalX2=460.0000	Interval2X2=220.0000
AsymmetryX2=0.1374	Asymmetry2X2=0.0876
IntervalX3=40.0000	Interval2X3=28.0000
AsymmetryX3=0.0500	Asymmetry2X3=0.0244
IntervalX4=40.0000	Interval2X4=21.0000
AsymmetryX4=0.1921	Asymmetry2X4=0.0313
IntervalX5=17.0000	Interval2X5=15.0000
AsymmetryX5=0.0108	Asymmetry2X5=0.1491
IntervalX6=70.0000	Interval2X6=80.0000
AsymmetryX6=0.1812	Asymmetry2X6=0.2737
IntervalX7=6.9000	Interval2X7=7.2000
AsymmetryX7=0.0622	Asymmetry2X7=0.0965
IntervalX8=426.0000	Interval2X8=226.0000
AsymmetryX8=0.1833	Asymmetry2X8=0.0447
IntervalX9=3.0000	Interval2X9=4.0000
AsymmetryX9=0.0263	Asymmetry2X9=0.1184
IntervalX10=6.538.0000	Interval2X10=15.467.0000
AsymmetryX10=0.1759	Asymmetry2X10=0.3712
IntervalX11=10.727.0000	Interval2X11=14 943.0000
AsymmetryX11=0.3518	Asymmetry2X11=0.3954
IntervalX12=10 489.0000	Interval2X12=10 204.0000
AsymmetryX12=0.4052	Asymmetry2X12=0.3907
IntervalX13=3.9900	Interval2X13=5.9900
AsymmetryX13=0.0793	Asymmetry2X13=0.1453
General asymmetry value Rx=5 800.33	General asymmetry value Ry=9 152.24
General V value Vx=2.74E0028	General V value Vy=1.73E0028
Z4 = 180.9605	

Здесь и далее: X0 – возраст (лет); X1– время проживания в условиях Средней полосы РФ (лет); X2 – средняя продолжительность кардиоинтервала (мс); X3 – ЧСС (уд/мин); X4 – индекс активности симпатической компоненты ВНС (у.е.); X5 – индекс активности парасимпатической компоненты ВНС (у.е.); X6 – стандартное отклонение NN интервалов (SDNN) (мс); X7 – индекс вариабельности сердечного ритма (у.е.) (heart rate variability – HRV); X8 – индекс Баевского (у.е.); X9 – оксигенация гемоглобина (%); X10 – спектральная мощность очень низкочастотной компоненты ВСР (VLF, мс^2); X11 – мощность низкочастотной компоненты ВСР (LF, мс^2); X12 – мощность высоко частотной компоненты ВСР (HF, мс^2); X13 – индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF, отн.ед.)

Сравнительный анализ параметров кардиоинтервалов на этапах исследования после одной сессии ВФН. Такой анализ отражает регуляторные влияния кардиоваскулярной системы в ответ на тренировочную сессию ВФН. До начала выполнения 12-недельной программы тренинга ВФН после одной тренировочной сессии ВФН (30 Гц, 30 с, 2 мм) у всех испытуемых выявлено уменьшение длительности КИ на 5,4% (42,56±20,23 мс, p<0,01). Через 12 недель ВФН, несмотря на возросшую ВФН в одной тренировочной сессии, постнагрузочная длительность КИ также уменьшилась на 4,1% (35,69±21,23 мс, p<0,001). В результате у испытуемых на двух этапах исследования постнагрузочные значения ЧСС имели тенденцию уменьшения, но в исходном состоянии это уменьшение равнялось 5,1% (3,94±2,02 уд/мин, p<0,01), а через 12 недель ВФН лишь 3,3% (2,31±1,81 уд/мин, p<0,01), в результате возросшей адаптации ФСО к ВФН и возрастания тренированности организма.

В ходе исследования выявлено, что на фоне выполнения программы ВФН в условиях прогрессивного нарастания параметров стимуляции нейромышечной системы, у всех испытуемых происходит снижение уровней активности как СИМ, так и ПАР. В частности, постнагрузочное значение индекса СИМ уменьшается в начале программы на 24,4% (3,5±1,84 у.е., p<0,01), а через 12 недель ВФН – на 36,1% (3,83±1,38 у.е., p<0,01). Подобная тенденция изменения параметров КИ выявлена у испытуемых в величине индексов ПАР и ИНБ: постнагрузочные значения индекса ПАР уменьшаются на 25,1% (2,11±1,19 у.е., p<0,01) и 33,6% (1,66±0,81 у.е., p<0,01) (рис 3) на первом и втором этапах исследования соответственно. Значения величин ИНБ уменьшаются до выполнения программы на 25% (39,89±19,63 у.е., p<0,001), а через 12 недель – на 43,2% (56,72±19,63 у.е., p<0,01) (табл. 1). ВФН снижает симпатический выход, но блокирует вагусные влияния, при этом значение стресс-индекса ФСО (ИНБ) уменьшается на втором этапе больше, чем на первом. По остальным параметрам (STDNN, HRV, SpO_2, VLF, LF, HF) нет достоверных отличий между параметрами кардиоинтервалов после одной сессии ВФН на обоих этапах исследования (табл. 1, рис. 1-4).

Таблица 3

Результаты идентификации параметров аттрактора поведения ВСОЧ до и после тренировочной сессии через 12 недель ВФН. Количество измерений N=18. Размерность фазового пространства=14

До тренировочной сессии	После тренировочной сессии
IntervalX0=22.0000	Interval2X0=22.0000
AsymmetryX0=0.0407	Asymmetry2X0=0.0407
IntervalX1=55.0000	Interval2X1=55.0000
AsymmetryX1=0.2493	Asymmetry2X1=0.2493
IntervalX2=343.0000	Interval2X2= 318.0000
AsymmetryX2=0.0495	Asymmetry2X2=0.0760
IntervalX3=29.0000	Interval2X3=29.0000
AsymmetryX3=0.0318	Asymmetry2X3=0.0209
IntervalX4=32.0000	Interval2X4=16.0000
AsymmetryX4=0.2632	Asymmetry2X4=0.1974
IntervalX5=13.0000	Interval2X5=11.0000
AsymmetryX5=0.2004	Asymmetry2X5=0.2033
IntervalX6=65.0000	Interval2X6=56.0000
AsymmetryX6=0.2368	Asymmetry2X6=0.2171
IntervalX7=5.3000	Interval2X7=5.8000
AsymmetryX7=0.1306	Asymmetry2X7=0.1089
IntervalX8=345.0000	Interval2X8=171.0000
AsymmetryX8=0.2045	Asymmetry2X8=0.1879
IntervalX9=2.0000	Interval2X9=4.0000
AsymmetryX9=0.1316	Asymmetry2X9=0.0789
IntervalX10=2.000.0000	Interval2X10=3 690.0000
AsymmetryX10=0.0116	Asymmetry2X10=0.2714
IntervalX11=8.166.0000	Interval2X11=4 027.0000
AsymmetryX11=0.3951	Asymmetry2X11=0.3346
IntervalX12=2 402.0000	Interval2X12=3 258.0000
AsymmetryX12=0.2824	Asymmetry2X12=0.3331
IntervalX13=8.6200	Interval2X13=10.2800
AsymmetryX13=0.2091	Asymmetry2X13=0.2979
General asymmetry value Rx=3 298.17	General asymmetry value Ry=1 999.38
General V value Vx=4.02E0026	General V value Vy =2.17E0026
Z4 = 387.4730	

Системный анализ параметров аттракторов ВСОЧ пожилых женщин. Идентификация параметров аттракторов ВСОЧ пожилых женщин в 14-мерном ФПС (подробные данные по всем координатам представлены в табл. 2–3) показала, что после одной тренировочной сессии в начале программы ВФН коэффициент асимметрии R увеличивался на 57,8% (3 351.9159) (табл. 2), а через 12 недель ВФН после одной тренировочной сессии наблюдается его уменьшение на 39,4% (1 298.7905) (табл. 3). Объем же m-мерного параллелепипеда в абсолютном измерении в начале программы сокращается на 1,01E+0028, а через 12 недель 1,85E+0026, но в целом объем меньше на 2 порядка и эти изменения показали наиболее существенные сдвиги под действием ВФН в сторону нормализации всей системы регуляции КРС. Степень хаотичности в системе резко уменьшается. Расстояние же между

центрами аттракторов ВСОЧ (Z) через 12 недель ВФН увеличивается на 114,1% (206,51).

Таблица 4

Результаты идентификации параметров аттрактора поведения ВСОЧ до и после тренировочной сессии в начале программы тренинга и через 12 недель ВФН

	До трениро-вочной сессии в начале программы ВФН	До трениро-вочной сессии через 12 недель ВФН	После тренировочной сессии в начале программы ВФН	После тренировочной сессии через 12 недель ВФН
Коэффициент асимметрии (R)	5 800.3282	3 298.1678	9 152.2441	1 999.3773
Объем m-мерного параллелепипеда (V)	2.74E0028	4.02E0026	1.73E0028	2.17E0026
Расстояние между центрами аттракторов ВСОЧ (Z)	1 392.5371		1 691.2421	

Коэффициент асимметрии до тренировки через 12 недель программы ВФН уменьшается на 43,1% (2502.1604) относительно значения до тренировки в начале программы ВФН. Т.е. в БДС увеличивается синергия ФСО. Объем m-мерного параллелепипеда при этом уменьшается в 1280 раз, т.е. это свидетельствует об уменьшении хаотичности процессов в БДС под действием ВФН.

После вибрационного физического тренинга через 12 недель ВФН коэффициент асимметрий уменьшается на 78,2% (7152.8668). Объем m-мерного параллелепипеда при этом уменьшается в 440 раз. Это отражает общую тенденцию увеличения синергизма, уменьшения хаотичности процессов в ФСО и повышения тренированности организма.

Выводы. При нарастании параметров стимуляции нейромышечной системы, у всех испытуемых происходит снижение уровней активности симпатической и парасимпатической систем через 12 недель тренинга до тренировки на 26% и 41,1% соответственно, и после тренировки на 37,4% и 47,8% соответственно, относительно исходного состояния. У испытуемых происходит фоновое увеличение длительности кардиоинтервала на 8,6% и снижение ЧСС на 8,3%, как результат адаптивных реакций организма. После одной тренировочной сессии идет закономерное повышение параметров вариабельности сердечного ритма, но на втором этапе этот прирост меньше. Системный анализ параметров аттракторов установил увеличение степени синергизма ФСО и уменьшение хаотичности процессов в биологической динамической системе в 1280 раз через 12 недель вибрационного физического тренинга.

Наблюдается тенденция к сдвигу параметров аттракторов в область более адаптационных состояний в ФПС. Большинство параметров ВСР как бы «омолаживаются». Систематические вибрационные физические тренировки оказывают благоприятное влияние на регуляторные системы пожилых и старых людей.

Литература

1. *Системный анализ*, управление и обработка информации в биологии и медицине: Монография. Ч. VII. / Под ред. В.М. Еськова. А.А. Хадарцева. Самара: Офорт (гриф РАН), 2008. 159 с.

2. *Aagaard P.* // Proc Physiol Soc. 2009. Vol. 14.

3. *Bleeker M. et al.* // J Appl Physiol. 2005. Vol.99. P.1293.

4. *Chen X., Mukkamala R.* // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008. Vol.294. P.362–371.

5. *Earnest C.P. et al.*//Eur J Appl Physiol.2008.Vol.3 (6). P. 78.

6. *Forte R.* // Eur J Appl Physiol. 2003. Vol. 89 (1). P. 85–89.

7. *Melo R.C. et al.* // Brit J Sports Med. 2008. Vol. 42. P. 59–63.

8. *Perini R., Milesi S., Fisher N.M. et al.* // Eur J Appl Physiol. 2000. Vol.82. P. 8–15.).

9. *Reland S., Ville N.S., Wong S. et al.* // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Vol.58(7). P.585–591.

10. *Reland S., Ville N.S., Wong S. et al.* // J of Gerontol A: Biol Sci Med Sci. 2003. Vol. 58. P.585–591

THE DYNAMIC OF HUMAN ORGANISM STAGE VECTORS ATRACTORS UNDER VIBRATION PHYSICAL TRANING OF OLD WOOMEN

V.M. ES'KOV, V.V. KOROLEV, V.F. PYATIN, V.V. POLUKHIN, I.V. SHIROLAPOV

Summary

It was proved that atter vibration physical traning of old women the activity of tshym- and parathympatic state of nervos vagus system lay dovn. The cardio interval is inereasing and value of quasiattractor of human stage vector is decreasing under such perturbation.

Key words: vector of the condition of the organism

УДК 618.33-02

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ТРАНСФЕР ФАКТОР» ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Л.В. МАЙСУРАДЗЕ, Л.В. ЦАЛЛАГОВА, И.В. КАБУЛОВА*

Ключевые слова: бактериальный вагиноз беременных

В последние годы все возрастающее значение в перинатальной инфекционной патологии играет нарушение микробной экологии половых путей женщины. Инфекционные заболевания гениталий вызывают разнообразные акушерские и перинатальные осложнения: приводят к увеличению частоты самопроизвольных выкидышей, хорионамнионит, преждевременных родов, послеродового эндометрита, внутриутробному инфицированию плода. Частота нарушений микроценоза родовых путей во время беременности у женщин группы риска акушерской патологии в среднем составляет 40-65%. При этом сама беременность является фактором риска развития инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами и организмами со слабой вирулентностью.

Состояние иммунной системы также тесно связано с патогенезом дисбиотических нарушений. Выявлена корреляционная зависимость нарушений общего и местного иммунитета, в частности, клеточного иммунитета, интерферонового статуса (α- и γ-интерферона), фагоцитарного звена иммунной системы с уровнем дисбактериоза кишечника и влагалища. В этих условиях особый интерес вызывают методы лечения, ограничивающие антибактериальную и иную лекарственную нагрузку на организм и способные восстанавливать нормальный биоценоз влагалища.

Цель работы – изучение эффективности комбинированной терапии бактериального вагиноза у беременных с применением иммуномодулирующего препарата «ТРАНСФЕР Фактор».

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 100 беременных во II и Ш триместрах, у которых отмечались жалобы на обильные выделения из влагалища, имеющие неприятный «рыбный» запах. У большинства пациенток наблюдались дизурические явления, 25-30% женщин предъявляли жалобы на жжение и зуд в области наружных половых органов. При анализе возрастной структуры больных с бактериальным вагинозом обращало на себя внимание сравнительно равномерное распределение их по возрасту. При этом средний возраст обследованных составил 22,9 лет.

В процессе работы использовались методы исследования: микроскопия вагинальных мазков, классический микробиологический – культуральный метод, метод полимеразной цепной реакции, УЗИ, КТГ плода, иммунологические. Для оценки иммунного статуса проводилось определение циркулирующих лимфоцитов, уровней содержания α-, γ-, и сывороточного интерферонов и провоспалительных цитокинов. Определение основных классов иммуноглобулинов A, M, G велось методом радиальной иммунодиффузии по Mancini.

Результаты. У всех беременных была выявлена высокая частота осложнений гестационного процесса. Угроза прерывания отмечалась у 84% женщин, плацентарная недостаточность – в 53% случаев, внутриутробная задержка развития плода диагностировалась у 37 беременных, признаки хронической внутриутробной гипоксии плода – у 45% пациенток. В микроскопической картине мазков, окрашенных по Грамму, обнаруживались «ключевые клетки», кроме того, определялось изменение pH влагалищных выделений >4-5, положительный аминный тест, что подтверждало диагноз бактериального вагиноза. Лейкоцитарная реакция при бактериальном вагинозе отсутствовала.

Результаты культурального исследования выявили полимикробную этиологию бактериального вагиноза. Следует обратить внимание, что в 82% случаев при определении биотопов организма женщины с этой патологией микроорганизмы встречались в ассоциациях. Наиболее частыми среди них были: стафилококк эпидермальный, кишечная палочка, грибы рода Кандида (в 45% случаев); коринебактерии, кишечная палочка, грибы рода Кандида (в 28%); стафилококк, кишечная палочка, стрептококк (в 12%); стрептококк, хламидии, грибы рода Кандида (в 10% случаев). До лечения у женщин с бактериальным вагинозом наиболее высокими были показатели стафилококка эпидермального (5,8±0,03), коринебактерий (5,2±0,08), клебсиеллы (5,1±0,04), пептострептококков (5,1±0,07) и грибов рода Кандида (6,1 Ста-

*Кафедра акушерства и гинекологии Северо-Осетинской ГМА г.Владикавказ, ул. Кирова, д.56, тел. (8672)-53-95-25

филококк – 0,02) (табл. 1). Проведенное нами иммунологическое исследование выявило угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, интерферондефицитное состояние и снижение уровней цитокинов у обследуемых женщин. Отмечалось снижение абсолютного содержания Т-хелперов и увеличение содержания В-лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых пациенток, а так же повышение уровня сывороточного интерферона и снижение α- и γ-интерферона клетками крови.

Таблица 1

Количественные показатели биоценоза у беременных до лечения

Виды микроорганизмов	Значение показателей по биотопам		
	Влагалище	Цервикальный канал	Уретра
Стафилококк эпидермальный	5,8±0,03	5,8±0,03	5,8±0,03
Стафилококк эпидермальный с гемолизом	5,2±0,04	5,2±0,04	5,2±0,04
Стафилококк золотистый	4,1±0,05	4,1±0,05	4,1±0,05
Стафилококк зеленоватый	-	-	-
Стафилококк пиогенный	-	-	-
Стафилококк фекальный	3,8±0,07	3,8±0,07	3,8±0,07
Микрококк	-	-	-
Коринебактерии	5,2±0,08	5,2±0,08	5,2±0,08
Кишечная палочка	4,8±0,04	4,8±0,04	4,8±0,04
Кишечная палочка гемолитическая	4,3±0,05	4,3±0,05	4,3±0,05
Клебсиелла	5,1±0,04	5,1±0,04	5,1±0,04
Энтеробактер	4,0±0,03	4,0±0,03	4,0±0,03
Протеи	3,8±0,02	3,8±0,02	3,8±0,02
Псевдомонады	2,9±0,04	2,9±0,04	2,9±0,04
Пептострептококки	5,1±0,07	5,1±0,07	5,1±0,07
Пептококки	4,5±0,05	4,5±0,05	4,5±0,05
Бактероиды	3,6±0,06	3,6±0,06	3,6±0,06
Грибы рода Кандида	6,1±0,02	6,1±0,02	6,1±0,02
Лактобациллы	6,2±0,07	6,2±0,07	6,2±0,07
Бифидобактерии	4,9±0,03	4,9±0,03	4,9±0,03

Полученные данные свидетельствовали о дисбалансе содержания цитокинов. Достоверно выражено различие между концентрацией основного провоспалительного ИЛ-1 и его нормативным значением, кроме того, были установлены высокие титры ИЛ-2. ИЛ-2 – классический интерлейкин, участвующий в индукции клеточного иммунитета, причем отвечающий за его основную функцию – деструкцию клеток, пораженных экзогенами.

Анализ показателей иммуноглобулинов свидетельствовал о росте уровня Ig G и Ig M. Определение показателей фагоцитоза выявило, что на фоне бактериального вагиноза идет снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа.

Для сравнения эффективности различных вариантов терапии все беременные были разделены на 2 группы по 50 женщин в каждой. В I группе лечение бактериального вагиноза проводили 2% вагинальным кремом «Далацин». Беременные II группы помимо далацина получали иммуномодулирующий препарат «Трансфер Фактор, представляющий собой концентрат природных пептидов, получаемых из молозива коров. Основной функцией этих пептидов в организме является обеспечение иммунной защиты от микробов (бактерий, вирусов, грибов, простейших) и других антигенных веществ. Являясь универсальным иммунокорректором, «Трансфер Фактор» индуцирует, ослабляет или нормализует иммунный ответ, за счет того, что «Трансфер Фактор» имеет три основные фракции: индукторы, антиген-специфические трансфер-факторы и супрессоры. Цитокины, входящие в его состав, регулируют функцию клеток-супрессоров, адекватную иммунную реакцию, т.е. реакция организма может быть предсказуемой и управляемой. Препарат назначался по 1 капсуле три раза в сутки в течение 10-14 дней. Женщинам обеих групп в целях нормализации биоценоза влагалища назначался ацилакт интравагинально (7-10 дней).

В результате выявлено, что включение «Трансфер Фактора» в курс лечения бактериального вагиноза оказало положительный эффект. Выздоровление и нормализация лабораторных показателей отмечалась у 95% пациенток, по сравнению с беременными, не получавшими иммуномодулирующую терапию (75%) (табл. 2).

Было выявлено, что у женщин на фоне применения «Трансфер Фактора» прослеживается увеличение процента Т-лимфоцитов, нормализация показателей интерфероногенеза, а также повышение фагоцитарной активности и фагоцитарного числа. У беременных с бактериальным вагинозом, не получавших лечения «Трансфер Фактором», выявлена повышенная концентрация как ФНО (от 33,8±1,9 до 36,6±2,3 пкг/мл), так и ИЛ-1 (от 26,6±2,2 до 31,3±1,5 пкг/мл). В противоположность этому концентрация ФНО и ИЛ- намного ниже в группе женщин получавших препарат «Трансфер Фактор» (ФНО – 31,4±1,3, ИЛ-1 – 31,8±1,2 пкг/мл). Наблюдалось достоверное уменьшение содержания иммуноглобулинов G и M.

Таблица 2

Количественные показатели биоценоза у беременных после лечения

Виды микроорганизмов	Значение показателей по биотопам		
	Влагалище	Цервикальный канал	Уретра
Стафилококк эпидермальный	2,0±0,03	-	-
Стафилококк эпидермальный с гемолизом	-	-	-
Стафилококк зеленоватый	-	-	-
Стафилококк пиогенный	-	-	-
Стафилококк фекальный	-	-	-
Микрококк	-	-	-
Коринебактерии	2,1±0,04	2,0±0,03	2,1±0,03
Кишечная палочка	-	-	-
Кишечная палочка гемолитическая	-	-	-
Клебсиелла	-	-	-
Энтеробактер	-	-	-
Протеи	-	-	-
Псевдомонады	2,1±0,03	2,2±0,05	-
Пептококки	-	-	-
Бактероиды	1,8±0,07	2,1±0,06	-
Грибы рода Кандида	-	-	-
Лактобациллы	3,5±0,04	2,8±0,03	-
Бифидобактерии	2,4±0,03	2,5±0,04	2,2±0,05

В результате лечения у беременных на фоне иммуномодулирующей терапии получено улучшение параметров фетоплацентарного кровотока, внутриутробного состояния плода по данным кардиомонитора и УЗИ. Включение «Трансфер Фактора» в курс лечения бактериального вагиноза вело к росту процента своевременных родов (72%), по сравнению с женщинами, не получавшими иммуномодуляторы (56%). Дети от матерей, получавших «Трансфер Фактор», чаще имели более высокую оценку по шкале Апгар и массу тела 3000,0–3995,0. Кроме того, роды и послеродовой период шли с меньшей частотой осложнений.

Выводы. Таким образом, наши исследования подтверждают высокую эффективность применения препарата «Трансфер Фактор» в терапии бактериального вагиноза у беременных. Все это позволяет снизить эффективную дозу антибактериальных препаратов и снизить до минимума их отрицательное действие на организм беременной.

Литература

1.*Мац А.Н.* // Мед. иммунология. 2001. Т 3. № 2. С. 328–329.
2.*Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г.* // Клиническая лаб. диагностика. 2003. №2. С. 25–32.
3.*Оганова Э.А.* Трансфер Факторы – природные иммунокорректоры // В сб. науч.-практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Барнаул, 2003. С.22–26.
4.*Султанова С.В.* Особенности иммунитета и микробиоценоза кишечника и влагалища при хронических рецидивирующих, смешанных и урогенитальных инфекциях: Дис… канд. мед. наук. М. 2001. 30 с.
5.*Серов В.Н., Шаповаленко С.А.* // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3, №4 С. 27–31.
6.*Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* // Иммунол. 2000. № 1. С. 61.
7.*Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 1. С. 9–16.

УДК 616.5-001.1:615.27

ВЛИЯНИЕ АЭРОИОНОТЕРАПИИ, ЭМОКСИПИНА И МЕКСИДОЛА, ВВЕДЕННЫХ В СОСТАВ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ, НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

О.В. ДИКОВА*

Ключевые слова: атопический дерматит, аэроионотерапия

Атопический дерматит (АтД) – важная медико-социальной проблема [3], значимость которой определяется распространением патологии – им страдает до 10% детского населения во всем мире, а в России интенсивный показатель на 100 000 человек составляет ежегодно 240-250 больных с вновь установленным диагнозом [9]. В настоящее время, несмотря на достигнутый успех в

* Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева» Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, 32 (35-46-59)

расшифровке механизмов развития аллергических реакций при атопическом дерматите [6], проведение его адекватной терапии представляет значительные трудности. Эффективных, приводящих к полному выздоровлению, методов лечения этого дерматоза на сегодняшний день не имеется. Представляется важной проблема поиска новых методов лечения дерматоза, обеспечивающих коррекцию звеньев патогенеза, имеющих минимум побочных эффектов, экономически доступных для больных из разных слоев населения [2,8].

Совершенствование существующих и поиск новых эффективных средств лечения этого заболевания в настоящее время остаются актуальной проблемой не только дерматологии, но и всего практического здравоохранения [1,4].

Цель исследования – изучение влияния аэроионотерапии, эмоксипина и мексидола, введенных в состав стандартной терапии, на клиническое течение атопического дерматита.

Работа выполнена на базе ГУЗ «Мордовский Республиканский кожно-венерологический диспансер» г. Саранска – клинической базе курса кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» с 2000 по 2007 гг. Обследовано 119 больных АтД (возраст – 22,4±0,21 года). Мужчин – 72 (61,2%), женщин – 47 (38,8%). Все пациенты обследованы в стадию обострения патологического кожного процесса после получения письменного информированного согласия на обследование и лечение, форма которого утверждена локальным этическим комитетом.

Были выделены 4 группы больных. Первая группа сравнения (I) – 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.), включающую гипосенсибилизирующие, седативные препараты, антигистаминные средства, ферменты, местное мазевое и физиотерапевтическое лечение.

Таблица 1

Характеристика групп больных атопическим дерматитом в зависимости от вида проводимой терапии

Показатель	СТ (I)	СТ+АИТ (II)	СТ+Э (III)	СТ+М (IV)
Количество больных: мужчины женщины	42 24 18	32 17 15	30 22 8	15 9 6
Возраст (лет)	24,8±1,8	21,1±1,1	22,1±1,3	21,7±1,3
Диагноз (число больных): АтД по типу диффузного нейродермита	42	32	30	15
Длительность заболевания (количество больных): а) от 1-5 лет в) 5-10 лет г) с детства	7 - 35	– 2 30	2 – 28	2 – 13
Сопутствующая патология (количество больных): а) заболевания органов дыхания б) заболевания желудочно-кишечного тракта в) сочетание а+б	18 17 7	9 15 8	9 14 7	2 6 7
Отягощенный аллергологический анамнез (количество больных)	4	6	2	7
Отягощенная наследственность (количество больных)	-	4	5	5

Примечание: СТ – стандартная терапия; СТ+АИТ – стандартная терапия+аэроионотерапия; СТ+Э – стандартная терапия+эмоксипин; СТ+М – стандартная терапия+мексидол

Вторая группа (II) – 32 больных, получавших на фоне стандартной терапию отрицательными аэроионами кислорода (АИ), генерируемыми электроэффлювиальной люстрой А.Л. Чижевского. Аэроионотерапия (АИТ) проводилась ежедневными сеансами в течение одного часа на протяжении курса стационарного лечения дозой в 20 биологических единиц по А.Л. Чижевскому.

Третья группа (III) – 30 больных, которым на фоне стандартного лечения применяли эмоксипин (Э) внутримышечно по 3,0 мл 1%-го раствора один раз в сутки в течение 10 дней.

Четвертая группа (IV) – 15 больных, в комплекс традиционной терапии которых был введен мексидол (М) по 2,0 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Характеристика исследуемых групп больных представлена в табл. 1.

Больные исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и наличию сопутствующей патологии. Патологический кожный процесс у больных (I-IV) групп носил распространённый характер. Клиническая картина характеризовалась эритематозно-папулёзными 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 различной интенсивности, нарушение сна, раздражительность, повышенная утомляемость.

Для определения степени тяжести и эффективности терапии АтД нами использовался международный стандарт – балльная оценка – индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [7]. Индекс 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) [5].

Индекс SCORAD рассчитывали по формуле: SCORAD=A/5+7B/2+C, где A – распространенность (площадь поражения); B – интенсивность выраженности симптомов АтД (B1 – эритемы; B2 – отека/образования папул; B3 – мокнутия/корок; B4 – экскориаций; B5 – лихенизации; B6 – сухости); C – субъективные симптомы (C1 – степень выраженности зуда; C2 – степень нарушения сна).

Индекс SCORAD определялся при поступлении больных в стационар, спустя две недели после начала лечения и по окончании терапии. При числовом значении индекса SCORAD до 40 баллов клинические проявления АтД считались легкими, 40-60 – среднетяжелыми и более 60 – тяжелыми. Динамика клинических проявлений АтД в процессе лечения анализировалась дифференцированно в каждой группе больных по срокам полного или частичного разрешения объективных и субъективных симптомов болезни и снижения индекса SCORAD. При оценке достигнутого терапевтического эффекта учитывались следующие критерии:

1) 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 ≤10-12 баллов;

2) улучшение – в очагах поражения сохраняются умеренно выраженные зуд, лихенификация и остаточные признаки воспалительного процесса (легкая эритема, единичные узелковые элементы и экскориации), снижение числового значения индекса SCORAD по сравнению с исходным на 50%;

3) отсутствие эффекта – существенных изменений в состоянии болезни не произошло.

Для оценки степени выраженности кожных проявлений АтД нами использован метод клинического наблюдения с оценкой динамики гиперемии, расчесов, инфильтрации, кожного зуда, лихенификации на 3, 5, 7, 10, 15, 20 дни лечения и при выписке. Нами была разработана 4-балльная шкала объективной оценки состояния патологического кожного процесса; каждый из вышеперечисленных клинических параметров оценивался по шкале, где минимум клинических проявлений соответствует 0 баллов, а максимум – 4 баллам.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программы “Microsoft Excel” на персональном компьютере IBM/PC. Нормально распределяемые показатели приводились в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой: M±m. Сравнительная оценка результатов наблюдения проводилась с использованием t-критерия Стьюдента (p). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$ при условии нормального распределения исследуемых признаков. Оценку достоверности различия сравниваемых групп проводили с помощью критерия соответствия χ^2. Достоверно значимыми считали результаты при $p<0,05$.

Согласно нашим исследованиям, больные I-IV групп имели 2 стадию активности патологического процесса с преимущественной локализацией в типичных для дерматоза областях кожного покрова: подколенные и локтевые ямки, заднебоковая и передняя поверхности шеи, область лучезапястных суставов.

Первым изучаемым клиническим параметром, учитываемым при расчете клинического индекса SCORAD, является гиперемия. Степень гиперемии, оцениваемая в баллах, у больных I–IV групп соответственно была равна 3,27±0,13; 3,26±0,14; 3,0±0,12 и 2,92±0,26 баллам. В результате проводимой СТ гиперемия к окончанию лечения уменьшилась в 2,3 раза до 1,41±0,16 балла ($p<0,001$), на фоне лечения с применением отрицательных аэроионов кислорода – в 2,6 раза до 1,22±0,09 балла ($p<0,001$), при включении в состав СТ эмоксипина – в 4,5 раза до 0,67±0,1 балла и мексидола – в 4,2 раза до 0,7±0,21 балла ($p<0,001$).

Второй клинический показатель – наличие на коже экскориаций (расчесов). Экскориация – дефект кожи, возникший вследствие расчесов или каких-либо других травматических ее повреждений. Выраженность экскориаций прямо пропорциональна величине силы зуда. Изначальная оценка степени расчесов у больных I–IV групп соответствовала 2,62±0,18; 2,74±0,17; 2,8±0,2 и 2,2±0,48 баллам соответственно. В процессе проводимой СТ произошло снижение степени расчесов в 2,5 раза до 1,03±0,16 баллов ($p<0,001$), при использовании АИТ – в 2,9 раза до 0,93±0,11 балла ($p<0,001$), в комплексе с эмоксипином – в 4,8 раза до 0,58±0,10 балла ($p<0,001$) и мексидолом – в 4,4 раза до 0,5±0,23 балла ($p<0,01$).

Зуд – субъективное ощущение, определяющее потребность расчесывать кожу. Изначальные критерии зуда у больных I–IV групп были равны соответственно 3,46±0,11; 3,41±0,14; 3,28±0,12 и 2,92±0,23 баллам. СТ и терапия с введенными в ее состав АИ кислорода, эмоксипином и мексидолом по-разному повлияли на купирование изучаемого симптома. На фоне СТ за весь период показатель снизился в 2,3 раза до 1,46±0,17 балла ($p<0,001$), на фоне СТ+АИТ – в 2,7 раза до 1,26±0,13 балла ($p<0,001$), с применением эмоксипина – в 8,2 раза до 0,4±0,1 балла ($p<0,001$) и мексидола – в 7,3 раза до 0,4±0,15 балла ($p<0,001$).

Объективным симптомом патологически измененной кожи является ее инфильтрация – воспалительный процесс верхних отделов дермы в сочетании с изменением сосочков, что приводит к утолщению и уплотнению кожи. Изменения показателя у больных I–IV групп имели следующую динамику. На фоне проводимой СТ значения инфильтрации снизились в 1,9 раза с 2,97±0,15 до 1,51±0,14 баллов ($p<0,001$), при введении в комплекс традиционной терапии АИ кислорода – в 2,4 раза с 3,22±0,12 балла до 1,37±0,12 балла, эмоксипина – в 3,35 раза с 2,68±0,16 до 0,8±0,10 балла и мексидола – в 2,7 раза с 2,42±0,19 до 0,9±0,23 балла ($p<0,001$).

Таблица 2

Динамика индекса SCORAD на фоне различных видов терапии АтД

Группы больных АтД	Индекс SCORAD, усл. ед.				
	до лечения	через 2 недели	p_1	после лечения	p_2
I (стандартная терапия)	48,34±1,14	31,71±1,27	<0,001	22,32±1,25	<0,001
II (стандартная терапия+АИТ)	53,97±1,11	31,79±1,13	<0,001	22,29±1,12	<0,001
III (стандартная терапия+эмоксипин)	48,6±1,34	22,4±1,23	<0,001	14,4±1,14*	<0,001
IV (стандартная терапия+мексидол)	54,47±1,15	25,2±1,21	<0,001	12,1±1,15*	<0,001

Примечание: p_1, p_2 – достоверность различия к данным до лечения
* – достоверность различия к данным I группы

Лихенификация – вторичное изменение кожи, проявляющееся ее утолщением, уплотнением, огрубением, гиперпигментацией, сухостью и усилением кожного рисунка. Показатель лихенификации у больных I–IV групп снизился к концу проводимой терапии в 1,8 раза с 2,84±0,18 до 1,57±0,16 баллов ($p<0,001$); в 2 раза с 3,15±0,13 до 1,54±0,15 балла ($p<0,001$); в 3,2 раза с 2,88±0,17 до 0,9±0,1 балла ($p<0,001$) и в 3 раза с 2,33±0,22 до 0,8±0,26 балла ($p<0,001$) соответственно. Динамика объективных и субъективных симптомов представлена клиническим индексом SCORAD, оцениваемым при поступлении, через две недели лечения и при выписке. Индекс SCORAD – это комплексная оценка распространенности кожных эффлоресценций, их интенсивности и субъективных симптомов. Основное предназначение индекса – объективный контроль за течением АтД и оценка эффективности проводимой терапии. В группе сравнения индекс SCORAD до лечения варьировал от 20 до 71,5 усл. ед., составив в среднем 48,34±1,84 усл. ед. В группе больных, получавших АИТ наряду с традиционной терапией, индекс SCORAD до лечения был от 30,3 до 80,4 усл. ед., среднее значение показателя в группе – 53,97±2,61 усл. ед. В III группе пациентов индекс SCORAD составлял от 32,2 до 73,4 усл. ед., в среднем по группе – 48,6±2,34 усл. ед., в IV группе индекс до лечения был от 22,3 до 93,9 и в среднем составил 59,47±5,10 усл. ед. (табл. 2).

Через две недели от начала терапии индекс снизился в группе сравнения на 34,4% ($p_1<0,001$), на фоне АИТ – на 41,1% ($p_1<0,001$), с применением эмоксипина – на 53,9% ($p_1<0,001$) и на 53,7% ($p_1<0,001$) – в комплексе с мексидолом. За весь период традиционной терапии произошло снижение индекса SCORAD на 53,8% с 48,34±1,14 до 22,32±1,25 ($p_2<0,001$), на фоне АИТ показатель снизился на 58,7% с 53,97±1,11 до 22,29±1,12 ($p_2<0,001$), достоверно не отличаясь от данных группы сравнения, в комплексе с эмоксипином – на 70,4% с 48,6±1,34 до 14,4±1,14 ($p_2<0,001$), что ниже значений в I группе пациентов на 35,5% ($p<0,001$), при включении в состав СТ мексидола – на 77,8% с 54,47±1,15 до 12,1±1,15 ($p_2<0,001$), что ниже показателя в группе со стандартной терапией на 45,8% ($p<0,001$) (рис.).

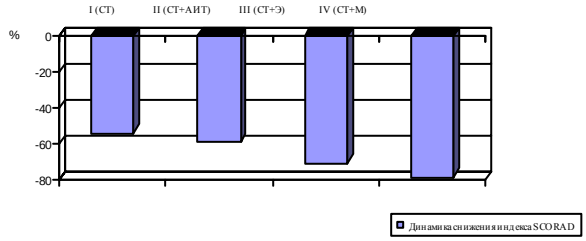


Рис. Динамика снижения клинического индекса SCORAD на фоне вариантов терапии атопического дерматита. Примечание: СТ – стандартная терапия; СТ+АИТ – стандартная терапия+аэроионотерапия; СТ+Э – стандартная терапия+эмоксипин; СТ+М – стандартная терапия + мексидол; * – достоверность различия показателя после лечения и до лечения

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 сочетании с АИТ – на 8,41±0,58, при включении в традиционную терапию эмоксипина – на 4,21±0,59; мексидола – на 3,75±0,21 дни лечения. Полный регресс кожных эффлоресценций при применении стандартного лечения наступил на 27,5±1,25 день, в группе больных, получавших АИТ наряду с традиционной терапией – на 25,7±1,17 ($p>0,05$), эмоксипин – на 22,4±0,75 ($p<0,001$), мексидол – на 18,8±1,18 день лечения ($p<0,001$). Начало регресса кожных эффлоресценций у лиц, получающих эмоксипин в составе СТ, произошло на 4,21±0,57 ($p<0,001$) дня, мексидол – на 4,67±0,52 ($p<0,001$) дня быстрее, чем при стандартной терапии; клиническое выздоровление наступило соответственно на 5,1±1,31 и на 8,7±1,51 дней быстрее ($p<0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая эффективность различных видов терапии АтД

Группы больных АтД	Всего больных	Эффективность лечения		
		Начало регресса кожных высыпаний (день)	Длительность стационарного лечения (койко-дни)	Клиническое выздоровление, %
I (СТ)	42	8,42±0,57	27,5±1,25	28%
II (СТ+АИТ)	32	8,41±0,58	25,7±1,17	38%
III (СТ+Э)	30	4,21±0,59*	22,4±0,75*	56%
IV (СТ+М)	15	3,75±0,47 *	18,8±1,18 *	65%

СТ – стандартная терапия; СТ+АИТ – стандартная терапия + аэроионотерапия; СТ+Э – стандартная терапия+эмоксипин; СТ+М – стандартная терапия+мексидол; * – достоверность различия к данным I группы

Оценивая клиническую эффективность й терапии, нами определен процент больных, выписанных в состоянии клинического выздоровления. При проведении стандартной терапии с клиническим выздоровлением выписано 28% больных, при получении АИТ – 38%, при введении в комплекс лечения эмоксипина – 56%, мексидола – 65% пациентов. Таким образом, с клиническим выздоровлением на фоне применения эмоксипина и мексидола выписано в 2-2,3 раза больше пациентов соответственно.

На основании расчета критерия соответствия χ^2 выявлено, что включение в комплекс традиционной терапии атопического дерматита эмоксипина и мексидола способствует положительной динамике клинической картины, чем применение только стандартной терапии и комбинации ее с аэроионотерапией. Достоверного отличия динамики показателей эффективности лечения в исследуемых группах с введенной в комплекс терапии аэроионотерапии, отмечено не было.

Выводы. Включение эмоксипина и мексидола в комплекс лечения АтД способствует более быстрому регрессу патологического кожного процесса; снижению индекса SCORAD к концу терапии соответственно на 70% и 78%; повышению клинической эффективности лечения (с клиническим выздоровлением выписано 56% и 65% пациентов); сокращению сроков пребывания

больных в стационаре, что позволяет рекомендовать препараты к внедрению в практическое здравоохранение.

Литература

1. Кахан М.М. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. 2007. № 4. С. 55–61.

2. Короткий Н.Г. // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. № 3. С. 58–60.

3. Кубанова А.А. и др. // Тезисы науч. работ VIII Всерос. конф. дерматовенерологов «Новые технологии в организации дерматологической помощи населению Российской Федерации». М, 2004. С. 15.

4. Макарова И.В. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. 2007. № 5. С. 53–57.

5. Мачарадзе Д.Ш. // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 30–34.

6. Рызунова Т.Б. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. № 4. С. 24–27.

7. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: Руководство для врачей. М, 2002.

8. Сергеева Н.П. // Мат-лы 66 открытой науч.-практич. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». Волгоград, 2008. С. 187.

9. Торопова Н.П. // Тезисы науч. работ X Всерос. съезда дерматовенерологов. М, 2008. С. 39.

УДК 612.461.176: 612.392.64

ДИНАМИКА ЙОДУРИИ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ОБОГАЩЕННОГО ЙОДОМ СЫРА

Е.Л. ГАЛИЧИН, Н.А. ПАЛЬЧИКОВА, В.Г. СЕЛЯТИЦКАЯ*

Ключевые слова: йодурия, йоддефицитные состояния

Питание является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье населения. Особое значение для поддержания здоровья, работоспособности и активного долголетия человека имеет полноценное и регулярное снабжение организма микронутриентами-витаминами и минеральными веществами [1]. К жизненно важным микроэлементам относится йод, являющийся необходимым компонентом тиреоидных гормонов. В условиях дефицита йода у человека снижается функциональная активность щитовидной железы, способствуя тем самым формированию широкого круга заболеваний, объединенных общим названием – йоддефицитные заболевания. Они во многом определяют состояние здоровья населения и интеллектуальный уровень общества [2,3,4].

Одним из основных направлений государственной политики в области здорового питания является разработка технологий и производство пищевых продуктов массового потребления, обогащенных витаминами и микроэлементами [5]. Массовая «немая» профилактика йоддефицитных состояний путем продажи населению йодированной соли показала свою эффективность на протяжении многих лет в России и за рубежом [2]. В последние годы для коррекции йодной недостаточности используют также йодированные хлеб, кондитерские, мясные, молочные изделия, напитки и др. [2,5,6]. Показана высокая эффективность использования обогащенного йодом плавленого сыра, который включали детям в школьные завтраки в качестве добавки к основному приему пищи, в профилактике эндемического зоба. При этом после длительного приема этого сыра снижалась скорость выведения йода с мочой [7].

Цель работы – изучение динамики йодурии у взрослых лиц при приеме обогащенного йодом твердого сыра.

Материалы и методы. Исследование было проведено в рамках выполнения региональной целевой программы «Диагностика и профилактика йоддефицитных заболеваний среди населения Новосибирской области» с привлечением волонтеров. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека». Все волонтеры давали информированное согласие на участие в исследовании. Девять практически здоровых человек обоего пола в возрасте 16-46 лет ежедневно в течение 20 дней получали в дополнение к завтраку по 20 г. обогащенного йодом сыра «Новосибирский-Й». Опытная партия этого продукта была произведена в ОАО «Маслосыркомбинат Чулымский» Новосибирской области. Испытуемые находились на привычном для них рационе питания, в обычном режиме труда и отдыха. До начала приема обогащенного йодом продукта у них в течение четырех дней были измерены уровни экскреции йода с мочой в утреннее (7-8 ч) и вечернее время (21-22 ч). Затем эти показатели измеряли ежедневно в течение 10 дней, начиная с вечера того дня, когда первый раз был дан завтрак с сыром «Новосибирский-Й», а также через 3, 5 и 20 дней после окончания приема сыра (23, 25 и 40 дни после первого приема сыра). Всего было исследовано 330 проб мочи. Содержание йода в сыре и уровень йодурии измеряли церий-арсенитным методом с предварительным влажным озолением проб [8]. Показатели йодурии в выборке не подчиняются нормальному распределению, в связи с чем при оценке экскреции йода с мочой была использована медиана показателей [2]. Сравнение двух средних величин проводили с использованием критерия Манна – Уитни, статистически значимыми считали разиличия при $p<0,05$.

Результаты. Проведенные измерения показали, что в 100 г. сыра «Новосибирский-Й» содержится 0,48±0,06 мг йода. Хранение продукта в течение 20 дней в бытовом холодильнике (в фольге) не велоло к значительному снижению содержания в нем микроэлемента (0,45±0,04 мг в 100 г. продукта). Следовательно, прием 20 г сыра обеспечивал дополнительное суточное поступление в организм около 100 мкг йода. Известно, что около 90% йода, потребляемого человеком с пищей и водой, экскретируется с мочой, поэтому его содержание в моче отражает поступление и обеспеченность организма этим микроэлементом [2]. Исходные индивидуальные значения концентрации йода в моче испытуемых колебались 86±8-159±26 мкг/л утром и 30±3-188±25 мкг/л вечером.

На рис. показана динамика величины медианы экскреции йода с мочой у испытуемых лиц в период приема обогащенного йодом сыра, и после его отмены.

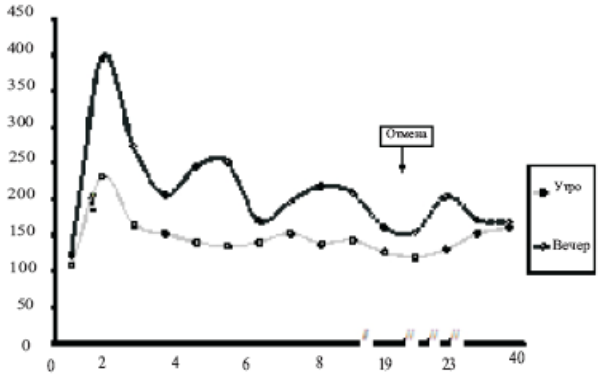


Рис. Медиана экскреции йода с мочой в динамике приёма сыра «Новосибирский-Й» и после его отмены

Видно, что в первые сутки употребления обогащенного йодом продукта уровень экскреции йода увеличивался более чем в два раз, как утром, так и вечером. Далее, несмотря на продолжение приема сыра, экскреция йода начинала снижаться, оставаясь при этом выше исходной на протяжении всего периода употребления сыра. Наличие более высоких значений экскреции йода вечером по сравнению с утром согласуется с данными литературы [2, 9].

Таблица

Величина утренней и вечерней экскреции йода относительно исходных значений в % в динамике приема обогащенного йодом сыра и после его отмены

Сутки после первого приема сыра или после его отмены	Вечер	Утро	P
0,5-1	285±37	266±62	
2-9	283±23	182±14	<0,05
18-19	224±27	154±10	<0,05
Отмена 3-20	214±27	158±15	

В табл. 1 приведены средние величины индивидуально рассчитанных для каждого испытуемого значений утренней и вечерней экскреции йода в период приема сыра и после его отмены в % от их исходных значений, принятых за 100%. Результаты также свидетельствуют, что в течение всего профилактического курса был более выражен вечерний подъем экскреции йода.

* ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, 630117, г. Новосибирск, ул. Ак. Тимакова, 2. Тел./факс: (383)333-68-22. E-mail: ccem@soramn.ru

В дальнейшем, в течение 20 дней после окончания употребления сыра, не было отмечено существенного снижения значений медианы и прироста уровня экскреции йода по сравнению с 19-20 днями приема сыра, что указывает на пролонгированный эффект применения этого продукта.

Неполноценное белковое питание снижает усвоение йода в щитовидной железе [2]. Полученные результаты свидетельствуют, что употребление обогащенного йодом сыра «Новосибирский-Й», улучшая одновременно белковое питание, приводит к усилению депонирования этого микроэлемента в щитовидной железе и, возможно, других тканях организма [10]. Ранее нами в экспериментальных работах было показано, что помимо щитовидной железы йод может депонироваться в печени и слюнных железах [11]. С другой стороны, йод, как активный микроэлемент, может также связываться и с другими органическими соединениями, такими, например, как жирные кислоты, что также будет способствовать его накоплению в организме [12].

Эффективным и экономически доступным способом кардинального улучшения обеспеченности населения микронутриентами является регулярное включение в рацион специализированных пищевых продуктов, обогащенных ценными пищевыми веществами до уровня, соответствующего физиологическим потребностям человека [1]. Использование в рационе сыра «Новосибирский-Й» приводит к улучшению обеспеченности организма человека йодом, причем этот эффект сохраняется в течение 20 дней после прекращения приема продукта. Таким образом, этот сыр может употребляться как обычный продукт питания, без жесткой схемы ежедневного его приема.

Заключение. Потребление человеком йода в составе продуктов, где этот микроэлемент связан с органическими соединениями, замедляет скорость экскреции йода с мочой за счет формирования депо микроэлемента в организме.

Литература

1. *Политика* здорового питания / В.И. Покровский, Г.А. Романенко, В.А. Княжев и др. Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2002.
2. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России: Нац. доклад / И.И. Дедов и др. М., 2006.
3. *Джумагазиев А.А.* // Педиатр.я фармакол. 2007. Т.4, №6. С.56–58.
4. *Щеплягина Л.А., Макулова Н.Д., Маслова О.Н.* // РМЖ. 2002. Т.10, №7. С.358–363.
5. *Спиричев В.Б.* и др. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технологии. Новосибирск: Сиб.унив. изд-во, 2004.
6. *Шилина Н.М.* // Вопросы детской диетологии. 2006. Т.4, №2. С. 42–43.
7. *Сухинина С.Ю., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А. и др.* // Вопросы питания. 1997. №1. С.21–26.
8. *Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Галкин П.С.* // Клиническая лабораторная диагностика. 1996. №5. С. 22–24.
9. *Als C., Helbling A., Peter K. et al.* // J. Clin. Endocrinol. & Metabolism. 2000. Vol.85, №4. P.1367–1369.
10. *Venturi S., Donati F.M., Venturi A et al.*// Thyroid. 2000. Vol.10, №8. P.727–729.
11. *Пальчикова Н.А., О.И. Кузьминова, Селятицкая В.Г., Новоселова Т.И.* // Бюл. СО РАМН. 2000. №3-4. С.61–65.
12. *Балаболкин М.И.* // Проблемы эндокринологии. 2005. Т.51, №4. С. 31–37.

УДК 614.27

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АРОМАМАРКЕТИНГА В ПОСЕТИТЕЛЬСКОМ МЕНЕНДЖМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Е.Т. ЖИЛЯКОВА, Н.Н. САБЕЛЬНИКОВА, Е.Ю. ТИМОШЕНКО*

Ключевые слова: аромамаркетинг, менеджмент, фармацевтика

Для продвижения товаров на современном рынке существует множество технологий. Маркетологи всего мира по-прежнему исследуют маркетинговые возможности и проводят поиск новых технологий для привлечения покупателя. К таким технологиям в настоящее время все чаще относят влияние запахов и их ассоциации с конкретным видом товара. В условиях обостренной конкуренции и перегруженности информацией аромамаркетинг становится все более и более востребованным.

С 2004-2005 гг. широко распространилось новое направление аромамаркетинг – направление маркетинга, основывающееся на использовании различных запахов и ароматов с целью стимулирования продаж, продвижения товара на рынке и благоприятного влияния на покупателя. Главная задача аромамаркетинга – улучшить настроение покупателя, расположить его к конкретной компании. Это становится важным конкурентным преимуществом последней. Приятный аромат стимулирует продажи, благоприятно влияет на покупателя, побуждает к импульсивным покупкам [1].

Наиболее известны для человека и узнаваемые среди витающих запахов – запахи эфирных масел. Известно около 3000 эфиромасличных растений. Однако при производстве эфирных масел используется около 200, чьи свойства хорошо изучены.

Эфирные масла – это пахучие вещества, которые вырабатываются эфиромасличными растениями и обусловливают их запах и практическую ценность. Масла играют важную роль в испарении и жизненных процессах самих растений и защищают их от болезней. Это многокомпонентные смеси органических соединений, главным образом терпенов и их кислородных производных – спиртов, альдегидов, кетонов, эфиров и др. Число различных компонентов в составе одного эфирного масла варьируется от 120 до 500 [2,4].

Исходя из новых тенденций мы предлагаем ввести аромамаркетинг в сбытовую политику аптечных сетей.

Таблица

Перечень эфирных и транспортных масел – лидеров продаж

Индекс покупаемости (%)	Эфирное масло
18,4	Лавандовое
7,8	Бергамотное
7,0	Эвкалиптовое
4,2	Ели
4,2	Мятное
4,2	Туи
4,2	Сосновое
3,6	Сандаловое
3,6	Пихтовое
3,6	Розмариновое
3,6	Фенхелевое
3,0	Можжевеловое
3,0	Чайного дерева
3,0	Иланг-иланга
3,0	Мелиссовое
3,0	Майорановое
2,4	Анисовое
2,4	Миндальное
2,2	Неролиевое
1,8	Гвоздичное
1,8	Абрикосовое
1,6	Смесь «Русская баня»
1,2	Кедровое
1,2	Лимонное
1,2	Розовое
1,2	Апельсиновое
1,2	Жожоба
1,2	Пачулевое
0,6	Грейпфрутовое
0,6	Гераниевое
Итого: 100,0	

Цель исследования – проведение исследования в области восприятия ароматов нескольких модельных смесей эфирных масел, определение состава модельной смеси масел, обладающего наиболее благоприятным для восприятия ароматом и разработка состава аромакомпозиции в рамках аромамаркетинга для привлечения посетителей в аптеку и, как следствие, улучшение качества жизни, получение дополнительной информации, увеличение товарооборота и прибыли аптечной организации.

Нами был проведен мониторинг спроса на эфирные масла посетителей аптек города Белгород (аптека БелГУ, аптечные сети ИП Шаповалова В.В., ООО «Белфарт», ИП Валикова Е.И.). Всего было опрошено 100 посетителей в зимне-весенний период. Для сбора первичной информации использовался устный опрос. Затем данные заносились в таблицы. На некоторые вопросы респонденты имели возможность давать несколько ответов, поэтому общая сумма не всегда равнялась ста процентам.

При анализе полученных данных все опрошенные были распределены на 3 группы – лица до 30 лет (50 человек от числа опрошенных), лица от 30 до 50 лет (32 человека) и лица старше 50 лет (18 человек). Среди респондентов – 81,7% женщин.

Как видно из табл., доминирующую группу в домашних аптечках составляют 30 эфирных масел, из которых наибольшей

* 308015, Белгород, ул. Победы 85, Белгородский госуниверситет; телефон (4722) 30-14-27, тел./факс: (4722) 30-14-25; EZhilyakova@edu.bsu.ru

популярностью пользуются масла лаванды (18,4%), бергамота (7,8%) и эвкалипта (7,0%).

Выбор состава модельной смеси эфирных масел обусловлен данными мониторинга опроса потребителей эфирных масел в аптеках г. Белгород, который был нами проведен. По полученным данным из исследования, определено, что наибольшим спросом в аптеках г.Белгорода пользуются эфирные масла: лаванда – 18,4%, бергамот – 7,8 %, эвкалипт – 7,0 %, нероли – 2,2 %, роза – 1,2% [3].

В нашей работе были проведены исследования по определению состава модельной смеси эфирных масел, обладающей ароматом, наиболее благоприятно воспринимаемым комиссией.

За основу аромамакркетинговой композиции были приняты наиболее знакомые посетителям аптек эфирные масла, не ассоциирующиеся с заболеваниями. В комиссию вошло 20 человек. Опробовали 5 смесей эфирных масел с различным соотношением ингредиентов, которые были даны комиссии для оценки. Требования к тестированию: за 1 час перед тестированием не курить, не употреблять острую пищу, не иметь заложенности носа; для того, чтобы запахи не смешивались (не накладывались друг на друга), респондентам предоставлялись кофейные зерна для разжевывания.
Был проведен анализ запаха модельной смеси эфирных масел на бумаге, по регламентируемым правилам ГФ и анализ модельной смеси эфирных масел в воде и на бумаге. Из исследуемых модельных смесей наиболее благоприятным для восприятия ароматом обладает смесь эфирных масел розы, лаванды, нероли, эвкалипта и бергамота №1 в соотношении 2:1:1:1:1.

Данная аромакомпозиция использовалась в летний период 2008 г. в аптеке БелГУ, а именно предназначалась для пропитки стикеров, которые размещались у кассового аппарата, у вращающихся витрин с предметами гигиены и в отделе парафармацевтики. Результаты, полученные в ходе данного исследования показывают, что такое использование аромамакетинга позволило увеличить объем продаж аптеки на 12,5% по сравнению с летними периодами 2006 и 2007 гг.

Важно отметить, что такое нововведение, как использование аромамаркетинга в фармацевтических организациях, является особенно актуальным в сложившейся обстановке жесткой конкуренции. Также мы предлагаем точечное использование эфирных масел с целью привлечения и увеличения времени пребывания клиентов в местах продаж, повышения эффективности труда работников, способствования концентрации внимания, снятия эмоционального напряжения. В инициативных планах научной работы кафедры ФТУЭЗ БелГУ – дальнейшее исследование маркетинговых аспектов применения аромакомпозиций в фармацевтических организациях.

Литература

1. *www.propel.ru*

2. *Григорович Н.Г.* Целебные ароматы. СПб.: Весь. 2001.

3. *Новикова М.Ю., Тимошенко Е.Ю. //* Материалы международной конференции «Нетрадиционные и редкие растения, природные соединения и перспективы их использования». г. Белгород, 2006. Т.2, С. 420–425.

4. *Саков И.В.* Аромапсихология. Ростов н/Д.: Феникс. 2006.

УДК 616.24+616.12-092.3-084:616.8+616.43/45

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В.Т. БУРЛАЧУК, Н.О. ЖДАНОВА, А.В. БУДНЕВСКИЙ*

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) рассматривается как заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [1,4]. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой. Особо остро эта проблема стоит перед отечественным здравоохранением. По данным российского исследования ЭПОХА-О-ХСН, однолетняя смертность больных ХСН остается попрежнему высокой, достигая 30% в год. В связи с этим разработка новых методов профилактики и лечения ХСН представляет собой актуальную медико-социальную проблему. В последние несколько лет изменились взгляды на патогенетические механизмы развития и прогрессирования ХСН. Общепризнанной является нейрогуморальная модель, в которой ведущая роль в возникновении и прогрессировании ХСН принадлежит состоянию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой системам. Признание этой концепции патогенеза ХСН и введение понятия «ремоделирование» позволили объяснить суть процессов в миокарде левого желудочка (ЛЖ) независимо от причины, вызвавшей заболевание. Нейрогуморальные маркеры (ренин, альдостерон, норадреналин, эндотелин-1, натрийуретические пептиды) [5,8] имеют прогностическое значение при ХСН. Данные последних исследований в области иммунологии указывают на важную роль активации системы цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др.) в патогенезе ХСН [2,3]. Но межиндивидуальные различия, неуточненный диапазон их значений для начальных стадий, делают актуальным изучение в связи с клиническим течением заболевания на основе системного подхода ХСН [6].

В настоящее время отсутствуют комплексные исследования по оценке клинического течения ХСН на ранних стадиях с учетом влияния нейрогуморальных факторов и формирования иммуно-воспалительных реакций у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ ХСН, не до конца изучена прогностическая ценность нейрогуморальных маркеров и цитокинов у пациентов в зависимости от варианта проводимой терапии с учетом многофакторности лечебно-диагностического процесса [3]. В последние годы время «повысился» статус антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), в первую очередь кандесартана, эффективность которого подтверждена в многоцентровой многонациональной программе CHARM. Кандесартан может использоваться наравне с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у больных ХСН. Комбинация иАПФ с АРА и нередко при дополнительном назначении β-адреноблокторов (БАБ) способна в большей степени блокировать нейрогормоны и процессы ремоделирования, что показано для кандесартана. В то же время нет убедительных доказательств в способности кандесартана предотвращать развитие ХСН и его эффективности в лечении пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ [7,10].

Таким образом, актуальность данного исследования заключается в необходимости проведения анализа особенностей клинического течения ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нейрогуморальных и иммуновоспалительных факторов для обоснования алгоритмов лечебно-профилактических мероприятий при данном заболевании.

Таблица 1

Распределение больных ХСН 1-й и 2-й групп в зависимости от ФК ХСН

Показатели	1-я группа, n=40				2-я группа,n=56			
	ХСН, ФК I		ХСН, ФК II		ХСН, ФК I		ХСН, ФК II	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До терапии	18	45,0	22	55,0	20	35,71	36	64,29
Через 6 мес.	23	57,5	17	42,5	16	34,78	40	65,22
Через 12 мес.	**28***	70,0	12	30,0	17	30,36	39	69,64

* - p<0,05 – различия достоверны до и через 12 мес. терапии

Цель – повышение эффективности лечебных мероприятий у больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нейроиммуноэндокринных факторов.

Материал и методы. В исследование было включено 45 мужчин и 51 женщина (средний возраст 54,10±0,87 лет), у которых основной причиной ХСН была артериальная гипертензия (АГ) II стадии. Давность ХСН составила 3,11±0,18 лет. Методом случайных чисел больных ХСН были рандомизированы на 2

* Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко, 394000, Воронеж, Студенческая, 10, т. 8(4732)598990

группы. Пациентам 1-й группы (n=40) был назначен наряду с БАБ (бисопролол в суточной дозе 5 мг или небиволол в сточной дозе 5 мг однократно) антагонист рецепторов к ангиотензину II – кандесартан (атаканд) в суточной дозе 8 мг. Пациенты второй группы (n=56) для лечения АГ и ХСН получали БАБ (бисопролол в суточной дозе 5 мг или небиволол в суточной дозе 5 мг однократно) и иАПФ (эналаприл в суточной дозе 20 мг в 2 приема). При оценке тяжести ХСН по NYHA (классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца) I ФК выявлен у 18 пациентов 1-й группы (45,0%) и 20 2-й группы (35,7%), II ФК – у 22 (55,0%%) пациентов 1-й и 36 (64,3%) 2-й группы.

Всем больным при включении в исследование, через 6 и 12 месяцев проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, иммуноферментным методом определяли уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП), альдостерона, провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β). Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.1 и STATISTICA 6.0 с использованием параметрических и непараметрических критериев.

При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро – Уилкса. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости <0,05. Проверка гипотез о различиях между группами проводилась с использованием критерия χ^2 для категориальных переменных и Краскелла – Уоллиса для количественных и порядковых, с последующим применением точного критерия Фишера. Гипотезы о различиях проверялись с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных и Вилкоксона – для количественных и порядковых.

Результаты. Оценка клинического течения ХСН через 12 мес. терапии показала, что у больных 1-й группы через 6 и 12 мес. терапии БАБ в сочетании с кандесартаном отмечалось достоверное увеличение доли пациентов с I ФК ХСН (χ^2=5,12, p=0,0237), а во 2-й группе статистически не значимо (χ^2=0,36, p=0,5467) увеличилась доля больных со II ФК ХСН (табл. 1).

У больных 1-й группы увеличилась толерантность к физической нагрузке, в то время как во второй группе этот показатель достоверно снизился. До лечения пациенты проходили 387,98±10,44 м, через 6 мес. – 467,68±9,84 м и через 12 мес. – 465,6±10,21 м (F=18,93, p=0,00001), в то время как пациенты 2-й группы на этапе включения в исследование проходили 379,14±7,26 м, через 6 мес. – 356,21 ±7,89 м, через 12 мес. – 355,30±8,01 м (F=3,47, p=0,0335)(рис. 1).

Помимо этого, у больных 1-й группы (БАБ+кандесартан) достоверно снизилось число госпитализаций по поводу патологии сердечно-сосудистой системы с 1,15±0,08 и 0,18±0,08 раза в год, у лиц 2-й группы, получавших терапию БАБ+иАПФ достоверных изменений количества госпитализаций не выявлено (1,19±0,09 и 1,08±0,07 раза соответственно) (F=52,69, p=0,00001 и F=1,12, p=0,2711). Оценка эхокардиографических параметров показала достоверное увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка у лиц 1-й группы с 54,5±0,43 до 56,3±0,39 мл (F=4,44, p=0,0139), и достоверное снижение с 53,13±0,32 до 50,77±0,22 мл у пациентов, входивших во 2-ю группу (F=17,04; p=0,00001).

Таблица 2

Нейрогуморальные и иммуновоспалительные показатели у больных ХСН

Показатели	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-ая группа	2-я группа
	до терапии		через 6 мес.		через 12 мес.	
Альдостерон, пг/мл	268,2±7,2	310,9±7,8	104,8±7,4*	299,3±9,2***	92,9±6,5*	312,5±8,4***
МНП, пг/мл	468,9±23,8	505,7±48,4	100,4±5,8*	539,3±49,5**	87,1±2,9*	528,6±50,7**
ФНО-α, пг/мл	58,3±1,2	59,2±1,0	40,3±0,7*	48,2±0,8***	39,8±0,6*	46,9±0,7***
ИЛ-1β, пг/мл	69,2±1,2	68,4±1,3	44,6±0,9	55,3±0,6***	41,2±0,5*	51,2±0,6***

* – p<0,05 – различия достоверны через 6 и 12 мес. терапии внутри группы,
** – p<0,05 – различия достоверны через 6 и 12 мес. между группами больных

Оценка динамики уровня альдостерона, МНП показала достоверное снижение уровня этих нейрогуморальных факторов у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (табл. 2). В 1-й группе через 12 мес. терапии уровень альдостерона снизился в 2,9 раза, МНП – в 5,4 раза, ФНО-α – в 1,5 раза, ИЛ-1β – в 1,7 раза. У лиц 2-й группы достоверного изменения уровня альдостерона и МНП через 6 и 12 мес. лечения БАБ+иАПФ не выявлено, достоверно снизился уровень провоспалительных цитокинов − ФНО-α и ИЛ-1β (в 1,25 и 1,3 раза соответственно). При этом в 1-й группе больных уровень ФНО-α и ИЛ-1β через 6 и 12 мес. терапии кандесартаном в сочетании с БАБ был статистически значимо ниже, чем во 2-й группе (табл. 2).

Высокой эффективности использования комбинации АРА (кандесартана с БАБ) может быть дано следующее теоретическое обоснование. В организме человека синтез ангиотензина II (АТII) осуществляется посредством АПФ. В то же время в подавляющем большинстве случаев АТII синтезируется с участием других ферментов – химазы, химостатинчувствительного ангиотензинобразующего фермента (CAGE), катепсина G, тканевого активатора плазминогена, эластазы, тонина и др. [9]. При длительном применении иАПФ активность ангиотензин-превращающего фермента остается подавленной, но уровень АТII и альдостерона растет, что сопровождается снижением антигипертензивного действия иАПФ.

Особенность механизма действия кандесартана (атаканда) − высокоселективная блокада рецепторов 1-го типа к АТII, что идет с предотвращением неблагоприятных последствий активации РААС (вазоконстрикции, секреции альдостерона и кортизола, гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации эндотелия и др.). При блокаде одного типа рецепторов активность АТII реализуется путем взаимодействия с рецепторами 2-го типа (АТ 2). Этот механизм обеспечивает эффекты, обратные стимуляции АТ 1: спад уровня МНП и альдостерона, вазодилатацию, высвобождение NO, торможение активности коллагеназы и пролиферативных процессов в миокарде и сосудах.

Выявленные клинические (снижение ФК ХСН), инструментальные (увеличение фракции выброса левого желудочка), медико-экономические (снижение числа госпитализаций) параллели связаны со способностью кандесартана влиять за счет вышеперечисленных механизмов на нейрогуморальный континуум и цитокиновый потенциал крови, и, тем самым, предотвращать развитие интерстициального и периваскулярного фиброза (а значит, и процессы дизадаптивного ремоделирования) у пациентов с ХСН.

Улучшение клинического течения ХСН в процессе терапии кандесартан+БАБ связано со снижением нейрогуморальной активации и выраженности системного воспаления, что необходимо учитывать при разработке лечебно-диагностических алгоритмов у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Выводы. Комплексная терапия ХСН (кандесартан+БАБ) у лиц с сохраненной систолической функцией ЛЖ позволяет снизить функциональный класс ХСН и число госпитализаций в год, повысить толерантность к физической нагрузке, фракцию выброса левого желудочка, что связано со спадом нейрогуморальной активации и снижением уровня провоспалительных цитокинов. У больных ХСН неишемического генеза на ранних стадиях для профилактики прогрессирования заболевания может быть рекомендовано использование кандесартана в суточной дозе 8 мг совместно с селективными БАБ (небиволол или бисопролол).

Литература

1. *Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др.* // Сердечная недостаточность. − 2004. Т., 5, № 1. С. 4–7.
2. *Барт Ю.В.* Динамика клинико-функционального состояния и структурно-морфометрических параметров левого желудочка сердца у больных хронической сердечной недостаточностью при различных вариантах лечения в поликлинических условиях: Автореф. дис...к. м. наук. М., 2006. 26 с.
3. *Смурова Ю.В.* Хроническая сердечная недостаточность клиническое значение нейроиммуно-эндокринных показателей при ишемическом и неишемическом вариантах заболевания: автореф. дис...канд. мед. наук. М., 2008. 29 с.
4. *Национальные* Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2007. Т.8, № 2. С. 1–35.
5. *Панфилова Е.Ю.* // Фарматека. 2008. № 12. С. 4–18.
6. *Хорева В.А.* Клинико-фармакологические аспекты изучения уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме при декомпенсации хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис… канд. мед. наук. М., 2007. 23 с.
7. *Granger C.B. et al.* // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 772–776.
8. *McMurray J.J. et al.* // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 767–771.
9. *Urata H., Boehm K.D., Philip A. et al.* // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91. P. 1269–1281.
10. *Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al.* // Lancet. −2003. Vol. 362. P. 777–781.

УДК 612.017.2:577.121:616-055.1(571.56)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН НА СЕВЕРЕ

Е.А. ГИНСАР, В.Г. СЕЛЯТИЦКАЯ *

Ключевые слова: метаболический синдром, климат

Адаптивные реакции организма человека в условиях высоких широт имеют определенную специфику. Воздействия комплекса сложных климато-географических факторов Крайнего Севера вызывают в организме перестройку всех видов обмена веществ, в результате чего формируется особый вариант метаболизма, так называемый «полярный метаболический тип» [1,2,3]. При этом энергетические потребности организма удовлетворяются преимущественно за счет липидов. Интенсификация липидного обмена и переключение метаболизма с преимущественно углеводного типа обмена на жировой влечет за собой повышение частоты встречаемости среди пришлых жителей лиц с ожирением, выступающим пусковым фактором и одним из основных компонентов метаболического синдрома (МС). Эта болезнь цивилизации, ранее неизвестная для коренного населения и редко встречающаяся среди пришлого населения Крайнего Севера, сегодня становится распространенной, в силу чего возрастает актуальность выявления особенностей МС у пришлых жителей северных территорий [4,5].

Цель – проведение сравнительного анализа структуры МС у лиц разного пола, постоянно проживающих на Севере.

Материалы и методы. Было обследовано 147 женщин и 259 мужчин некоренных национальностей, постоянно проживающих в г. Мирном Республики Саха (Якутия). Средний возраст женщин составил 42,6±0,8 лет, средний возраст мужчин – 40,4±0,6 лет. Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации. Всем женщинами и мужчинам проводили антропометрическое обследование, включающее измерение роста, массы тела, окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ). Наличие и степень ожирения определяли путем расчета индекса массы тела (ИМТ): масса тела (кг)/рост (м) в квадрате. В зависимости от величины ИМТ все обследованные женщины были разделены на две группы: 1 – с нормальной массой тела (ИМТ<25 кг/м²); 2 – с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ≥25 кг/м²). Все обследованные мужчины также были разделены на две аналогичные группы: 3 – с нормальной массой тела и 4 – с избыточной массой тела и ожирением. Характер распределения жировой ткани в организме оценивали с помощью вычисления отношения ОТ/ОБ.

Биохимическое исследование сыворотки крови, взятой утром натощак из локтевой вены, проводили ферментативными методами на аппарате «Konelab-30i». Определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы, мочевой кислоты (МК). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по следующей формуле: (ОХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Содержание в сыворотке крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида определяли радиоиммунным, а лептина – иммуноферментным методами с использованием тест-систем: для ИРИ – Insulin(e) IRMA KIT Immunotech (Чехия), С-пептида – IRMA kit INSTITUTE OF IZOTOPES Ltd. Budapest, лептина – LEPTIN ELISA Diagnostics Biochem Canada Inc. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (ИР) HOMA по следующей формуле: (ИРИ (мкМЕ/мл) *глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.

Для диагностики компонентов МС использовали критерии: артериальную гипертензию (АГ) констатировали при уровне артериального давления (АД)≥140/90 мм.рт.ст, либо при нормальном АД на фоне приема гипотензивных препаратов; дислипидемию (ДЛ) – при уровне ТГ>1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л для женщин и < 0,9 ммоль/л для мужчин; гиперхолестеринемию – при уровне ОХС > 5,2 ммоль/л; гиперурикемию (ГУ) – при уровне МК>340 мкмоль/л для женщин и >420 мкмоль/л для мужчин; нарушения углеводного обмена – при уровнях глюкозы натощак ≥5,6 ммоль/л, при установленном диагнозе сахарного диабета (СД) 2 типа или нарушении толерантности к глюкозе; критерием абдоминального типа жироотложения (АТЖ) считали ОТ/ОБ>0,85 для женщин и >0,9 – для мужчин. Гиперинсулинемию (ГИ) констатировали при уровне ИРИ>15 мкЕД/мл [6], гиперлептинемию – при уровне лептина >11,1 нг/л для женщин и >5,6 нг/мл для мужчин.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0 («StatSoft» США). Полученные данные представлены в таблицах как среднее арифметическое и ошибка среднего (M±m), либо частота встречаемости признака в выборке в% и ее ошибка (p±s). Оценку межгрупповых различий выполняли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, качественных признаков – критерия χ^2. Полученные отличия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Нормальная масса тела (ИМТ<25) была определена у 32,0% женщин и 30,5% мужчин. Избыточную массу тела и ожирение (ИМТ≥25) выявили у 68,0% женщин и 69,5% мужчин. Таким образом, частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения одинаково высока среди лиц, проживающих на северных территориях, вне зависимости от пола.

При анализе гормонально-биохимических показателей (табл. 1) было показано, что практически по всем изученным показателям женщины и мужчины с избыточной массой тела и ожирением отличались от лиц соответствующих групп с нормальной массой тела. Во 2 и 4 группах женщин и мужчин выявлена гиперхолестеринемия. Обращал на себя внимание пограничный уровень глюкозы и более высокая по сравнению с мужчинами 4 группы величина индекса HOMA во 2 группе женщин. Величины остальных показателей, кроме лептина, в группах женщин и мужчин с избыточной массой тела и ожирением не превышали референтных значений. Уровень лептина в сыворотке крови больше различалось между лицами из групп с нормальной массой тела или с избыточной массой тела и ожирением – величина этого показателя была выше у женщин 2 группы по сравнению с 1 в 3,3 раза, а у мужчин 4 группы по сравнению с 3 в 4 раза. Полученные результаты указывают на формирование у жителей Севера гиперлептинемии.

Результаты исследований, подтверждающие связь уровня лептина в крови с чувствительностью тканей к инсулину, указывают, что гиперлептинемия является частью МС и имеет важное значение в механизмах развития метаболических нарушений у лиц с ожирением [7]. Основываясь на этих сведениях, гиперлептинемия была рассмотрена в числе других эндокринно-обменных нарушений как вероятный компонент МС (табл. 2).

Таблица 1

Гормонально-биохимические показатели сыворотки крови женщин и мужчин в зависимости от индекса массы тела (M±m)

показатель	Группы женщин		Группы мужчин		P
	Нормальная масса тела (n=47)	Избыточная масса тела и ожирение (n=100)	Нормальная масса тела (n=79)	Избыточная масса тела и ожирение (n=180)	
ОХС, ммоль/л	4,87±0,12	5,70±0,13	4,85±0,10	5,43±0,08	1-2;3-4<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,05	1,33±0,04	1,42±0,04	1,12±0,02	1-2;2-4<0,05
ТГ, ммоль/л	0,85±0,06	1,45±0,09	0,94±0,04	1,46±0,06	1-2;3-4<0,05
ИА, усл.ед.	2,48±0,14	3,68±0,17	2,65±0,13	4,10±0,12	1-2;2,3-4<0,05
МК, мкмоль/л	247,8±6,69	315,4±8,03	322,9±6,26	374,2±5,84	1-2,3; 2,3-4<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,07	5,66±0,13	5,10±0,09	5,33±0,07	3-4<0,02
Инсулин, мкМЕ/мл	6,99±0,78	10,94±0,72	5,32±0,42	10,01±0,65	1-2,3; 3-4<0,05
Индекс HOMA, усл.ед.	1,54±0,19	2,90±0,26	1,25±0,11	2,47±0,18	1-2; 2,3-4<0,05
С-пептид, нг/мл	1,82±0,10	2,67±0,13	1,86±0,13	2,48±0,10	1-2;3-4<0,05
Лептин, нг/мл	9,64±2,48	32,03±1,97	2,53±0,86	10,12±0,59	1-2; 2,3-4<0,05

Сравнительный анализ частотного распределения компонентов МС (табл. 2) показал, что их встречаемость растет с повышением ИМТ как в группе женщин, так и в группе мужчин. При этом наиболее выраженные различия между женщинами и мужчинами с избыточной массой тела и ожирением выявлены по частоте встречаемости таких компонентов, как АТЖ и гиперлептинемия, причем АТЖ чаще встречался в группе мужчин, тогда как гиперлептинемия – у женщин. Частота встречаемости всех прочих компонентов МС явно не различалась между группами мужчин и женщин с избыточной массой тела и ожирением. Однако среди лиц с нормальной массой тела у мужчин частоты встречаемости АТЖ, АГ и НУО были в несколько раз выше, чем у женщин, у которых в 40% случаев была выявлена гиперлептинемия, отсутствующая в аналогичной группе мужчин.

* ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, 630117, г. Новосибирск, ул. Ак. Тимакова, 2. Тел./факс: (383)333-68-22. E-mail: ccem@soramn.ru

В табл. 3 приведены результаты определения частоты встречаемости сочетаний разного количества компонентов МС у женщин и мужчин в зависимости от индекса массы тела. В 1 и 3 группах, то есть среди женщин и мужчин с нормальной массой тела, преобладали лица с одним компонентом МС, либо их отсутствием. Обращает на себя внимание тот факт, что среди мужчин с нормальной массой тела были отмечены случаи наличия двух компонентов МС. Для 2 и 4 групп женщин и мужчин характерно относительно равномерное распределение обследованных по подгруппам с разным количеством компонентов МС. Встречаемость полной (развернутой) формы МС (3 и более компонентов) составила 28,0% в группе женщин и 35,5% в группе мужчин с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 2

Частота компонентов метаболического синдрома (%) у женщин и мужчин в зависимости от индекса массы тела (p±s)

показатель	Группы женщин		Группы мужчин		P
	Нормальная масса тела (n=47)	Избыточная масса тела и ожирение (n=100)	Нормальная масса тела (n=79)	Избыточная масса тела и ожирение (n=180)	
Абдоминальный тип жироотложения	2,1±2,1	47,0±5,0	17,7±4,3	77,2±3,1	1-2,3;2,3-4<0,05
Дислипидемия	12,8±4,9	35,0±4,8	7,6±3,1	35,5±3,6	1-2;3-4<0,05
Артериальная гипертензия	4,3±2,9	46,0±5,0	16,4±4,1	39,4±3,6	1-2;3-4<0,05
Гиперурикемия	2,1±2,1	30,0±4,6	3,8±2,2	28,3±3,4	1-2;3-4<0,05
Нарушения углеводного обмена	4,3±2,9	36,0±4,8	22,8±4,7	30,0±3,4	1-2,3<0,05
Гиперинсулинемия	6,4±3,6	23,0±4,2	3,8±2,2	18,3±2,9	1-2;3-4<0,05
Гиперлептинемия	40,0±21,9	95,9±2,0	0	78,6±3,6	2-4<0,05

Таблица 3

Частота встречаемости (%) сочетаний разного числа компонентов МС у женщин и мужчин в зависимости от индекса массы тела (p±s)

	Группы женщин		Группы мужчин		P
	Норм. масса тела (n=47)	Избыточная масса тела и ожирение (n=100)	Нормальная масса тела (n=79)	Избыточная масса тела и ожирение (n=180)	
0	76,6±6,2	19,0±3,9	63,3±5,4	13,9±2,6	1-2;3-4<0,05
1	23,4±6,2	27,0±4,4	27,8±5,0	20,5±3,0	
2	0	26,0±4,4	7,6±3,0	30,0±3,4	3-4<0,05
3	0	14,0±3,5	0	20,0±3,0	
>4	0	14,0±3,5	1,3±1,1	15,5±2,7	3-4<0,05

При сравнении полученных результатов с данными обследования, проведенного среди жителей средней полосы Сибири (Новосибирск) [8], было показано, что в однотипных возрастных группах частота НУО среди женщин и мужчин с избыточной массой тела и ожирением на Севере в 4,5 раза выше, чем в Сибири, где величина этого показателя составила лишь 7-8%. Среди жителей Сибири частоты случаев дислипидемии и АГ в группе мужчин с избыточной массой тела и ожирением были более чем в 2 раза выше по сравнению с группой женщин [8], в то время как среди жителей Севера разного пола – оказались одинаково высокими. Встречаемость развернутой формы МС у женщин и мужчин с избыточной массой тела и ожирением на Севере была в 5,6 и 1,4 раза выше, чем у женщин и мужчин, проживающих в Сибири, где частота полной формы МС составила лишь 5% у женщин и 26% у мужчин [8]. Полученные результаты указывают, что для жителей Севера обоего пола характерно развитие варианта МС, в структуру которого включены АО, АГ, ДЛ, ГИ и НУО, ассоциированного с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и их неблагоприятным прогнозом.

Результаты проведенной работы свидетельствуют, что, помимо инсулинорезистентности, которая большинством исследователей признается основным пусковым механизмом развития совокупности метаболических нарушений, составляющих МС, в его патогенезе у лиц, проживающих на Севере, участвует и гиперлептинемия, частота которой высока как среди женщин, так и среди мужчин с избыточной массой тела и ожирением. Лептин, являясь ключевым медиатором между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой, участвует в регуляции ряда нейроэндокринных механизмов и большую часть своих эффектов реализует через воздействие на мозг, где преимущественно находятся его рецепторы [9,10]. Снижение чувствительности периферических тканей к действию лептина играет важную роль в развитии ожирения. В ряде исследований показано, что инсулинорезистентность наиболее выражено коррелирует именно с гиперлептинемией [11], которая также активирует симпатическую нервную систему в ткани почек, способствуя тем самым развитию артериальной гипертензии [12,13]. Следовательно лептин, являясь в физиологических концентрациях и при нормальных условиях регулятором сердечно-сосудистой функции, в ситуации хронической гиперлептинемии может действовать как патофизиологический пусковой фактор и маркер развития МС вследствие тканевой лептинорезистентности [14].

Таким образом, можно предположить, что у лиц, постоянно проживающих на северных территориях, в механизмах формирования МС доминирующую роль играют лептин и другие биологически активные вещества, синтезируемые в клетках жировой ткани, накопление которой в организме является закономерным следствием переключения углеводного типа обмена веществ на липидный под воздействием специфического для этого региона комплекса негативных климатических, геофизических и антропоэкологических факторов. Особенностями процесса формирования МС у женщин, проживающих на Севере, является ассоциация между накоплением избыточной массы тела и появлением компонентов МС, а у мужчин – появление с относительно высокой частотой (до 20%) метаболических и клинических компонентов МС еще при нормальной массе тела.

Литература

1. *Бойко Е.Р.* Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург. 2005.
2. *Медведев М.А., Агаджанян Н.А., Ротов А.В. и др.* Адаптационные характеристики и резервы здоровья человека. Томск: UFO-press. 2005.
3. *Panin L.E.* // Alaska medicine, supplement 2007. Vol. 49, №2. P. 25–26.
4. *Кейль В.Р., Кузнецова И.Ю., Митрофанов И.М. и др.* Здоровье трудящихся промышленных предприятий Севера: Стратегия разработки оздоровительных программ. Новосибирск: Наука. 2005.
5. *Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., Ким Т.А.* // Экология человека. 2003. №4. С.8–11.
6. *Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В.* // Кардиология. 2004. №3. С. 94–101.
7. *De Courten M., Zimmet P., Hodge A. et al.* // Diabet. Med. 1997. Vol. 14, №3. P. 200–208.
8. *Когай М.А., Лутов Ю.В., Пинхасов Б.Б. и др.* // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №1. С. 141–143.
9. *Терещенко И.В.* // Пробл. эндокрин. 2001. Т.47, №4.С. 40.
10. *Mantzoros C.S.* // Ann. Intern. Med. 1999. Vol.130. P. 671.
11. *Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al.* // Eur. J. Endocrinol. 2002. Vol. 149, N4. P. 331–335.
12. *Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. et al.* // Hypertension. 2003. Vol. 41. P. 1072–1079.
13. *Eikelis N., Lambert G., Wiesner G. et al.* // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004. 286. E744–752.
14. *Patel S.B., Reams G.P., Spear R.M. et al*. // Curr. Hypertens Rep. 2008. Vol. 10, №2. P. 131–137.

УДК 615.457

ОСНОВЫ МЕТОДОЛОГИИ ФОРМИРОВАНИЯ СОСТАВОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА БАЗЕ МЕТОДА АНАЛИЗА ИЕРАРХИЙ САТИ

Е.Т.ЖИЛЯКОВА*

Ключевые слова: формирование составов лекарств

Создание новых эффективных лекарственных средств является достаточно сложной проблемой. Детальный анализ этого вопроса показывает, что основным этапом создания лекарственной формы является выбор как активных фармакологических субстанций (АФС), оказывающих требуемое терапевтическое действие, так и комплекса вспомогательных веществ, позволяющих придать разрабатываемой лекарственной форме нужные свойства. Сложности такого выбора обусловлены противоречивостью требований, предъявляемых к лекарственной форме. Например, сильное действие лекарственного вещества при отсутствии побочных эффектов. Отсутствие возможности количественных сравнений при выборе состава лекарственных форм,

*308015, Белгород, ул. Победы 85, Белгородский госуниверситет; телефон/факс (4722) 30-14-27, электронная почта: EZhilyakova@bsu.edu.ru

множественность критериев и их противоречивость преодолевается при создании лекарственных форм на основе опыта и интуиции разработчиков, создания и исследования большого количества «модельных смесей» [2]. Специалисты в разработке новых составов выступают и в качестве экспертов, оценивающих эффективность состава. При разработке лекарственных средств можно выделить следующие основные проблемы выбора [1]: выбор АФС из набора основных лекарственных субстанций в соответствии с доминантой, определяемой планируемым характером терапевтического воздействия, то есть характером заболевания; отбор вспомогательных веществ в соответствии с целями их использования; выбор концентраций АФС и вспомогательных веществ, максимально проявляющих терапевтические действия.

Важнейшим аспектом является формирование наборов критериев, позволяющих с позиций каждого из них осуществить сравнения вариантов. Формирование этих критериев не является формальной процедурой, так как надо учитывать много требований к лекарственной форме. Формирование наборов вариантов производится по химическим и физико-химическим характеристикам веществ, наиболее важных для разрабатываемой лекарственной формы. В соответствии с этим такие процессы выбора альтернатив принято называть принятием решений на основе экспертных оценок.

Так как критериев несколько, то возникает необходимость определять интегральную оценку предпочтительности того или иного варианта, то есть комплексировать сравнения по различным критериям. Поэтому одной из центральных проблем является разработка процедуры такого комплексирования, начиная с обоснования метода проведения сравнений альтернатив, включая оценивание относительных важностей самих выбранных критериев. При проведении сравнений надо использовать сведения о свойствах веществ и опыте предыдущих разработок. Эти и другие необходимые для проведения сравнений сведения принято называть информационным обеспечением. Такие процедуры, включая информационное обеспечение, называют процедурами поддержки принятия решений, имея в виду способы их обоснования и рекомендательный характер. Процедура поддержки принятия решений должна быть иерархической, то есть сначала определяются важности критериев, затем – важности альтернатив с точки зрения каждого из них, а в конце должны определяться интегральные оценки важностей каждой из альтернатив.

Пусть символы A_i, i=1,..,N, означают N сравниваемых объектов, из которых предстоит выбрать наиболее подходящий с позиций набора из M критериев K_k, k=1,..,M. В качестве показателей превосходств одних альтернатив перед другими предлагается использовать их весомости в виде положительных чисел w_i, i=1,..,N, сумма которых равна единице, то есть:

$$\sum_{i=1}^{N} w_i = 1, w_i > 0, i = 1,.., N \quad (1)$$

Следует определиить эти весомости, чтобы в качестве предпочтительного варианта выбрать альтернативу с наибольшей из них. Для описания процедуры представим её в виде иерархической схемы, (рис). На рис. представлена трехуровневая иерархия, позволяющая проиллюстрировать процедуру принятия решений по выбору подходящей альтернативы из созданного заранее списка, который формируется на основе характеристик, содержащихся в базе данных, и на основе собственного опыта.

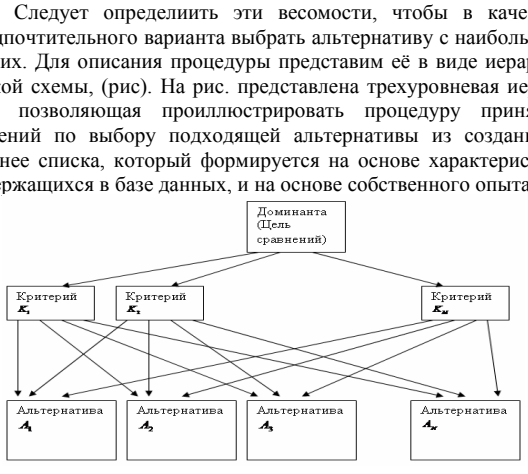


Рис. Иерархическое представление процедуры выбора альтернатив

Критерии сравнения альтернатив формируются заранее с учетом важных требований к лекарственной форме. Стрелки обозначают направление сравнений, альтернативы сравниваются с точки зрения каждого из критериев. Сначала надо описать в общем виде процедуру вычислений интегральных весомостей альтернатив. При этом предполагается, что сначала вычислены весомости критериев в виде положительных чисел f_M, k=1,..,M, сумма которых равна единице, то есть выполняются условия:

$$\sum_{k=1}^{M} f_k = 1, f_k > 0, k = 1,.., M \quad (2)$$

Сравнение критериев ведется с позиций их важности в контексте решаемой задачи. Далее вычисляются наборы весомостей альтернатив с точки зрения каждого из критериев. При этом эти весомости также должны быть больше нуля и в сумме для каждого из критериев дают единицу, то есть выполняются равенства

$$\sum_{i=1}^{N} v_{ik} = 1, v_{ik} > 0, i = 1,.., N; k = 1,.., M \quad (3)$$

Перечисленные совокупности весомостей критериев и соответствующих им весомостей альтернатив удобно для дальнейших расчетов свести в следующую табл. 1.

Таблица 1

Схема вычислений интегральных весомостей альтернатив

	Весомости альтернативы A_1: v_{1k}	Весомости альтернативы A_2: v_{2k}	Весомости альтернативы A_3: v_{3k}	Весомости альтернативы A_N: v_{Nk}
Весомость первого критерия f_1	V_{11}	V_{21}	V_{31}	V_{N1}
Весомость первого критерия f_2	V_{12}	V_{22}	V_{32}	V_{N2}
Весомость последнего критерия f_M	V_{1M}	V_{2M}	V_{3M}	V_{NM}
Интегральные весомости альтернатив	$w_1 = \sum_{k=1}^{M} f_k v_{1k}$	$w_2 = \sum_{k=1}^{M} f_k v_{2k}$	$w_3 = \sum_{k=1}^{M} f_k v_{3k}$	$w_N = \sum_{k=1}^{M} f_k v_{Nk}$

Отметим, что эта таблица имеет N+1столбцов и M+2 строк. Уточним, что в клетках этой таблицы должны помещаться численные значения весомостей альтернатив с точки зрении соответствующих критериев. Последняя строчка таблицы содержит результаты вычислений интегральных весомостей. Общая формула для вычислений интегральных весомостей имеет вид:

$$w_i = \sum_{k=1}^{M} f_k v_{ik}, i = 1,.., N \quad (4)$$

Если теперь просуммировать по индексу i, то получим:

$$\sum_{i=1}^{N} w_i = \sum_{k=1}^{M} f_k \sum_{i=1}^{N} v_{ik} = 1 * \sum f_k = 1 * 1 = 1 \quad (5)$$

Иными словами, условие (1) равенства суммы полученных весомостей единице будет выполняться. При выводе равенства (5) были последовательно использованы условия (3) и (2).

Для определения весомостей сравниваемых объектов с точки зрения определенного критерия используются экспертные оценки, так как критерии часто имеют качественный характер типа: «сила действия»; «удобство применения»; «технологичность в изготовлении» и т.п. Поэтому и оценки превосходств/проигрышей формулируются на качественном уровне, например в виде: «лучше», «превосходят», «проигрывают» и.п.

В настоящее время при использовании экспертных оценок можно выделить некоторые сложившиеся подходы, отличающиеся способом отбора и обработки экспертной информации.

Наиболее распространённым способом экспертного оценивания, в том числе и в фармации, является использование балльных оценок. При этом число баллов выбирается исходя из заранее оговоренной шкалы, например из максимального количества 5, 10 или 100 баллов. Аргументом в пользу такого подхода является то, что существует консенсус в интерпретации балльных оценок, основанный на многолетнем опыте их использования и невозможности однозначных выводов в пользу иных подходов.

С точки зрения методологии, такое оценивание означает, что эксперт уподобляется измерительному прибору с абсолютной шкалой, то есть ему известно начало отсчёта «ноль», относительно которого и отсчитывается балльная оценка. Поэтому результаты балльного оценивания, хотя и могут быть использованы для сравнений различных объектов, всё же предназначены скорее для оценки с позиций эксперта состояния одного из них, например, с целью улучшения в дальнейшем оцениваемого показателя. Кроме того, отметим, что в силу указанной методологической особенности балльные оценки трудно комплексировать (находить интегральные весомости), когда критериев сравнений несколько.

Таблица 2

Структура идеальной МПС при оценивании отношений весомостей

	Наименование альтернативы A_1	Наименование альтернативы A_2	Наименование альтернативы A_3	Наименование альтернативы A_N
Наименование альтернативы A_1	1	$V_{1k}/v_{2k}=1$	V_{1k}/v_{3k}	V_{1k}/v_{Nk}
Наименование альтернативы A_2	V_{2k}/v_{1k}	1	V_{2k}/v_{3k}	V_{2k}/v_{Nk}
Наименование альтернативы A_3	V_{3k}/v_{1k}	V_{3k}/v_{2k}	1	V_{3k}/v_{Nk}
Наименование альтернативы A_N	$v_{Nk}/v_{1k}=1$	v_{Nk}/v_{2k}	v_{Nk}/v_{3k}	1

Несмотря на распространённость балльного оценивания, целесообразно из ряда альтернативных вариантов выбирать наиболее приемлемый с позиций эксперта на основании критериев. Такими процедурами отбора и обработки экспертной информации, адекватно отражающими сущность принятия решений по выбору наиболее приемлемого, являются парные сравнения.

Главным элементом (приёмом) процедур получения данных на основе экспертной информации весомостей сравниваемых объектов служат парные сравнения, а совокупность методов, в которых они реализуются, принято называть методами парных сравнений. В свою очередь основным инструментом методов парных сравнений служат так называемые матрицы парных сравнений (МПС). Представляется целесообразным изложить методологию отбора и обработки экспертной информации по методу парных сравнений в общем виде, чтобы затем на основе анализа адекватности задачам фармации сделать выбор конкретных из них, имея в виду необходимость реализации при выборе альтернативных вариантов дл разрабатываемой лекарственной формы иерархических процедур поддержки принятия решений.

Пусть, как и выше, символы A_i, i=1,..,N, означают N некоторых сравниваемых объектов, из которых предстоит осуществить выбор наиболее подходящего с позиций одного из набора выбранных критериев K_k, k=1,..,M, так чтобы в результате были получены удовлетворяющие условиям (3) весомости этих альтернатив (положительные и равные в сумме единице). Матрицами парных сравнений (МПС) принято называть квадратные табл. 2.

Клетки МПС предназначены для заполнения числами, которые служат оценками некоторых функций от искомых весомостей, то есть имеются в виду соответствия типа:

$$c_{ij} \approx F_{ij}(v_{1k}, v_{2k}, .., v_{Nk}), i, j = 1, .., N \qquad (6)$$

Здесь c_{ij},i,j=1,..,N, означает клетку МПС на пересечении i-ой стоки и j -того столбца.

Центральным моментом является то, что клетки МПС должны заполняться числами в соответствии со шкалой.

Для придания процессу сравнений прозрачности, принято эти числа считать количественными мерами превосходств или проигрышей сравниваемых альтернатив, которые выражаются качественными суждениями типа «сравнимо», «превосходит», «существенно превосходит» и т.п., причём шкалы количественных суждений также формируются заранее и сообщаются эксперту. Диагональные клетки МПС соответствуют одинаковости сравниваемых объектов и поэтому должны заполняться числами, которые вычисляются на основе этих функций при равенстве аргументов. Помещаемые в диагонали числа должны также использоваться для выражения эквивалентности сравниваемых альтернатив. Такони определяют точку начала отсчёта превосходств/проигрышей в шкале соответствующей калибровки, что также является преимуществами методов парных сравнений.

С позиций удовлетворения требованию положительности и равенства суммы иерархических интегральных оценок весомостей единице условие (1) из соотношения (5) следует необходимость выполнения аналогичных требований вида (2) и (3) для оценок весомостей критериев и альтернатив с точки зрения каждого из них. Таким образом, представляется целесообразным в задачах принятия решений по выбору из альтернативных лекарственных форм на основе экспертных оценок применять отбор и обработку экспертной информации по методу парных сравнений с использованием МПС со степенной калибровкой (с оценкой отношений искомых весомостей).

Далее описывается наиболее распространённая методика реализации иерархической процедуры отбора и обработки экспертной информации с целью получения интегральных весомостей сравниваемых на основе многих критериев альтернатив Она получила наименование метода анализа иерархий (МАИ) в форме Саати [3].

Метод вычислений весомостей при обработке МПС со степенной калибровкой вида (12), сформированной при проведении парных сравнений ранжируемых объектов вытекает из структуры идеальной МПС, если её клетки заполнить символическими отношениями весомостей, соответствующих правым частям соотношений (9), оценки которых и получаются в результате экспертных сравнений. Уточним, что символы в клетках таблицы означают, что в них помещаются численные оценки соответствующих отношений искомых весомостей. Иными словами, в клетках первой строки помещаются оценки отношений весомостей первой альтернативы к весомостям всех альтернатив, в клетках второй строки- оценки отношений весомостей второй альтернативы ко всем и т.д. Поэтому диагональные клетки содержат единицы (отношения весомостей самих на себя).

Если теперь в символическом виде осуществить запись произведения клеток первой строки, то нетрудно получить следующую формулу:

$$P_{1k}=v_{1k}/v_{1k}*v_{1k}/v_{2k}*v_{1k}/v_{3k}*..*v_{1k}/v_{Nk}=(v_{1k})^N/(v_{1k}*v_{2k}*v_{3k}*..*v_{Nk}) \qquad (7)$$

Отсюда нетрудно получить формулу:

$$v_{1k} = \sqrt[N]{P_{1k} * v_{1k} * v_{2k} * v_{3k} * .. * v_{Nk}} \qquad (8)$$

которую легко обобщить на строку идеальной МПС с произвольным номером:

$$v_{ik} = \sqrt[N]{P_{ik} * v_{1k} * v_{2k} * v_{3k} * .. * v_{Nk}}, i = 1, .., N \qquad (9)$$

Здесь по аналогии с определением (7) P_{ik} является произведением клеток соответствующей строки табл. 3, то есть:

$$P_{ik}=v_{ik}/v_{1k}*v_{ik}/v_{2k}*v_{ik}/v_{3k}*..*v_{ik}/v_{Nk} \qquad (10)$$

Если теперь просуммировать левые и правые части соотношения (9), то с учётом требования (3) (равенства суммы весомостей единице) нетрудно получить равенство:

$$1 = \sum_{i=1}^{N} v_{ik} = \sqrt[N]{v_{1k} * v_{2k} * v_{3k} * .. * v_{Nk}} * \sum_{i=1}^{N} \sqrt[N]{P_{ik}} \qquad (11)$$

Отсюда получаем формулу:

$$\sqrt[N]{v_{1k} * v_{2k} * v_{3k} * .. * v_{Nk}} = 1 / \sum_{i=1}^{N} \sqrt[N]{P_{ik}}, \qquad (12)$$

подставив которую в правую часть (9) получим формулу для вычисления весомостей через произведения строчных клеток.

$$v_{ik} = \sqrt[N]{P_{ik}} / \sum_{i=1}^{N} \sqrt[N]{P_{ik}}$$

Чтобы по МПС вычислить весомости, надо найти произведения клеток в каждой из строк, вычислить из них корни степени, равной количеству сравниваемых альтернатив, и разделить каждый из полученных корней на их сумму по всем строкам, получаем вычислительные формулы для обработки МПС с целью вычисления весомостей на основе экспертных оценок:

$$v_i = \sqrt[N]{\prod_{j=1}^{N} c_{ij}} / \sum_{i=1}^{N} \sqrt[N]{c_{ij}}, i = 1, .., N$$

Эта формула обобщена для любой МПС, которая заполнена при сравнениях объектов исходя из сравниваемых их химических, физико-химических и других свойств.

Таблица 3

Шкалы суждений и количественных значений их силы в методе Саати

№ п\п	Суждение (Высказывание)	Значение силы
1	Сравнимы	1
2	Промежуточное превосходство между «Сравнимы» и «Превосходит»	2
3	Превосходит	3
4	Промежуточное превосходство между «Превосходит» и «Значительно превосходит»	4
5	Значительно превосходит	5
6	Промежуточное превосходство между «Значительно превосходит» и «Существенно превосходит»	6
7	Существенно превосходит	7
8	Промежуточное превосходство между «Существенно превосходит» и «Абсолютное превосходство»	8
9	Абсолютное превосходство	9

Одной из важнейших проблем проведения парных сравнений является формирование шкал экспертных суждений и количественных значений силы, выражаемых ими превосходств/проигрышей одних объектов по сравнению с другими. Реализация МАИ в форме Саати предполагает градации этих шкал, которые сведены в табл. 3.

В МПС при парных сравнениях в соответствующие клетки помещаются числа из последнего столбца последней таблицы по следующей схеме. Если в результате сравнения признано, что альтернатива $A_i \geq A_j$ и степень превосходства выражается суждением с номером m (левый столбец табл. 3), в соответствующую клетку МПС помещается число $c_{ij} = k$ и, наоборот, осуществляется присвоение: $c_{ij} = 1/k$, когда признано, что альтернатива A_j в той же степени превосходит альтернативу A_i. Напомним, что для элементов МПС в форме Саати должны выполняться равенства вида (12). Поэтому сравнения ведутся для сочетаний альтернатив с индексами, соответствующими клеткам МПС выше главной диагонали, в которую, как было показано, должны помещаться единицы. МАИ в форме Саати предполагает сначала вычислить весомости критериев с позиций их важности для решаемой задачи создания лекарственной формы, а затем на их основе ведется выбор лекарственных или вспомогательных веществ.

Литература

1. *Ларичев, О. И.* Наука и искусство принятия решений / О. И. Ларичев. М.: Наука, 1979. 200 с. (Наука и техн. прогресс).

2. *Жилякова, Е.Т.* Методология создания лекарственных форм с использованием современных информационных технологий / Е.Т. Жилякова, Н.А. Шевченко // ВВНМТ. Тула, 2007. Т. 14, № 3. С. 157.

3. *Саати, Т Л.* Принятие решений: метод анализа иерархий / Т. Л. Саати: Пер. с англ. М.: Радио и связь, 1993. 314 с.

УДК 616.3-005

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВЕГЕТО-СОСУДИСТАЯ ДИСТОНИЯ И ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ

2465Ю.В. ЕПИМАХОВА, В.Г. САПОЖНИКОВ, А.В. ГАЕВ*

В результате наблюдений на базе МУЗ ГБ № 1 г.Тулы за периодом лечения и реабилитации 202 пациентов с сочетанной патологией: вегето-сосудистая дистония (ВСД) и хронический гастродуоденит нами преследовалось несколько целей. Первая заключалась в оценке связей между основными клиническими показателями пациентов исследуемой сочетанной патологией и выработке рекомендаций к их комплексной реабилитации. Вторая – в проверке различий данных по периоду лечения и реабилитации при применении двух методик лечения и реабилитации. Одна из них состояла из последовательного лечения сосудистых расстройств и гастродуоденита, а другая – из комплексной методики лечения в зависимости от вегетативного тонуса, типа ВСД и результатов фиброгастродоуденоскопии (ФГДС).

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа таблиц сопряженности между качественными показателями

Описание показателей		Коэф-т Пирсона	Коэф-т Чупрова
Первый показатель	Второй показатель		
Тип ВСД	Исходный вегетативный тонус	0,49	0,40
Тип ВСД	Наличие пилорического хеликобактериоза	0,29	0,25
Тип ВСД	Результаты фиброгастродуоденоскопии	0,41	0,29
Исходный вегетативный тонус	Наличие пилорического хеликобактериоза	0,30	0,26

По качественным данным при уровне значимости p=0,05 с использованием критериев Чупрова, Пирсона и точечно-биссериальной корреляции [2] найдена устойчивая умеренная корреляция (0,3–0,5 в соответствии со шкалой Чеддока [3]): тип ВСД и исходный вегетативный тонус; тип ВСД и наличие пилорического хеликобактериоза; тип ВСД и результаты ФГДС; исходный вегетативный тонус и наличие пилорического хеликобактериоза. Оценка силы связи может находиться с учетом найденных коэффициентов сопряженности Пирсона и Чупрова, представленных в табл. 1.

При этом значения коэффициентов корреляции можно интерпретировать, как степень обусловленности изменений, происходящих в организме пациента с сочетанной патологией. Этот математический факт подтвердил обусловленность изменений по ряду показателей в организме в и использован при составлении программы реабилитации пациентов.

Таблица 2

Ретроспективный анализ сроков лечения лиц с вегето-сосудистой дистонией и хроническим гастродуоденитом

№ группы	Диагностические исследования			Среднее количество дней лечения		Среднее квадратическое отклонение	Количество пациентов
	Вегетативный тонус	Тип ВСД	ФГДС	Выборочное среднее	Медиана		
1	Симпатикотония	гипотония	2,3	8,36	8	1,26	22
2	Симпатикотония	гипотония	4,5	10,00	10	3,46	4
3	Симпатикотония	гипертония	2,3	7,50	8	0,71	2
4	Симпатикотония	гипертония	4,5	не наблюдалось			
5	Симпатикотония	смешанная	2,3	7,77	8	0,91	26
6	Симпатикотония	смешанная	4,5	не наблюдалось			
7	ваготония	гипотония	2,3	9,00	10	1,73	3
8	ваготония	гипотония	4,5	11,50	12	0,58	4
9	ваготония	гипертония	2,3	8,40	8	0,93	40
10	ваготония	гипертония	4,5	11,22	12	1,59	18
11	ваготония	смешанная	2,3	8,28	8	1,41	83
12	ваготония	смешанная	4,5	не наблюдалось			
Всего пациентов:							202

Лечение и реабилитация подростка с исследуемой сочетанной патологией должно быть этиотропным, комплексным, длительным. Прежде всего, следует изучить семейный анамнез (болезни, привычки, характер питания, уклад жизни, психологическую атмосферу в семье), оценить личностно-поведенческие особенности пациента, степень его коммуникабельности, способность к адаптивным реакциям, т.е. составить своеобразный «паспорт вегетативной нервной системы». Врач должен строить свой взаимоотношения и с больным ребенком, и с его родителями, учитывая особенности быта семьи, ибо именно там чаще всего кроются корни болезни. Внимательный педиатр в этой ситуации выступает в роли семейного врача, что позволяет избежать вмешательства психолога, психотерапевта.

Таблица 3

Ранговые значения клинических проявлений хронического гастродуоденита при ФГДС

Значения	Описание
1	Без патологии
2	Поверхностный гастрит
3	Поверхностный гастродуоденит
4	Смешанный гастродуоденит
5	Гипертрофический гастродуоденит

Реабилитацию следует начать: с нормализации режима дня, упорядочив при этом физические и умственные нагрузки, устранив гиподинамию, используя физкультуру и закаливание; ликвидировать неблагоприятный психологический фактор, если его удалось выявить; обеспечить полноценное питание с достаточным количеством минеральных веществ, витаминов

При ВСД широко используются физиолечение: гальванизация по рефлекторно-сегментарной методике, аппликации парафина, озокерита на шейно-затылочную область. В зависимости от направленности дисфункции ВНС рекомендуется электрофорез лекарственных веществ на верхний отдел позвоночника: при ваготонии – с кальцием, кофеином, мезатоном; при симпатикотонии – с 0,5% раствором эуфиллина, папаверина, бромом. Курс лечения состоит из 10-15 процедур.

Медикаментозная терапия начинается при недостаточности эффективности описанных выше лечебно-оздоровительных мероприятий. Обычно через 2-3 недели врач может определить, необходимость подключение лекарственных препаратов. Желательно медикаментозное лечение начинать с фитотерапии. Детям с симпатикотонией рекомендуется назначать сборы, обладающие седативным действием, курсы от 6 до 10 месяцев, препараты

* Кафедра педиатрии мединститута ТУЛГУ, г. Тула

чередуют между собой по 2-4 недели (с 2-недельным перерывом). При недостаточном успокаивающем эффекте можно подключить психолептики (транквилизатиры или нейролептики). Детям с ваготонической направленностью назначают психостимуляторы. При ваготоническом типе и гипотонии хорошо зарекомендовали себя препараты, улучшающие метаболизм ЦНС.

Таблица 4

Нормативные сроки последовательного лечения пациентов с сочетанной патологией

№ группы	Диагностические исследования			Среднее число дней при последовательном лечении		Всего дней лечения
	Вегетативный статус	Тип ВСД	ФГДС	Сосудистые расстройства	Гастродуоденит	
1	Симпатикотония	гипотония	2,3	10	12	22
2	Симпатикотония	гипотония	4,5	10	14	24
3	Симпатикотония	гипертония	2,3	14	10	24
4	Симпатикотония	гипертония	4,5	14	14	28
5	Симпатикотония	смешанная	2,3	12	12	24
6	Симпатикотония	смешанная	4,5	14	14	28
7	Ваготония	гипотония	2,3	10	12	22
8	Ваготония	гипотония	4,5	12	14	26
9	Ваготония	гипертония	2,3	12	10	22
10	Ваготония	гипертония	4,5	14	14	28
11	Ваготония	смешанная	2,3	10	12	22
12	Ваготония	смешанная	4,5	14	14	28

Таблица 5

Сравнительный анализ сроков лечения и реабилитации

№ группы	Диагностические исследования			Количество дней при комплексном лечении		Среднее число дней лечения
	Вегетативный статус	Тип ВСД	ФГДС	Среднее	Отклонение от среднего при p=0,05	
1	Симпатикотония	гипотония	2,3	8	1	22
2	Симпатикотония	гипотония	4,5	10	2	24
3	Симпатикотония	гипертония	2,3	8	2	24
5	Симпатикотония	смешанная	2,3	8	1	24
7	Ваготония	гипотония	2,3	9	2	22
8	Ваготония	гипотония	4,5	12	1	26
9	Ваготония	гипертония	2,3	8	1	22
10	Ваготония	гипертония	4,5	11	1	28
11	Ваготония	смешанная	2,3	8	1	22

Средние сроки лечения при последовательной терапии у лиц с сочетанной патологией представлены в табл. 4.

При ВСД, ваготонии с частыми обострениями и дисфункцией желудочно-кишечного тракта, назначают беллоид, белласпон, беллатаминал. Курс лечения – 1-2 месяца. При кардиальной форме используют кардиотропные средства. Проведение комплексной терапии ВСД с эрадикацией Hp+, сократило сроки ремиссии хронического гастродуоденита. Для этой цели собрана и обобщена соответствующая статистика по различным группам пациентов (табл.2). В табл. 2 под результатами ФГДС понимается следующая расшифровка, представленная в табл.3.

Нами дополнительно была проведена интервальная оценка среднего срока комплексного лечения пациентов с сочетанной патологией. При этом применялась методика, изложенная в [2] для оценки среднего в условиях неизвестной теоретической дисперсии. Интервальная оценка теоретического среднего количества дней лечения получена при уровне значимости p=0,05 с использованием двухстороннего критерия Стьюдента.

Таким образом, при уровне значимости p=0,05 нами установлено: при применении комплексной терапии сроки лечения существенно снижаются в несколько раз (от трех недель до одной); при применении модифицированной комплексной терапии в случае смешанной, субатрофической, гипертрофической форм гастродуоденитов сроки лечения больных в среднем увеличивались на 2-4 дня относительно сроков лечения больных детей с поверхностными гастродуоденитами.

Полученные результаты могут быть использованы в работе педиатров, подростковых врачей на этапе амбулаторного лечения и реабилитации, тем самым исключив стационарную помощь, или уменьшив сроки пребывания в 2-3 раза.

Литература

1. *Вейн А.М.* Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М., 2002. С.14–36.

2. *Кобзарь А.И.* Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. 816 с.

3. *Медик В.А., Токмачев М.С.* Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.

4. *Сапожников В.Г.* Пилорический хеликобактериоз у детей. Тула; Автограф, 2002. – С.34–46.

УДК 616-005.2:616.988.27-092.4/9 (04)

О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ АКТИВАЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И НАРУШЕНИЙ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

Г.А.АФАНАСЬЕВА, Н.П.ЧЕСНОКОВА

Ключевые слова: липополисахарид, коагуляционный гемостаз

Одним из ведущих синдромов, осложняющих течение всех клинических форм чумной инфекции и интоксикации, является геморрагический [1,2]. Очевидно, что важная роль в механизмах индукции геморрагического синдрома, доминирующего в клинической картине чумы, должна быть отведена комплексу токсических и ферментных факторов патогенности *Yersinia pestis*, важнейшая роль среди которых принадлежит эндотоксину. Как известно, понятие «эндотоксин» нередко ассоциируют с липополисахаридом (ЛПС) внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в том числе чумного микроба [3-7].

Вслед за селективной рецепцией токсинов возбудителя чумы возникают структурно-функциональные нарушения в дыхательной, сердечно-сосудистой и др. системах, которые сопровождаются формированием типовых патологических процессов в виде воспаления, лихорадки, гипоксии сложного генеза. При гипоксических состояниях возникает избыточное образование активных форм кислорода с дестабилизацией биомембран клеток различной морфо-функциональной организации [2,6-9].

Однако до настоящего момента в изученной нами литературе мы не встретили данных относительно возможных механизмов потенцирования цитопатогенных эффектов токсических и ферментных факторов патогенности чумного микроба на систему гемостаза и фибринолиза за счет активации процессов липопероксидации и недостаточности антирадикальной защиты клеток.

Цель работы – изучение патогенетической взаимосвязи состояния процессов липопероксидации и состояния коагуляционного гемостаза и фибринолиза в динамике чумной ЛПС-интоксикации различной степени тяжести.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи проведены сравнительные серии экспериментов по изучению влияния ЛПС на интегративные показатели состояния коагуляционного гемостаза и фибринолиза, интенсивности процессов липопероксидации в динамике чумной ЛПС-интоксикации, достигаемой внутрибрюшинным введением белым мышам возрастающих доз ЛПС чумного микроба – $ЛД_{25}$ и $ЛД_{50}$. Показатели коагуляционного механизма гемостаза, антикоагулянтной системы и системы фибринолиза исследованы с использованием коагулометрических методов и турбидиметрического коагулометра CGL 2110 (Белорусь, Минск), а также общепринятых мануальных методов с применением реагентов фирмы «Ренам».

Состояние активности процессов липопероксидации оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и гидроперекисей липидов (ГПЛ) – промежуточных продуктов перекисного окисления липидов – в плазме крови и эритроцитах экспериментальных животных с использованием общепринятых спектрофотометрических методов исследования [10,11].

Результаты. Эксперименты проведены спустя 1,5-2,0, 4,0, 10,0 и 24 часа с момента введения ЛПС чумного микроба в дозе, эквивалентной $ЛД_{25}$.

Как показали результаты экспериментальных исследований, уже в ранний период развития интоксикации (спустя 1,5-2,0 часа после введения ЛПС) возникает недостаточность внутреннего механизма формирования протромбиназы. На это указывает удлинение активированного парциального тромбопластинового

времени свертывания (АПТВ) по сравнению с контрольной группой животных (табл.1).

Одновременно установлено нарастание протромбинового времени свертывания плазмы крови по сравнению с нормой, что указывает на формирующуюся недостаточность факторов внешнего механизма активации протромбиназы, в частности VII плазменного фактора (табл.1). Наряду с нарушением первой фазы свертывания крови у животных данной экспериментальной группы была установлена активация антикоагулянтных и фибринолитических механизмов, на что указывает увеличение тромбинового времени свертывания плазмы, активация антитромбина III, уменьшение показателей фибринолиз-теста, а также увеличение содержания в плазме крови продуктов паракоагуляции – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (табл.1). В то же время не обнаружено изменений содержания фибриногена в плазме крови в соответствии с показателями фибриноген-теста (табл.1). Параллельно проведенные исследования содержания продуктов липопероксидации показали, что спустя 1,5-2,0 часа после введения ЛПС шло накопление МДА ($p<0,001$) и ГПЛ ($p<0,001$) в эритроцитарной массе экспериментальных животных.

Таблица 1

Влияние ЛПС *Y.pestis* (доза $ЛД_{25}$) на показатели коагуляционного гемостаза, активности антикоагулянтной системы и фибринолиза у белых мышей

	Контроль	Сроки развития интоксикации после введения ЛПС							
		1,5-2,0 часа		4,0 часа		10,0 часов		24,0 часа	
	M±m	M±m	p	M±m	p	M±m	p	M±m	p
АПТВ (с)	24,72± 2,43	35,77± 2,08	<0,02	123,03± 10,72	p<0,001 p1<0,001	106,63± 12,59	p<0,001 p2>0,2	47,85± 4,32	p<0,001 p3<0,001
Протромбиновое время (с)	11,72± 1,17	15,29± 1,07	<0,02	78,16± 5,15	p<0,001 p1<0,001	69,79± 3,49	p<0,001p2>0,1	34,83± 2,12	p<0,001 p3<0,001
Тромбиновое время (с)	15,82± 1,83	27,42± 1,19	<0,001	34,72± 2,58	p<0,001 p1<0,01	37,94± 1,95	p<0,001 p2<0,001	26,03± 1,85	p<0,001 p3<0,001
Антитромбин III (с)	27,32± 2,35	37,94± 2,73	<0,001	45,17± 2,99	p<0,001 p1>0,05	48,28± 3,41	p<0,001 p2>0,5	38,12± 1,94	p<0,001 p3<0,01
Фибриноген-тест (с)	19,11± 1,25	19,95± 2,41	>0,5	28,97± 3,56	p<0,01 p1<0,02	28,83± 3,91	p<0,02 p2>0,2	24,03± 1,95	p<0,02p3>0,2
Фибринолиз-тест (с)	420,00±1 9,61	359,58± 21,30	<0,02	300,12± 18,43	p<0,001 p1<0,02	295,48± 23,15	p<0,001 p2>0,5	355,98± 12,93	p<0,01 p3<0,02
РФМК ($x10^2$ г/л)	4,00± 0,54	5,90± 0,41	<0,001	15,60± 1,52	p<0,001 p1<0,001	18,46± 1,52	p<0,001 p2>0,05	6,97± 0,95	p<0,001 p3<0,001

Примечание: n – во всех группах наблюдения – 15; p – рассчитано по отношению к контролю; p1 – по отношению к показателям предшествующей стадии интоксикации (1,5–2,0 часа после введения ЛПС);p2 – по отношению к показателям предшествующей стадии интоксикации (4,0 часа после введения ЛПС);p3 – по отношению к показателям предшествующей стадии интоксикации (10,0 часов после введения ЛПС)

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о патогенетической взаимосвязи накопления продуктов липопероксидации и истощения плазменных факторов, участвующих в механизмах образования протромбиназы, сочетающихся с активацией антикоагулянтных и фибринолитических механизмов уже на ранних стадиях развития чумной ЛПС-интоксикации. По мере развития патологии, спустя 4,0 часа после введения ЛПС, на фоне утяжеления проявлений интоксикации (одышка, адинамия, лихорадочная реакция, единичные летальные исходы) отмечалось ухудшение показателей коагулограммы, говорящее о прогрессировании гипокоагуляционных расстройств. У экспериментальных животных данной группы увеличивались показатели АПТВ и протромбинового времени по сравнению с таковыми показателями на предшествующей стадии интоксикации (табл.1), обнаружено понижение количества фибриногена в плазме крови (табл.1).

Одновременно выявлено усиление активации антикоагулянтных механизмов, возрастание тромбинового времени и рост активности антитромбина III (табл.1). В то же время фибринолитическая активность крови прогрессирующе нарастала, о чем свидетельствовало уменьшение показателей фибринолиз-теста и повышение содержания РФМК в плазме крови (табл.1).

В указанный период интоксикации нарушения активности коагуляционного гемостаза и фибринолиза коррелировали с дальнейшим возрастанием уровня МДА ($p<0,001$), ГПЛ ($p<0,001$) в эритроцитах и чрезмерным их накоплением в плазме крови ($p,p<0,001$) экспериментальных животных. Спустя 10,0 часов после введения ЛПС белым мышам все изученные показатели коагуляционного гемостаза, антикоагулянтных механизмов и фибринолиза оставались на уровне, соответствующем предыдущему периоду патологии, то есть сохранялись недостаточность прокоагулянтных механизмов при одновременной активации фибринолиза и антикоагулянтного звена системы гемостаза (табл.1). Одновременно оставалось высоким содержание продуктов липопероксидации в эритроцитах ($p<0,001$) и плазме крови ($p<0,001$) белых мышей. В группе выздоравливающих животных спустя 24,0 часа после введения токсина в дозе $ЛД_{50}$ на фоне уменьшения клинических проявлений интоксикации было зарегистрировано улучшение показателей коагулограммы, однако нормализации их не происходило. У животных этой экспериментальной группы отмечено уменьшение АПТВ и протромбинового времени свертывания плазмы по сравнению с предыдущими периодами интоксикации (табл.1), снижение активности антикоагулянтных факторов в соответствии с показателями тромбинового времени и активности антитромбина III (табл.1), а также фибринолитической системы в соответствии с показателями фибринолиз-теста и РФМК (табл.1). Содержание фибриногена по данным фибриноген-теста значительно не нарастало (табл.1).

В то же время сохранялся высокий уровень продуктов липопероксидации в плазме крови. Содержание ГПЛ и МДА в эритроцитах снижалось по сравнению с показателями предыдущей стадии интоксикации, но по-прежнему значительно превышало таковые показатели группы контрольных животных ($p,p<0,001$). В последующих сериях опытов представлялось целесообразным уточнить наличие или отсутствие дозозависимого эффекта нарушений внутреннего и внешнего механизмов формирования протромбиназы, состояния активности антикоагулянтной и фибринолитической систем, а также активации процессов липопероксидации в динамике чумного эндотоксикоза. В этих целях описанные выше эффекты чумного ЛПС, вводимого внутрибрюшинно в дозе, эквивалентной $ЛД_{25}$, сопоставлялись с эффектами воздействия большей дозы ЛПС – $ЛД_{50}$.

Уже спустя 1,5-2,0 часа после введения токсина в большей дозе отмечались нарушения внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности, о чем свидетельствовало удлинение протромбинового времени и АПТВ свертывания плазмы крови по сравнению с таковым в аналогичный период интоксикации при введении ЛПС чумного микроба в меньшей дозе, эквивалентной $ЛД_{25}$ (табл.2). В большей степени были выражены и признаки активации антикоагулянтной системы: нарастание показателей тромбиного времени и активности антитромбина III (табл.2), а также активации системы фибринолиза, сочетающейся с повышением содержания в сыворотке крови растворимых фибрин-мономерных комплексов (табл.2). Утяжеление клинической картины интоксикации при введении чумного ЛПС в дозе, эквивалентной $ЛД_{50}$, сочеталось с усиленной активацией процессов липопероксидации по сравнению с группой животных, которым вводили меньшую дозу ЛПС.

Спустя 1,5-2,0 часа после внутрибрюшинного введения токсина белым мышам, то есть на фоне ранних клинических проявлений интоксикации (одышка, адинамия), было обнаружено значительное повышение уровней МДА как в плазме крови ($p<0,001$), так и в эритроцитах ($p<0,001$), ГПЛ – в эритроцитарной массе ($p<0,001$). Причем содержание продуктов липопероксидации в эритроцитарной массе превышало таковые показатели не только группы контроля, но и аналогичной стадии интоксикации в модификации экспериментов с использованием ЛПС в дозе $ЛД_{25}$ ($p<0,001$). В последующие периоды интоксикации, спустя 4,0 и 10,0 часов после введения белым мышам ЛПС в дозе, эквивалентной $ЛД_{50}$, происходил прогрессирующий по мере утяжеления клинических проявлений интоксикации рост показателей АПТВ и протромбинового времени по сравнению с таковыми показателями аналогичных периодов интоксикации при введении меньшей дозы токсина, эквивалентной $ЛД_{25}$ (табл.2). Одновременно отмечена дозозависимая активация антикоагулянтных механизмов, на что указывали изменения показателей тромбинового времени и активности антитромбина III (табл.2). Увеличивались активность фибринолиза и уровень РФМК, как по сравнению с результатами групп животных на предыдущих стадиях интоксикации, так и групп тех же периодов патологии при введении ЛПС *Y.pestis* в дозе $ЛД_{25}$ (табл.2).

Проведение экспериментальных исследований состояния процессов липопероксидации в соответствующие периоды наблюдения (спустя 4,0 и 10,0 часов после введения чумного ЛПС) позволило обнаружить прогрессирующее накопление МДА и ГПЛ как в эритроцитарной массе (p,p<0,001), так и в плазме крови (p,p<0,001), которое превышало не только показатели контрольной группы животных, но и показатели аналогичной стадии интоксикации, достигаемой введением ЛПС в дозе $ЛД_{25}$.

Спустя 24,0 часа после начала интоксикации показатели АПТВ и протромбинового времени были значительно увеличены на фоне повышения антакоагулянтной и фибринолитической активности по сравнению с контролем и результатами аналогичной стадии интоксикации, достигаемой введением меньшей дозы ЛПС, эквивалентной $ЛД_{25}$ (табл.2).

Таблица 2

Влияние ЛПС *Y.pestis* (доза $ЛД_{50}$) на показатели коагуляционного гемостаза, активности антикоагулянтной системы и фибринолиза у белых мышей

	Контроль	Сроки развития интоксикации после введения ЛПС							
		1,5-2,0 часа		4,0 часа		10,0 часов		24,0 часа	
	M±m	M±m	p	M±m	p	M±m	p	M±m	p
АПТВ,с	24,72± 2,43	116,99± 2,78	p<0,001 p4<0,001	140,58± 9,82	p<0,001 p1<0,02 p4>0,1	160,87± 11,49	p<0,001 p2<>0,1 p4<0,02	62,48± 2,95	p<0,001 p3<0,001 p4<0,001
Протромбин. время, с	11,72± 1,17	69,95± 3,09	p<0,001 p4<0,001	83,57± 3,89	p<0,001 p1<0,001 p4>0,2	153,03±1 6,69	p<0,001 p2<0,001 p4<0,001	51,19± 2,23	p<0,001 p3<0,001 p4<0,001
Тромбиновое время (с)	15,82± 1,83	37,15± 1,14	p<0,001 p4<0,001	46,23± 4,50	p<0,001 p1>0,05 p4 <0,02	65,98± 2,93	p<0,001 p2<0,001 p4 <0,001	33,43± 1,95	p<0,01 p3<0,01 p4 <0,01
Антитромбин III (с)	27,32± 2,35	83,35± 5,32	p<0,001 p4<0,001	115,73± 10,24	p<0,001 p1<0,01 p4<0,001	145,73± 5,94	p<0,001 p2<0,001 p4<0,001	46,45± 2,74	p<0,02 p3<0,001 p4<0,02
Фибриноген-тест,с	19,11± 1,25	29,09± 2,32	p<0,001 p4<0,01	40,23± 2,24	p<0,001 p1<0,001 p4<0,001	88,14± 2,72	p<0,001 p2<0,001 p4<0,001	42,39± 4,58	p<0,001 p3<0,001 p4<0,001
Фибринолиз-тест, с	420,00± 19,61	298,35± 17,47	p<0,001 p4<0,02	228,39± 19,43	p<0,001 p1<0,01 p4<0,01	170,16± 10,78	p<0,001 p2<0,02 p4<0,001	237,16± 21,31	p<0,001 p3<0,02 p4<0,001
РФМК ($\times 10^{-2}$ г/л)	4,00± 0,54	17,70± 1,49	p<0,001 p4<0,001	18,30± 1,42	p<0,001 p1>0,2 p4>0,5	27,40± 2,69	p<0,001 p2<0,001 p4<0,01	19,70± 2,32	p<0,001 p3<0,02 p4<0,001

Примечание: n - во всех группах наблюдения – 15; p – рассчитано по отношению к контролю; p1 – по отношению к показателям предшествующей стадии (1,5–2,0 часа после введения ЛПС); p2 – то же, через 4,0 часа после введения ЛПС); p3 – то же, через 10,0 часов после введения ЛПС); p4 – по отношению к показателям группы животных соответствующей стадии интоксикации при использовании ЛПС в дозе $ЛД_{25}$.

Одновременно у выживших животных отмечалось сохранение избыточного содержания МДА (p<0,001) и ГПЛ (p<0,001) в плазме крови и эритроцитах.

Заключение. При чумной ЛПС-интоксикации различной степени тяжести у высокочувствительных к токсинам *Y.pestis* белых мышей возникает недостаточность прокоагулянтных механизмов гемостаза на фоне чрезмерной активации антикоагулянтных и фибринолитических факторов.

Указанные сдвиги формируются в ранний период интоксикации и усиливаются по мере утяжеления клинических проявлений интоксикации. В различных вариантах моделирования чумной ЛПС-интоксикации обнаружен параллелизм между прогрессирующим накоплением промежуточных продуктов липопероксидации – МДА и ГПЛ – в плазме крови и эритроцитах и формированием недостаточности прокоагулянтных механизмов, чрезмерной активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем. Установление патогенетической значимости свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток крови в механизмах нарушений формирования ее коагуляционного потенциала говорит о целесообразности использования в терапии чумной инфекции в целях депотенцирования цитопатогенных эффектов токсинов *Y.pestis* антигипоксантов, антиоксидантов субстратного и регуляторного действия.

Литература

1. *Арутюнов Ю.И.*// Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. №1. С. 12–17.
2. *Инфекционный* процесс / Чеснокова Н.П. и др. Москва.: Академия естествознания. 2006.
3. *Westphal O., Luderitz O.*// Angew.Chem. 1954. Vol.66. P. 407–417.
4. *Knirel Y. et al.*// J.Endotoxin Res. 2006. Vol.12. №6. P.39.
5. Сварваль А.В. и др. //Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 2006. №3. С.100–104.
6. *Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П.*// Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. №4. С. 61–64.
7. *Афанасьева Г.А. и др.*// Проблемы особо опасных инфекций. 2008. №4. С. 43–48.
8. *Афанасьева Г.А. и др.*// Патофизиология и экспериментальная терапия. 2009. №1. С. 25–28.
9. *Активация* свободно-радикального окисления эфферентное звено типовых патологических процессов / Чеснокова Н.П. и др. Саратов, 2006.
10. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* // Лаб. дело. 1983. №3. С. 33–35.
11. *Суплотов С.Н., Баркова Э.Н.* // Лаб. дело. 1986. №8. С.459–463.

УДК 6121-616-005.1-08:616-053.7

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ПЕРИОД ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА

Ф.С.ДАТИЕВА, Л.Т.УРУМОВА, Л.Г.ХЕТАГУРОВА, Н.О.МЕДОЕВА*

Проведено комплексное исследование допплерографических показателей и компонентов системы гемостаза (методами электрокоагулографии и агрегатометрии тромбоцитов) у студентов-медиков в периоды семестровой и экзаменационной учебной деятельности (до и после экзамена) и их корреляционные взаимозависимости. Выявлены отличия тканевого обмена и ряда показателей системы гемостаза в период экзаменов: ухудшение перфузии (снижение скорости кровотока на фоне снижения тонуса и повышения плотности сосудистой стенки микрососудов); у 72% функциональная гиперкоагуляция и динамика корреляции между параметрами микроциркуляции и системы гемостаза. Полученные данные говорят о вовлечении физиологических систем в реализацию адаптивных системных механизмов эмоционального экзаменационного стресса.

Ключевые слова: эмоциональный экзаменационный стресс

Психоэмоциональный стресс сопровождается интеграцией психических, нейрогуморальных и соматовегетативных процессов, при этом, по мнению исследователей, весь комплекс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих эффектов идет через систему микроциркуляции [11]. Психоэмоциональное напряжение нарушает работу регуляторных систем организма и, в частности, системы микроциркуляции и системы гемостаза [3, 7].

Целостный организм представляет собой сложную интеграцию функциональных систем, объединяя различные органы и их комбинации с целью достижения приспособления [10]. Одна и та же физиологическая система может быть включена в разные функциональные системы.

Нарушения микроциркуляции отражают изменения центральной гемодинамики и сопутствуют отклонениям в системе гемостаза, объединяя сердечно-сосудистую и гемостатическую функциональные системы в развитии компенсаторных или патологических (тканевая гипоксия) реакций [5]. Микроциркуляторные нарушения при развитии патологических состояний носят системный характер, и признаки этих расстройств могут обнаруживаться в любой ткани и органе, не вовлеченных в патологический процесс [2]. В период психоэмоционального напряжения у здоровых становлена констрикция артериол, замедление кровотока в венах [9] и ухудшение микроциркуляции в капиллярах ногтевого ложа [3], уплотнение сосудистой стенки, что провоцирует ряд сердечно-сосудистых заболеваний человека [15].

Исследование влияния стресса и психоэмоционального напряжения на систему гемостаза здоровых лиц выявило 3 варианта реакций: функциональная гиперкоагуляция, функциональная гипокоагуляция и отсутствие выраженности реакций [7]. Полученные результаты, по мнению авторов, связаны с возбуждением эмоциогенных зон гипоталамуса, симпатоадреналовой системы и коры надпочечников, способствующим активации адаптивных реакций, направленных на сохранение гомеостаза.

Цель – изучение особенностей патогенетических механизмов изменений показателей микроциркуляции и системы гемостаза у студентов в период экзаменационного стресса.

Материалы и методы. Обследовано 88 студентов-медиков (2-3 курс) в семестровый и экзаменационный (до и после

* ГОУ ВПО СОГМА Росздрава, 362019, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел/факс: (8672)537335 E-mail: faaroo@mail.ru

экзамена) периоды учебного процесса. Исследовали характер кровотока в микроциркуляторном звене. Изучали перфузию тканей (жидкостный обмен) в области ногтевого ложа пальцев кистей обеих рук которые оценивали суммарно справа и слева [8]. Кровоток регистрировали ультразвуковым портативным допплерографом ММ-Д-Ф фирмы «МИНИМАКС» (СПб). Использовали датчик с частотой 10 МГц, работающий по принципу «слепого» допплера. Регистрировали параметры кровотока: среднюю (М), систолическую (S) и диастолическую (D) скорости кровотока, пульсовой индекс (PI) – индекс Гослинга, отражающий упругопластические свойства (плотность) сосудистой стенки, градиент давления (GD), реографический индекс Пурсело (RI), отражающий общее периферическое сосудистое сопротивление, рассчитывали по формуле: (S-D)/S. Состояние системы гемостаза (СГ) оценивали методом электрокоагулографии. Регистрировали параметры ГКГ (гемокоагулограммы): начало (T_1), продолжительность (Т) и окончание (T_2) свертывания, время начала ретракции и фибринолиза – T_3, максимальную амплитуду (АМ), характеризующую показатель гематокрита, минимальную амплитуду (Ам), характеризующую плотность сгустка, амплитуду коагулограммы через 10 и 15 минут от начала фибринолиза ($A_{10,}$ A_{15}), скорости свертывания крови за первую (V_{C1}), вторую (V_{C2}), третью (V_{C3}) минуты свертывания и общую скорость свертывания крови (V_C), V_{1-5} – скорость ретракции и фибринолиза за первые 5 минут после начала этих процессов.

Таблица 1

Динамика показателей микроциркуляции у студентов в процессе учебной деятельности (M±m)

	Справа			Слева			Коэффициент асимметрии (справа/слева)		
	период семестра	Экзамен		период семестра	Экзамен		период семестра	Экзамен	
		До	После		До	После		До	После
M (см/с)	3,65 ±0,07 ***	1,82 ±0,12	1,47 ±0,07	3,64 ±0,06 ***	1,41 ±0,06	1,51 ±0,09	1	23	3
S (см/с)	13,06 ±0,22	12,25 ±0,28	11,8 ±0,25	12,92 ±0,19**, *	11,85 ±0,26	12,14± 0,31	1	3	3
D (см/с)	-5,25 ±0,22 ***	-7,77 ±0,36	-8,43 ±0,22	-5,05 ±0,19**, *	-8,51 ±0,27	-8,92± 0,19	4	9	5
PI (см/с)	4,76 ±0,13 ***	12,14 ±0,86	14,73 ±0,69	4,66 ±0,107***	15,95 ±1,18	15,28± 0,92	2	24	4
PG (мм рт.ст.)	0,05 ±0,002	0,05 ±0,002	0,047 ±0,002	0,05 ±0,001	0,05 ±0,002	0,05± 0,002	-	-	-
RI	0,595 ±0,016 ***	0,345 ±0,021	0,277 ±0,016	0,607*** ±0,013	0,278 ±0,017	0,259± 0,017	2	20	7

Примечание: 1)*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; 2) Показатели микроциркуляции: средняя (М), систолическая (S) и диастолическая (D) скорости кровотока; пульсовой индекс Гослинга (PI), градиент давления (PG), реографический индекс Пурсело (RI)

Исследования агрегации тромбоцитов проведены турбидиметрическим методом Борна с применением агрегометра следующие показатели агрегатограммы: *степень агрегации* (СтА) – максимальный уровень светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации (%); *время начала агрегации* ($ВА_н$) – время начала подъема кривой агрегации (мин/с); *время агрегации* (ВА)– время максимальной степени агрегации (мин/с); *скорость агрегации* (СкА) – изменения светопропускания плазмы после внесения индуктора (%/мин). Обработку результатов вели методом вариационной статистики, с использованием программы Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05).

Результаты. При анализе перфузии тканей во всех точках локации области ногтевого ложа обеих кистей у студентов в период экзаменов выявлено достоверное снижение (p<0,001) средней скорости кровотока (М) более, чем в 2 раза (на 50-60%) в сравнении с периодом семестра (табл.1), в основном за счет достоверного снижения (p<0,05) систолической скорости кровотока (S) слева и тенденции к ее снижению справа более, чем на 40%, относительно семестровой учебной деятельности, что свидетельствует об ухудшении микроциркуляции. Напротив, диастолическая скорость кровотока (D) в период экзаменов достоверно увеличилась (p<0,001) в 1,5 раза (более 30%), что характеризует увеличение давления в сосудах микроциркуляторного русла. Одновременно, отмечено достоверное повышение (p<0,001) индекса Гослинга (PI) в 2,5–3 раза (на 60–70% справа и слева), что отражает повышение упругопластических свойств сосудистой стенки. Выявилось снижение (p<0,05) реографического индекса Пурсело слева и тенденция к снижению справа, что свидетельствует о понижении общего периферического сосудистого сопротивления у студентов в период экзаменов, которое можно расценивать как компенсаторную реакцию, обусловленную повышением эндотелий-зависимой вазодилатации, обеспечиваемой местным стресс-лимитирующим фактором (NO). Показатель градиента давления в период экзаменов не изменился относительно периода семестра.

Коэффициент асимметрии микроциркуляции (справа/слева) (табл.1) в предэкзаменационный период существенно повышается для средней скорости кровотока, реографического и пульсового индексов, что вероятно обусловлено системной симпатоадреналовой реакцией и напряжением механизмов регуляции. После экзаменов, в период последействия, т.е., при уменьшении психоэмоционального напряжения у студентов, сохраняется повышенным пульсаторный индекс и еще более снижается реографический. Достоверной динамики прочих показателей микроциркуляции относительно предэкзаменационного периода и их восстановления относительно периода семестра не выявлено.

Полученные в период экзаменационного стресса результаты свидетельствуют об ухудшении микроциркуляции, т.е., уменьшении скорости тканевого обмена, что проявилось снижением внутрисосудистого сопротивления в области ногтевого ложа, снижением систолической и средней скорости кровотока и увеличением венозного давления в сосудах микроциркуляторного русла, затяжным характером сосудистых реакций (рис.1). Изменения микроциркуляторного русла носят двоякий характер. Установленное повышение активности прекапиллярных вазомоторов может быть расценено как компенсаторное, так как при повышенной нагрузке на сосудистое русло происходит сброс крови по артериоло-венулярным шунтам, что облегчает транспорт крови в регионе микроциркуляции, и обеспечивается активностью симпатоадреналовой системы. Аналогичные изменения кровотока описаны при длительно существующей недостаточности кровообращения [6]. Одновременно, выявлено снижение реографического индекса, которое также может рассматриваться как компенсаторный механизм, связанный с повышением эндотелиальной активности, и свидетельствует, по мнению исследователей, о сохранении регуляции тканевого обмена [12]. Однако длительное сохранение вышеописанных тенденций может способствовать срыву компенсаторных механизмов.

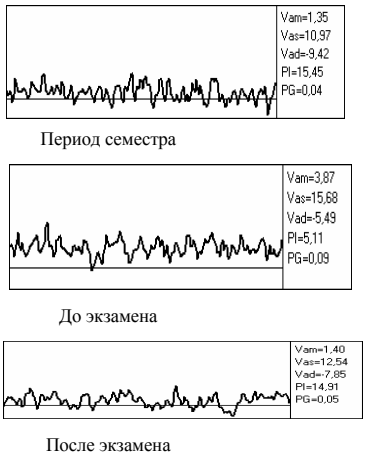


Рис. 1. Динамика показателей микроциркуляции у студентки 3 курса Ф.К.

Микроциркуляторным реакциям сопутствовали изменения в системе гемостаза, что является проявлением интеграции звеньев единой функциональной системы для обеспечения адаптации в условиях психоэмоционального напряжения (рис. 2-3). В предэкзаменационном периоде продолжительность свертывания укорачивается (Т) в 1,7 раз (p<0,01), но время начала и окончания процесса коагуляции отсрочены (T_1, T_2) в 1,4 и 1,2 раза, общая скорость свертывания (Vc) повышена в 1,5 раза, существенно снижена минимальная амплитуда (Amin) (p<0,001), отражающая повышение активности тромбоцитов, полученные данные свидетельствуют о повышении коагуляционного потенциала в СГ на

фоне тенденции к повышению гематокрита, а, следовательно, и вязкости крови. Отмечено удлинение времени начала фибринолиза в 1,9 раз ($p<0,05$) со снижением скорости и амплитуды фибринолиза, что может быть связано со снижением активности активаторов плазминогена в период эмоционального напряжения.

Выявленные в период экзаменов (зимняя экзаменационная сессия) изменения показателей СГ однонаправлены с особенностями параметров ГКГ в зимний сезон года в период семестра [13], однако с более выраженными количественными отклонениями, что, вероятно, обусловлено напряжением механизмов регуляции вследствие сочетания сезонных изменений с эмоциональным стрессом. В постэкзаменационный период в условиях снижения эмоционального напряжения у студентов была выявлена тенденция к нормализации показателей коагуляционного звена: удлинено время свертывания в 1,9 раз ($p<0,02$), снижена скорость образования сгустка ($p<0,05$) и скорости свертывания за 1, 2 и 3 минуты примерно в 3 раза ($p<0,1$).

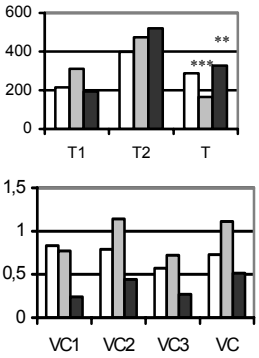


Рис.2. Динамика показателей гемокоагулограммы у студентов в процессе учебной деятельности (M±m)
Примечание: 1) * $p<0,05$, ** $p<0,02$, *** $p<0,01$, **** $p<0,001$; 2) показатели ГКГ: T_1, T, T_2 – время начала, продолжительности и окончания свёртывания; Vc_{1-3}, Vc – скорости свертывания за 1, 2 и 3 минуты свертывания, общая скорость свертывания крови

Активность фибринолитического процесса также восстановилась – время начала фибринолиза сократилось почти до нормы, скорость ретракции и начальная скорость фибринолиза (V_{1-5}) увеличилась в 2 раза. Эмоциональное напряжение в период экзаменов способствовало развитию защитно-приспособительной реакции системы крови на стрессовую ситуацию в виде функциональной гиперкоагуляции, возможно, вследствие снижения активности антикоагулянтной и фибринолитической систем. Полученные данные свидетельствуют, что более мобильными при экзаменационном стрессе являются параметры ГКГ, которые быстрее реагируют при изменении психоэмоционального статуса и раньше восстанавливаются после уменьшения эмоционального напряжения в постэкзаменационный период сравнительно с показателями микроциркуляторного звена, обеспечивая более качественную адаптацию к эмоциональному стрессу. Параллельное изучение клеточного звена системы гемостаза – агрегации тромбоцитов (агонисты – АДФ и коллаген) показало повышение степени и скорости агрегации до и, в большей степени, после экзамена. При этом время максимума агрегационной кривой резко сократилось, что указывает на повышение чувствительности рецепторов тромбоцитов в условиях стрессорной ситуации и может расцениваться как компонент адаптации (рис.3).

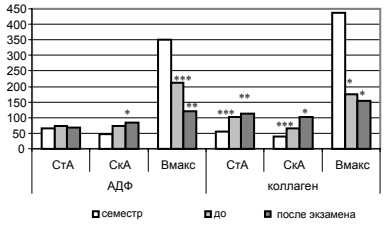


Рис.3. Динамика показателей агрегации тромбоцитов в разные периоды учебного процесса (*$p<0,001$, **$p<0,01$, ***$p<0,05$ к периоду семестра).

Состояние психического статуса в виде тревоги и депрессии активирует тромбоциты, имеющие на поверхности мембраны рецепторы для катехоламинов и серотонина (5-НТ), что способствует росту внутриклеточного свободного кальция и плотности рецепторов, связывающих 5-НТ, и уменьшению участков транспортирования серотонина [4]. Восстановление параметров агрегации тромбоцитов после экзамена у студентов отсрочено во времени, как и изменение показателей микроциркуляции и может обусловливаться гиперкатехоламинемией, являющейся, по данным [1, 14], главным фактором роста агрегационной активности.

Корреляционный анализ показал отсутствие достоверных связей между показателями микрогемодинамики и СГ в период семестровой учебной деятельности. В предэкзаменационный период наиболее достоверные сильные связи установлены между PI (пульсовым индексом) и T_1 (время начала свёртывания крови) – прямая связь ($r=+0,99$, $p<0,001$), а также между S (систолической скоростью кровотока) и Vc_3 (скоростью свертывания за 3-ю минуту свертывания) – обратная связь ($r= -0,98$, $p<0,001$) (рис.4).

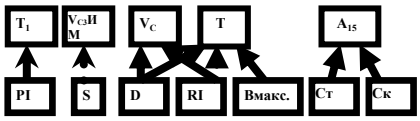


Рис. 4 Корреляция показателей микроциркуляции, агрегации тромбоцитов и гемокоагулограммы у студентов перед экзаменом ➔ - сильная прямая связь, ⇢ - сильная обратная связь

Выявились также прямые достоверные корреляции показателя микроциркуляции Д (диастолической скорости кровотока) с параметрами ГКГ: Т (продолжительностью свёртывания крови) ($r=+0,8123$, $p<0,05$) и Vc (общей скоростью свертывания) ($r=+0,90476$, $p<0,05$). Реографический индекс находился в прямой корреляции с временем начала свертывания и общей скоростью свертывания ($r=+0,158$ и $r=+0,963$, соответственно), в обратной – с продолжительностью процесса свертывания. До экзамена степень и скорость агрегации коррелируют с фибринолитической активностью плазмы ($r=+0,876$ и $r=+0,953$, соответственно), а время образования плотного сгустка (Вмакс) с продолжительностью свертывания ($r=+0,803$).

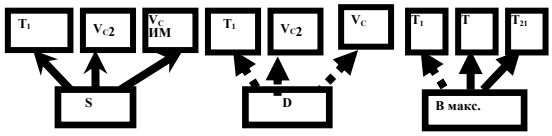


Рис. 5. Корреляция показателей микроциркуляции, агрегации тромбоцитов и гемокоагулограммы у студентов после экзамена

После экзамена картина существенно изменилась (рис.5): появились достоверные корреляции между Вмакс и временем начала и окончания свертывания ($r=+0,914$ и $r=+0,944$, соответственно), а связь с продолжительностью свертывания стала отрицательной ($r=+0,82$). Наиболее достоверные связи выявились между S (систолической скоростью кровотока) и показателями ГКГ: прямые связи с T_1 (временем начала свёртывания крови) ($r=+0.92$, $p<0,01$), Vc_2 (скоростью свертывания за 2-ю минуту свертывания) и Vc (общей скоростью свертывания) ($r=+0.94$, $p<0,01$; $r=+0.91$, $p<0,01$). Отмечены также обратные достоверные корреляции диастолической скорости кровотока с T_1 (временем начала свёртывания крови) ($r= -0.91126$, $p<0,05$), Vc_2 (скоростью свертывания за 2-ю минуту свертывания ($r= -0.89333$, $p<0,01$) и Vc (общей скоростью свертывания) ($r= -0.86164$, $p<0,05$).

Количество достоверных связей между компонентами системы гемостаза (клеточными и плазменными) в постэкзаменационный период возрастает и говорит о сохранности адаптационных ресурсов функциональной системы. В отличие от этого, количество достоверных связей с параметрами микроциркуляции уменьшилось, изменилась их направленность (рис. 4).

Оценка корреляционных связей между звеньями функциональной системы позволяет утверждать (рис. 4, 5), что в период экзаменационного стресса до и после экзамена в рамках сопряженных систем (микроциркуляторной, клеточной – тромбоциты и плазменной) существенно меняется характер компенсаторных физиологических взаимодействий. В предэкзаменационном периоде среди взаимосвязей преобладают влияния, активирующие преимущественно свертывающую способность (RI и D способствуют повышению активности плазменных и клеточных факторов свертывания – Vc и Т; повышению адгезивной способности сосудистой стенки ($PI \rightarrow T_1$).

После экзамена происходит уравновешивание связей

(рис.5) между плазменными показателями коагуляции (T_1, Vc_2, Vc) и компонентами микрогемодинамики (S, D – систолическая и диастолическая скорости кровотока), сопряженность активности свертывания с активностью тромбоцитов (BAmax). Необходимо отметить, что в предэкзаменационном периоде стресса в регуляцию включается сосудистая стенка (RI, PI)**,** тогда как в послестрессовой ситуации основным фактором регуляции коагуляционного потенциала является скорость кровотока.

Если расценивать динамику показателей ГКГ с точки зрения изменений пространственно-временной организации в СГ (рис.6), то можно предположить, что в предэкзаменационный период происходит сужение контуров пространства системы гемокоагуляции в рамках временных параметров большинства показателей гемокоагулограммы, а в постэкзаменационном периоде контур пространства опять расширяется.

Результаты обследования студентов в период экзаменационного стресса свидетельствуют об ухудшении микроциркуляции в капиллярах ногтевого ложа, функциональной гиперкоагуляции (с участием и плазменных и клеточных компонентов системы гемостаза) и снижении фибринолитической активности крови. Полученные результаты могут быть следствием возбуждения в ЦНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых структурах с увеличением выброса биологически активных веществ в период экзаменационного стресса. Психоэмоциональное напряжение сопровождается перестройкой деятельности регуляторных систем для активации адаптивных механизмов. Выявленные сдвиги показателей перфузии и СГ у студентов в период экзаменов отражают напряжение регуляторных механизмов и, в свою очередь, способствуют напряжению механизмов адаптации системной гемодинамики, что, по мнению Соколова Е.И. [7], может вызывать торможение активации психических процессов.

Таким образом, формирование новых внутри и межсистемных взаимосвязей между показателями изменения микроциркуляции и параметрами системы гемостаза у студентов в период экзаменационного стресса могут быть расценены как комплекс сано- и патогенетических звеньев механизма адаптации, выполняющих важную роль в формировании защитно-компенсаторных процессов, происходящих в биосистемах организма на пути к успешной адаптации к стрессу.

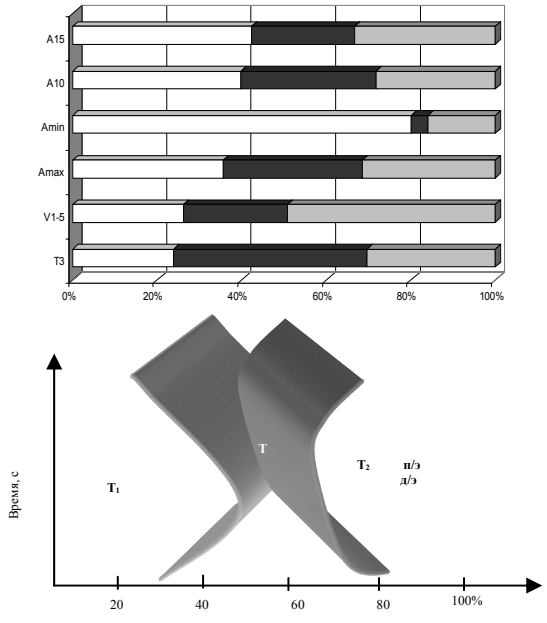


Рис. 6. Особенности изменений пространственно-временной организации показателей ГКГ (%) в период семестра, до (д/э) и после экзамена (п/э)

Выводы. Период экзаменов у студентов сопровождается выраженными изменениями показателей микроциркуляции и системы гемостаза, обусловленными усилением эмоционального напряжения: снижением средней систолической, увеличением диастолической скоростей кровотока, т.е. ухудшением микроциркуляции в периферических тканях. Особенности количественной и качественной перестройки взаимосвязей параметров микроциркуляции и системы гемостаза отражают форму и способы мобилизации физиологических механизмов для поддержания устойчивости гомеостаза в биосистемах организма в условиях повышенной эмоциональной напряженности. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении изучаемых физиологических систем (системы гемостаза, микроциркуляторного и клеточного (тромбоциты) звеньев в реализацию адаптивных системных механизмов эмоционального экзаменационного стресса в качестве взаиморегулируемой функциональной системы, интеграция и гармонизация которой обеспечивается центральными звеньями управления нервной системой.

Литература

1. *Бышевский, А.Ш.* Свертываемость крови при реакциях напряжения/А.Ш. Бышевский, В.Н.Кожевников.Свердловск: Сред.Урал. кн. изд-во.1986. 402 с.

2. *Волосок, Н.И.* Микроциркуляция и методы диагностики ее нарушений у детей /Н.И.Волосок, Н.А.Степанова, А.В.Малкоч //Вопросы детской диетологии, 2007. Т.5, №1 (Мат. XIV Конгр. детских гастроэнтерологов России). С.37-40.

3. *Глазачев, О.С.* Психоэмоциональное напряжение как фактор нарушений в системе регуляции кровообращения и микроциркуляции /О.С.Глазачев, С.Я.Классина, М.А.Орлова //Материалы третьей Междун. конференции «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского».М., 2005. С.180-183.

4. *Кириченко, А.А.* Депрессия, беспокойство и сердечно-сосудистая система// А.А.Кириченко / Лечащий Врач, №12/2002. [www.lvrach.ru/2002/12/4529927].

5. *Петрищев, Н.Н.* Новый подход к изучению нейровегетативной регуляции регионарного кровотока и микроциркуляции /Н.Н.Петрищев, М.А.Меншутина, В.Н.Марченко и др. // Клиническая патофизиология.2001. №1. С.13-16.

6. *Селезнев, С.А.* Клинические аспекты микрогемоциркуляции /С.А.Селезнев, Г.И.Назаренко, В.С Зайцев. Л.:Медицина, 1985. 207 с.

7. *Соколов, Е.И.* Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы / Е.И.Соколов, В.П.Подачин, Е.В.Белова. М.: Наука, 1980. 242 с.

8. *Ультразвуковая* допплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях/ В.А. Козлов [и др.] – СПб: ООО «СП Минимакс», 2000. 31 с.

9. *Федоров, Б.М.* Стресс и система кровообращения /Б.М.Федоров. М.:Медицина – 1990.320 с.

10. *Функциональные* системы организма: Руководство /Под ред К.В.Судакова. М.:Медицина, 1987. 432 с.

11. *Хадарцев, А.А.* Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем /А.А.Хадарцев, В.Г.Купеев, В.Г.Зилов, В.Н.Морозов, Е.С.Тутаева. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 172 с.

12. *Халепо, О.В.* Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки роли микроциркуляторных нарушение при патологии (клинико-экспериментальное исследование)/О.В. Халепо и др. //Вест. восст. мед-ны, 2008. №3(25).С.64–67.

13. *Хубецова, Н.О.* Патофизиологическое обоснование хронотерапии осложнений после удаления зубов. Автореферат дис. канд.мед.наук. 2005. 22 с.

14. *Naesh, 0.* /0.Naesh, C.Maersdal, G.Hindberg, L.Trap-Jensen // Clin. Physiol. 1993. V. 13. P. 299.

15. *Plante, G.E.* Vascular response to stress in health and disease/ G.E. Plante//Metabolism/ 2002 Jun;51(6 Suppl 1):25-30.

THE PECULIARITIES OF MICROCIRCULATION AND THE HEMOSTASIS SYSTEM IN MEDICAL STUDENTS DURING THE PERIOD OF THE EXAMINATION STRESS

F.S.DATIYEVA, L.T.URUMOVA, L.G.KHETAGUROVA, N.O.MEDOYEVA

Summary

Complex investigation of dopplerographic indices and the components of hemostasis system (according to the methods of electrocoagulography and aggregatometry of thrombocytes) was carried on to medical students during the periods of the term and examination educational activity and their correlation interdependency. It was revealed the differences of tissue exchange and a number of indices of hemostasis system during the period of examinations: perfusion aggravation (the circulation rate decrease on the background of tone decrease and the increase of vascular wall density of microvessels), the functional hypercoagulation (in 72% cases) and the correlation dynamics between the microcirculation parameters and the hemostasis system. The obtained findings show the involvement of the studied physiologic systems into the realization of the adaptive mechanisms of the emotional stress.

Key words: emotional examination stress

.

УДК 612.42:612.821:612.6.05]-053.81(045)

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОВЫХ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ

В.Ф. КИРИЧУК, Е.С. ОЛЕНКО, С.В. САЧКОВ, А.И. КОДОЧИГОВА, Т.А. КОЛОПКОВА, В.Г. СУББОТИНА, Н.Ю. ПАПЩИЦКАЯ, А.Г. МАРТИЫНОВА, Т.М. ДЕМИНА, Е.А. БУКОТКИНА*

Сосудодвигательная функция эндотелия имеет связь с психофизиологическими особенностями личности. Для клинически здоровых мужчин и женщин с нарушенной сосудодвигательной функцией эндотелия характерен общий психосоматический тип личности с гипертимно-эмотивными чертами. У клинически здоровых женщин чаще наблюдается нарушение функции эндотелия, чем у клинически здоровых мужчин, что связано с нарастанием депрессивных тенденций в настроении женщин.

Ключевые слова: эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса

Роль эндотелия в регуляции сократимости гладкомышечных клеток сосудов была в полной мере осознана лишь после открытия R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki, которые продемонстрировали, что сосуд, находившийся в состоянии сокращения после введения норадреналина, отвечает релаксацией на увеличение дозы ацетилхолина только при наличии эндотелия [1]. Напротив, при отсутствии эндотелиальных клеток в ответ на ацетилхолин наблюдались вазоконстрикция либо отсутствие релаксации. Это привело к открытию вазодилатирующей субстанции, освобождаемой эндотелиальными клетками. Авторы не установили природу этого вещества и обозначили его, как эндотелий-релаксирующий фактор. Позднее оно было идентифицировано, как оксид азота [2]. Кроме того, эндотелий контролирует сосудистый тонус, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы [3, 4].

Несмотря на большое количество экспериментальных отечественных и зарубежных работ в области изучения функции эндотелия, до сих пор нет единого мнения о первичности и вторичности появления его дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Многие патологические процессы, связанные с дисфункцией эндотелия, запускаются непосредственно в ответ на механическое воздействие повышенного артериального давления на сосудистую стенку [5]. В связи с этим большой интерес вызывают работы по изучению функции эндотелия у клинически здоровых лиц. Известно, что сосудодвигательная функция зависит от половых особенностей, наличия никотиновой зависимости. Эндотелиальная функция у здоровых мужчин и женщин достоверно различаются: увеличение диаметра сосуда значительно выше у женщин ($p<0,004$). Циклические колебания уровня эстрогенов в течение менструального цикла у женщин ведет к колебаниям регулируемой эндотелием вазодилатации: максимальная дилатация периферической артерии наблюдается в фолликулярную фазу цикла, при наибольшей концентрации эстрогенов в крови, а минимальная – в менструальную фазу [6, 7].

Несмотря на значительное число работ, посвященных роли психофизиологических особенностей личности и эмоционального стресса на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, попрежнему нет единого понимания механизмов этих взаимодействий [8, 9]. Сведения о влиянии психоэмоционального стресса на вазорегулирующую способность эндотелия единичны и носят констатирующий характер [10]. У больных инфарктом миокарда с выявленной депрессией обнаружены более существенные нарушения эндотелиальной функции, чем у больных без неё [11].

Цель исследования – изучение вазорегулирующей функции эндотелия у здоровых лиц молодого возраста в зависимости от половых и психофизиологических особенностей личности.

Материал и методы. Обследовано 62 клинически здоровых лиц, из них 30 мужчин и 32 женщины. Средний возраст обследованных составил 19,4±0,6 года. Все обследованные лица не имели вредных привычек, не страдали какой-либо хронической патологией, находились в одинаковых социальных условиях без отягощающих стрессогенных факторов и наследственных сердечно-сосудистых заболеваний. Перед проведением о исследования все клинически здоровые лица были осмотрены терапевтом с контролем стандартного биохимического спектра крови и мочи и электрокардиографии. Учитывая то, что у женщин максимальная дилатация периферической артерии наблюдается в фолликулярную фазу цикла, при наибольшей концентрации эстрогенов в крови, а минимальная – в менструальную фазу [6], все обследованные находились в середине менструального цикла.

Оценку эндотелиальной функции осуществляли с использованием ультразвукового портативного допплерографа Mini-Max-Doppler-Phono (Россия) с лоцированием лучевой артерии датчиком 10 МГц под углом 45º. Определялись скоростные показатели кровотока: средняя линейная скорость кровотока (Vm, см/с); средняя систолическая скорость кровотока (Vs, см/с); средняя диастолическая скорость кровотока (Vd, см/с); пульсовой индекс, определяющий периферическое сосудистое сопротивление (Pi) и градиент давления (Pg). Перед исследованием в течение 15 минут обследованные находились в состоянии полного физического покоя. Скоростные показатели кровотока определялись в исходном состоянии, после 5-минутной окклюзии плеча манжетой тонометра через 90 с после декомпрессии – проба с реактивной гиперемией, характеризующую эндотелийзависимую вазодилатацию [3, 12]. После 15-минутного отдыха обследуемые принимали сублингвально 500 мкг нитроглицерина и через 3 и 5 минут проводилось повторное изучение скоростных показателей кровотока, характеризующих эндотелийнезависимую вазодилатацию, что являлось контрольной пробой. При нормальной способности эндотелия к вазодилатации после декомпрессии в интервале 60-90 с наступает увеличение диаметра артерии более чем на 10%, при этом линейные скоростные показатели кровотока уменьшаются. Патологическими считаются меньшие показатели вазодилатации/вазоконстрикция, которая способствует нарастанию скоростных показателей кровотока, периферического сосудистого сопротивления и градиента давления.

Психофизиологические параметры обследуемых лиц определялись с помощью Сокращенного Многофакторного Опросника для исследования Личности – СМОЛ [13], так как он позволяет определять особенности личности, вид реакции на стресс, механизмы психологической защиты, сохраняя высокую степень объективности за счет оценочных шкал. Достоинством метода является его возможность вскрывать механизмы психологической защиты и совладения с конфликтом, которые используют пациенты. Кроме того, метод СМОЛ имеет большое практическое значение для выявления психосоматических состояний [14].

Использовался также метод К. Леонгарда [15], предназначенный для выявления акцентуаций характера. У 20–50% людей некоторые черты характера столь заострены (акцентуированы), что при определенных обстоятельствах это приводит к однотипным конфликтам и нервным срывам. Акцентуация характера – преувеличенное развитие отдельных его свойств в ущерб другим, в результате чего ухудшается взаимодействие личности с окружающими людьми, и развиваются межличностные конфликты.

Анализ полученных результатов исследований проводился методами математической статистики с помощью пакета прикладных программ «STATGRAF Plus for Windows 6,0», 2001.

Результаты. Показано, что у 67,7% здоровых лиц молодого возраста (n=42) при изучении эндотелийзависимой вазодилатации скоростные показатели кровотока уменьшались в сравнении с исходными данными (табл. 1).

Таблица 1

Скоростные показатели кровотока у клинически здоровых мужчин и женщин молодого возраста при ЭЗВД и ЭНВД (КГ1 + КГ2, n=42, M±m)

Скоростные показатели кровотока	КГ1 + КГ2, (n=42, M±m)				
	Исходные данные	ЭЗВД		ЭНВД	
		60-90 с.	% изменения	3 мин.	5 мин.
Vm см/с	16,9±1,8	12,9±2,1	23,7±0,4↓	11,8±0,4	11,0±0,4
Vs см/с	33,2±1,9	29,8±2,4	10,6±0,8↓	32,5±1,43	30,1±1,35
Vd см/с	7,0±0,7	4,0±1,0	42,9±1,3↓	2,7±0,8	0,06±0,9
Pi относ.ед	1,55±0,2	1,50±0,2	3,3±0,1↓	2,3±0,2	2,4±0,2
Pg относ.ед	0,5±0,06	0,42±0,07	16,0±0,1↓	0,46±0,04	0,44±0,07

Примечание: Vm - средняя линейная скорость кровотока; Vs - средняя систолическая скорость кровотока; Vd - средняя диастолическая скорость кровотока; Pi - пульсовой индекс; Pg - градиент давления; * - $p<0,01$ при сравнении средних показателей кровотока при ЭЗВД и ЭНВД

Средняя линейная скорость кровотока (Vm) на 23,7±0,4% ($p<0,05$); средняя систолическая скорость кровотока (Vs) – 10,6±0,8% ($p<0,05$); средняя диастолическая скорость кровотока (Vd) – 42,9±1,3% ($p<0,01$); градиент давления (Pg) – 16,0±0,1% ($p<0,05$), пульсовой индекс (Pi) оставался практически неизменным ($p>0,05$). Данный факт свидетельствует о нормальной реак-

* Саратовский ГМУ 410012, Россия, г. Саратов, ул. Б.Казачья, 112 Тел. (8452) 669727

ции эндотелиоцитов на реактивную гиперемию, приводящей к увеличению диаметра сосуда на 60-90 с. после декомпрессии. При проведении пробы с эндотелийнезависимым вазодилататором нитроглицерином существенных статистических различий показателей кровотока у здоровых лиц не наблюдалось

У 32,2% клинически здоровых лиц молодого возраста (n=20) при исследовании эндотелийзависимой вазодилатации на 60 - 90 с. после декомпрессии наблюдалось увеличение средней линейной скорости кровотока (Vm) на 1,5±0,4%; средней систолической скорости кровотока (Vs) на 9,1±0,7%; средней диастолической скорости кровотока (Vd) - 28,1±0,6%; пульсового индекса (Pi) - 12,5±0,2%; градиента давления (Pg) – 16,6±0,1% ($p<0,05$) по сравнению с исходными данными, что свидетельствует об отсутствии вазодилатации в ответ на реактивную гиперемию и нарушение функции эндотелия (табл. 2).

Таблица 2

Скоростные показатели кровотока у клинически здоровых мужчин и женщин молодого возраста при ЭЗВД и ЭНВД (Г1 + Г2, n=20, M±m)

Скоростные показатели кровотока	Г1 + Г2, (n=20, M±m)				
	Исходные данные	ЭЗВД		ЭНВД	
		60-90 с.	Процент изменения	3 мин.	5 мин.
Vm см/с	13,0±0,5	13,2±0,5	1,5±0,4↑	12,4±0,6	12,1±1,2
Vs см/с	26,4±4,1	28,8±2,0	9,1±0,7↑	35,5±3,6	32,6±4,7
Vd см/с	3,2±0,7	4,1±0,8	28,1±0,6↑	0,9±2,4	-0,7±4,2
Pi относ.ед	1,6±0,3	1,8±0,3	12,5±0,2↑	2,4±0,13	2,6±0,5
Pg относ.ед	0,3±1,2	0,35±0,6	16,6±0,1↑	0,5±0,1	0,4±0,1

При анализе полученных результатов обращают на себя внимание высокие значения стандартного отклонения, свидетельствующие о большом разбросе скоростных показателей кровотока. Косвенно можно предположить, что данный разброс связан с тем, что обследовалась общая совокупность мужчин и женщин, так как эндотелиальная функция у клинически здоровых мужчин и женщин достоверно различается. В связи с этим, для дальнейшего исследования зависимости эндотелиальной функции от психофизиологических особенностей личности клинически здоровые лица были разделены на группы в зависимости от пола и скоростных показателей кровотока при эндотелийзависимой вазодилатации: Контрольная группа-1, – мужчины с нормальной функцией эндотелия (КГ1, n=23, 76,7%). Контрольная группа-2 – женщины с нормальной функцией эндотелия (КГ2, n=19, 59,4%). Группа исследования-1– мужчины с нарушенной функцией эндотелия (ГИ1, n=7, 23,3%). Группа исследования-2 – женщины с нарушенной функцией эндотелия (ГИ2, n=13, 40,6%). Полученные результаты показали, что несмотря на физиологическое колебание уровня эстрогенов в крови у клинически здоровых женщин, находящихся в середине менструального цикла, чаще наблюдается нарушение функции эндотелия, чем у клинически здоровых мужчин ($p<0,05$).

Анализ психофизиологических показателей личности у клинически здоровых мужчин и женщин молодого возраста с нормальной функцией эндотелия не выявил достоверных статистических различий. У клинически здоровых мужчин с нормальной функцией эндотелия (КГ1) преобладал гипертимно-демонтративный тип личности (рис. 1), характерными особенностями которого являются высокая контактность, стремление к активной жизненной позиции и лидерству.

Их усредненный профиль личности по СМОЛ (рис. 2) имеет линейное расположение Т-баллов с преобладанием значений по шкалам ипохондрии и паранойяльности при относительном повышении значений по шкалам гипомании. Данный профиль выявляет активную личность без депрессивных тенденций с адекватным беспокойством за свое физическое здоровье.

У клинически здоровых женщин с нормальной реакцией эндотелия (КГ2) выявляется экзальтированно-демонстративно-циклотимный тип личности (рис. 1), что подтверждает наличие активной жизненной позиции со стремлением к лидерству, которая может сменяться периодами низкой контактности, замкнутостью и бездействием. При анализе типа личности по СМОЛ (рис. 2) наблюдается увеличение Т-баллов по шкалам паранойяльности и истерии, что указывает на стремление личности ориентироваться на внешнюю оценку и, в тоже время, ощущение враждебности со стороны окружающих. В результате этих тенденций лица с данным профилем проявляют подозрительность, агрессивность при осуществлении социальных контактов, при этом декларируя свое положительное отношение к окружающим.

При изучении психофизиологических показателей у клинически здоровых лиц с нарушенной функцией эндотелия выявлено существенное снижение значений шкалы гипомании по СМОЛ у женщин с нарушенной функцией эндотелия в сравнении с мужчинами с аналогичным нарушением ($p<0,01$). У клинически здоровых мужчин со сниженными показателями кровотока (Г1) выявляется гипертимно-экзальтированный тип личности (рис. 1), что выявляет активную личностную позицию с высокой контактностью, но, в отличие от КГ1, склонную к паникерству, отчаянию, беспочвенным страданиям. Результаты исследования по СМОЛ в Г1 (рис. 2) не выявили статистически достоверных различий по значениям Т-баллов в сравнении с КГ1.

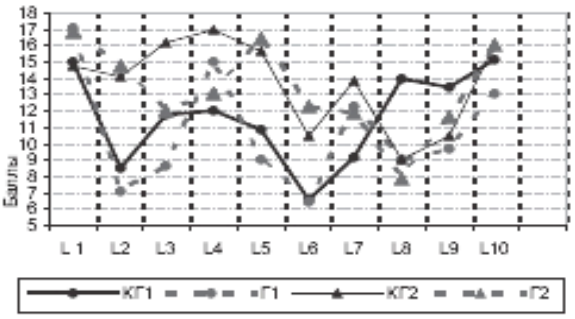


Рис. 1. Типы личности у здоровых мужчин и женщин молодого возраста Обозначения по К.Леонгарду: шкала гипертимности (L1); шкала дистимности (L2); шкала циклотимности (L3); шкала экзальтированности (L4); шкала эмотивности (L5); шкала тревожности(L6); шкала ригидности (L7); шкала возбудимости (L8); педантичности (L9); демонстративности (L10)

Однако в начальной части графика наблюдается четкое формирование римской пятерки – V (увеличение значений по шкалам ипохондрии, истерии при низких значениях по шкалам депрессии), а также снижение значений паранойяльности и гипомании. Данный тип профиля выявляет эмоционально неустойчивую личность, в которой присутствуют разнонаправленные тенденции: высокий уровень притязаний сочетается с потребностью в причастности к интересам группы. Данный факт создает основу для усиления вегетативных реакций, а психологическая тревога может трансформироваться на биологическом уровне в функциональные нарушения, что создает почву для конверсионной симптоматики и психосоматических расстройств. Снижение значений Т-баллов по шкале гипомании также свидетельствует о нарастании депрессивных настроений.

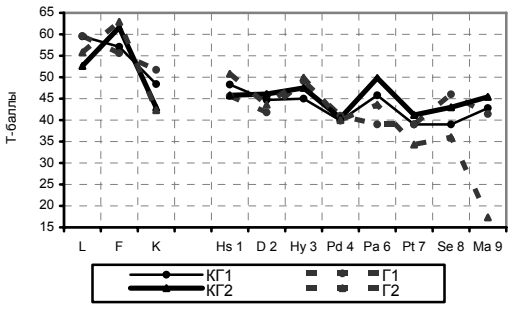


Рис. 2. Показатели шкал СМОЛ у здоровых молодых мужчин и женщин. Обозначения шкал даны по американским вариантам Миннесотовского многопрофильного личностного теста: L. шкала лжи;F. шкала достоверности; K. шкала коррекции;шкала ипохондрии (Hs);шкала депрессии (D); шкала истерии (Hy);шкала психопатии (Pd);шкала паранойяльности (Pa); шкала психастении (Pt);шкала шизоидности (Se);шкала гипомании (Ma)

У женщин с нарушенной сосудодвигательной функцией эндотелия (Г2) выявляется гипертимно-эмотивно-демонстративный тип личности, свидетельствующий о глубокой дисгармоничности (рис. 1). Личностный профиль по СМОЛ, также, как и у мужчин в Г1, имеет психосоматическую диспозицию (рис. 2): увеличение значений Т-баллов по шкалам ипохондрии и истерии при одновременном снижении значений по шкале, что показывает пассивное отношение к конфликту, уход от решения проблем, эгоцентричность, маскируемую декларацией гиперсоциальных установок с механизмом защиты в виде «ухода в болезнь». Достоверное снижение значений по шале гипомании ($p<0,05$) отражает недос-

таточную оценку собственных возможностей и усиление депрессивных тенденций в настроении. Методом множественных сравнений с процедурой по Г. Шеффе, выявлена прямая зависимость между снижением значений по шкале гипомании по СМОЛ и увеличением средней линейной скорости кровотока (Vm) при проведении пробы с реактивной гиперемией.

По всей совокупности психологических признаков у клинически здоровых мужчин и женщин молодого возраста с нарушенной функцией эндотелия (Г1 и Г2) была построена дискриминантная функция, определяющая психофизиологические маркеры этих групп на 88,5% с достоверностью более 99% ($p<0,01$), по значениям шкал гипертимности и эмотивности по К. Леонгарду; шкалам ипохондрии, депрессии, истерии, психопатии и гипомании по СМОЛ. Так как, все обследованные клинически здоровые лица молодого возраста не имели вредных привычек, находились в одинаковых социальных условиях без отягощающих стрессогенных факторов, логично предположить, что изменение показателей кровотока при эндотелийзависимой вазодилатации связаны с психофизиологическими особенностями личности. В связи с этим были определены коэффициенты корреляции между значениями показателей кровотока при эндотелийзависимой вазодилатации и выделенными психологическим признаками в Г1 и Г2. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие умеренной и выраженной, прямой и обратной зависимости между показателями кровотока (Vm, Vs, Vd Pi, Pg) и психофизиологическими особенностями личности ($p<0,01$).

Выводы. У 67,7% клинически здоровых лиц молодого возраста без вредных привычек, наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям и стрессогенных факторов, находящихся в одинаковых социальных условиях выявляется нормальная вазорегулирующая функция эндотелия. У 32,3% клинически здоровых лиц молодого возраста без вредных привычек, наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям и стрессогенных факторов, находящихся в одинаковых социальных условиях при проведении пробы с реактивной гиперемией показатели кровотока увеличивались, что свидетельствует о нарушенной вазорегулирующей функции эндотелия. Сосудодвигательная функция эндотелия имеет связь с психофизиологическими особенностями личности. Для клинически здоровых мужчин с нормальной вазорегулирующей функцией характерен гипертимно-демонтративный тип личности с активной жизненной позицией с отсутствием депрессивных настроений и наличием адекватного беспокойства за свое физическое здоровье. Для клинически здоровых женщин с нормальной вазорегулирующей функцией характерен экзальтированно-демонстративно-циклотимный тип личности с чередованием периодов активности и низкой контактности. Для здоровых мужчин и женщин с нарушенной вазорегулирующей функцией эндотелия характерен общий психосоматический тип личности с гипертимно-эмотивными чертами У здоровых женщин нарушение сосудодвигательной функции эндотелия наблюдается чаще, чем у клинически здоровых мужчин, что связано с нарастанием депрессивных тенденций в психофизиологических типах личности женщин.

Литература

1. *Furchgott, R.F., Zawadzki J.V.* // Nature. 1980. № 288. P.373–376.
2. *Luscher T.F., Noll.G.* // 1995. №118. P. 8190.
3. *Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А.* // Кардиол. 1998. № 9. С. 68–80.
4. *Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И.* Дисфункция эндотелия. Саратов. 2008.
5. *Taddei S., Salvetti A.* // J. Hypertens. 2002. № 20. P.1671–1674.
6. *Kawano H., Motoyama T., Kugiyama K.et al.* // Proc. Assos. Am. Physicians. 1996. № 108. P. 473–480.
7. *Taddei S., Virdis A., Mattei P.et al.* // Hypertension. 1997. № 29. P. 736–743.
8. *Солдатова О.Г., Савченков Ю.И., Шило С.Н.* // Физиология человека. 2007. Т.33, №2. С. 76–80.
9. *Фолков Б.* // Кардиология. 2007. № 10. С. 4–11.
10. *Глазачев О.С., Классина С.Я., Орлова М.А.* // Физиология человека. 2007. Т.33, №4. С. 33–40.
11. *Гимгина А.А., Болдуева С.А.* // Психосоматическая медицина – 2007. СПб.,. 2007. С. 69.
12. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.* // Lancet. 1992. № 340. P. 1111–1115.
13. *Березин Ф.Б., Мирошников М.П.* Русский модифицированный вариант теста MMPI и его применение в психиатрической практике. М. 1969.
14. *Тарасенко Е.П.* // Боль и её лечение. 1995. № 3. С. 19.
15. *Леонгард К.* Акцентуированные личности. Киев.1981.

ENDOTHELIAL REGULATION OF THE VASCULAR TONE IN CLINICALLY HEALTHY PERSONS YOUNG PEOPLE DEPENDING ON SEXUAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PERSON

V.F.KIRICHUK, E.S.OLENKO, S.V.NET, A.I.KODOCHIGOVA, T.A.KOLOPKOVA, N.Y.PAPSHITSKAYA, V.G.SUBBOTINA, A.G.MARTYNOVA, T.M.DYOMIN, E.A.BUKOTKINA

Summary

It is revealed, that endothelial functions has communication with psychophysiological features of the person. For clinically healthy men and women with broken endothelial functions the general is characteristic psychosomatic type of the person with gipertimn-emotion features. At clinically healthy women infringement of endothelial functions, than at clinically healthy men that is connected with increase of depressive tendencies in mood of women is more often observed.

Key words: Endothelial regulation of a vascular tone

УДК 616.516.5; 615.839

КОМПЛЕКСНАЯ ТАЛАССОТЕРАПИЯ (С ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ ПСАММОПРОЦЕДУР) ПРИ ЛЕЧЕНИИ В ЗДРАВНИЦАХ АНАПЫ ЮНОШЕЙ ДОПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ И ДИФФУЗНОЙ ФОРМОЙ НЕЙРОДЕРМИТОВ

Ю.Д. КАНИЩЕВА*

Ключевые слова: талассотерапия, нейродермит, допризывники

Цель исследования – научное обоснование, разработка и внедрение новых методологических подходов к взаимосочетанию использования природных лечебных минеральных вод, псаммотерапии и иных компонентов восстановительного лечения на курорте Анапа юношей допризывного возраста, страдающих различными формами атопического и диффузного нейродермита.

Базами исследования в ходе данной работы определены методом непреднамеренного отбора – анапские санатории «Бимлюк» и «Голубая волна», располагающие профильными койками для лечения юношей допризывного возраста, страдающих различными формами атопического дерматита, а также имеющих достаточно однородные эксплуатационные характеристики (условия круглогодичного функционирования, объем финансирования, уровень медицинского оборудования и качество профессиональной подготовки персонала, климатические условия).

Единицами наблюдения после проведения медико-социологического опроса на базах исследования были отобраны 556 больных юношей допризывного возраста со следующими формами атопического дерматита: (L 20.8 по МКБ-Х) – атопические дерматиты, в т.ч. нейродермит атопический локализованный (n=278), нейродермит диффузный (n=278). Контрольная группа наблюдения – практически здоровые пациенты, находящиеся на отдыхе в здравницах-базах исследования.

Статистическое исследование проводилось в рамках доверительных границ, установленных с вероятностью безошибочного прогноза $p=0,95$ и более при $t\geq 2$. Объем выборки наблюдений, предложенный в настоящем исследовании, можно считать репрезентативным, так как он лежит в пределах от $p=0,95$ до $p=0,97$. Статистическая обработка включала в себя группировку и зонирование данных, построение простых и сложных таблиц, расчет интенсивных и экстенсивных показателей, их средних ошибок. Для оценки статистической связи полученных результатов исследования использовался корреляционный метод и метод регрессии: рассчитывали линейный коэффициент корреляции r и коэффициент ранговой корреляции p, при расчете которого результаты оценивали порядковыми номерами – рангами от меньших результатов к большим. Порядковый номер каждого результата являлся его рангом. Оценку состояния и ответных реакций в системе антиоксидантной защиты проводили, исходя из

* НИЦ курортологии и реабилитации (г. Сочи) Федерального медико-биологического Агентства России.

концентрации общих липидов по методике N. Zollner и K. Kirsch; уровня малонового диальдегида по методу С.Н. Суплотова и Э.Н. Барковой; показателей диеновых конъюгатов, церулоплазмина по методу Ravinn; а также уровня каталазы (М.А. Каралюк и др., 1988) и среднемолекулярных пептидов по методике Габриелян. Для оценки динамики иммунного статуса у изучаемого контингента больных применялся двухэтапный принцип: на первом этапе производилось исследование концентрации иммуноглобулинов класса А, М, G по Manchini методом радиальной иммунодиффузии в геле; на втором этапе для оценки иммунного статуса изучаемых пациентов применяли метод моноклональных антител и вычисляли количество Т-лимфоцитов с хелперной (T_x) функцией, Т-лимфоцитов с супрессорной (T_c) функцией, а также индекс T_x/T_c. Клинические показатели оценивали в динамике на 1,10 и 30-й дни от начала лечения, тяжесть атопического дерматита – по международной системе SCORAD.

Изучение вегетативной регуляции проводили по данным реакций тонуса сосудов кожи и сердечной деятельности: исходный вегетативный тонус определяли по состоянию кожи (цвет, сухость, дермографизм и субъективные ощущения); вегетативную реактивность оценивали по реакции на глазосердечный рефлекс Dagnini – Aschera; вегетативное обеспечение деятельности анализировали по результатам активной клиноортостатической пробы. В ходе настоящего исследования при проведении плановых санаторно-курортных мероприятий применялись питьевые минеральные воды курорта Анапа («Семигорская №1», «Семигорская №6», «Анапская»). При этом выбор конкретной природной минеральной воды вышеуказанных месторождений диктовался наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Модифицированный подход к режиму дозирования солнечных ванн базировался на индивидуальном определении эритемной дозы при помощи биодозиметра Далфельда – Горбачева с параллельной регистрацией напряжения солнечной радиации (по пиранометру) и ее интенсивности (по автоматическому УФ-дозиметру) на основе серийного спектрофотометра ОДФ-1). Бальнеотерапия применялась в виде йодобромных (при температуре 36-38^{0}С, длительностью 1 ванны 10-15-20 минут с нарастающим итогом через день, 8-10 процедур на курс лечения) общих ванн природных минеральных источников местных месторождений, что комбинировалось с псаммотерапией, т.е. методом лечения нагретым до t^o=40-50°С природным песком (вперемешку с мелкой морской галькой) в виде песочных ванн, когда лечебные свойства нагретого песка были обусловлены его теплоустойчивостью, гигроскопичностью, умеренной контрастностью температурного режима песчинок, мелкой гальки и находящегося между ними воздуха. Механическое давление песка оказывало массирующее действие на лимфатические и кровеносные сосуды кожи, а пограничный слой с t^o=37-38°С давал ощущение равномерного приятного тепла и позитивно воспринимался больными.

Проведенный в рамках исследования, анализ количественных показателей лейкоцитов и лимфоцитов выявил позитивную динамику этих показателей после проведенного лечения всех трех наблюдаемых групп больных в сравнении с таковыми до проведения предложенного автором взаимосочетания системных восстановительных процедур (табл. 1).

Таблица 1

Динамика количественных показателей лейкоцитов, лимфоцитов и фагоцитарной активности гранулоцитов периферической крови

Показатели	Контроль n=300	До лечения	Локальная форма	Диффузная форма
Лейкоциты, абс.	5,6±0,2	6,9±1,4	5,8±0,9	6,0±1,2
Лимфоциты, абс.	2,0±0,6	2,6±0,5	2,4±0,4	2,1 ±0,1
Т-лимфоциты,%	64,8±1,1	55,8±0,6	60,9±1,3*	62,6±1,8*
Т-лимфоциты, абс.	1,4±0,1	1,4±0,3	1,2±0,5	1,2±0,5
Нулевые лимфоц. (0), абс.	0,47±0,3	0,69±0,2	0,48±0,1*	0,54±0,4
НСТ-тест,%спонт.	9,34±0,4	15,7±1,7	9,81±2,0*	9,5±1,9*
НСТ-тест,% стимул.	48,5±2,0	58,2±5,7	48,9±3,4	47,0±3,8
ФАЛ,%	63,3±1,1	74,8+3,1	63,8±4,5	64,3±3,7
Реакция торможения миграции лейкоцитов, мм^2	43,6±13,6	23,5±9,4	42,2±10,6*	40,6±6,8*
СЦК	2,56±0,03	2,08+0,01	2,59±0,04*	2,46+0,06*

* Достоверные значения p<0,05; достоверность прочх значений p<0,001

В результате лечения наблюдалась тенденция к нормализации показателей клеточного иммунитета. При этом следует отметить достоверное повышение относительного содержания Т-лимфоцитов по показателям Е-РОК%. Параметры функциональной активности Т-лимфоцитов (РТМЛ=34,0±0,9%) в изучаемых группах больных в динамике исследования восстановились практически до нормальных значений и были выше исходных (до лечения) показателей на 38,8%. После лечения во 2-й группе пациентов параметры клеточного иммунитета восстановились в группах значений, которые были снижены у данных больных до лечения. До 62,6±1,8% вырос показатель Т-лимфоцитов, практически достигнув нормы. При анализе клеточных показателей иммунной системы до лечения наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов в результате определения реакции Е-РОК (до 55,8±0,6%), снижение на 60% функциональной активности Т-лимфоцитов, которое выражалось в редукции показателя торможения миграции лимфоцитов под воздействием конкавалина А. Фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ) у пациентов с нарушениями иммунного статуса в изучаемых группах больных в среднем на 15% была выше контрольных показателей.

В процессе терапии отмечалась редукция повышенных показателей ФАЛ. Схожей по своей направленности к изменениям показателей фагоцитарной активности лейкоцитов оказалась динамика параметров НСТ-теста. Показатели, на 61-70% превышающие значение контрольной группы спонтанного НСТ-теста в группах исследования к концу комплекса процедур восстановительной терапии оказались достоверно снижены, практически достигнув значений здоровых людей.

Миграционная активность гранулоцитов после лечения в 1-й группе возросла с 23,5±8,4 мм (перед лечением) до 40,8±8,6 мм после терапии и до 42,2±10,6 мм во 2-й группе соответственно. Необходимо отметить и статистически достоверный рост (p<0,05) показателей среднего цитохимического коэффициента миелопероксидазы (СЦК) на этапах лечения. Прирост значения СЦК в 1-й и 3-й группах пациентов составили к концу курса терапии 20%; во 2-й – 27%, приблизив показатель активности фермента практически к значениям контрольной группы.

Показательным является и факт достоверного (до 61,9%) увеличения параметров реакции «торможения миграции лимфоцитов». Снижение скорости подвижности лимфоцитов в среде идет при взаимодействии антигенспецифических рецепторов с антигеном и через воздействие фактора, ингибирующего миграцию клеток. Этот феномен демонстрирует повышение органоспецифичности клеточно-опосредованной гиперчувствительности, т.е. стимуляцию функциональных показателей Т-лимфоцитов в результате курса восстановительной терапии.

Для оценки динамики иммунного статуса у изучаемого контингента больных применялся в рамках исследования двухэтапный принцип: на первом этапе производилось исследование концентрации иммуноглобулинов класса А, М, G по Manchini методом радиальной иммунодиффузии в геле; на втором этапе для оценки иммунного статуса изучаемых пациентов применяли метод моноклональных антител и вычисляли количество Т-лимфоцитов с хелперной [T_x] функцией, Т-лимфоцитов с супрессорной [T_c] функцией, а также индекс T_x/T_c.

Таблица 2

Динамика показателей иммунного статуса в процессе восстановительного лечения атопического дерматита

Показатели	Локализованная форма	Диффузная форма
Ig G, г/л	6,9±0,09 11,3±0,21*	7,9±0,11 11,2±0,09*
Ig A, г/л	1,06+0,12 2,34±0,14*	0,96±0,08 2,13±0,11*
Т-хелперы, %	29,8 ±1,56 48,2±1,63*	34,6±1,12 51,8±1,32*
Т-супрессоры, %	31,3±0,09 18,8±1,20*	27,6±1,43 14,7±1,46*

* - после лечения, p<0,001; без звездочки – до лечения, p<0,05

Анализ данных табл. 2 указывает на статистически достоверно зарегистрированную нормализацию показателей иммунного статуса, практически во всех изучаемых группах больных после полного завершения ими предложенного авторского курса восстановительного лечения по методикам, изложенным выше. Изменение соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета. Наблюдаемая нормализация показателей, характеризующих состояние иммунной системы, страдающих атопическим дерматитом, свидетельствует о позитивном терапевтическом эффекте разработанной и внедренной на базе здравниц курорта Анапа в 2005-2009 годах авторской системы восстановительного лечения, основанной на сочетанном применении медицинских мероприятий, включающих псаммо-, бальнео-, талассопроцедуры.

Литература

1. *Скрипкин Ю.К., Селисский Г.Д., Кубанова А.А., Федоров С.М.* Профессионально-зависимые дерматозы. Смоленск: Полиграфиздат.1997.150 с.
2. *Тихонова Л.И.* Общий обзор ситуации распространенности среди населения России заболеваний кожи и ее придатков.//Современные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний кожи: Тез. докл. на XVI научно-практ. конф. М.: ЦНИКВИ, 1999. С. 4–10.
3. *Альбанова В. Н.* Наружное лечение атопического дерматита у подростков. М.: Медицинская газета, 2003. №7. С. 9.
4. *Waken P., Burns RP., Ramirez F., ZIotnick D., Ferbel B, Haidaris CG., Gaspari AA.* Allergens and irritants transcriptionally upregulate CD80 gene expression in human keratinocytes. J Invest Dermatol 2006: 114: 1085–1092.

УДК 616.12-009.86-053.2

ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ 3-4 ЛЕТ С ЛЕГКИМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС В АНАМНЕЗЕ

О.В.ДМИТРИЕВА, Е.Н.ДЬЯКОНОВА, Л.В.ЛОБАНОВА*

Ключевые слова: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС

Частота перинатальных поражений центральной нервной системы составляет от 10 до 60% и продолжает расти. Наиболее частым исходом которых является формирование минимальной дисфункции мозга, частота которой колеблется от 4 до 20%, по Ивановской области – до 40% и проявляется синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Наиболее часто СДВГ начинает проявляться в возрасте 6–8 лет, при резком возрастании психо-эмоциональных нагрузок в связи с поступлением в школу и коррекцию выявленных нарушений наинают проводить с этого же возраста.

Большую роль в формировании СДВГ играет дисфункция регуляторных систем и, в первую очередь, лимбико-ретикулярного комплекса. В последние годы возросло количество исследований легких последствий перинатального поражения ЦНС в форме синдрома дефицита внимания и гиперактивности, однако, вегетативные нарушения у детей 3-4 лет с легким перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в анамнезе исследованы недостаточно.

Цель – выявление особенностей вегетативного обеспечения у детей 3–4 лет с последствиями легкого перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС в виде СДВГ.

Методы. Проведено обследование 25 детей в возрасте от 3 до 4 лет, имевших в анамнезе легкое перинатальное гипоксически – ишемическое поражение ЦНС, полученные данные сравнивались с показателями у 25 здоровых детей без перинатального поражения нервной системы в анамнезе. Анализ вариабельности ритма сердца проводился всем обследуемым исходно в положении лёжа и в условиях активной ортостатической пробы (АОП) в соответствие с «Рекомендациями рабочей группы Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии» (1996) на аппарате ВНС-спектр («Нейро-Софт», Иваново).

Исследование проводилось не ранее, чем через 1,5 часа после еды, с обязательной отменой физиопроцедур и медикаментозного лечения с учётом сроков выведения препаратов из организма после 5–10-минутного отдыха. Вегетативный статус изучали по анализу вариабельности ритма сердца по 5-минутным записям кардиоинтервалограммы в состоянии расслабленного бодрствования в положении лежа после 15 мин адаптации и при проведении ортостатической пробы.

Работа выполнена на базе детского неврологического отделения областной клинической больницы и Научно- исследовательского института материнства и детства им. В.Н.Городкова г. Иваново. Всем детям проводилось традиционное клинико-неврологическое обследование.

Результаты. Состояние основных механизмов регуляции ВРС оценивалось в состоянии покоя по основным показателям временного анализа и характеризовалось перенапряжением регуляторных систем в основной группе, о чем свидетельствует более высокая общая мощность спектра и значения показателей SDNN – 82,8±38.2 в основной и 51,45±32,4 в контрольной группе ($p<0,02$) и CV%-13,4±5,4 в основной и 7,9±3,5 ($p<0,01$) в контрольной группе, RMSD 82.8±38,2 и 50.63±32,4, соответственно. Исходный вегетативный тонус у большинства детей в основной и контрольной группах – 88% и 60% соответственно – определялся как ваготония, в 4% и 40% случаев соответственно имел место сбалансированный тип регуляции, в 8% случаев диагностирована симпатикотония (только у детей основной группы) и находился у всех детей на достаточном регуляторном уровне в обеих группах (RRNN 623.7±65 и 619.7±59,1 соответственно).

При спектральном анализе у детей основной группы абсолютные значения мощности LF и HF компонентов, а за счет этого и общая мощность спектра (ТР), были достоверно выше, чем у здоровых сверстников: ТР – 7750,8 (998-7896) и 4248 (2225-7977), $p<0,001$; LF – 2097,2 (288-4108), и 859,8 (459-2077), $p<0,01$; HF - 4340, (364-11421) и 2425 (761-11443) соответственно. Более высокие значения низкочастотных колебаний VLF, которые отражают степень активации церебральных эрготропных систем, наблюдались у детей основной группы: 1338 (346-2008) и 859,8 (459-2077) соответственно ($p<0,01$).

Анализ в относительных единицах вклада в регуляцию ВРС высоко-, низко- и сверхнизкочастотного компонента показал, что при фоновой записи вегетативное обеспечение в обеих группах остается достаточным у детей 3-4 лет как основной, так и контрольной групп: HF% – 50,5±14,45 и 41,12±14,8, LF% – 27,6±6,47 и 30,9±7,37, VLF% – 21,7±9,46 и 27,84±9,49, соответственно без достоверных отличий. Вегетативное обеспечение при проведении ортостатической пробы в группах наблюдения характеризовалось пропорциональным снижением показателей временного анализа в 1,1 – 1,4 раза в сравнении с фоновыми показателями: SDNN – 66,55±42,03 в основной и 46,27±10,8 в контроле ($p<0,01$) и CV% –11,52±7,56 в основной и 8,26±2,0 в контрольной группе, RMSD- 71,88±56,3 в основной и 45,6±16,57 в группе контроля. При спектральном анализе у детей основной группы отмечена более низкая реактивность симпатического отдела ВНС по сравнению со здоровыми сверстниками), об этом свидетельствуют значения показателей LF/HF и %LF, а именно LF/HF – 0,89 (1,98-0,2) и 1,113 (0,435-1,51) соответственно, %LF: 30,6 (17,1-40) и 37,2 (18,6-48,8), ($p<0,05$).

При спектральном анализе общая мощность спектра в основной группе сохранила более высокие значения, чем в контрольной ТР: 6623,27(538-3506) и 2359 (1277-2593) соответственно ($p<0,001$). Показатели, составляющие общую мощность спектра, имели аналогичную тенденцию – HF: 3159,2 (99,6-14109) и 983,7 (340-2086), LF: 1786,7(120-7706) и 879,9(449-1288), VLF: 1677,1 (241-1324) и 730(454-1903) соответственно. Динамика показателя LF/HF в основной и контрольной группах составила 1,4 и 1,33 соответственно, что свидетельствует о сохранении баланса соотношения симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Однако коэффициент реакции в контрольной группе составил 35%, а в основной – 9,9%, что позволяет говорить о сниженной реактивности ВНС в основной группе.

У детей 3-4 лет с легким перипатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в анамнезе исходный вегетативный тонус находился на достаточном регуляторном уровне, который достигался напряжением церебрально-эрготропных систем, что реализовывалось в более низкой реактивности симпатического отдела ВНС при обеспечении деятельности и компенсировалось повышенной двигательной активностью детей. Гиперактивное поведение детей объясняется «стремлением» повысить симпатическую составляющую и нормализовать вегетативную регуляцию деятельности организма. С учетом этих особенностей становится понятным хороший терапевтический эффект назначения стимуляторов у детей с гиперактивностью.

* Ивановская ГМА, г. Иваново пр. Ф. Энгельса д.8, Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова

Литература

1.*Вегетативные* расстройства. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. С. 109–121.

2.*Заваденко Н.Н.* Гиперактивность с дефицитом внимания у детей. Проблемы диагностики и лечения. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. М., 2002. С. 103–116.

3.*Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново. 2002. С. 285

УДК 617.553; 616-073.7

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОВРЕМЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

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

Развитие и совершенствование оперативной хирургии забрюшинного пространства ставит вопрос о возможности использования дооперационных диагностических данных в виде ультразвуковых или томографических изображений до или непосредственно во время оперативного вмешательства путем их совмещения с эндовидеохирургической картиной.

Ключевые слова: забрюшинное пространство, эндовидеохирургия

Внедрение в диагностическую практику совершенных методов получения изображения органов и сосудов забрюшинного пространства открыло новые возможности не только для точного выполнения чрескожных биопсий при очаговых поражениях надпочечников, почек, внеорганных образований, но и для всестороннего и высокоточного предоперационного планирования хирургических вмешательств. С расширением показаний к эндоскопическим операциям на органах забрюшинного пространства и созданием модификаций стандартных доступов возрастает актуальность интраоперационной навигации, особенно при опухолях небольшого размера или при прорастании новообразований в соседние органы. Подобные трудности могут быть преодолены, в частности, путем использования трехмерных диагностических данных, полученных при рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Сочетание диагностических методик, основанных на трехмерном представлении данных, полученных при исследовании с использованием достижений в области эндохирургических технологий, является перспективным научным направлением, имеющим не только клиническое, но и научно-методологическое значение в хирургии забрюшинного пространства.

Цель работы – улучшение результатов лечения хирургических заболеваний органов забрюшинного пространства на основе предоперационного планирования эндохирургического вмешательства по индивидуальным топографо-анатомическим данным.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились клинико-инструментальные данные 192 больных, которым были выполнены эндохирургические операции на органах забрюшинного пространства. В 90 случаях как в дооперационном периоде, так и во время хирургического вмешательства были использованы данные трехмерной визуализации органов и сосудов забрюшинного пространства, эти больные составили основную группу. Оперативные вмешательства выполнены в хирургических отделениях Дорожной клинической больницы им. Н.А.Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД», Дорожной КБ на ст. Воронеж ОАО «РЖД», 150 Центральном военном госпитале Космических войск МО РФ в период 2000–2007 гг.

Эндоскопическая адреналэктомия была выполнена у 82 больных. Эндоскопическая нефрэктомия была выполнена у 28 больных, в 20 случаях выполнена эндоскопическая резекция почки. Ретроперитонеальная эндовидеохирургическая уретеролитотомия была выполнена 14 больным. 40 больным была выполнена эндовидеохирургическая поясничная симпатэктомия.

В дооперационном периоде всем больным было выполнено трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости с полипозиционным сканированием по стандартной методике с добавлением в некоторых случаях дополнительных проекций [4].

Экскреторная урография была выполнена у 36 больных. Рентгеновская компьютерная томография проводилась на мультиспиральном компьютерном томографе (Volume Zoom, Siemens Medical Systems). Для трехмерной реконструкции всем пациентам была произведена компьютерная томография (КТ) на мультиспиральном (4-срезовом) компьютерном томографе. Магнитно-резонансная томография выполнялась на 1,5 Т томографе (Vision, Siemens Medical Systems) с получением поперечных Т1-взвешенных изображений. 87 больным была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ. Неизмененные надпочечники определялись как слабопозитивные гомогенные образования без четких контуров, расположенные медиальнее верхних полюсов почек [3, 4]. КТ в позволила визуализировать оба надпочечника на одном снимке. Трехмерный вид опухолевидных образований надпочечников и забрюшинного пространства в целом часто позволил нам провести всестороннее планирование лапароскопической адреналэктомии, даже при новообразованиях значительных размеров.

Трехмерный вид кисты надпочечника с солидным содержимым позволяет легко выявить неодинаковую толщину стенок этого образования, а также установить общее количество и месторасположение внутриполостных включений. Основными признаками таких кист являются правильная округлая форма, резкие изменения толщины стенки, полиморфное пристеночное содержимое. Характерным признаком этого вида «осложненных» кист надпочечников является трехмерный вид внутриполостных перегородок, толщина которых резко меняется даже на небольшом протяжении. Трехмерные данные позволили с высокой точностью определить не только месторасположение солидного компонента кисты надпочечника, но и его объем и структуру.

Первичные опухоли надпочечников часто не имели патогномоничных томографических или ультрасонографических признаков добро- или злокачественности процесса, как на двух-, так и на трехмерных изображениях. Нам не удалось выявить каких-либо признаков органоспецифичности или гормональной активности опухолей надпочечников. Общими признаками, характерными для доброкачественного новообразования надпочечника, можно считать определяемую, в ряде случаев – хорошо дифференцируемую капсулу опухоли и однородную внутреннюю структуру средней или низкой плотности. Признаками, характерными для органоспецифических злокачественных опухолей надпочечника, считаем неровность и нечеткость контура новообразования, а также неоднородность внутренней структуры, возникающую вследствие множественных зон некроза и геморрагий.

Диагностическая точность трехмерной визуализации при опухолевидных образованиях надпочечников по сравнению с двухмерными данными составила 82,4% и 71,6%, чувствительность – 95,1% и 87,2%, специфичность – 90,8% и 75,3%, соответственно. На основе анализа данных трехмерной визуализации у 17 лиц с опухолевидными образованиями надпочечников была предпринята попытка определения оптимального тонкоигольного пункционного доступа с относительно короткой траекторией, находящейся в условиях хорошей эходоступности, а также сводящей к минимуму риск повреждения магистральных сосудов.

В 5 случаях нам удалось выполнить пункцию опухолевидного образования правого надпочечника через трансабдоминальный доступ. Начальная точка пункционной траектории находилась при этом в латеральной части линии правого подреберья. У 3-х больных аспирация материала из опухолевидного образования правого надпочечника была осуществлена через пункционный доступ, начальная точка траектории которого находилась на пересечении линии правого подреберья и среднеключичной линии. Выбор такого пункционного доступа у этих больных был основан на данных трехмерной визуализации. У 4-х больных нам удалось выполнить тонкоигольную пункционную биопсию правого надпочечника по траектории, планирование которой было выполнено исключительно по данным трехмерной визуализации. Особенность этого пункционного доступа заключается в том, что игла к правому надпочечнику проводится через 8 или 9 межреберья, а контроль ее продвижения осуществляется посредством сканирования через брюшную стенку в правом подреберье. Преимущество такого пункционного доступа заключается в том, что удается минимизировать риск повреждения крупных венозных стволов, причем он не зависит от индивидуальной ширины межреберных промежутков, а отдаление пункционной иглы от ультразвукового трансдьюсера обеспечивает ее большую свободу

* Московский Государственный медико-стоматологический университет им. Н.А.Семашко, Москва. Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино, Москва

при передвижении, при сканировании и, следовательно, уверенный ультрасонографический контроль продвижения пункционной иглы в тканях. При использовании трехмерных данных для планирования пункционных траекторий и выбора зоны аспирации показатели чувствительности, точности и специфичности составили 93,6%, 95,3% и 100%, соответственно.

Изучение возможностей трехмерной КТ при оценке топографо-анатомических взаимоотношений в зоне хирургического вмешательства при опухолевидных образованиях надпочечников проведено нами в 20 случаях. По трехмерным данным оценивались размеры, положение и взаимоотношение опухолевидного образования надпочечника с окружающими органами, выявлялись признаки смещения или прорастания.

С правой стороны оценивали связь опухоли надпочечника с диафрагмой, нижней полой веной, правой почкой, почечными сосудами и печенью, с левой – с диафрагмой, аортой, левой почкой, почечными сосудами, поджелудочной железой, селезенкой, селезеночной веной и артерией, желудком и петлями ободочной кишки. При правосторонних поражениях, по данным трехмерной реконструкции, часто выявлялось прилежание опухолевидного образования надпочечника к печени и нижней полой вене, реже – к диафрагме и почечным сосудам.

При трехмерной визуализации угол зрения выбирали так, чтобы он соответствовал положению лапароскопа при различных доступах к надпочечнику. При левосторонних поражениях наиболее часто выявлялся контакт опухолевидных образований с сосудами почки и селезенкой. Надпочечниковая вена была визуализирована в 65,2% случаев, чаще ее положение удавалось определить при левосторонних поражениях (74,7%), реже справа. Надпочечниковая артерия визуализировалась только в 32,8% случаев, при этом ее положение слева также определялось чаще, чем справа – в 38,3 и 17,9% случаев, соответственно.

При сравнении итогов дооперационного обследования с использованием трехмерной КТ с интраоперационными данными установлено, что при удовлетворительном качестве визуализации взаимоотношения с прилежащими органами были правильно определены во всех случаях, как справа, так и слева. В нашей практике данные предоперационного планирования в 3 случаях послужили причиной изменения ранее намеченного доступа в связи с невозможностью безопасного контроля положения почечных сосудов. Передний трансабдоминальный доступ применен в 49 случаях: справа – в 31, слева – в 18; боковой – в 24 случаях: справа – в 14, слева – в 10. Внебрюшинный доступ использован нами в 9 случаях: справа – в 3 , слева – в 6.

Основная схема совмещения трехмерных изображений и интраоперационного вида органов забрюшинного пространства по их видимым при лапароскопии контурам была основана на сохранении взаимного расположения контуров верхнего сегмента почки и новообразования надпочечника [2,3]. После мобилизации париетальной брюшины части опухоли практически невозможно предположить ее истинный размер и расположение в глубине забрюшинного пространства. В таких случаях для определения истинного положения опухоли в забрюшинном пространстве нами применялось интраоперационное проецирование ее трехмерного изображения на лапароскопическое изображение. Это дает возможность ранней перевязки центральной вены надпочечника без травматичной дополнительной мобилизации, что важно как при феохромоцитоме, так и при злокачественных новообразованиях надпочечников. Во всех случаях величина интраоперационного масштабирования трехмерного комплекса составила не более 12% от его наибольшего поперечного размера.

Применение методов трехмерной реконструкции позволяет достоверно оценить наличие связи опухолевидных образований с окружающими органами. В свою очередь точное определение индивидуальных топографо-анатомических особенностей забрюшинного пространства позволяет объективно оценить показания и противопоказания к выполнению лапароскопической адреналэктомии, выбрать оптимальный хирургический доступ, сократить время операции и уменьшить частоту осложнений.

В основной группе, среди 42 адреналэктомий, несмотря на больший средней размер удаляемых образований (6,1 см по сравнению с 4,6 см) случаев конверсии не было. Средняя продолжительность операций составила 104 минуты, средняя кровопотеря – 90. При удалении феохромоцитомы в основной группе интраоперационная гипертензия была отмечена у 1 больного.

В контрольной группе, среди 32 адреналэктомий, было 2 случая конверсии, обусловленных сочетанием относительно крупных аденом левого надпочечника и нетипичными вариантами ангиоархитектоники. Средняя продолжительность операций в контрольной группе составила 120 минуты, средняя кровопотеря – 155 мл. При анализе причин перехода к открытой операции при трансабдоминальном подходе было выявлено, что основными факторами конверсии являются индивидуальные особенности топографии надпочечника и окружающих его анатомических образований, а также размеры образования. Существенного влияния других факторов (пол, возраст, рост, вес больного, наличие операций в анамнезе) на вероятность перехода к открытому вмешательству выявлено не было. Использование внебрюшинного доступа позволило уменьшить количество устанавливаемых троакаров до 3 – 4 вместо 5 – 6, что было обусловлено отсутствием необходимости ретракции внутренних органов (печени, селезенки, почки, поджелудочной железы). При этом сравнение длительности операции, частоты осложнений и сроков восстановления у лиц, которым выполнены полностью лапароскопические вмешательства, не выявили значимых различий между трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступом [3,4]. В контрольной группе в послеоперационном периоде было выявлено 4 осложнения: забрюшинная гематома объемом 400 мл, плевральный выпот на стороне операции объемом 570 мл, гематома брюшной стенки и панкреатит, купированный к концу первой недели проведением специфической консервативной терапии.

Летальных исходов в группах не было. Средний койко-день в группах сравнения достоверно не отличался и составил 6,8 дней для основной группы и 6,5 дней в контрольной группе. Отдаленные результаты в сроки от 6 до 24 месяцев прослежены нами у 26 больных основной группы. Случаев рецидива аденом или местных рецидивов злокачественных новообразований по данным рентгеновской КТ выявлено не было. Также ни у одного больного после удаления феохромоцитомы не были выявлены послеоперационные клинические признаки эндокринопатии.

Использование трехмерных данных для интраоперационной навигации при лапароскопической адреналэктомии позволяет сократить продолжительность операции в среднем на 16 минут, уменьшить интраоперационную кровопотерю, сократить число случаев интраоперационной гипертензии при удалении феохромоцитомы и избежать конверсий даже при относительно крупных опухолевидных образованиях надпочечников.

В связи с тем, что наличие опухолевых тромбов в системе нижней полой вены является противопоказанием к выполнению хирургического вмешательства на почке из лапароскопического доступа, на предоперационном этапе все пациенты этой группы были обследованы с использованием рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии с трехмерной реконструкцией [1, 2]. Необходимо отметить, что при значительном перекрытии просвета нижней полой вены опухолевым тромбом и/или сдавлении извне (например, увеличенными лимфатическими узлами забрюшинного пространства) информативность РКТ может снижаться за счет затруднения поступления контрастного вещества и уменьшения, вследствие этого, различий в интенсивности изображения тромба и венозной крови. Планирование нефрэктомии по трехмерным данным было нами выполнено в 14 случаях (у 5 мужчин и 9 женщин), при этом правостороннее поражение имелось у 8 больных, левостороннее – у 6. По данным КТ, оценивалось количество и положение почечных артерий и вен, включая добавочные и аномальные, а также выявлялись признаки прорастания опухоли в окружающие ткани. При левосторонних поражениях изучалось положение поясничных, надпочечниковых и гонадных вен. В ходе оперативного вмешательства полученные данные трехмерной реконструкции сравнивались с интраоперационными результатами и данными КТ-ангиографии

Лапароскопическая нефрэктомия была выполнена всем пациентам из трансперитонеального доступа. Предоперационная подготовка проводилась по общей схеме для открытых вмешательств на почке [1–3]. В 5 случаях на этапе освоения методики во время лапароскопической нефрэктомии использовали ручное пособие. Герметичный рукав для руки хирурга устанавливали через разрез в подвздошной области, через который в дальнейшем извлекали удаленные ткани, что позволило не увеличивать уровень травматичности и не ухудшало косметический результат операции. Средний объем интраоперационной кровопотери составил 610 (от 180 до 820) мл. Летальных исходов не было.

Интраоперационные осложнения отмечены в 11% случаях. Выполнение лапаротомии потребовалось в 4 (16%) случаях. Послеоперационные осложнения были у 3 пациентов (подкожная эвентрация – 1, тромбоэмболия субсегментарных ветвей легочной артерии – 1). Зависимости объема кровопотери и частоты осложнений от стороны поражения и размеров опухоли выявлено не было. Данные трехмерной реконструкции признаны соответствующими интраоперационным. У 12 больных с единственной почечной артерией и в 2 случаях удвоения почечных артерий особенности сосудистого дерева были определены при КТ-ангиографии и трехмерной реконструкции со 100% чувствительностью и 100% специфичностью. У пациента с высоким разделением правой почечной артерии по данным трехмерной реконструкции было определено расстояние от места отхождения до бифуркации почечной артерии. В другом случае по данным трехмерной реконструкции на предоперационном этапе было определено положение двух ипсилатеральных артерий и их топографические взаимоотношения с почечными венами.

При определении положения единственных и удвоенных почечных вен чувствительность и специфичность КТ-ангиографии и последующей трехмерной реконструкции составили 95,5% и 100%, соответственно. Для сравнения преимуществ и ограничений трансперитонеального и ретроперитонеального доступа при выполнении лапароскопической резекции почки были изучены результаты лечения 25 больных. Независимо от вида оперативного доступа использовались одинаковые приемы для остановки паренхиматозного кровотечения и манипуляции на чашечно-лоханочной системе почек. С целью трехмерной визуализации зоны вмешательства всем пациентам была выполнена спиральная КТ. На следующем этапе выполняли текстурную сегментацию, трехмерную реконструкцию и объемный рендеринг трехмерных моделей средствами программного обеспечения.

По данным трехмерной реконструкции, мы определяли число и локализацию опухолевидных образований почек, почечных вен и почечных артерий и связь опухолевидных образований с собирательной системой почек. При сравнении результатов дооперационного обследования и интраоперационных данных установлено, что во всех случаях были правильно определены локализация и размеры наибольшего образования, в 5 случаях интраоперационно выявлены дополнительные образования размером ≤4 мм. Средний размер образований составил 3,9 см. В 94,2% случаев, по трехмерным данным, на предоперационном этапе было правильно определено число и положение почечных артерий и основных венозных стволов [2]. Отмечено статистически значимое уменьшение среднего объема кровопотери в группе больных, которым выполняли пережатие почечной артерии во время лапароскопической резекции почки (265±180 мл) по сравнению с больными, которым выполняли резекцию без ишемии (680±410 мл). При этом длительность операции в группе с временным прекращением почечного кровотока оказалась меньше, чем в группе больных без пережатия артерии. Длительность ишемии почки в нашем исследовании составляла 18–45 мин. что не вело к явному ухудшению почечной функции после операции, средний уровень креатинина сыворотки составил 1,5 мг/дл.

В связи с выраженным фиброзом паранефральной клетчатки, конверсия потребовалась в одном случае при трансперитонеальном доступе, и в двух случаях, когда оперативное вмешательство было осуществлено из ретроперитонеального доступа.

Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 3,5 и 5,4 ч, объем кровопотери – 210 мл и 460 мл при использовании ретроперитонеального и трансперитонеального доступа, соответственно. Кроме того, у пациентов, перенесших вмешательство из ретроперитонеального доступа, было отмечено снижение длительности использования катетера – 1,4 дня по сравнению с 2,5 в группе пациентов, которым операция была выполнена из трансперитонеального доступа, и уменьшение продолжительности нахождения в стационаре после операции – 2,3 и 3,6 дня, соответственно. Все опухоли удалены без нарушения целостности капсулы, в пределах здоровых тканей. Полученные данные говорят о том, что при выборе доступа следует в первую очередь учитывать локализацию образования: лапароскопическая резекция почки из ретроперитонеального доступа показана при расположении опухолевидных образований по задней и латеральной поверхности, а также в нижнем полюсе органа.

Использование трансперитонеального доступа более эффективно при выполнении эндоскопической резекции почки в случае поражений по передней и медиальной поверхности и в верхнем полюсе органа. При выполнении ретроперитонеальной эндовидеохирургической уретеролитотомии первый троакар вводили через произведенный разрез, через троакар вводили и лапароскоп. Два троакара ∅10 мм вводили по средней подмышечной линии и один троакар ∅5 мм – для введения ретрактора – по передней подмышечной линии [4–6]. Положение конкрементов в мочеточнике определяли с использованием интраоперационной рентгеноскопии. Для извлечения конкремента с использованием крючковидного электрода выполняли продольный разрез мочеточника над поверхностью конкремента [6]. У двух пациентов установка мочеточникового стента не проводилась, так как ткани вокруг места рассечения мочеточника были неизмененными. В 6 случаях произведена конверсия на открытое вмешательство. Причиной перехода к открытому вмешательству стали невозможность выявить мочеточник из-за выраженного спаечного процесса (в одном случае) и повреждение сосуда (в другом).

Длительность оперативного вмешательства составила от 90 до 120 (в среднем 109) минут. Интраоперационная кровопотеря была незначительной, необходимости в переливании крови не возникло ни в одном случае. Длительность нахождения в стационаре составляла от 3 до 8 дней. Средняя продолжительность нахождения катетера в мочеточнике составляла 18 дней. Состояние почек и мочевыводящих путей в послеоперационном периоде оценивали с использованием методов лучевой диагностики – ультрасонографии, рентгенографии, КТ и внутривенной пиелографии. Использование на пред- и послеоперационном этапе синфузионной пиелографии позволило оценить изменения тока мочи в чашечно-лоханочной системе почки и мочеточнике.

Преимущество ретроградной эндовидеохирургической уретеролитотомии перед трансперитонеальным доступом заключается в устранении надобности вскрытия брюшины и снижении риска повреждения органов брюшной полости при выделении мочеточника, при исключении попадания мочи в полость брюшины [4–6]. При эндовидеохирургической поясничной симпатэктомии передний чресбрюшинный доступ использовался у первых 10 пациентов, 18 пациентам операция была выполнена экстраперитонеально. Почка вместе с перинефральной клетчаткой и надпочечником выделялась из забрюшинного пространства и разворачивалась медиально для визуализации переднебоковой поверхности позвоночника. Идентифицировали второй люмбальный ганглий, расположенный под ножкой почки, и отводили его от позвоночника. После чего вели клипирование и пересечение верхнего конца симпатического ствола и коллатеральных ветвей, на которые накладывали клипсы. Затем – диссекция продолжалась вниз до подвздошных артерий, затем клипировали, пересекали и удаляли ганглии. После первого опыта с использованием переднего чресбрюшинного доступа для люмбальной симпатэктомии доступ был модифицирован в экстраперитонеальный.

Раз методика вмешательства подразумевает манипуляции на сосудах – тракция аорты (при выполнении вмешательства слева) и нижней полой вены (при правосторонних операциях) – считаем целесообразным использование двух мониторов, обеспечивающих адекватный визуальный контроль, как для оперирующего хирурга, так и для ассистента.. Для осмотра забрюшинного пространства вводился 30° лапароскоп, под контролем зрения во избежание нарушения целостности брюшины, вводилось два дополнительных троакара по краю прямой мышцы живота, что давало возможность действовать обеими руками. Четвертый порт использовался для размещения атравматичного ретрактора.

Диссекция симпатического ганглия L2 начиналась под ножкой почки. Верхний конец симпатического ствола визуализировался, клипировался и пересекался. Так же клипировались и пересекались коллатеральные ветви. Симпатический ствол пересекался на уровне общей подвздошной артерии, ткани отправлялись на гистологическое исследование. Особое внимание уделяли сохранению первого поясничного ганглия для сохранения половой функции. Дренажи после процедуры не устанавливались.

Средняя продолжительность операции при использовании чресбрюшинного доступа составила 126 минут, а при использовании экстраперитонеального доступа – 145 минут. Гистологическое исследование всех образцов подтвердило, что удаленные ткани являются частью симпатического ствола. Необходимости в парентеральном введении анальгетиков в послеоперационном периоде не возникло ни у одного пациента. У всех пациентов

было отмечено уменьшение болей и трофических изменений на пораженной конечности, у одного пациента с длительно не заживавшей трофической язвой произошло ее полное заживление.

Таким образом, эндовидеохирургическая поясничная симпатэктомия является выполнимым, в целом безопасным и эффективным вмешательством, показанным пациентам, у которых нехирургические методы лечения неэффективны.

Литература

1.*Захматов, Ю.М.* Сравнительная оценка схем расположения троакаров при выполнении ретроперитонеоскопических операций на почке и мочеточнике / Ю.М. Захматов, В.Г. Владимиров, О.Г. Устинов, А.Н. Кузин, А.Н. Андрейцев, Д.А. Мирошников // Эндоскопическая хирургия. 2004. № 5. С. 14–16.

2.*Кадыров, З.А.* Лапароскопические операции в урологии: дис…д-ра мед. наук/ Белозеров И.В. М., 1998. 271 с.

3.*Крапивин, Б.В.* К проблеме лапароскопических операций в урологии/ Б.В.Крапивин, В.Е Шульц, А.А.Давыдов, А.С. Слесаренко, В.Ф. Скляр // Эндоскопическая хирургия. 2000. № 4. С. 18–23.

4.*Манагадзе, Л.Г.* Оперативная урология. Классика и новации: руководство для врачей/ Л.Г. Манагадзе, Н.А., Лопаткин, О.Б.Лоран, Д.Ю. Пушкарь. М.: Медицина, 2002. 740 с.

5.*Cahill, D* The management of ureteric stones and laparoscopic ureterolithotomy: the Edinburgh experience. BJU Int./D.Cahill, C.Eden. 2000, Aug. 86(3). P.404.

6.*Farina, Perez LA* Laparoscopic ureterolithotomy of an iliac ureteral stone forgotten for more than eight years / P. Farina, D. Pesqueira Santiago, R. Meijide, T. Zungri // Actas Urol Esp. 2006 Feb. 30(2). P.218–21.

EXPERIENCE OF THE USE OF THE MODERN RADIAL DIAGNOSTICS POSSIBILITIES IN TREATMENT OF RETROPERITONEAL ORGANS DISEASES

S.I. EMELIYANOV, V.A. VEREDCHENKO, A.E. MITICHKIN

Summary

The Development and improvement of operative surgery of retroperitoneal space put the question about possibility of the use presurgical diagnostic data in the manner of ultrasonic or body-section radiography, tomography of the scenes before or directly during operative way of their joining with endovideosurgical picture.

Key words: retroperitoneal space, endovideosurgery

УДК 616.366-089.85:616.366-003.7

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЕКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ПЕРЕДНЮЮ БРЮШНУЮ СТЕНКУ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ИЗ МИНИДОСТУПА

В.И.АНГИЛОВ, В.И.ГРЕЯСОВ, Б.Б.ХАЦИЕВ, Г.А.ДЕНИСЕНКО*

Ключевые слова: желчный пузырь, холецистэктомия

Желчнокаменная болезнь – одно из самых распространенных заболеваний, требующих хирургического вмешательства [1, 5]. Основным методом лечения желчнокаменной болезни является операция холецистэктомия, которая до настоящего времени является «золотым стандартом» в лечении больных с этой патологией. С начала 80-х годов начали активно развиваться операции из малых доступов [2, 3]. Несмотря на широкое применение малоинвазивных технологий в хирургии до сих пор нет четкого теоретического обоснования выбора рациональных доступов и хирургических приемов, топографо-анатомических аспектов вмешательств. Необходимость улучшения качества оперативного лечения больных с желчнокаменной болезнью диктует совершенствование критериев оценки сложности операций, а также применения оптимальных приемов при выполнении операций, базирующихся на индивидуальных особенностях области вмешательства желчного пузыря у больных различного телосложения.

Для оценки состояния желчного пузыря и желчевыделительной системы УЗИ остается главным базовым диагностическим методом, помогающим определить с высокой вероятностью точность расположения дна желчного пузыря и проектирование места желчного пузыря на переднюю брюшную стенку, и расположение печени. Об этом написано А.Ю. Созон-Ярошевичем (1954 г.) и в монографии «Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам» [4].

Таким образом, дальнейшее усовершенствование эндохирургии и повышение безопасности малоинвазивных холецистэктомий невозможно без новых подходов к улучшению сравнительных клинических и топографо-анатомических данных.

Материалы и методы. Клинические данные основаны на материале, полученном при обследовании больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в возрасте от 19 до 66 лет, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении № 1 Ессентукской городской больницы с 2000 по 2006 гг. Контрольную группу составили 281 пациент с ЖКБ, оперированных с применением комплекса «Миниассистент», согласно стандартизированным методикам без учета анатомо-топографических особенностей. При этом у подавляющего большинства пациентов это приводило к неизбежным конверсиям, увеличивало риск интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Основная группа представлена 324 пациентами которым на этапе предоперационного обследования проводилась анатомо-топографическая оценка выполнимости холецистэктомии из мини-доступа у каждого конкретного пациента. Для этого было разработано программное обеспечение с помощью которого производилось измерение параметров оперативного доступа (Свидетельство № 2009610142 от 03.03.2009). Полученные сведения и данные УЗИ сделали возможным создание математической модели, позволяющей на дооперационном этапе прогнозировать возможность проведения оперативного вмешательства из мини-доступа. В основной группе мужчин 108 (33,3%), женщин – 216 (66,7%) пациентов соответственно, в контрольной группе женщин -188 (66,9%), мужчин – 93 (33,1%). Большинство 226 (69,7%) пациентов основной и 209 (74,4%) больных контрольной групп были в трудоспособном возрасте. При этом средний возраст основной группы составил 43,3±2,4, контрольной – 49,4±3,4 года. Существенных различий по возрастному и половому составу в сравниваемых группах не было (критерий χ^2=0,001; p=0,970).

Основной патологией, приведшей к необходимости вмешательства из минидоступа, в обеих группах был острый флегмонозный холецистит (ОФХ) в 168 (51,8%) и в 145 (51,6%) случаях, далее в порядке убывания: хронический калькулезный холецистит (ХКХ) у 48 (14,9%) и у 39 (13,9%); острый гангренозный холецистит (ОГХ) у 32 (9,9%) и у 28 (10%) пациентов в основной и контрольной группах соответственно. Соотношение частоты встречаемости нозологических форм у мужчин и женщин 1:2.

Увеличение количества больных с острой хирургической патологией обусловлено расширением показаний к проведению МХЭ связанных с ужесточением отбора пациентов и оптимизацией алгоритма предоперационной диагностики. Кроме того, в эту группу вошли пациенты, у которых риск проведения лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) был достаточно высоким.

В последние годы отмечается увеличение количества больных старше 60 лет, имеющих высокий риск оперативного вмешательства из-за наличия сопутствующей патологии. Ограничение показаний для ЛХЭ из-за выраженных сердечно-легочных нарушений (СЛН) (56,1% в основной и 45,8% в контрольной), ожирение 1-2 степени (28,6% и 31,9%), ХВН (11,2% и 12,6%), привело к увеличению данной категории пациентов и расширению показаний к МХЭ, которая будет являться в данном случае операцией выбора. Статистический анализ (критерий χ2-) не выявил явных внутригрупповых различий. В основной группе 324 лицам с ЖКБ на этапе предоперационного обследования производилась клинико-экспертная оценка выполнимости вмешательства из минидоступа, согласно анатомо-топографическим и УЗ-критериям.

При поступлении всем пациентам проводилась УЗ-сканирование, которое позволяло оценить состояние желчного пузыря и околопузырных тканей. Нами выделены следующие УЗ-варианты:1 вариант – хронический калькулезный холецистит, диагностированный в 14,9% случаях. Желчный пузырь уменьшен или нормальных размеров, стенка однородная; уплотнена, с неровным контуром, в просвете визуализируются конкременты. 2 вариант - острый холецистит без признаков деструкции стенки, обнаруженный у 10,2% пациентов и бессимптомная водянка желчного пузыря 6,9%. Обтурационный ОХ на раннем этапе развития характеризовался увеличением поперечного размера желчного пузыря более 30 мм; значительно реже обнаруживали увеличение длинника пузыря более 100 мм. Стенки однородные, не более 3 - 4 мм толщиной, могут быть уплотнены. В просвете

* Ставропольская ГМА, каф. хир. болезней и эндохирургии ФПО

неоднородное содержимое, камни, взвесь. При обтурации - конкремент расположен в шейке, не смещается при изменении положения тела больного. При переходе воспаления на стенки пузыря наблюдается изменение эхоструктуры. Вариант 3 – острый холецистит с признаками деструкции стенки, но без перивезикальных осложнений 61,7%. При флегмонозном холецистите отмечается утолщение стенки желчного пузыря >4 мм, неоднородность и слоистость ее. Двухконтурность стенки пузыря говорит о наличии деструкции стенки в 100% случаев. У 9,9% пациентов острый гангренозный холецистит осложнился формированием перивезикального инфильтрата. Перивезикальные осложнения визуализируются в виде гиперэхогенных тканей вокруг желчного пузыря при наличии воспалительного инфильтрата и анэхогенных зон, свидетельствующих о скоплении жидкости при абсцедировании. Неоднородная картина эхогенности стенки пузыря (комбинация двух и более степеней эхоплотности) была отмечена у всех пациентов. Как правило, у больных ОХ на разных участках стенки желчного пузыря отмечалась неодинаковая толщина и степень эхогенности – «слоистость», что указывало на деструктивные изменения в стенке пузыря. Вариант 4 – склероатрофический желчный пузырь, обнаруженный у 6,3% пациентов. При этом отмечается уменьшение продольно-поперечных размеров, увеличение эхоплотности и толщины стенок. Примерно в 100% случаев отмечается гипертензия в общем желчном протоке.

У пациентов основной группы при отборе для вмешательства из мини-доступа производилась антропометрическая оценка. Для этого измеряли длину туловища, массу тела, индекс Кетле. На основании полученных данных у 56 (17,3%) тип телосложения определен как долихоморфный, у 182 (56,2%) – как мезоморфный, у 86 (26,5%) – как брахиморфный.

Долихоморфный тип характеризуется высоким ростом, относительно коротким туловищем, длинной узкой шеей, длинной и узкой грудной клеткой, длинными нижними конечностями, малым углом наклонения таза вперед. Средний рост составил 186,5±4,3 см. Индекс Кетле 17,9±1,4; соотношение длины конечности к длине туловища >58%. Это обуславливает специфичность расположения дна и шейки желчного пузыря относительно срединной линии и нижнего края реберной дуги. По данным дооперационного УЗ-сканирования, установлено, что в результате увеличения относительной длины туловища у лиц этой подгруппы наблюдаются следующие варианты расположения дна и шейки желчного пузыря. В первом варианте (в 14% случаев) дно расположено на уровне XI-го грудного позвонка, шейка – в проекции X грудного позвонка на 3-4 см латеральнее срединной линии. При втором – дно смещено книзу и расположено на уровне II поясничного позвонка, шейка – в проекции XII грудного позвонка практически на срединной линии в 16% случаев

Для брахиморфного типа характерен средний или низкий рост, длинное туловище, высокие плечи, короткая и широкая грудная клетка, короткие ноги, большой угол наклонения таза вперед. Средний рост составил 164,5±6,3 см. Индекс Кетле 17,9±1,4; соотношение длины конечности к длине туловища менее 50%. Особенности конституции обуславливают увеличение поперечного размера и уменьшение продольного. В связи с этим у 63% пациентов с брахиморфным типом телосложения наблюдается смещение шейки желчного пузыря относительно срединной линии латерально до 9-12 см. Дно при увеличенном пузыре может располагаться вровень с шейкой, либо при малых размерах смещаться книзу, как правило, не ниже уровня I поясничного позвонка. У 16 % шейка также смещается книзу от уровня реберной дуги вплоть до уровня пупочного кольца, располагаясь на уровне II-III поясничного позвонка.

У пациентов мезоморфного типа отмечается невысокий рост, пропорциональное соотношение длины туловища и конечностей, грудной клетки, шеи и нижних конечностей. У 21% дно расположено на уровне II поясничного позвонка, шейка в проекции XII грудного или I поясничного позвонка на 4 см латеральнее срединной линии. На основании УЗ-данных и антропометрических измерений нами предложен принципиально новый, прогрессивный подход к дооперационной оценке выполнимости оперативного вмешательства на основании математического моделирования у пациентов с различным типом телосложения.

Зададим условия для математической модели:

Пусть А – точка операции, а А' – проекция этой точки на поверхность тела пациента. Пусть В – искомая точка центра разреза. A'B – искомое расстояние = x. A'D – расстояние от верхнего края разреза до края реберной дуги или срединной линии. Если d = DC – диаметр разреза, то заложим в модель условия: расстояние AC – от крайней точки разреза до точки операции – должно быть ≤15 см; угол ACB ≥50°. Тогда из прямоугольного треугольника AA'C вычисляем A'C=ACcos(угол C).

Т.к. A'C = x + (d/2), то x = ACcos(угол C) – (d/2). Совокупность точек B – это геометрическое место точек, которые могут быть предельными точками центра разреза. Тогда круг с центром в A' и радиусом A'B является геометрическим местом всех возможных точек центра разреза.

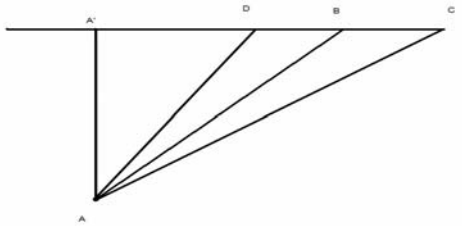


Рис. Математическая модель доступа

Следовательно, чем больше будет A'A и A'D, тем больше будет угол наклонения оси операционного действия. В наших условиях это звучит так: чем больше расстояние от геометрического центра предполагаемого разреза до проекции шейки желчного пузыря на кожу и глубина операционной раны, тем меньше угол наклонения оси операционного действия, тем рискованнее и опаснее оперативное вмешательство из минидоступа. Для облегчения работы с математической моделью было разработано Windows-совместимое компьютерное приложение. При введении данных полученных при УЗ- и антропометрических исследованиях на дооперационном этапе программа позволяет прогнозировать выполнимость холецистэктомии из минидоступа.

Проведенные нами исследования показали что у пациентов с долихоморфным типом верхний край доступа должен располагаться на 1-2 см выше стандартной проекции и на 4-6 см латеральнее срединной линии. У больных с брахиморфным типом оптимальной точкой доступа будет нижний край VIII-IX ребер по срединно-ключичной линии относительно срединной линии. В продольном направлении смещение может достигать уровня пупочного кольца. Также при дооперационном прогнозировании необходимо учитывать толщину передней брюшной стенки. У пациентов с мезоморфным типом при стандартных условиях при увеличении толщины передней брюшной стенки на 1 см угол наклонения оси операционного действия изменяется на 2^0. У брахиморфного типа, при первом варианте и стандартном доступе расстояние от поверхности кожи до шейки пузыря может достигать при ожирении III-IV степени 23-24 см, а это изменит угол наклонения оси на $19\text{-}20^0$, при втором варианте на 23^0.

Выводы. Созданная нами математическая модель позволяет достаточно точно до проведения разреза прогнозировать успешность выполнения холецистэктомии из минидоступа.

Предложенный стандартизированный минидоступ легитимен лишь у лиц с мезоморфным типом и с нормальной толщиной передней брюшной стенки. При крайних вариантах расположения дна и шейки желчного пузыря, наблюдаемых при долихоморфном и брахиморфном типе, нужна коррекция проекции доступа по анатомическим ориентирам: срединной линии и нижнему краю реберной дуги. Осложняет вмешательство из мини-доступа рост толщины передней брюшной стенки. Ожирение III-IV степени – относительное противопоказание к операции из минидоступа, т.к. доводом в пользу миниинвазивного вмешательства будет проекция шейки желчного пузыря на переднюю брюшную стенку, делая ее невозможной при высоких вариантах расположения шейки на уровне X-XI грудного позвонка.

Литература

1. *Ивашкин, В. Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2005 – 536 с.
2. *Прудков, М.И.* Минилапаротомия, открытая лапароскопия, холецистэктомия и операции на протоках. Екатеринбург, 1993. 212 с.
3. *Прудков, М.И.* Современные эндохирургические технологии лечения острого кальулезного холецистита / М.И.Прудков, А.В.Столин, А.Ю. Кармацких // Эндоск. хир. 2007.№1.С. 68.
4. *Созон-Ярошевич, А. Ю.* Анатомо-клинические обоснования хирургического доступа к внутренним органам / А. Ю. Созон-Ярошевич. Л., 1954. 272 с.

4. Созон-Ярошевич, А. Ю. Анатомо-клинические обоснования хирургического доступа к внутренним органам / А.Ю. Созон-Ярошевич. Л., 1954. 272 с.

5. *Schirmer, B. D.* Cholelithiasis and cholecystitis / B.D. Schirmer, K.L. Winters, R.F. Edlich // J. Long Term. Eff Med. Implants. 2005. Vol. 15. P. 329–338.

УДК 616.61-089.87; 616.714.1-089.843

АУТОПЛАСТИКА НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ СТЕНКОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ НЕФРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ ПРАВОЙ ПОЧКИ

С.А. ШАШИН*

Ключевые слова: нефрэктомия, нижняя полая вена

Полые вены поражаются опухолевыми процессами. Часто такие случаи рассматриваются как инкурабельные. В Российском онкологическом научном центре оперативные вмешательства в системе верхней полой вены выполняют у 16% больных раком лёгких и трахеи, а в 4% случаев забрюшинных опухолей требуется резекция нижней полой вены. Опухолевые поражения почек у 10% больных осложняются образованием опухолевого тромба в нижней полой вене, который может достичь правого предсердия. В этих случаях производят тромбэктомию, при которой может потребоваться резекция нижней полой вены с пластикой дефекта. Такие вмешательства выполняются на кафедре хирургических болезней [1] Российского ГМУ, в клинике факультетской хирургии им.С.И. Спасокукоцкого, Челябинском онкологическом диспансере [4] и в др. лечебных учреждениях [3].

Материалы и методы. Мы провели серии экспериментов на собаках, где испытали участки кишки и желудка в виде заплат и трубок на нижней полой вене. Предпосылками мы сочли следующее: мезотелий желудка и кишки по строению похож на эндотелий сосуда; желудок и кишечник являются самыми легкодоступными органами брюшной полости; собственные ткани биологически максимально совместимы. Обращение с животными (содержание, обезболивание, выведение из опыта) осуществлялось в соответствии с руководством «International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animal».

В 10 экспериментах мы применили для пластики дефекта нижней полой вены изолированный участок тонкой кишки, а в 20 – участок желудка. При флебографии были выявлены два окклюзирующих тромбоза трансплантата (на 7 и 14 сутки после операции) после пластики тонкой кишкой, а при пластике участком желудка – один (на 7 сутки). Остальные трансплантаты были проходимы во все сроки наблюдения. Во всех опытах трансплантаты после пластики дефектов сосудов оставались в забрюшинной клетчатке. К концу второй недели экспериментов морфологически наблюдается перекрытие эндотелием зоны анастомоза трансплантата с сосудом. Во все сроки исследования внутренняя поверхность трансплантата остается гладкой, выстланной мезотелием. По нашим наблюдениям, к 6-месячному сроку после пластики приживление трансплантатов в дефекте сосуда в основном заканчивалось (рис. 1).

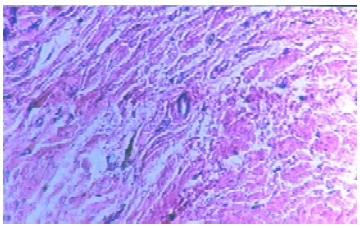


Рис. 1. Анастомоз нижней полой вены и полнослойного трансплантата желудка: щелевидное пространство с ориентированными вдоль него мышечными и коллагеновыми волокнами и большим количеством сосудов. Два года после пластики. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Весьма существенным является вопрос о величине трансплантата. Серия из 4-х экспериментов, в которой мы выполняли пластику сразу двух циркулярных дефектов – в брюшной аорте и нижней полой вене – показала возможность получения из желудка участка размером не менее 12×4 см^2 без нарушения его моторно-эвакуаторной функции. По результатам получен патент на изобретение № 2283622 [5]. С целью профилактики агрегации и тромбообразования мы до начала операции пластики накладывали дистальные артерио-венозные фистулы на бедре [2]. Фистулы ликвидировались через 2 месяца после начала эксперимента. Чисто субъективно мы отдаем предпочтение трансплантату желудка, поскольку он толще и удобнее в работе.

Результаты опытов позволили применить способ в Астраханском областном онкодиспансере по разрешению этического комитета и при получении информированного согласия больного.

Больной Х-в М.В., 31 год.. Ds: Cr правой почки gr 4 (T_4 N_2 M_0). Операция 25.12.07 г. № 185 Расширенная комбинированная нефрэктомия справа. Резекция нижней полой вены с пластикой трансплантатом желудка. Дренирование забрюшинного пространства и брюшной полости. Полная срединная лапаротомия. В брюшной полости выпота нет. Правая почка 35×1×25 см занимает практически всю правую половину забрюшинного пространства. Над опухолью расположена правая половина ободочной кишки, к ней же интимно предлежит 12-перстная кишка. Нижняя полая вена за счёт опухоли смещена влево. Отдалённой метастатической патологии не обнаружено. Рассечена париетальная брюшина над опухолью, со значительными техническими трудностями из-за огромных размеров опухоли произведена нефрэктомия справа вместе с паранефральной клетчаткой, мочеточником (пересечён около мочевого пузыря) и правым надпочечником единым блоком. Удалены увеличенные лимфоузлы от абдоминального отдела аорты и нижней полой вены. Обнаружено, что узлы врастали в нижнюю полую вену в двух местах на участках 0,2×0,2 см. и 0,2×0,4 см. В этих местах произведена резекция стенки вены с ушиванием дефектов. Один из опухолевых конгломератов (между аортой и нижней полой веной) с распадом, выделилось около 1,5 мл густого гноя с детритом, без запаха (рис.2).

Рис. 2. При удалении опухолевого конгломерата вскрыт нагноившийся лимфоузел.

Удален пакет лимфоузлов 3,0×3,0 см вокруг левой почечной вены, правая почечная артерия дважды лигирована около аорты. При обработке правой почечной вены обнаружено, что опухоль распространяется на почечную вену, практически полностью её обтурируя. Произведена резекция боковой стенки нижней полой вены вместе с правой почечной веной на участке 1,5×3,0 см. Из просвета нижней полой вены удалён опухолевый тромб длиной 3,0 см. Произведена пластика дефекта стенки нижней полой вены серозно-мышечным трансплантатом из передней стенки желудка пациента (рис. 3). Диаметр и форма нижней полой вены сохранились. Брюшная полость и зона операции промыты раствором фурацилина. Гемостаз – сухо. Два дренажа в забрюшинное пространство, дренажи под печень и в малый таз.

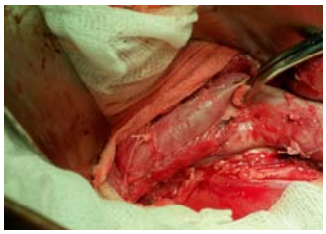


Рис 3. Пластика бокового дефекта нижней полой вены трансплантатом желудка

В данном случае радикальная операция с удалением всей опухолевой ткани была невозможна без резекции нижней полой вены, но в вене образовался дефект, который не мог быть ликвидирован иным способом, кроме замещения пластическим материалом. Пластика синтетическим протезом была исключена из-за

* Астраханская ГМА; Астраханский областной онкодиспансер

инфицирования операционной раны при вскрытии нагноившегося лимфоузла. Возможна была пластика аутовеной, но вена может быть ранее удалена при флебэктомии или её размеров недостаточно. Кроме того, аутовена может в дальнейшем быть использована, как трансплантат для аортокоронарного или бедренно-подколенного шунтирования. Близкое расположение органов, минимальное время определения размеров и выбора участка желудка, удобство забора трансплантата – все эти аргументы послужили причинами выполнения данного вида пластики.

Заключение. Таким образом, предлагаемый аутоматериал, может быть применён при инфицировании ран, когда использовать синтетический материал или аутовену не представляется возможным.

Литература

1. *Затевахин И.И., Комраков В.Е., Горбенко М.Ю.* // Ангиология и сосудистая хирургия (Прилож/). 2005. № 2. С.121–128.

2. *Покровский А.В., Казанчан П.О., Асамов Р.Э.* // Хирургия. 1985. № 5. С.126–131.

3. *Савельев В.С., Кириенко А.И.* // Флебология. 2007. № 1. Т.1. С.5–7.

4. *Фокин А.А., Терешин О.С., Лукин А.А., Королева В.Н.* // Ангиол. и сосудистая хир. (Приложение). 2005. № 2.С.298–299.

5. *Пат.*2283622 РФ, МКИ А 61В 17/00 Способ пластического укрытия циркулярных дефектов нижней полой вены / Шашин С.А.(РФ; Астраханская ГМА).№2004133599/14; Заявл.17.11.2004; Опубл.20.09.2006. Бюл.№26. С.108.

УДК: 616-089.168.1-06-08

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВЕНТРОПЛАСТИКИ

Е. А. ГОРБУНОВА, И. В. СЕРГЕЕВ, Ю. И. ЗИМИН*

Ключевые слова: вентропластика, раневые осложнения

Пластика вентральных грыж является одним из наиболее распространённых вмешательств в абдоминальной хирургии, составляя 10–21% от общего числа всех операций [1]. При этом применяются два принципиально разных способа: пластика собственными тканями пациента (аутопластика) и искусственными протезами (аллопластика). Аллопластические методы вентропластики повсеместно используются чаще, являясь основой «безнатяжной» вентропластики. Важной проблемой хирургии вентральных грыж является вопрос профилактики и лечения раневых осложнений, частота которых после герниопластики варьируется от 20,9% до 67% [2,8–10]. Причины раневых осложнений: неоптимальный способ пластики брюшной стенки, травматичное оперирование, инфицирование раны, некачественный гемостаз, нерациональная установка тампонов и дренажных устройств [3,11], инфекция, вирулентность которой обусловлена метаморфозом микрофлоры и реактивностью организма и т.д. [5].

В структуру раневых осложнений входят нагноение, расхождение краёв раны, длительная лимфорея, лигатурные свищи, некроз краёв раны и т.д. Наиболее частым раневым осложнением после вентропластики является серома, которая встречается у ≥11,8% оперированных больных [6]. До настоящего времени нет единой точки зрения не только по вопросам профилактики и лечения серомы, но и по причинам ее возникновения. Для ее профилактики и лечения применяются такие методы, как ушивание «свободных пространств» над апоневрозом [7], пунктирование, зондирование, антибактериальная терапия [4], физиолечение и т.д. Каждый из перечисленных методов характеризуется своей эффективностью и недостатками.

Цель исследования – изучение эффективности профилактических мероприятий в развитии раневых осложнений после вентропластики у больных с вентральными грыжами.

Материал и методы. Проведён анализ результатов лечения 1832 больных, оперированных по поводу вентральных грыж за период 2001 по 2006 гг. в хирургических отделениях городских больниц г. Пензы. Больные, оперированные в этих лечебных учреждениях, составили две сравниваемые группы, так как они отличались по способам профилактики раневых осложнений.

Первую группу составили 995 пациентов с грыжами передней брюшной стенки, вторую группу – 837; 446 лиц оперированы по поводу послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ), из них 66 пациентов, имеющие в анамнезе сопутствующую патологию в виде ожирения и сахарного диабета в дальнейшем были исключены из исследования, так как данная категория больных требует особых подходов в профилактике раневых осложнений. Все больные были оперированы в плановом порядке.

Наибольший интерес в свете раневых осложнений представляют больные с ПОВГ. Для анализа методов профилактики раневых осложнений больные с данной патологией были также разделены на 2 группы в зависимости от принятых подходов к профилактике раневых осложнений в сравниваемых лечебных учреждениях. Первую группу (995) составили 220 пациентов, оперированных в крупной многопрофильной больнице. У них операция в 86,36% случаев заканчилась инжекционно-вакуумным дренированием. Проводили посиндромную и антибактериальную терапию. Последняя велась на всех этапах лечения.

Во вторую группу (837) включено 160 больных, оперированных в горбольнице, активно занимающейся санацией грыженосителей. Больным данной группы проводилась посиндромная и антибактериальная терапия. В качестве профилактики раневых осложнений применялось проточное дренирование и бандажирование. В течение первых часов после операции проводилось удаление раневого детрита и сгустков крови путем лаважа раствором антисептика, что препятствовало, на наш взгляд, дальнейшему инфицированию раны. Вслед за этим для профилактики патологического скопления экссудата в послеоперационной ране применялся эластичный бандаж – пелот, специально подобранный для пациента в предоперационном периоде (91,87%).

Возраст пациентов первой группы колебался от 20 до 86 лет. Возраст пациентов второй группы – соответственно от 21 до 79 лет. Средний возраст больных первой группы составил 57,69±11,382 лет. Данный показатель больных второй группы – соответственно 56,44±12,057 лет. Достоверных различий в группах по возрасту не отмечено (p=0,304).

Из 220 больных с ПОВГ первой группы мужчин было 65, женщин – 155. Во второй исследуемой группе из 160 больных с ПОВГ мужчин было 51, женщин – 109. Различий в группах нет (p=0,653). Статистически группы условно были сравнимы.

Для оценки ширины грыжевых ворот, локализации и показателя рецидива грыжи применена SWR-классификация (J.P.Chevrel et A.M. Rath, 2000 г). В первой группе больных с большими ПОВГ было 50,9%, со средними ПОВГ – 31,4% и с малыми ПОВГ – 17,7%. Во второй группе больных с большими ПОВГ было 52,5%, со средними ПОВГ – 37,5% и с малыми – 10,0%. Достоверных различий в группах по размерам грыж нет (p=0,087). Достоверных различий в группах по полу, возрасту и размеру грыжевых ворот нет, то группы условно сравнимы по эффективности профилактических мероприятий раневых осложнений. Результаты лечения больных обработаны с помощью программ доказательной статистики (SPSS 13.0) «SPSS Inc» .

Результаты. В первой группе у больных с ПОВГ раневые осложнения возникли у 39 (17,7%) больных, во второй группе – у 7 (4,4%) больных соответственно. Разница двух сравниваемых групп по наличию осложнений статистически достоверна (p=0,000). Можно предположить, что профилактические мероприятия, проводимые у пациентов второй группы (проточное дренирование и раннее бандажирование), более эффективны по сравнению с инжекционно-вакуумным дренированием.

В первой группе оперировано 164 больных с первичными ПОВГ, во второй группе – 110 больных. С рецидивными ПОВГ в первой группе было 56 больных, во второй группе – 50 больных. Наибольшая частота развития раневых осложнений отмечается у больных с рецидивными вентральными грыжами по сравнению с первичными. В послеоперационном периоде раневые осложнения были отмечены у 27,4% больных, оперированных по поводу рецидивной послеоперационной вентральной грыжи и у 6,2% больных с первичными вентральными грыжами (p=0,000). Причиной раневых осложнений является активизация хронической дремлющей инфекции в рубцовых тканях и лигатурах и неэффективность профилактических мероприятий.

Всего из 995 больных первой группы с грыжами передней брюшной стенки в послеоперационном периоде были отмечены следующие раневые осложнения: у 49 (4,92%) больных – серома, у 21 (2,11%) больного – гематома, у 14 (1,4%) пациентов – ин-

* Пензенский институт усовершенствования врачей, кафедра онкологии и торакоабдоминальной хирургии

фильтрат, у 15 (1,50%) больных – орхит, у 2 (0,20%) пациентов – асептическое расхождение краёв раны и у 2 (0,20%) больных – нагноение послеоперационной раны. У 6 больных данной группы было отмечено сочетание нескольких раневых осложнений. Во второй группе из 837 пациентов наблюдались следующие раневые осложнения: у 9 (1,07%) больных – серома, у 7 (0,83%) больных – гематома, у 3 (0,35%) – инфильтрат, у 6 (0,71%) больных – орхит, у 1 (0,11%) больного асептическое расхождение краёв раны и 2 (0,23%) – нагноение послеоперационной раны. Раневые осложнения у отмечены у 96 (9,64%) больных первой и у 28 (3,34%) больных второй группы. Разница достоверна (p=0,000).

Наиболее часто серома отмечалась после вентропластики при ПОВГ. В первой группе послеоперационный период осложнился серомой у 14 (8,54%) больных с первичными ПОВГ и у 19 (33,93%) больных с рецидивными. Во второй группе серома отмечена у 1 (0,91%) больного с первичной ПОВГ и у 3 (6,0%) больных с рецидивными ПОВГ. Разница достоверна (p=0,000).

Вентропластика представляет сложное хирургическое вмешательство и должна выполняться хирургами с соответствующей подготовкой. Сравнение результатов вентропластики в зависимости от квалификации оперировавшего хирурга показало, что у хирургов с высшей категорией в послеоперационном периоде после вентопластики отмечалось максимальное количество раневых осложнений – 43,4%. На наш взгляд, это связано, прежде всего, с особой сложностью патологии оперируемых пациентов. У хирургов, не имеющих категории, было отмечено 30,4% раневых осложнений. Это объяснимо недостаточной подготовкой хирурга. Наименьшее число раневых осложнений наблюдалось у хирургов с первой категорией – 26,1%. Разница статистически достоверна (p=0,000). Вероятно, больных с ПОВГ должны оперировать хирурги с соответствующими навыками и подготовкой.

Лечение больных с раневыми осложнениями соответствовало канонам общей и гнойной хирургии.

Сроки пребывания в стационаре пациентов первой группы составили 11,93±5,841. Длительность пребывания в стационаре пациентов второй группы составила 10,74±2,385. Разница достоверна (p=0,016). У 3 пациентов с серомами во второй группе применялся оригинальный способ лечения данного осложнения (решение о выдачи патента на изобретение №2008106564/14(007106)). Способ ускорил заживление раны с формированием прочного рубца и сократил сроки лечения.

Выводы. Количество раневых осложнений при хирургической коррекции рецидивных послеоперационных вентральных грыж по сравнению с первичными достоверно возрастает. Возникновение раневых осложнений особо зависит от рациональных методов профилактики и квалификации хирурга. Вентропластика представляет собой сложное хирургическое вмешательство и должна выполнятся хирургами с соответствующими навыками и подготовкой. В целях снижения раневых осложнений наиболее предпочтительнее проточное (фракционное) дренирование и раннее эластичное бандажирование зоны операции. Неадекватные способы профилактики и лечения раневых осложнений приводят к увеличению сроков пребывания больного в стационаре и возрастанию материально-экономических затрат, что снижает эффективность хирургического лечения. Разработанный новый метод лечения серомы позволяет сократить пребывание больного в стационаре и может использоваться в клинической практике.

Литература

1. *Бородин И.Д., Скоробей Е.В., Акулик В.П.* // Хирургия послеоперационных грыж живота. Минск. 1986. С.159
2. *Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Павлишин Л.Б., Белоусов Д.В* // Вестник хир. 2000. № 5. С. 23–27.
3. *Boerema B.* // Cause and repair of large incisional hernias // Surgery. 1971. Vol. 69. P. 111–116.
4. *Гостищев В.К., Омельяновский В.В.* // Хир. 1997. № 8. С.11–15.
5. *Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б., Абрамов А.Ю.* // Хир. 1992. № 7-8. С. 21–26.
6. *Жебровский В.В.*// Атлас грыж передней брюшной стенки. М., 2002.
7. *Заривчацкий М.Ф., Яговкин В.Ф.* // Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи. Пермь.,1996. С. 142.
8. *Слепых Н.И.* // Казанский мед.ж. 2001. № 3. С. 186–190.
9. *Ткаченко А.Н.* Прогноз и профилактика гнойных осложнений при лечении послеоперационных вентральных грыж: Автореф. дис…канд. мед. наук. СПб, 1999. С. 20.
10. *Yahchouchy-Chouillard E. et. al.* // Incissional hernias. Related risk factors. Dig surg. 2003. Vol. 20:1. P. 3–9.
11. *Янов В.Н.* // Хир. 2000. № 6. С. 23–26.

УДК 616.728.3-007.248-092

ВЫРАЖЕННОСТЬ МЕСТНОЙ И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ГОНАРТРОЗОМ I-II СТАДИИ

В. А. МАЛЬЧЕВСКИЙ, Н. П. КОЗЕЛ, Ю. Г. СУХОВЕЙ, И. Г. УНГЕР*

Ключевые слова: посттравмаитческий гонартроз, воспаление

Травмы коленного сустава составляют значительную часть в структуре повреждений опорно-двигательного аппарата у лиц зрелого возраста [1]. Самым грозным из отдаленных осложнений у лиц, перенесших травму коленного сустава, является посттравматический гонартроз (ПТГ), который ведет к снижению «качества жизни» человека, иногда и к инвалидизации [5]. Долгое время считалось, что в основе прогрессирования ПТГ лежат дегенеративно-дистрофические процессы, которые протекают изолировано с весьма незначительным воспалительным компонентом [8]. В последнее десятилетие возникла и интенсивно развивается другая точка зрения на патогенез развития ПТГ, в основе которой лежит мнение о том, что воспалительный компонент играет ведущую роль в прогрессировании ПТГ, а дегенеративно-дистрофические процессы являются всего лишь его следствием [6]. Косвенным свидетельством в пользу данной точки зрения является крайне низкая эффективность патогенетической терапии, основанной на дегенеративно-дистрофической теории [7]. Однако эта точка зрения нуждается в подтверждении.

Лактоферрин – фактор естественной резистентности, представленный железосвязывающим гликопротеином, участвующим в местных и системных воспалительных реакциях [9]. Доказано, что существует взаимосвязь между уровнями лактоферрина и активностью воспалительного процесса, а также с локальным воспалением и деструкцией тканей [3]. Показатель уровня лактоферрина является высокочувствительным, объективным лабораторным маркёром выраженности общей и местной воспалительной реакции, ассоциированным с иммунными реакциями [4].

Цель исследования – изучение выраженности местной и системной воспалительной реакции, маркируемой лактоферрином, а также влияние стандартного лечения на его уровень у больных ПТГ I-II стадии.

Материалы и методы. Исследование выполнялось в период с 2005 по 2007 год в Тюменском филиале ГУ НИИ «Клинической иммунологии» СО РАМН. Представленные в клинической части работы материалы основаны на наблюдениях за 300 больными с посттравматическим остеоартрозом (ОА) коленных суставов I-II стадий с активностью течения патологического процесса Б, получавшими лечение с использованием артроскопических технологий и 150 клинически здоровыми людьми возрасте от 30 до 45 лет. Контрольные исследования синовиальной жидкости у живых здоровых людей нами не проводились по этическим соображениям. Для выявления физиологических уровней лактоферрина в синовиальной жидкости проведено исследование у 32 трупов, погибших в возрасте от 30 до 45 лет от черепно-мозговой травмы в течение двух часов, при вскрытии у которых не отмечались морфологические признаки поражения коленных суставов.

В зависимости от стадии ОА больные нами были разделены на две равные группы по 150 человек в каждой. Контрольную группу составили показатели лактоферрина клинически здоровых лиц, а также синовиальной жидкости коленных суставов 32 трупов. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и согласившиеся на участие в исследовании, подписали соглашение о информационном согласии, соответствующее требованиям Основ законодательства № 5487-1 от 22 июля 1993 года «Об охране здоровья граждан» и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации. Забор синовиальной жидкости и вскрытие коленных суставов велись в первые 6 часов после констатации факта смерти врачами с письменного согласия

* Тюменский филиал ГУ НИИ «Клинической иммунологии» СО РАМН, 625027, г. Тюмень, ул. Котовского 5/2 (тел. 83452 200061)

родственников умерших. Каждому участнику присваивался индивидуальный код, по которому он проходил в базе данных.

Лечебные мероприятия у больных велись курсами с перерывом в 4 месяца. Курсы лечения проводили в начале исследования, через 5 и 11 месяцев. Они состояли из лечебно-диагностической артроскопии, диеты, протезирования, лечебной физкультуры, физиотерапии и медикаментозного лечения.

С учетом вида трудовой деятельности, двигательной активности и исходного иммунологического статуса пациентам давались индивидуальные рекомендации по нормализации нагрузки на коленные суставы, двигательному режиму и питанию. Забор крови осуществлялся из локтевой вены в количестве 10,0 мл в сухую центрифужную пробирку. Полученную кровь центрифугировали при скорости 1500 оборотов в минуту. Слой полученной сыворотки использовался для выполнения иммунологического исследования. Синовиальная жидкость забиралась из полости коленного сустава в сухую центрифужную пробирку во время лечебно-диагностической артроскопии или при пункции стандартным доступом. При заборе синовиальной жидкости в сустав вводилось 10,0 мл изотонического 0,9% р-ра $NaCl_2$, затем исследовали по тем же методикам, что и сыворотку крови. Исследования уровня лактоферрина проводились помощью тест-систем «Лактоферрин-стрип D-4106» производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» по инструкции фирмы-производителя. Обсчет результатов проводился по международным требованиям, предъявляемым к обработке результатов данных научных исследований, при помощи программы для персональных компьютеров «Биостат» [2].

Результаты. Результаты сравнительного исследования лактоферрина в сыворотке крови и синовиальной жидкости приведены в табл.

Таблица

Уровень лактоферрина в сыворотке крови и в синовиальной жидкости

	I контроль	II ОА I	III ОА II
В сыворотке крови			
Исходные данные	1112,20±97,71	2226,13±113,94*	2241,61±111,55*
Через 5 месяцев		2229,37±124,81*	2243,60±109,41*
Через 11 месяцев		2231,14±121,61*	2246,32±117,52*
В синовиальной жидкости			
Исходные данные	132,20±16,12	249,25±10,95*	260,61±10,81*
Через 5 месяцев		232,30±9,87*	243,65±10,43*
Через 11 месяцев		250,16±10,60*	259,31±11,51*

Примечание: * достоверность различия по сравнению с I (контрольной) клинической группой при p<0,01.

Уровень лактоферрина в сыворотке крови во всех клинических группах почти вдвое превышал контрольные значения на всех этапах исследования. Статистически достоверной (p<0,01) разницы между показателями лактоферрина различных клинических групп не выявлено. Статистически достоверных (p<0,01) изменений между показателями лактоферрина в сыворотке крови в динамике исследования каждой из групп не отмечается.

Уровень лактоферрина в синовиальной жидкости в обеих клинических группах выше контрольных значений на всех этапах исследования. Статистически достоверных (p<0,01) различий между исходными показателями лактоферрина в синовиальной жидкости у больных различных клинических групп не отмечается. Через 5 и 11 месяцев картина сохраняется.

Статистически достоверных (p<0,01) изменений между показателями лактоферрина в синовиальной жидкости в динамике исследования обсуждаемых групп нет. Корреляционный анализ показал взаимосвязь между исходными уровнями лактоферрина в сыворотке крови и синовиальной жидкости, как у больных с ОА I ст. (КК 0,9722 p<0,0031), так и у лиц с ОА II ст. (КК 0,9425 p<0,0164). Таким образом, при ПТГ вне зависимости от стадии заболевания уровни лактоферрина повышены не только, в сыворотке крови, но и в синовиальной жидкости больных суставов и не снижаются в ответ на стандартную терапию.

Заключение. Учитывая выявленные стабильно высокие концентрации лактоферрина не только в сыворотке крови, но и в синовиальной жидкости у больных ПТГ I-II ст., можно предположить наличие в суставе высокой активности воспалительных реакций. Все вышеизложенное говорит о значимой роли воспалительного компонента в патогенезе заболевания, косвенным подтверждением чего, является недостаточная эффективность противовоспалительного компонента стандартного лечения.

Литература

1. *Ахтямов И.Ф., Кривошапко Г.М., Кривошапко С.В.* // Гений ортопедии. 2002. № 2. С. 150–155.
2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М, 1998.
3. *Земсков А.М.* Клиническая иммунология. М, 2006.
4. *Караулов А.В.* Клиническая иммунология и аллергология. М., 2002.
5. *Корнилов Н.Н., Новоселов К.А., Корнилов Н.В.* // Травматология и ортопедия России. 2002. № 2. С. 47–59.
6. *Михайлова Т.В.* Взаимосвязь воспалительных, деструктивных и иммунных процессов у больных с остеоартрозом коленных суставов: Дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2003.
7. *Пшетаковский И.Л.* Артрозы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация. Одесса, 2004.
8. *Прокопьев Н.Я.* // Развитие социального обслуживания населения ЯНАО: сб. науч. тр. Салехард, 2003. С. 120–125.
9. *Унгер И.Г.* Патогенез повторных воспалительных заболеваний стадии ремиссии, иммунологические изменения гомеостаза: Дис...канд. мед. наук. Новосибирск, 2001.

УДК 007.001.362+61

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭКТОПИИ

В.В. БИТЮКОВА*, Е.А.БАЛАШОВА**, О.В.ХУДЯКОВА***

Ключевые слова: эктопия, шейка матки

Одним из наиболее распространенных заболеваний шейки матки является эктопия [3, 6, 4], в связи с чем, лечению именно этой патологии отводится большое внимание среди клиницистов. Наибольшие трудности в выборе тактики ведения и лечении имеет место у пациенток в возрасте от 17 до 21 года с эктопией шейки матки. Для них характерны наследственный характер заболевания, нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания урогенитального тракта, значительная площадь поражения. Все эктопии шейки матки у нерожавших женщин являются врожденными, существуют у девочек в период пубертата и впервые обнаруживаются с началом половой жизни [5, 7, 8]. В последние годы среди пациенток отмечается рост врожденной фоновой патологии шейки матки. Уровень заболеваемости в 2008 г. составил 13,5% в структуре подростковой гинекологической заболеваемости.

Цель работы – проспективный анализ изучения факторов, способствующих формированию врожденной фоновой патологии шейки матки, выявить наиболее информативные признаки, позволяющие прогнозировать эффективность лечения различными методами, оптимизировать тактику лечения.

За период исследования с 2006 по 2008 гг. обследовано 120 пациенток в возрасте от 17 до 21 года, впервые обратившихся в женскую консультацию № 1 г. Липецка, у которых при первичном осмотре выявлялась врожденная фоновая патология шейки матки. По результатам исследования была сформирована база данных, состоящая из 95 признаков, характеризующих состояние пациенток до начала лечения, в процессе лечения и после лечения. В структуре базы данных преобладали качественные признаки, значения которых были кодированы 0 (признак отсутствует) или 1 (признак в наличии). Статистическая обработка исследуемых историй болезней проводилась с использованием пакета обработки и анализа статистических данных SPSS 13.

Для выявления признаков, способствующих формированию врожденной фоновой патологии шейки матки, был использован биномиальный тест, проверяющий бинарные переменные (имеющие только два значения 0 и 1) на наличие различия между частотами обоих проявлений признака. Результаты теста включали наблюдаемые абсолютные и относительные частоты обеих категорий (0 и 1), а также ожидаемую относительную частоту первой категории. Полученная статистическая значимость (веро-

* Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко', каф. акуш-ва и гинекол. ИПМО, 394000 г. Воронеж, ул. Студенческая, 10
** Каф. Информ. и управляющих систем, Воронежская государственная технологическая академия, 394000, г. Воронеж, пр. Революции, 19
*** Городской роддом №1, Женская консультация № 1 г. Липецка, 398024, г. Липецк, ул. Папина,6

ятность ошибки) σ говорит о существовании или отсутствии различий между наблюдаемой и ожидаемой относительными частотами. Если σ≤0.05 различия между наблюдаемой и ожидаемой относительными частотами значимы. Если σ>0.05 значимых различий нет. Если наблюдаемая частота категории 1 больше тестовой частоты и σ≤0.05, то признак значим для формирования эктопии. Наиболее частыми анамнестическими признаками у пациентов с врожденной фоновой патологией шейки матки были следующие (табл. 1).

Таблица 1

Наиболее часто встречаемые анамнестические признаки

Признаки	Абс.	%
Гестоз (отечная форма) у матери при беременности	83	69,2
Острые соматические заболевания	96	80
Переход в хроническую форму	60	50
Сон < 7-10 часов	81	67,5
Неполноценное питание	91	75,8
Половая жизнь младше 14 лет	48	40
Количество половых партнеров 2 и более	97	80,8
Предохранение – прерванный половой акт	101	84,2
Курение	43	35,8

Уже во внутриутробном состоянии существует фактор, способствующий формированию врожденной фоновой патологии. Большое количество острых соматических заболеваний, 50% которых переходит в хроническую форму, нерегулярное питание, неполноценный сон, большое количество половых партнеров, курение, отсутствие барьерных методов контрацепции усугубляют процессы созревания и дифференцировки эпителия шейки матки и смещение переходной зоны, что способствует формированию эктопии [5, 7, 8]. Основой тактики ведения при эктопии у пациенток в возрасте 17-21 года является динамическое наблюдение, комплексное лечение, индивидуальный подход. Выбор метода лечения определяется анамнестическими данными, характером нарушений менструального цикла, гормонального фона, наличием генитальной инфекции, диаметром зоны эктопии. Нами проводились кольпоскопические исследования, цитологическое исследование, ПЦР диагностика, исследование гормонального фона.

Сформированы пять групп пациентов: 1-я – пациентам назначались оральные контрацептивы (ОК); 2-я – пациенты, прошедшие лазеровапоризацию (ЛВ); 3-я – пациенты, прошедшие криотерапию (КТ); 4-я – пациенты, прошедшие диатермоэлектрокоагуляцию (ДЭК); 5-я – пациенты, прошедшие противовоспалительную терапию (ПВТ).

Таблица 2

Распределение по методу лечения

Метод лечения	ОК	ЛВ	КТ	ПВТ	ДЭК
Количество пациентов	24	25	27	21	23
%	20	20,8	22,5	17,5	19,2

Для выбора консервативного лечения оральными контрацептивами (трехфазные) преимущество отдается пациентам со следующими признаками: отсутствие курения, наличие нарушения гормонального фона (повышение эстрогенов, ФСГ, ЛГ), диаметр эктопии от 0,1 до 0,3, нормальная онкоцитологическая картина, отсутствие инфекции, передающейся половым путем.

Основные признаки для ПВТ: курение, отсутствие нарушения гормонального фона (повышение эстрогенов, ФСГ, ЛГ), диаметр эктопии от 0,1 до 0,3, нормальная онкоцитологическая картина, наличие ИППП. Среди оперативных методов лечения использовались ЛВ, КТ, ДЭК. В ходе исследования были определены следующие показания для проведения ЛВ: диаметр эктопии >0.6, наличие ВПЧ, нормальные показатели цитологического исследования, отсутствие нарушения гормонального фона.

Показания к проведению КТ: диаметр эктопии 0.3-0.6, отсутствие нарушения гормонального фона, воспалительная картина цитологического исследования, после проведения противовоспалительной терапии, отрицательная ПЦР-диагностика. Показания к проведению ДЭК: диаметр эктопии 0.1-0.3, нормальные показатели цитологического исследования, отсутствие нарушения гормонального фона, отрицательная ПЦР-диагностика.

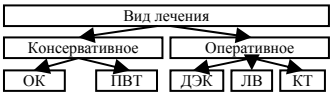


Рис. 1 Структурная схема состояний объекта

Таблица 4

Наиболее информативные для диагностики двух групп признаки

Признаки	КЛ	ОЛ
Курение	-0,7641	0,7641
Нарушение гормонального фона	0,4784	-0,4784
Повышение ФСГ	0,4784	-0,4784
Повышение ЛГ	0,4585	-0,4585
ПЦР-диагностика – хламидии	0,5640	-0,5640
Повторная кольпоскопия – эктопия 0,1-0,3	0,4695	-0,4695
Повторная кольпоскопия > 0,6	-0,3484	0,3484
Контроль цитологии – норма	0,3944	-0,3944
Контроль цитологии – воспаление	-0,3647	0,3647
Биопсия – железистая эрозия	-0,9821	0,9821
Биопсия не взята	0,9821	-0,9821

Для автоматизированной классификации методов лечения были отобраны наиболее информативные признаки. Мерой информативности был избран коэффициент корреляции r между признаком и лечением. Чем ближе значение коэффициента корреляции к 1, тем более информативен признак. С помощью корреляционного анализа было установлено, что признаки коррелируют между собой на уровне значимости Sig, то есть не являются независимыми и имеется корреляция между признаками и методами лечения. На основании корреляционного анализа можно утверждать, что принципиально возможно выделение из совокупности объектов пяти классов, соответствующих методам лечения. Но число специфических (несущих большой объем информации) признаков, определяющих выбор метода лечения, мало, значит, точность классификации будет невысока [1].

Анализ корреляционной матрицы показал, что группы КТ и ДЭК имеют близкие по значению и одинаковые по знаку коэффициенты корреляции по многим признакам. Это говорит о том, эти две группы близки. Поэтому построена иерархическая схема диагностики состояния объекта (рис. 1), позволяющая уменьшить число кластеров и провести классификацию в несколько этапов, т.е. объединить ряд групп на 1-м этапе, а на последующих – классифицировать объединенную группу на кластеры.

Дальнейшее деление на подуровни (например, по глубине воздействия) не имеет смысла, т.к. происходит накопление ошибки диагностики на предыдущих уровнях. Процесс диагностики состояния объекта состоял из трех этапов. На 1-м этапе исходная выборка была разделена на две группы («оперативное лечение» – ОЛ и «консервативное лечение» – КЛ). С помощью корреляционного анализа удалось однозначно определить группу из 11 признаков, которые имеют тесную связь с видами лечения, т.е. имеют большую информационную емкость. Значения максимальных коэффициентов корреляции представлены в табл. 4.

Результаты кластерного анализа [2] на первом этапе представлены в табл. 5.

Имеет место полное совпадение результатов кластеризации выборки и мнения эксперта. Это свидетельствует о том, что была правильно сформирована совокупность определяющих признаков. Точность классификации 100%. На втором этапе была отобрана только часть выборки (45 случаев), соответствующая консервативному лечению. По результатам корреляционного анализа (табл.

Таблица 3

Цитологическая и гормональная картина распределения ИППП по группам и эффективность лечения

	ОК		ПВТ		ЛВ		КТ		ДЭК		Итого	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Цито-исследование – воспаление	17	18,09	21	22,34	16	17,02	24	25,53	16	17,02	94	100
Цито-исследование- норма	7	26,92			9	34,62	3	11,54	7	26,92	26	100
Контроль цитологии - норма	24	25,00	21	21,88	25	26,04	3	3,13	23	23,96	96	100
Контроль цитологии - воспаление							24	100,00			24	100
Нарушение гормонного фона	23	74,19	1	3,23	7	22,58	0	0	0	0	31	100
Гормональное обследование ФСГ повышение	23	74,19	1	3,23	7	22,58	0	0	0	0	31	100
Гормональное обследование ЛГ повышение	22	73,33	1	3,33	7	23,33	0	0	0	0	30	100
ПЦР диагностика отрицательная	7	29,17	7	29,17	3	12,50	7	29,17	0	0,00	24	100
ПЦР диагностика положительная	17	17,71	18	18,75	24	25,00	16	16,67	21	21,88	96	100
ПЦР диагностика - хламидии	3	6,25	2	4,17	23	47,92	0	0	20	41,67	48	100
ПЦР диагностика - ВПЧ	0	0,00	20	76,92	4	15,38	0	0,00	2	7,69	26	100
ПЦР диагностика - уреаплазмы	12	20,69	11	18,97	16	27,59	1	1,72	18	31,03	58	100
ПЦР диагностика - микоплазмы	2	15,38	1	7,69	6	46,15	1	7,69	3	23,08	13	100
ПЦР диагностика - кандида	5	13,51	3	8,11	7	18,92	15	40,54	7	18,92	37	100
ПЦР диагностика - гарднерелла	15	19,74	13	17,11	21	27,63	16	21,05	11	14,47	76	100
Контрольная ПЦР диагностика - отрицательная	24	24,24	4	4,04	27	27,27	23	23,23	21	21,21	99	100

6) выбрано 8 признаков для дальнейшей кластеризации с коэффициентами корреляции от 0,4957 до 0,9093. Отобранные признаки практически совпадают с мнением врача-эксперта, за исключением онкоцитологической картины.

Таблица 5

Результаты 1-го этапа кластер-анализа для двух групп

Наименование группы		КЛ		ОЛ	
		Абс	%	Абс	%
Всего в группе		45	100	75	100
Кластеры	КЛ	45	100	0	0
	ОЛ	0	0	75	100

Таблица 6

Наиболее информативные признаки для консервативного лечения

Признаки	ОК	ПВ
Курение	-0,4957	0,4957
Нарушение гормонального фона	0,9093	-0,9093
Повышение ФСГ	0,9093	-0,9093
Повышение ЛГ	0,8653	-0,8653
Кольпоскопия - эктопия 0.1-0.3	0,5579	-0,5579
Кольпоскопия - эктопия 0.3-0.6	-0,5475	0,5475
ПЦР диагностика – хламидии	-0,9087	0,9087
Повторная кольпоскопия – эктопия 0,1-0,3	-0,5201	0,5201

Кластерный анализ показал высокую точность классификации 97,8% (табл. 7).

Таблица 7

Результаты 2-го этапа кластер-анализа для консервативного лечения

Наименование группы		ОК		ПВТ	
		Абс	%	Абс	%
Всего в группе		25	100	20	100
Кластеры	ОК	24	96	0	
	ПВТ	1	4	20	100

На третьем этапе выборка включала оставшиеся 75 случаев, соответствующих оперативному лечению. С помощью корреляционного анализа составлен симптомокомплекс из 12 признаков для дальнейшей кластеризации (табл. 8).

Таблица 8

Наиболее информативные признаки для диагностики

Признаки	ЛВ	КТ	ДЭК
Кольпоскопия диаметр поражения 0.1-0.3	-0,3850	-0,4059	0,8140
Кольпоскопия диаметр поражения 0.3-0.6	-0,4826	0,7344	-0,2694
Кольпоскопия диаметр поражения >0.6	0,7758	-0,3455	-0,4332
ПЦР диагностика – ВПЧ	0,6344	-0,2247	-0,4143
ПЦР диагностика – кандида	-0,3315	-0,1795	0,5245
Повторная кольпоскопия – эктопия 0,1-0,3	-0,3850	-0,4059	0,8140
Повторная кольпоскопия – эктопия 0,3-0.6	-0,4826	0,7344	-0,2694
Повторная кольпоскопия > 0,6	0,7758	-0,3455	-0,4332
Контрольная ПЦР диагностика – отрицательная	-0,7207	0,3887	0,3322
ПЦР диагностика – повторно выделено ВПЧ	0,6826	-0,3649	-0,3180
Контроль цитологии – норма	0,2329	-0,5614	0,3447
Контроль цитологии – воспаление	-0,4560	0,8615	-0,4284

Кластерный анализ на третьем этапе показал достаточно высокую точность классификации 90% (табл. 9). Наблюдается перекрытие кластеров ЛВ, КТ и ДЭК.

Таблица 9

Результаты 3-го этапа кластер-анализа для оперативного лечения

Наименование группы		ЛВ	КТ	ДЭК
Всего		25	27	23
Абс	ЛТ	25	6	3
	КТ	0	21	3
	ДЭК	0	0	17
%	ЛТ	100,00	22,22	13,04
	КТ	0,00	77,78	13,04
	ДЭК	0,00	0,00	73,91

Точность иерархической классификации составила 89,1%. Дальнейшее повышение точности классификации возможно только за счет коррекции исходной выборки. На заключительном этапе исследовалась эффективность лечения в каждой группе с помощью статистических критериев на основе двух признаков: поражение (диаметр) и контроль без изменения. На выбор методов статистического анализа данных влияет знание типа распределения наблюдаемых случайных величин. Если распределение случайной величины нормальное, то используют параметрические методы. Если гипотеза о нормальности отклоняется, то для получения статистических выводов чаще используют непараметрические критерии. Предварительное заключение об отличии распределения случайной величины от нормального было сделано по показателям эксцесса и асимметрии. Если распределение случайной величины нормально, то коэффициент асимметрии равен 0, а коэффициент эксцесса равен 3. Значения асимметрии и эксцесса в каждой из групп по каждой рассматриваемой величине отличаются от требуемых значений (0 и 3 соответственно.)

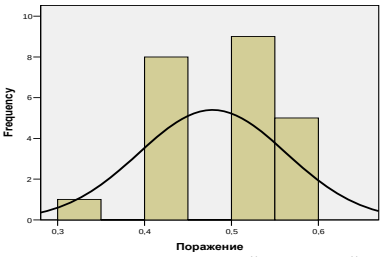


Рис. 2 Сравнение гистограммы и кривой нормальной плотности

Наиболее наглядными для определения типа распределения являются графические методы. Простейший способ – построение по имеющейся выборке гистограммы относительных частот и на том же графике и в том же масштабе, – кривой плотности нормального распределения (рис. 2). Значительные отклонения от нормальности (сильная асимметрия, бимодальность) легко обнаруживаются на графике. Графический метод показал, что распределение признаков отличается от нормального. Наиболее точное заключение о виде распределения случайной величины дает проверка статистических гипотез с помощью критериев согласия. Анализ вида распределения выполнялся с помощью критерия согласия Шапиро – Уилка, базирующимся на анализе линейной комбинации разностей порядковых статистик. Для проверки вида распределения в качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05. Полученные результаты (табл. 10) интерпретировались следующим образом. Если Sig>0,05, то нулевая гипотеза об отсутствии различий по изучаемому признаку не отклоняется – распределение нормальное. Если Sig≤0,05, то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза об отличии распределения от нормального. Установлено, что для выбранных для оценки эффективности лечения признаков распределение отличается от нормального.

Поскольку распределение отличается от нормального, и объем выборки невелик, использовать в дальнейшем анализе параметрические критерии как приближенные нельзя. Наиболее приемлемым является применение непараметрических критериев.

Исследование эффективности лечения в каждой группе осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона (случай для зависимых выборок). В каждой группе был использован свой метод лечения. Задача исследования – выяснить существуют ли отличия значений признаков в каждой группе после лечения по сравнению с исходным состоянием.

Таблица 10

Результаты теста Шапиро – Уилка

Признак	Группа	Критерий	Число значений	Sig
Поражение	ОК	0,802	24	0,000
Контроль без изменений	ОК	0,316	24	0,000
Поражение	ЛВ	0,801	25	0,000
Поражение	КТ	0,834	27	0,001
Контроль без изменений	КТ	0,193	27	0,000
Поражение	ДЭК	0,868	23	0,006
Контроль без изменений	ДЭК	0,215	23	0,000
Поражение	ПВТ	0,739	21	0,000
Контроль без изменений	ПВТ	0,341	21	0,000

Таблица 11

Результаты теста Вилкоксона

	ОК	ЛВ	КТ	ДЭК	ПВТ
Значение критерия	-4,362	-4,432	-4,610	-4,250	-4,053
Sig	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Нулевая гипотеза (H_0): не существует различия между медианами признаков «поражение» и «контроль без изменения» после лечения и исходными значениями. Альтернативная гипотеза (H_1): такое различие есть. Значения признаков в каждой из групп после лечения отличались от исходных на уровне значимости Sig=0,01 (табл. 11), то есть наблюдается положительная динамика после любого из назначенных видов лечения.

Выводы. Выявлены факторы, способствующие формированию врожденной фоновой патологии шейки матки: отечная форма гестоз у матери при беременности, большое количество острых соматических заболеваний, переходящих в хронические, нерегулярное питание, неполноценный сон, большое число поло-

вых партнеров, курение, отсутствие барьерных методов контрацепции. Предложен корреляционный анализ для отбора наиболее информативных признаков для классификации с помощью кластерного анализа. Точность классификации составляет 89,1%. Причем классификация лечения ОК и ПВТ осуществляется с 96% точностью. Точность диагностики ЛВ – 96%, КТ – 77,78% и ДЭК 73,91%. Предложена иерархическая схема классификации тактики лечения, где на 1-м этапе идет выбор оперативной или консервативной формы, а на последующих – для консервативного лечения – деление на лечение ОК либо проведение ПВТ; для оперативного лечения – ЛВ, КТ и ДЭК. Иерархическая схема классификации позволяет выбрать оптимально эффективную схему лечения. Доказана эффективность предложенных видов лечения с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Литература

1.*Битюкова В.В. Сидоренко Е.А., Гуртовой Б.Л.* // Вестник ТГТУ. Тамбов: ТГТУ, 2003, Т. 9, № 3. С.423–429.

2.*Жамбю М.* Иерархический кластер-анализ и соответствия. М.: Финансы и статистика, 1988. 342 с.

3. *Минкина Г.Н.* // Качество жизни. Медицина. М., 2004. №3. С. 32–34

4. *Рудакова Е.Б., Панова О.Ю., Вотрина И.Р.* // Гинекология. М.: Медиа Медика, 2004, Т. 6, № 4. С.184–188

5.*Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В.* Эктопии и эрозии шейки матки. М.: МЕДпресс-информ., 2002. 176 с

6.*Каухова Е.Н., Лугуева А.Ю., Панкова О.Ю.* // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2005. № 3. С.66–71.

7.*Dallenbach-Hellweg G., Trunk M.J., Knebel Doeberitz M.* // Архив патологии. М.: Медицина, 2004. Т. 66, № 5. С. 35–39.

УДК 611.72

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛОДОПЛАЗМЕННОЙ АБЛАЦИИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННЫХ СУСТАВНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ: МОДЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

А.Л. ЖУЛИКОВ, Д.А. МАЛАНИН, В.В. НОВОЧАДОВ*

Ключевые слова: холодоплазменная аблация, сустав

Как при острой травматической патологии, так и при дегенеративных повреждениях гиалинового хряща в крупных суставах процесс восстановления суставных поверхностей сопряжен с рядом проблем общебиологического и клинического характера. Среди наиболее актуальных из них выделяют: крайне низкую способность гиалинового хряща к регенерации, необходимость повторной травматизации для доступа к повреждению и его устранения, потребность в максимально короткие сроки восстановить движения и нагрузки на сустав [2, 4, 11]. Последнее важно не только с позиций социальных и экономических результатов лечения, но имеет и медико-биологическое обоснование: в отсутствие нагрузки быстро прогрессирует мышечная атрофия, слабость капсульно-связочного аппарата и практически прекращается трофика гиалинового хряща, что замедляет процесс регенерации ткани и восстановления функции сустава [3, 7, 8].

Восстановление анатомической формы суставных поверхностей, обеспечивающей их полное биомеханическое соответствие, реализуется на практике путем дебридмента. Парциальная хондрэктомия сглаживает поврежденные поверхности, максимально восстанавливая конгруэнтность суставных поверхностей, при этом достигается удаление нежизнеспособных и поврежденных участков хряща [10]. Широко применяемое в клинике механическое сглаживание повреждённой суставной поверхности при помощи артроскопических инструментов или обработка её ротационным ножом – артрошейвером, позволяет достичь значительной однородности и гладкости. Однако, по данным ряда авторов, механический дебридмент способен усилить разволокнение хряща и вызвать некроз хондроцитов. При выраженном остеоартрозе механическое воздействие нередко приводит к прогрессированию дегенерации, вследствие грубого нарушения архитектуры коллагенового матрикса – защитной системы хондроцитов [5, 9, 11]. Прогресс в технике дебридмента связывают с использованием холодоплазменной аблации [6, 10, 12]. Отдельные положительные эффекты воздействия холодной плазмы на гиалиновый хрящ были показаны ранее [1], в настоящем сообщении приводятся доказательства эффективности этой процедуры в сравнении с классическим механическим дебридментом в модельном испытании.

Цель работы – показ эффективности и детализация техники применения холодоплазменной аблации для восстановления контактной поверхности суставного гиалинового хряща при полнослойных и неполнослойных (поверхностных) дефектах.

Материалом для исследования послужили костно-хрящевые блоки, полученные интраоперационно в качестве утильного материала после операций по эндопротезированию тазобедренного сустава, а также после ампутаций, не связанных с заболеваниями и травмами коленного сустава. Сразу после удаления материал помещали, предотвращая от высыхания, в стерильные пластиковые контейнеры с изотоническим раствором хлорида натрия. Предупреждая структурные изменения гиалинового хряща, эксперимент проводили не позднее 2 часов с момента получения материала. Поверхностные дефекты наносили механическим инструментом на глубину 2 мм, формируя повреждение площадью 5×10 мм. Для формирования полнослойных дефектов удаляли хрящ до подлежащей кости, повреждение имело глубину 5-6 мм и диаметр до 20 мм. Всего было сформировано по 24 дефекта каждого вида.

Механический дебридмент осуществляли артрошейвером «Striker» (США) для 12 поверхностных и 12 полнослойных дефектов. Холодоплазменную аблацию проводили для такого же количества дефектов, попарно расположенных на тех же костно-хрящевых фрагментах, вблизи обработанных механически. Обработку холодной плазмой осуществляли в прозрачной емкости с физиологическим раствором бесконтактным способом биполярным радиочастотным электродом «Paragon T2» аппарата «Atlas» (ArthroCare, США) в режиме 5 для поверхностных дефектов и режимах 5-7 – для глубоких дефектов. Обработку проводили воздействием вида «художественная кисть» со скоростью 3-4 мм/с [6]. Ранее нами было показано, что режимы работы электрода 1-3 не обеспечивают достаточно уровня сглаживания повреждений суставной поверхности, а режим 8 вызывает глубокие структурные изменения с развитием коагуляционного некроза поверхностной зоны гиалинового хряща [1].

Подготовленные для гистологического исследования препараты фиксировали в 10% растворе формалина, декальцинировали Трилоном Б с проводкой материала по спиртам возрастающей плотности и окрашивали гематоксилином и эозином по ван Гизону, изучали микроскопически. Выполняли морфометрию после получения оцифрованного изображения тканей с помощью аппаратного комплекса «Видеотест Морфо 3.0» (Россия, СПб). В качестве количественных критериев эффективности дебридмента использовали: фактор поверхности как отношение периметра границы хрящевой ткани на срезе на протяжении отрезка длиной 100 мкм к длине этого отрезка (безразмерный), градиент яркости окраски матрикса хряща (усл. ед./мкм) и процент поврежденных хондроцитов в глубоких слоях, прилежащих к кости. Статистический анализ с подтверждением нормальности распределения выборки, расчета средних, их ошибки и показателя достоверности различий проведен общепринятыми для медико-биологических исследований методами и использованием возможностей программы Statistika 6.0.

Результаты. Визуальный эффект сглаживания количественно подтверждался анализом изменения фактора поверхности поврежденного суставного хряща до и после механического дебридмента поверхностных дефектов, а в еще больше степени – после применения холодоплазменной аблации. Этот показатель, численно описывающий неровность поверхности, после повреждения обычно был близок к 4,0, после механического дебридмента уменьшался более чем вдвое ($P<0,01$), после холодоплазменной аблации – в 3,1 раза ($P<0,001$), и был близок к значению данного показателя для интактного суставного хряща (табл.).

Исследование различий фактора поверхности при различных способах обработки полнослойных повреждений выявили относительно небольшой эффект сглаживания от механического дебридмента (снижение в 1,5 раза, $P<0,05$) при существенно лучших показателях для холодоплазменной аблации (снижение в 2,9 раза, $P<0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что холодоплазменная обработка приводит к существенно более полноценному сглаживанию неровностей суставной поверхности как при поверхностных, так и, что важно, при полнослойных повреждениях гиалинового хряща. Дополнительные доказатель-

* Волгоградский ГМУ, Волгоградский НЦ РАМН и АВО

ства преимуществ холодоплазменной аблации перед механическим дебридментом были получены при анализе устранения неоднородности матрикса гиалинового хряща (информативен при поверхностных дефектах) и удаления краевых поврежденных участков, содержащих хондроциты (информативен при полнослойных дефектах). Эти показатели также были существенно ближе к нативному хрящу при использовании холодоплазменной аблации, нежели при обработке поверхностных и полнослойных повреждений методом механического дебридмента.

Таблица

Количественные показатели структуры хряща при механическом дебридмете и холодоплазменной аблации (M±m)

Показатель	Повреждение без дебридмента	Механический дебридмент	Холодноплазменная аблация
Поверхностные повреждения			
Фактор поверхности	3,77±0,21*	1,55±0,13*#	1,20±0,11*#
Градиент яркости, ед./мкм	1,12±0,09*	0,45±0,10*#	0,12±0,01*#
Поврежденные хондроциты, %	2,0±0,3	2,1±0,5	2,5±0,4
Полнослойные повреждения			
Фактор поверхности	4,10±0,33*	2,73±0,19*#	1,42±0,23*#
Поврежденные хондроциты, %	32,7±1,8*	18,5±1,8*#	8,5±0,9*#
Нативный суставной хрящ			
Фактор поверхности	1,05±0,07		
Градиент яркости, ед./мкм	0,05±0,01		
Поврежденные хондроциты, %	2,1±0,3		

Примечание: * - достоверные различия со значением показателя для нативного хряща,# - для поврежденного хряща без дебридмента

Результатом воздействия холодной плазмы на гиалиновый хрящ являлось уплотнение структуры коллагенового матрикса за счет его аморфного склеивания [6]. Выбранные режимы работы аппарата позволяли за счет такого эффекта добиться максимального сглаживания поврежденной суставной поверхности и обеспечить эффективное удаление микрофрагментов нежизнеспособных тканей при сохранении жизнеспособных хондроцитов и коллагенового матрикса по границе выравнивания дефекта.

Заключение. Применение холодоплазменной аблации для выравнивания поверхностных и глубоких повреждений гиалинового хряща позволяет обеспечить более ровную поверхность и полноценно удалить поврежденные участки хряща с нежизнеспособными хондроцитами, в сравнении с механическим дебридментом.

Литература

1. *Жуликов А. Л. и др.* // Бюл. Волгоградского ЦЦ РАМН. 2008. №N2. С. 29–32
2. *Зазирный И.М., Евсеенко В.Г.* // Ортопедия, травматол. и протезирование. 2007. №2. С. 31–35.
3. *Черезов Л.Л. и др.* // Бюл. Волгоградского НЦ РАМН. 2005. №2. С. 17–21.
4. *Buckwalter J.A.* // Clin. Orthop. 2002. №402. P. 21–37.
5. *Dearing J., Nutton R.W.* // Knee. 2008. Vol. 15, №3. P. 1593.
6. *John W.U.* // Sports Med Arthrosc. 2003.Vol. 11, №4. P. 22.
7. *Kerker J.T. et al.* // Sports Med Arthrosc. 2008. Vol. 16, №4. P. 208–216.
8. *Lories RJ.* // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 22, №2. P. 209–220.
9. *McMahon L.A. et al.* // Regen Med 2008. Vol.3, №5. P. 743.
10. *McNickle A.G. et al.* // Sports Med Arthrosc. 2008. Vol. 16, №4. P. 196–201.
11. *Richmond J.C.* // Rheum Dis Clin North Am 2008. Vol. 4, №3. P. 815–825.
12. *Yan H., Yu C.* // Arthroscopy. 2007. Iss. 23. P. 178–187.

УДК 61:007

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Т.И. БУЛДАКОВА[*], Н.В. ЕКИМОВА[**], Е.В. ИГНАТЬЕВА[*], В.Б. ЛИФШИЦ[**], С.И. СУЯТИНОВ[*]

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистит

Проблема желчнокаменной болезни (ЖКБ) в наше время приобрела не только медицинское, но и социальное значение [1]. Этот факт обусловлен целым рядом причин. Во-первых, по распространенности она занимает 3 место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, частота ЖКБ в развитых странах составляет 10-15% среди взрослого населения, причем за последнее десятилетие она выросла почти в 3 раза. Удельный вес ЖКБ в общей структуре заболеваний органов пищеварения постоянно растет. Каждый десятый мужчина и каждая четвертая женщина больны ЖКБ. В основном, это женщины до 40 лет, много рожавшие, страдающие полнотой и метеоризмом. После 50 лет частота заболеваемости мужчин и женщин становится практически одинаковой, однако чаще болеют люди, работа которых связана с психо-эмоциональными нагрузками и малоподвижным образом жизни.

В стационарах среди пациентов с хроническими заболеваниями органов брюшной полости больные ЖКБ занимают одно из первых мест [2]. Во-вторых, возможность длительного бессимптомного течения заболевания создает определенные трудности обнаружения его на ранних стадиях, что является причиной поздней диагностики, как правило, на стадии уже сформировавшихся желчных камней, когда применение консервативных методов лечения значительно ограничено, а единственным и практически безальтернативным методом остается холецистэктомия. По числу операций, выполненных по поводу ЖКБ, это заболевание вышло на 2 место в мире после аппендэктомии [3]. В-третьих, широкое внедрение в практику новых, менее инвазивных технологий оперативных вмешательств не решило проблемы холелитиаза. В-четвертых, не разработаны вопросы диспансерного наблюдения за больными с холелитиазом и перенесшими холецистэктомию [4]. До недавнего времени интенсивно обсуждался вопрос о роли гиперхолестеринемии в развитии ЖКБ. Спектр липидов крови у больных ЖКБ характеризуется увеличением уровня общего холестерина за счет холестерина липопротеидов низкой плотности.

Цель исследования – изучение клинических, сонографических, биохимических показателей при хроническом бескаменном холецистите (ХБХ), желчнокаменной болезни (ЖКБ) и аналогичных показателей у здоровых людей, определение критериев прогнозирования развития желчнокаменной болезни на основе разработанных математических моделей.

Материалы и методы. Было обследовано 98 больных (48 мужчин и 50 женщин), средний возраст 50,0±6,2 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 1) ХБХ в период обострения (32 человека, из них 19 мужчин и 13 женщин); 2) ХБХ в период ремиссии (31 человек, из них 15 мужчин и 16 женщин); 3) ЖКБ (35 человек, из них 14 мужчин и 21 женщина). Пациенты получали стационарное лечение в терапевтических отделениях Городской Клинической Больницы №9 г. Саратова и «Медсанчасти ГУВД по Саратовской области». Критериями исключения явились: онкологические заболевания, гемолитические анемии, синдром Жильбера, метаболический синдром Х, болезни обмена веществ. Была обследована контрольная группа, включающая в себя 25 практически здоровых людей (14 мужчин и 11 женщин).

Проведено клинико-анамнестическое обследование, ультразвуковое исследование желчного пузыря на аппаратах DP – 9900Plus / Mindray (КНР); SDU – 500C «Sreimadzu» (Япония) конвексным датчиком с частотой 3,5 MHz. Верификация ХБХ и ЖКБ велась на основании классических клинических, сонографических и лабораторных данных. В сыворотке крови определяли щелочную фосфатазу (ЩФ) методом Haussament T.U. (1977), концентрацию липидов: общего холестерина сыворотки крови CHOD – PAP-методом, холестерина ЛПВП методом Burstein M., Selvenick H.R. and Morfin R.J, триглицеридов (ТГ) методом Young D., Pestaner L.C. and Gibbermann V. (1975) с математическим расчетом уровняхолестерина ЛПНП и ЛПОНП, коэффициента атерогенности (КА).

Обычно задачи идентификации и прогнозирования в медицине решаются на основании установленных правил, выявленных закономерностей. Однако опыт показывает, что на практике используется только малая часть тех знаний и закономерностей, которые кроются в собранных данных. Человек сам по себе не приспособлен для восприятия больших массивов разнородной информации. Даже в малых выборках он не способен улавливать более двух-трех взаимосвязей. Поэтому нужен инструментарий обработки большого массива данных и представления результатов в доступной для восприятия форме. В простом случае – это таблицы и диаграммы, а в более сложном – модели и правила, реализованные в компьютерных системах прогнозирования. Традиционное использование вероятностно-статистических моделей в медицине

[*] 410054 г. Саратов, ул. Политехническая, 77, Саратовский государственный технический университет, тел. (8452) 79-86-09
[**] 410031 г. Саратов, ул. Большая Горная, 43, Саратовский государственный медицинский университет, тел. (8452) 20–58-25

базируется на наличии обширного статистического материала и необходимости кратко- и среднесрочных прогнозов.

К примеру, при идентификации и прогнозировании заболеваний желчного пузыря анализируются 58 разнородных параметров. Каждый из этих параметров можно отнести к одной из групп: качественные, количественные, порядковые. Некоторые параметры могут быть получены без специального медицинского обследования, путем визуального осмотра и определения симптомов (боль в правом подреберье и эпигастрии; кожные покровы и видимые слизистые оболочки; боль при пальпации живота и т.д.). Для получения других параметров требуется специальное медицинское обследование и анализ полученной информации (форма желчного пузыря, размер холедоха (по УЗИ); лейкоциты в крови; холестерин). Эти параметры позволяют идентифицировать заболевание, но не позволяют определить условия, при которых возможно развитие той или иной тяжелой формы заболевания. Поэтому для решения задачи идентификации и прогнозирования развития заболеваний была реализована двухуровневая обработка медицинских данных. Цель предобработки состоит в анализе накопленных данных, сокращении размерности задачи, выборе прогнозных параметров. В данном случае предварительная обработка параметров осуществлялась с помощью электронной таблицы MS Excel. Корреляционный и кластерный виды анализа были выполнены с помощью программного продукта STATISTICA.

На втором уровне велась обработка данных, выявлялись скрытые нелинейные взаимосвязи между прогнозными параметрами и вероятностью развития сложных заболеваний, тяжести заболевания и т.п. Обычно на втором уровне применяются статистические методы (дискриминантный анализ, регрессионный анализ и т.п.). В данном случае для оценки вероятности развития ЖКБ на фоне хронического ХБХ выполнялся дискриминантный анализ с помощью пакета статистического анализа данных STATISTICA. Этот вид анализа позволяет определить вероятность правильного распознавания (классификации) имеющихся статистических данных; вычислить дискриминантные функции для оценки принадлежности новых данных к заданным кластерам (группам). В общем виде дискриминантные функции h_k для k-й группы [5]:

$$h_k = b_{k0} + \sum_{i=1}^{p} b_{ki} \cdot X_i = b_{k0} + b_{k1} \cdot X_1 + b_{k2} \cdot X_2 + \ldots + b_{kp} \cdot X_p ,$$

где p – число переменных, k – номер группы, X_i – значение i – переменной. Коэффициенты b_{ki} рассчитываются по результатам дискриминантного анализа имеющихся данных. Основанием отнесения случая к k группе является наибольшее значение дискриминантной функции h_k. Качество классификации оценивается Λ-статистикой Уилкса. Она принимает значения от 0 до 1 (при небольших значениях качество классификации выше).

Были решены 3 задачи прогнозирования развития желчнокаменной болезни: оценка вероятности перехода хронического холецистита (ремиссия) в желчнокаменную болезнь; оценка вероятности перехода хронического холецистита (обострение) в желчнокаменную болезнь; оценка вероятности развития желчнокаменной болезни у здоровых людей. Особенностью постановки задач прогнозирования в данном случае явилась необходимость оценки вероятности подобного перехода в развитии заболеваний, т.е. следовало ответить на вопрос: возможно ли в принципе такое развитие событий и при каких условиях? При этом априорно известно, что обратный переход невозможен. Сложность поставленных задач определялись двумя причинами: были неизвестны факторы, способствующие переходу к более тяжелой форме заболевания; число возможных прогнозных параметров оставалось значительным, и из них необходимо было выбрать наиболее информативные. Для решения указанных задач прогнозирования предварительно были исследованы различные группы пациентов с известным диагнозом: хронический холецистит (32 человека – обострение, 31 человек – ремиссия); желчно-каменная болезнь (ЖКБ) (35 человек); контрольная группа – здоровые (25 человек).

Прогнозные параметры, выделенные на этапе предобработки данных, были разбиты на ряд групп: неизменяемые факторы риска (пол, возраст, наследственность), изменяемые (управляемые) факторы риска (курение, индекс массы тела, высокий уровень холестерина в крови и т.п.), генетические особенности (форма желчного пузыря, контур, размер холедоха и т.п.), прочие (частота обострений в году, связь обострений и др.). Необходимость группировки прогнозных параметров связана с тем, что при проведении дискриминантного анализа должны учитываться параметры, определяющие физиологические особенности человека и управляемые параметры (например, курение, диета и т.д.).

В процессе дискриминантного анализа были выявлены наиболее значимые параметры для классификации функциональных состояний пациентов. Кроме того, дискриминантный анализ позволил оценить адекватность исходной классификации тестируемых людей в зависимости от прогнозных параметров.

Результаты. Поскольку при оценке вероятности перехода хронического холецистита (ремиссия) в ЖКБ исходным заболеванием считался хронический холецистит в стадии ремиссии, то необходимо было так выбрать прогнозные параметры, чтобы вероятность распознавания данного заболевания была максимальной. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты решения первой задачи прогнозирования

Параметры	Вероятность правильного распознавания.
Пол, Курение, Индекс_массы, Размер_холедоха	93,55 % (ремис.холецистит) 85,71 % (ЖКБ) 89,39 % (в среднем)
Индекс_массы, Форма_ЖП, Контур, Размер_холедоха	100,0 % (ремис.холецистит) 80,00 % (ЖКБ) 89,39 % (в среднем)
Индекс_массы, Форма_ЖП, Размер_холедоха	100,0 % (ремис.холецистит) 80,00 % (ЖКБ) 89,39 % (в среднем)
Возраст, Индекс_массы, Форма_ЖП, Размер_холедоха	93,55 % (ремис.холецистит) 85,71 % (ЖКБ) 89,39 % (в среднем)

Значения коэффициентов дискриминантных функций для двух случаев (п. 1 и п. 4) приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Коэффициенты дискриминантных функций для первого случая

Параметры	Хронический холецистит (ремиссия)	ЖКБ
Пол	14,950	15,528
Курение	15,925	15,986
Индекс массы	8,975	10,361
Размер холедоха	98,810	114,233
b_0 (Constant)	-141,453	-184,735

В данном случае Wilks' Lambda=0,3774047 (качество классификации), p<0,0000…

Таблица 3

Коэффициенты дискриминантных функций для второго случая

Параметры	Хронический холецистит (ремиссия)	ЖКБ
Возраст	0,589	0,645
Индекс массы	9,085	10,504
Форма_ЖП	8,342	8,688
Размер холедоха	126,495	142,968
b_0 (Constant)	-158,468	-205,832

В данном случае Wilks' Lambda=0,3644027, p<0,0000…

Таблица 4

Результаты решения второй задачи прогнозирования

Параметры	Вероятность правильного распознавания.
Курение, Индекс_массы, Щелоч_фосфатаза	78,13 % (обостр.холецистит) 88,57 % (ЖКБ) 83,58 % (в среднем)
Частота_обостр, Индекс_массы, Форма_ЖП, размер_холедоха, Холестерин, Щелочная_фосфатаза	84,38 % (обостр.холецистит) 88,57 % (ЖКБ) 86,57 % (в среднем)
Индекс_массы, Форма_ЖП, Размер_холедоха,Холестерин, Щелочная_фосфатаза	84,37 % (обостр.холецистит) 85,71 % (ЖКБ) 85,07 % (в среднем)
Длит_заболев, Индекс_массы, Форма_ЖП, Холестерин, Билирубин_прям	78,13 % (обостр.холецистит) 85,71 % (ЖКБ) 82,09 % (в среднем)
Длит_заболев, Частота_обостр, Форма_ЖП, Размер_холедоха ЛПНП	81,25 % (обостр.холецистит) 82,86 % (ЖКБ) 82,09 % (в среднем)

Поскольку при оценке вероятности перехода хронического холецистита (обострение) в ЖКБ исходным заболеванием считался хронический холецистит в стадии обострения, то наадо было выбрать прогнозные параметры, чтобы вероятность распознавания этого заболевания была максимальной. Результаты представлены в табл. 4.

Значения коэффициентов дискриминантных функций для одного случая (п. 2 табл. 4) приведены в табл. 5.

Таблица 5

Коэффициенты дискриминантных функций

Параметры	Хронический холецистит (обострение)	ЖКБ
Частота_обостр	3,6934	3,5635
Индекс массы	3,8819	4,4922
Форма_ЖП	0,5076	-0,0144
Размер холедоха	33,9964	23,5183
Холестерин	-2,5016	-2,4460
Щелочная_фосфатаза	0,0226	0,0094
b_0 (Constant)	-58,2616	-66,2505

В данном случае Wilks' Lambda = 0,5373520, p < 0,0000…

Поскольку при расчете вероятности развития желчнокаменной болезни у здоровых людей в качестве исходной была выбрана контрольная группа, то необходимо было так выбрать прогнозные параметры, чтобы вероятность распознавания данной группы была максимальной. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты решения третьей задачи прогнозирования

Параметры	Вероятность правильного распознавания.
Форма_ЖП, Размер_холедоха	88,00 % (контр.группа) 88,57 % (ЖКБ) 88,33 % (в среднем)
Форма_ЖП, Размер_холедоха, ЛПВП, ЛПНП	100,0 % (контр.группа) 97,14 % (ЖКБ) 98,33 % (в среднем)
Индекс_массы, Форма_ЖП, Размер_холедоха, ЛПВП, ЛПНП	100,0 % (контр.группа) 100,0 % (ЖКБ) 100,0 % (в среднем)
Индекс_массы, Форма_ЖП, Размер_холедоха	100,0 % (контр.группа) 97,14 % (ЖКБ) 98,33 % (в среднем)
Возраст, Курение, Индекс_массы	100,0 % (контр.группа) 100,0 % (ЖКБ) 100,0 % (в среднем)

Найдем дискриминантные функции для двух случаев из табл. 6. Коэффициенты дискриминантных функций для первого случая (строка 3 табл. 6) приведены в табл. 7, для второго случая (строка 5 табл. 6) – в табл. 8.

Таблица 7

Коэффициенты дискриминантных функций (для п. 3)

Параметры	Контрольная группа	ЖКБ
Индекс_массы	8,184	10,398
Форма_ЖП	2,531	4,089
Размер_холедоха	40,747	76,996
ЛПНП	-6,230	-7,814
ЛПВП	22,676	9,148
b_0 (Constant)	-114,189	-158,967

В данном случае Wilks' Lambda=0,6404684, p<0,0000…

Таблица 8

Коэффициенты дискриминантных функций (для п. 5)

Параметры	Контрольная группа	ЖКБ
Возраст	0,5498	0,806
Курение	5,1996	2,690
Индекс_массы	6,0380	7,816
b_0 (Constant)	-79,0553	-134,320

В данном случае Wilks' Lambda=0,6828300 (качество классификации), p<0,0000…

Выводы. Развитие желчнокаменной болезни реализуется через хронический бескаменный холецистит. Причем максимальная вероятность формирования ЖКБ наблюдается в период ремиссии ХБХ. При обострении ХБХ дополнительными факторами риска является повышение холестерина сыворотки крови и уровня щелочной фосфатазы. По данным дискриминантного анализа, развитие ЖКБ у здоровых людей маловероятно. Однако для развития холелитиаза у здоровых людей важно нарушение в соотношении липидного спектра сыворотки крови (повышение холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП).

Литература

1. *Лазебник Л. Б., Ильченко А. А.*// Тер. архив. 2005. №2. С. 5.
2. *Полунина Т. Е.* // Лечащий врач. 2005. №2. С. 34–38.
3. *Ильченко А. А.* // Лечащий врач. 2004. №4. С. 27–32.
4. *Шерлок Ш., Дули Д.* Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. 875 с.
5. *Медик В.А., Токмачев М.С.* Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.

УДК 616.37-002; 620.181.548

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА.

А.Б. ГОРПИНИЧ, А.В. МАМОШИН, Р.П. ШАТАЛОВ*

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит

В настоящее время диагностика и лечение острого деструктивного панкреатита (ОДП) продолжает оставаться одним из самых сложных и дискутабельных разделов неотложной хирургии органов брюшной полости [5, 7, 10]. Течение ОДП характеризуется многообразием клинических проявлений, частым развитием осложненных форм, высокими показателями неблагоприятных исходов лечения и недостаточными критериями диагностики различных жидкостных образований брюшной полости и забрюшинного пространства [6, 8, 10]. Ошибки на этапе доклинической диагностики панкреонекроза отмечаются в 69% случаев, 31% ошибок наблюдается при поступлении в стационар и 10% - при постановке окончательного диагноза. У 47% больных методом диагностики ОДП является оперативное вмешательство. Нередко (6-50%) правильный диагноз устанавливают только на секции [7, 10]. В структуре смертности от острой хирургической патологии органов брюшной полости панкреонекроз прочно занимает первое место, опережая острый холецистит, ущемленную грыжу, острый аппендицит, кишечную непроходимость и прободную гастродуоденальную язву. Причем в 80% случаев летальный исход наблюдается в группе у больных с инфицированным панкреонекрозом, в 15- 20% - со стерильным [5, 7, 10]. Определение этапов развития патологического процесса, раннее выявление асептических и септических форм панкреонекроза, достоверное и точное подтверждение факта инфицирования достигается лишь на основании микроскопического и микробиологического исследования материала, взятого во время диагностической пункции под контролем ультразвуковой томографии УЗТ [3, 5, 6, 7, 8, 10]. При этом исследование особенностей кристаллизации аспирата позволяет использовать возможности кристаллографического метода в диагностике и прогнозировании течения различных жидкостных осложнений ОДП [2, 4, 9, 11].

Актуальным является вопрос о своевременном выявлении и дифференцировании жидкостных осложнений ОДП.

Материалы и методы. На базе кафедры общей хирургии и анестезиологии ГОУ ВПО «Орловский Государственный Университет», медицинского института, в хирургическом отделении №1 ОГУЗ «Орловская областная клиническая больница» обследовано и изучено 122 пациента с ОДП, осложненным развитием жидкостных образований. Из них у 63 больных – основная группа, применялась комплексная диагностика осложненного течения ОДП с использованием диагностических малоинвазивных вмешательств под контролем ультразвуковой томографии (УЗТ), включающая кристаллографический метод исследования. Контрольную группу составило 59 пациентов, изученных ретроспективно, у которых использован стандартный диагностический алгоритм, без использования диагностических малоинвазивных вмешательств под контролем УЗТ.

В соответствии с классификацией острого панкреатита, принятой на Международном согласительном симпозиуме в Атланте (1992 г.), течение тяжелой формы заболевания может осложниться развитием острого скопления жидкости, острой ложной кисты, панкреатического абсцесса (табл. 1) [5, 7, 10]. Наличие в этих структурах жидкостного компонента и определяет возможность применения кристаллографии в диагностике тяжелых форм ОДП.

Преобладали мужчины (85,7% в основной группе, 88,1% в группе сравнения), возраст больных варьировал от 21 до 72 лет, средний возраст составил 45 лет (44 года в основной группе, 47

* Кафедра общей хирургии и анестезиологии Орловского государственного университета, медицинского института. Орловская ОКБ, 302030, г. Орел, Бульвар Победы 10, тел/факс (0862) 45-37-28

лет в группе сравнения). Преобладающими этиологическими факторами ОДП являлись употребление алкоголя (77,8 %) и сопутствующие заболевания пищеварительной системы (9,5%). В 12,7% наблюдений причина ОДП не установлена.

При поступлении больных в стационар производилась детальная оценка клинической картины заболевания, анализ лабораторных показателей, данных инструментального обследования больных, включающего УЗТ органов брюшной полости с прицельным исследованием поджелудочной железы, забрюшинного пространства, анализ данных микробиологического, цитологического и кристаллографического исследования аспиратов, полученных при малоинвазивных диагностических манипуляциях под контролем УЗТ [5, 7, 10]. Компьютерная томография (КТ) выполнялась больным с гнойными осложнениями перед планируемыми лечебными малоинвазивными манипуляциями для уточнения распространенности патологического процесса, а также получения информации о состоянии перипанкреатической и забрюшинной клетчатки [5, 7, 10].

Таблица 1

Распределение больных по характеру жидкостных осложнений острого панкреатита в зависимости от пола и возраста

Характер жидкостного образования	Основная группа					Контрольная группа				
	Число наблюдений		Пол		Возраст	Число наблюдений		Пол		Возраст
	Абс.	%	М	Ж		Абс.	%	М	Ж	
Острое скопление жидкости	13	20,6	11	2	39±1,9	17	28,8	15	2	37±1,7
Острая ложная киста	34	54	28	6	44±2,5	28	47,5	25	3	47±1,9
Панкреатический абсцесс	16	25,4	15	1	51±2,1	14	23,7	12	2	53±2,3
Всего	63	100	54	9	44,6±2,2	59	100	52	7	46±2,0

В нашей работе наряду с другими исследованиями мы применяли метод клиновидной дегидратации аспирата, полученного при проведении малоинвазивных вмешательств под контролем УЗТ из жидкостных образований, развивающихся при ОДП. При этом целью исследования была разработка различных жидкостных образований на основании использования ультразвукового, цитологического, микробиологического и кристаллографического методов исследования. Для исследования твердой фазы аспират у больных получали при проведении малоинвазивных вмешательств под контролем УЗТ. Полученный материал отстаивали в медицинской пробирке в течение 12-24 часов. На обезжиренное предметное стекло, расположенное строго горизонтально, с помощью полуавтоматической пипетки-дозатора наносили 3 капли аспирата в объеме 10 мкл.

Диаметр капель составлял 5-7 мм. Капли высушивали при температуре 18-25°С и относительной влажности воздуха 65-70% при минимальной подвижности окружающего воздуха. При высыхании капли были неподвижны. Длительность периода высыхания (до момента анализа структуры) составляла 3-5 часов. Высушенная капля имеет вид пленки и называется фация [11].

Исследование структурообразующих элементов натурных образцов высушенных капель (фаций) проводился с помощью светового микроскопа, бинокулярной лупы при увеличениях ×32, ×56, ×72 [2]. Определение параметров фации проводилось путем обработки цифровых фотографий с помощью компьютерной программы для морфометрии. Определялись следующие параметры: радиус периферической зоны, общий радиус, длина трещины (минимальная, максимальная), число трещин; описывалась форма трещин, порядок деления кристаллов, углы кристаллизации, длина осей кристаллизации (рис. 1), а также стабильность указанных параметров в динамике. Для этого использовалась балльная оценка [2, 12]. С целью определения значимости этих характеристик были взяты результаты исследований С.Н. Шатохиной, М.Э. Бузоверя, Н.В. Инюткиной. Для морфологического исследования аспирата выбор статистических критериев, используемых для проверки гипотез о достоверности различий между средними значениями выборок, зависел от характера и количества выборок, а так же от характера распределения выборок. В случае принадлежности выборки к нормальному распределению мы использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений, либо тесты Бонферрони, Ньюмена – Кейлса, Даннетта – в случае множественных сравнений; также в ряде случаев использовались методы дисперсионного анализа.

Проводили бактериологическое и цитологическое изучение материала, полученного при проведении малоинвазивных манипуляций. Сопоставляли результаты УЗИ, цитологическую и бактериологическую картину заболевания. Статистическая обработка данных проводилась с указанием числа наблюдений для каждого признака, с вычислением уровня достоверности (Р), доверительного интервала ДИ (для основных результатов исследования) и Р, частоты выявления признака (р). Описательная статистика представлялась следующими показателями M±SD, Me (LQ;UQ), % (n/N). Проверка статистических и корреляционных гипотез осуществлялась на уровне значимости α=0,05.

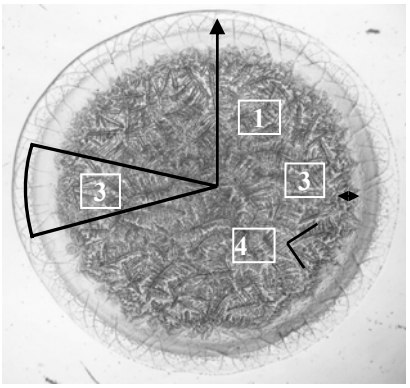


Рис. Кристаллографическое исследование фации. 1 – общий радиус фации; 2 – радиус периферической зоны; 3– сектор фации для определения количества трещин;4 – углы кристаллизации

Результаты. Изучение диагностических возможностей клинического исследования для верификации клинической формы ОДП показало высокий процент диагностических ошибок (37,7%). Точность метода составила 75,8% при чувствительности 62,3%, специфичности 59,0.%. В то же время расспрос и физикальное обследование больного сохраняют большое значение в клинической оценке результатов более точных инструментальных и лабораторных методов исследования.

Изменения в общем анализе крови характеризовались лейкоцитозом, повышением СОЭ и не были специфичными, а также являлись вспомогательными признаками заболевания. Исследование содержания амилазы крови в диагностике ОДП демонстрирует высокую информативность (94,3%) для подтверждения заболевания. При биохимическом исследовании определялись нарушения функции ПЖ, печени разной степени в зависимости от стадии патологического процесса.

УЗТ является быстрым и неинвазивным высокоинформативным методом прямой диагностики ОДП [6]. Обзорная УЗТ с прицельным исследованием ПЖ и забрюшинного пространства позволяла оценить состояние ПЖ, определить локализацию, а в некоторых случаях и характер жидкостного образования при ОДП. Оценка ультразвукового изображения ПЖ и забрюшинного пространства проводилась по стандартизированному протоколу исследования с бальной оценкой и выделением ведущих, наиболее клинически значимых и информативных в прогностическом плане признаков [1]. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ультразвукового метода исследования в основной группе составили соответственно 84,1%, 71,8% и 77,6%. Чувствительность, специфичность и точность ультразвукового метода исследования в контрольной группе составили 84,7%, 73,4% и 78,8% соответственно.

Следующим этапом диагностики у больных основной группы было проведение диагностических малоинвазивных вмешательств под контролем УЗТ. Диагностические тонкоигольные пункции проводились с целью ранней микробиологической, цитологической верификации и кристаллографической оценки природы аспирата. У 45 больных бактериологический посев аспирата был отрицательным. У 18 пациентов результаты микробиологического исследования оказались положительными. В 72,2% случаев бактериальная флора была представлена условно-патогенными энтеробактериями грамотрицательного спектра. Частота инфицирования грамположительными возбудителями

составила 27,7%. Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность микробиологического исследования в работе составила соответственно 92,1%, 94,7% и 92,7%. При статистической обработке результатов цитологических заключений выявлена частая встречаемость признаков большого количества элементов воспаления и умеренного количества жировой ткани при остром скоплении жидкости. Для кистозных образований было характерно наличие в мазке-аспирате элементов крови, воспаления и кистозной полости. Аспират, полученный из полости абсцессов содержал измененные клеточные элементы крови, элементы некротических масс и воспаления. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность цитологического исследования в работе составила соответственно 90,2%, 88,2% и 89,7%.

На основании анализа и сопоставления результатов кристаллографического исследования аспирата, клинической картины, результатов ультразвукового исследования зоны поджелудочной железы, данных цитологического и бактериологического исследования полученного материала были выявлены наиболее информативные кристаллографические признаки фаций при ОДП, осложненном развитием различных жидкостных образований.

При кристаллографическом исследовании аспирата доля белковой зоны (коэффициент Sбелк/Sобщ) у пациентов с панкреатическим абсцессом была больше, чем в других группах ($p<0,05$).

При исследовании аспирата, полученного у больных с острым скоплением жидкости и острой ложной кистой коэффициент Sбелк/Sобщ в большинстве случаев (76,9 и 67,6% соответственно) находился в области минимальных значений, т.е. отношение было менее 0,4. Фации при изучении содержимого панкреатического абсцесса имели относительно более широкую зону органических веществ и в 75,0% случаев отношение Sбелк/Sобщ располагалось в области средних значений. У лиц с панкреатическим абсцессом среднее значение коэффициента Sбелк/Sобщ на 47,4% больше, чем в группах с острым скоплением жидкости и острой ложной кистой ($\varphi^*_{эмп}=2,78$, $p<0,05$). При панкреатическом абсцессе коэффициент Sбелк/Sобщ был нестабильным у 81,2% больных (преобладало у 68,7% пациентов увеличение этого показателя).

У пациентов с панкреатическим абсцессом при исследовании фации нами установлено достоверное увеличение длины трещин по сравнению с данными при других жидкостных осложнениях ОДП ($p<0,05$). В случае гнойных осложнений максимальная и минимальная длина трещин фации имела значение наиболее приближенное к среднему, отношение min L/max L составляло 0,2. При остром скоплении жидкости этот коэффициент равен 0,07, т.е. наблюдается значительная вариация длины трещин в препарате. При инфицированных жидкостных образованиях ОДП отмечалось более значительное уменьшение количества трещин в условной единице площади, по сравнению со стерильными жидкостными образованиями ($p<0,05$). При панкреатическом абсцессе у 37,5% больных количество трещин изменялось при повторном исследовании, тогда как у больных с острой ложной кистой и острым скоплением жидкости данный признак был стабильным.

Установлено, что при остром скоплении жидкости и острой ложной кисте чаще выявлялись фации форма и характер расположения трещин, которых соответствовали 2 или 3 баллам. При инфицированных жидкостных образованиях признаки соответствовали 3 баллам в 75% случаев, что в 1,8 чаще, чем при остром скоплении жидкости ($\varphi^*_{эмп}=5,09$; $p<0,01$) и в 1,4 – чем при острой ложной кисте ($\varphi^*_{эмп}=3,44$; $p<0,01$). Форма и расположение трещин в фациях аспирата соответствовали 4 баллам у 18,5% пациентов с панкреатическим абсцессом, что чаще, чем в группе со стерильными жидкостными скоплениями при ОДП ($\varphi^*_{эмп}=4,37$; $p<0,01$).

В ходе исследования было установлено, что при различных жидкостных образованиях, осложняющих течение ОДП, изменяется зона кристаллизации солей в фациях аспирата (появляется неоднородность ее структуры и окраски). В группе с инфицированными осложнениями (панкреатический абсцесс) определялась неоднородная зона кристаллизации (2-4 балла) у 87,5% больных, тогда как в группе со стерильными жидкостными осложнениями такая неоднородность наблюдалась реже: у 23,1% больных с острыми скоплениями жидкости в брюшной полости и сальниковой сумке и у 35,3% больных с острыми ложными кистами. У больных с острым скоплением жидкости зона кристаллизации соответствовала 1 баллу в 76,9% случаев, что достоверно больше ($\varphi^*_{эмп}=3,7$; $p < 0,03$) аналогичного показателя в группах с острой ложной кистой и панкреатическим абсцессом. Неоднородность зоны кристаллизации, соответствующая 4 баллам, наблюдалась только в группе больных с панкреатическим абсцессом (в 12,5% случаев). У 74,6% обследованных зона кристаллизации стабильна. В группе с гнойными жидкостными осложнениями ОДП признак нестабильности внутренней зоны встречался в 1,5 раза чаще, чем в группе со стерильными жидкостными осложнениями. В группах с панкреатическим абсцессом и острой ложной кистой преобладало деление кристаллов до ветвей 1 порядка (68,7% и 61,8%), в фациях больных с острыми скоплениями жидкости деление кристаллов часто достигало 2 порядка (69,2%).

Чувствительность, специфичность и точность кристаллографического метода исследования аспирата составили соответственно: 91,8%, 93,3% и 92,3%. Информативность сочетания УЗТ и тонкоигольной диагностической пункции с оценкой микробиологических, цитологических данных имела следующие значения: чувствительность – 89,5%, специфичность – 86,9%, точность – 88,0%. При сочетании ультразвуковой томографии и тонкоигольной диагностической пункции с оценкой микробиологических, цитологических и кристаллографических данных, их информативность составила: чувствительность – 90,0%, специфичность – 87,9%, точность – 88,9%. Наблюдается улучшение показателей чувствительности, специфичности и точности в комплексной диагностике различных жидкостных образований при использовании данных тонкоигольной диагностической пункции под контролем УЗТ, включающих оценку микробиологических, цитологических и кристаллографических данных.

При жидкостных образованиях, осложняющих течение ОДП, имеются различия в кристаллографической картине фаций аспирата. Проведенные исследования позволяют говорить о возможности дифференциальной диагностики жидкостных образований при ОДП с помощью кристаллографического метода исследования и улучшении показателей чувствительности, специфичности и точности в комплексной диагностике различных жидкостных осложнений при этом заболевании.

Литература

1.*Борсуков А.В., Лемешко З.А., Сергеев И.Е., Момджян Б.К.* // Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем в клинике внутренних болезней. Смоленск, 2005. С.191.

2.*Борсуков А. В., Маринич Т. В.* // Мат-лы 5 научного общества гастроэнтерологов России. М., 2005. С.35.

3.*Борсуков А.В., Мамошин А.В.* // Малоинвазивные вмешательства под контролем при заболеваниях желчного пузыря и поджелудочной железы. М., 2007.

4.*Гольбрайх Е., Рапис Е. Г., Моисеев С. С.* // Ж.л техн. физики. 2003. Т.73, №10. С.116–121.

5.*Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Алтунин А.И.* // Панкреонекроз. М., 2007.

6.*Лотов А.Н.* // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. №2. С.80–83.

7.*Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлусов С.В.* // Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М., 2004.

8.*Охотников О.И., Григорьев С.Н., Яковлева М.В.* // Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. Курск, 2003. С.30–32.

9.*Потехина Ю. П.* // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2003. №3. С.92–97.

10.*Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З.* // Панкреонекрозы. М., 2008.

11.*Шабалин В. Н., Шатохина С. Н.* // Сб.к 1 Рос. съезда геронтол. и гериатров. Самара, 1999. С.502–505.

12.*Шабалин В. Н., Шатохина С. Н.* // Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001.

УДК 616.697-92-07

ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОСТАТИТА

М.М.КУТЛУЕВ, Р.Р. ФАРХУТДИНОВ, Д.С. ГРОМЕНКО*

Ключевые слова: простатит, свободно-радикальное окисление

Частота простатита в общей популяции населения составляет от 5-8% [9]. В большинстве случаев заболевание носит хроническую форму [1]. Хронический простатит во многих случаях представляет трудную задачу, как для диагностики, так и для лечения [4]. Нет единого подхода к лечению хронического

* ЦНИЛ Башкирского ГМУ 450000, г.Уфа, ул.Ленина,3

простатита [5]. Применяемая лекарственная терапия не всегда дает желаемый результат, т.к. эпителий и капсула предстательной железы – это ткани с развитыми биологическими барьерами.

Одним из патогенетических механизмов, приводящих к развитию воспалительного процесса в простате, по-видимому, является нарушение процессов свободно-радикального окисления (СРО): образование активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). АФК образуются при воспалении активированными нейтрофилами и макрофагами, ввиду чего активация клеточных эффекторов является ключевым событием локальной индукции ПОЛ. При воспалении предстательной железы избыточная продукция свободно-радикальных форм кислорода фагоцитами и сопутствующая активация ПОЛ, снижает антибактериальный потенциал, и нарушают микрогемодинамику в предстательной железе[6]. Существуют ряд биоантиоксидантов, которые могут реагировать с радикалами кислорода, в частности α-токоферол, который способен взаимодействовать и с перекисными радикалами липидов – гидроперекисями.

Цель работы – изучение процессов свободного радикального окисления в ткани предстательной железы лабораторных животных при моделировании острого простатита и оценка эффективности различных способов лечения

Материалы и методы. Основу работы составили 45 экспериментальных исследований in vivo на белых беспородных крысах-самцах репродуктивного возраста массой 300-350 г. Животные содержались в одинаковых условиях на стандартной диете вивария. Экспериментальный простатит у подопытных животных моделировался путем эндоуретрального введения раствора капсаицина с помощью одноразового шприца снабженного специальной канюлей позволяющей ввести раствор в простатический отдел уретры. Исходя из анатомического строения мочеполовой системы крысы-самца канюля вводилась до мочевого пузыря, что отмечалось выделением мочи, выводилась на 0,5 см, затем по катетеру вливался 0,1 мл 20% спиртового раствора капсаицина

Первую группу животных составили 15 самцов с экспериментально вызванным простатитом, не получавших никакого лечения. Проводилось наблюдение за поведенческими реакциями, общим состоянием экспериментальных животных.

Вторую группу животных составили 15 самцов, которым на фоне моделирования заболевания, аналогично с 1-й группой, через 2 недели вводили антибактериальный препарат «Ципрофлоксацин» per os в дозе 62,5 мг ежедневно в течении 12 дней.

Третью группу животных составили 15 самцов, которым моделировалось заболевание аналогично 1-й и 2-й группам и на фоне применения антибактериального препарата использовали α-токоферол (Витамин Е) per os в дозе 30 мг. на кг массы тела.

С целью изучения интенсивности свободно-радикальных процессов и АОА проводился хемилюминесцентный анализ гомогенатов простаты крыс (через 4 недели от начала эксперимента). Исследовали люминол-зависимую хемилюминесценцию (ЛЗХЛ) и Fe^{2+}-индуцированную хемилюминесценцию (ХЛ) в гомогенатах предстательной железы на аппарате «Хемилюминомер-003», с компьютерным обеспечением [7].

Статистическая обработка проводилась с применением программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft corp., 2003), Statistica Inc Ver. 7(Stat Soft, STATISTICA for Windows). В качестве описательных статистик использованы средняя (M) и ошибка средней (m). Группы сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента для независимых переменных после выполнения следующих условий: нормальность распределения (тест Лильефорса) и равенства дисперсий обеих выборок.

Результаты. После введения раствора капсаицина у животных развивался острый цистит, а затем (как осложнение) острый простатовезикулит. Выявлено изменение поведенческих реакций крыс, в первые 3-е суток уменьшилось количество потребляемой пищи. В первой группе у 7 (46,6%) животных появились фурункулы на теле, что может свидетельствовать о септицемии, т.е. в нашем случае воспаление предстательной железы изначально было бактериальным, при вскрытии было обнаружено образование конкремента в мочевом пузыре у 3 (20%) животных, стриктура задней уретры у 9 (60 %) испытуемых животных первой группы. При гистологическом исследовании ткани предстательной железы I группы животных выявлены воспалительные явления, что проявлялось выраженным лейкоцитарным инфильтратом, представленным нейтрофильными гранулоцитами, отеком тканей, тромбозом отдельных сосудов. У животных 2-й группы определялся умеренный отек, неравномерный лейкоцитарный инфильтрат стромы, представленный нейтрофильными гранулоцитами и лимфоцитами. В 3-й группе обнаруживался умеренный стромальный отек, незначительная лейкоцитарная инфильтрация стромы. В просвете желез лейкоцитарная инфильтрация отсутствовала. Основным параметром исчисления являлась светосумма. Проводилась сравнение изменений антиокислительной активности гомогенатов разных групп крыс по сравнению с антиокислительной активностью гомогената здоровой крысы (табл).

Таблица

Сравнение изменений АОА гомогената простаты крыс по сравнению со здоровой в модельной системе, генерирующей АФК

	Здоровые	I группа	II группа	III группа
Sm (отн. ед)	2,89	2,84	2,57	2,77
Sr (отн. ед)	2,63	4,38	2,49	2,26
Sm/Sr	1,09	0,64	1,03	1,22
Изменение АОА, %	0	спад на 41	спад на 6,1	рост на 11,5
p		<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: Sm – светосумма модельной системы, генерирующей АФК; Sr – светосумма модельной системы + полученного гомогената; АОА – антиокислительная активность.

Из табл. видно, что происходило снижение АОА в разной степени в первой и второй группе, а в третьей группе наоборот повышение АОА гомогената ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, что в группе, в которой не использовались лекарственные препараты антиоксидантные свойства гомогената были резко угнетены, при применении антибактериальной терапии так же наблюдалось угнетение, но меньшей. Напротив, в группе крыс, получавших наряду с антибиотикотерапией витамин Е, гомогенат обладал более выраженной АОА в сравнении со здоровой крысой.

Влияние свободно-радикальных процессов на мужскую половую функцию активно изучается в последние несколько лет. У больных хроническим простатитом установлено двукратное снижение показателей АОА, при этом АОА плазмы крови незначительно изменялась по сравнению с таковой у здоровых. Это свидетельствует о локальном, а не о системном всплеске свободно-радикальных реакций при хроническом простатите [2].

Имеется модель небактериального простатита у экспериментальных животных (самцов крыс) путем внутрипростатической инъекции капсаицина [8]. Внутрипузырное введение капсаицина вызывает вторичный простатит, что может применяться в моделировании и изучении этого состояния. Использование наряду с традиционной антибактериальной терапией Витамина Е, который обладает мощным антиоксидантным действием, приводит к торможению процессов свободно-радикальных реакций, и к более быстрому восстановлению ткани простаты [3].

Заключение. Предлагаемая модель экспериментального простатита у крыс позволяет оценить процессы СРО локально в ткани предстательной железы, сопоставить результаты с гистологической картиной в разные периоды воспаления, изучить состояние при различных методах лечения простатита.

Анализ исследования подтвердил активацию процессов СРО в ткани предстательной железы одновременно с повреждением ткани простаты. Установлена зависимость выраженности патологического процесса и состояние СРО в ткани предстательной железы. Для восстановления АОА ткани необходимо использовать наряду с этиологической терапией, направленной на устранение бактериального фактора, применение антиоксидантов.

Литература

1.*Аполихин О.И. и др.* // X Российский съезд урологов: Матлы. М., 2002. С. 233–234.

2.*Бордичевский Б.А. и др.*//Науч. вест. Тюмен. мед. акад. 2001. №2. С. 12–15.

3.*Громенко Д.С.* Особенности патогенеза идиопатической патозооспермии при мужской инфертильности: Дис. … докт. мед. наук. Уфа, 2007.

4.*Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В.*// Урология. 2009. №1. С. 70–75.

5.*Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А.*// Пленум правления Рос. общества урологов: Мат-лы. М., 2004. С. 216–230.

6.*Тарасов Н.И., Серегин С.П., Рыбаков Ю.И.* Хронический простатит. Патогенез, новые пути повышения эффективности лечения. Снежинск: РФЯЦ-ВНИИТФ. 1999.

7.*Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И.*//Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. научно-практ. семинара. М., 2005. С. 147–154.

8.*Chuang YC, Yoshimura N, Wu M. et al.*// Europ. Urol. 2007. Vol. 51, Issue 4. P. 1119–1127.

9.*National Kidney and* Urologic Diseas Advirosy Board. Longrange plan window on the 21-st century. Bethesda: US Department of Health and Human Services; 1990

УДК 616.1-005-008.814-085.849.11(145)

НОРМАЛИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ТЕРАГЕРЦОВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ НА ЧАСТОТАХ ОКСИДА АЗОТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА

В.Ф. КИРИЧУК, А.А. ЦЫМБАЛ*

Под воздействием терагерцового облучения 150,176-150,664 ГГц в течение 30 минут наблюдается полная нормализация активности щитовидной железы на фоне стресса у белых крыс.

Ключевые слова: активность щитовидной железы

Тиреоидные гормоны нужны для нормального развития органов и систем, поддержания основного обмена и регуляции тканевого дыхания. Они регулируют экспрессию ряда нейрональных генов, обеспечивающих развитие ЦНС, становление и поддержание в течение всей жизни интеллекта [3]. Среди органов и систем, участвующих в организации приспособительных реакций организма и обеспечении устойчивости его внутренней среды, щитовидной железе (ЩЖ) принадлежит важная роль.

Проблема стресса, адаптации и профилактики стрессорных повреждений выдвинулась в число наиболее актуальных проблем современной биологии и медицины [3,9]. Стресс – это генерализованная реакция организма. В связи с этим в ее формировании особо существенную роль играют межсистемные связи, в первую очередь, реализующиеся между гуморальной и нервной системами организма [8]. Анализ опубликованных результатов клинических и экспериментальных исследований свидетельствует, что щитовидная железа и система ее регулирования обладают уникальной чувствительностью к разнообразным стрессорным воздействиям [3]. За счет механизмов обратной связи ЩЖ принимает множество сигналов, поступающих из различных внутренних органов и внешней среды [3]. Воздействие факторов окружающей среды на ЩЖ опосредовано через: ЦНС, сдвиги в метаболизме тиреоидных гормонов на периферии, изменения субстратного обеспечения гормоногенеза, прямое воздействие на ферментные комплексы и структуры тиреоцитов [7,12].

Стресс-зависимые нарушения функционального состояния ЩЖ, регуляторных механизмов в звене гипоталамус-гипофиз-ЩЖ, а также в процессах конверсии тироксина в трийодтиронин приводят к развитию тиреоидной патологии [9,12]. Существующие в настоящее время медикаментозные методы коррекции функционального состояния ЩЖ нередко оказываются недостаточно эффективными, требуют тщательного лабораторного и клинического контроля во время применения, имеют широкий спектр противопоказаний и побочных эффектов. Многие авторы отмечают высокую стоимость медикаментозного лечения [10]. Терагерцовая терапия (ТГЧ-терапия) является новым перспективным методом лечения различных заболеваний [2]. Терагерцовый диапазон частот (100 ГГц – 10 ТГц) интересен тем, что именно в нём, в основном, сосредоточены частотные спектры поглощения и излучения важнейших клеточных метаболитов (NO, O_2, CO_2, CO, OH- и др.) [2]. Фундаментальной основой функционирования сложных биологических систем являются молекулы-метаболиты, стабильные и строго воспроизводимые молекулярные структуры биосреды. Поэтому детерминированное управление их реакционной способностью излучением, совпадающим по спектрам их излучения и поглощения, может направленно регулировать процесс метаболизма в биосреде. Анализ биомедицинских эффектов электромагнитного излучения (ЭМИ) на частотах молекулярных спектров атмосферных газов-метаболитов показывает прямую связь спектров заданного метаболита и его свойств в биосреде. Это соответствует представлениям о веществе и поле как о единой системе [2]. Оксид азота является естественным регулятором внутри- и межклеточных взаимодействий [8]. Он выполняет ряд важнейших функций в организме, являясь нейромедиатром, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, эндогенным вазодилататором [8]. Показано, что оксид азота обладает стресс-лимитирующим эффектом [8].

Большое внимание в настоящее время уделяется вопросам взаимодействия биообъектов с терагерцовым диапазоном частот, в том числе и на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота – 150,176-150,664 ГГц [4–6].

Цель исследования – изучение влияния электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения NO 150,176-150,664 ГГц на функциональную активность ЩЖ при экспериментальном стрессе.

Материалы и методы. Изучали образцы крови 75 белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г, полученных из вивария университета. В качестве модели, имитирующей нарушения функциональной активности ЩЖ, применяли иммобилизационный стресс – фиксацию крыс в положении на спине в течение 3 часов [3]. Исследование проводилось в 5 группах по 15 особей в каждой: 1 группа (контроль) – интактные животные; 2 группа (группа сравнения) – особи в состоянии острого иммобилизационного стресса; 3, 4 и 5 группы – опытные, где животные подвергались однократному облучению терагерцовыми волнами на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц в течение 5, 15 и 30 минут соответственно на фоне иммобилизации.

Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. Для устранения влияния сезонной и циркадной зависимости на функциональную активность ЩЖ эксперименты проводились в осенне-зимний период в первой половине дня, в одно и то же время. Все животные при проведении эксперимента находились в одинаковых условиях. Опыты проводились в отдельной лаборатории при постоянной температуре со стандартным уровнем освещения, исключающей посторонние раздражители. Облучение животных проводилось электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц с помощью аппарата «КВЧ-NO», разработанного в Медико-технической ассоциации КВЧ (г. Москва) совместно с ФГУП «ННПИсток» (г. Фрязино) и ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры» (г.Саратов) на участок кожи площадью 3 $см^2$ над областью мечевидного отростка грудины. Облучатель располагался на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Мощность излучения аппарата – 0,7мВт, а плотность мощности, падающей на участок кожи размером 3 $см^2$, составляла 0,2 $мВт/см^2$ [5].

Забор крови вели в пластиковые пробирки путем пункции сердца. Как стабилизатор крови использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. О функциональной активности ЩЖ судили по уровню в сыворотке крови свободных и связанных фракций тироксина и трийодтиронина, тиреоглобулина и тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, определяемых методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител [11].

Эксперименты на животных проводились в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990 г.), приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» (по состоянию на 20 октября 2006 года), Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (редакция октябрь 2000 г.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для выявления достоверности изменений показателей функциональной активности ЩЖ проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро – Уилкса) и равенства дисперсий (критерий Ливина). В случае нормальных распределений и выполнения условий равенства дисперсий для сравнения значений использовался Т-критерий Стьюдента, в случае распределений, отличных от нормальных – U-test Mann – Whitney. Статистически значимыми считали различия при $P<0,05$.

Результаты. Показано, что у крыс, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, наблюдалось статистически достоверное угнетение функциональной активности ЩЖ, что проявлялось в снижении концентрации, как свободных,

* 410012, Саратов, ул. Большая Казачья,112 Саратовский ГМУ кафедра нормальной физиологии, тел. 8(845-2) 66-97-57, AA-Tsymbal@yandex.ru

так и связанных форм тироксина и трийодтиронина. Снижалось значение отношения T_3/T_4, статистически достоверно уменьшалась концентрация тиреоглобулина. На фоне указанных изменений происходило статистически значимое увеличение концентрации тиреотропного гормона гипофиза (табл. 1).

Таблица 1

Функциональная активность ЩЖ и изменения концентрации тиреотропного гормона при остром иммобилизационном стрессе и воздействии ЭМИ терагерцового диапазона на частотах NO 150,176-150,664 ГГц

Показатели	Интактные животные (n=15)	Стресс (n=15)	Облучение на фоне стресса в течение		
			5 минут (n = 15)	15 минут (n = 15)	30 минут (n = 15)
Трийодтиронин (T_3 общий), нмоль/л	2,44 (1,33; 4,43)	1,14 (1,04; 2,30) P_1<0,05	1,20 (1,07;2,34) P_1<0,05; P_2>0,05	1,77 (1,20;3,11) P_1<0,05; P_2<0,05 P_3<0,05	2,62 (1,44;4,54) P_1>0,05; P_2<0,05 P_3<0,05; P_4<0,05
Тироксин (T_4 общий), нмоль/л	120,0 (90,1; 144,3)	90,7 (77,7; 110,9) P_1<0,01	94,1 (80,3;111,4) P_1<0,01; P_2>0,05	107,7 (89,7;120,7) P_1<0,05; P_2<0,05 P_3<0,05	115,0 (88,7;134,4) P_1>0,05; P_2<0,01 P_3<0,05; P_4<0,05
T_3/T_4, усл.ед.	0,021 (0,018; 0,024)	0,012 (0,007; 0,014) P_1<0,01	0,013 (0,011;0,016) P_1<0,05; P_2>0,05	0,016 (0,014;0,02) P_1<0,05; P_2<0,01 P_3>0,05	0,023 (0,020;0,027) P_1>0,05; P_2<0,01 P_3<0,05; P_4<0,05
Трийодтиронин (T_3 свобод.), пмоль/л	6,84 (4,0; 8,2)	3,07 (2,22; 5,44) P_1<0,05	3,0 (2,20;5,05) P_1<0,05; P_2>0,05	5,79 (3,07;6,01) P_1>0,05; P_2<0,05 P_3<0,05	7,01 (4,02;7,59) P_1>0,05; P_2<0,05 P_3<0,05; P_4>0,05
Тироксин (T_4 свобод.), пмоль/л	21,0 (18,8; 26,6)	17,08 (14,3; 19,24) P_1<0,05	16,25 (13,27;18,42) P_1<0,05; P_2>0,05	17,3 (16,1;21,1) P_1<0,05; P_2>0,05 P_3>0,05	23,0 (19,1;17,8) P_1>0,05; P_2<0,05 P_3<0,05; P_4<0,05
Тиреоглобулин, нг/л	1,50 (1,0; 2,22)	0,78 (0,5; 1,5) P_1<0,05	0,70 (0,47;1,8) P_1<0,05; P_2>0,05	1,03 (0,84;1,75) P_1<0,05; P_2<0,05 P_3<0,05	1,24 (0,9;2,0) P_1>0,05; P_2<0,05 P_3<0,05; P_4>0,05
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	0,62 (0,41; 0,90)	1,20 (1,02; 1,57) P_1<0,01	1,11 (0,90;1,30) P_1<0,05; P_2>0,05	1,02 (0,90;1,14) P_1<0,05; P_2<0,05 P_3>0,05	0,50 (0,40,0,82) P_1>0,05; P_2<0,01 P_3<0,05; P_4<0,05

В каждом случае приведены средняя величина (медиана), нижний и верхний квартили (25%,75%) из соответствующего числа измерений.
P_1 – по сравнению с группой интактных животных; P_2 – по сравнению с группой животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу; P_3 – по сравнению с группой животных, подвергнутых 5-минутному облучению на фоне стресса; P_4 – по сравнению с группой животных, подвергнутых 15-минутному облучению на фоне стресса

Таблица 2

Уровень антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при остром иммобилизационном стрессе на фоне ЭМИ терагерцового диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц

	Интактные животные n=15	Стресс n=15	Облучение на фоне стресса в течение		
			5 мин. n=15	15 мин. n=15	30 мин. n=15
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/л	0,77 (0,5; 2,25)	0,82 (0,45; 2,99) P_1>0,05	0,84 (0,5; 2,26) $P_{1,2}$>0,05	0,80 (0,41; 2,21) $P_{1,2,3}$>0,05	0,75 (0,34; 2,42) $P_{1,2,3,4}$>0,05
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/л	2,22 (1,80; 4,11)	2,30 (2,0; 4,80) P_1>0,05	2,33 (1,87; 4,59) $P_{1,2}$>0,05	2,27 (1,94; 4,64) $P_{1,2,3}$>0,05	2,25 (1,92; 4,55) $P_{1,2,3,4}$>0,05

Примечания: те же, что и к табл. 1

Уровень антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину имел лишь тенденцию к незначительному росту, но не был статистически значим (табл. 2). Таким образом, при остром иммобилизационном стрессе происходит нарушение функциональной активности ЩЖ, что требует коррекции (табл. 1,2). Воздействие терагерцовым излучением на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц в течение 5 минут на особей, находящихся в состоянии острого стресса, не вызывает статистически значимых изменений показателей функциональной активности ЩЖ. Об этом свидетельствует отсутствие статистически достоверных различий основных изучаемых параметров, характеризующих функции ЩЖ, данной группы по сравнению с данными группы животных, находящихся в состоянии стресса. В то же время отмечались статистически значимые различия в исследуемых показателях по сравнению с данными контрольной группы (табл. 1,2).

При воздействии на животных на фоне острого экспериментального стресса волнами терагерцового диапазона на частотах NO а в течение 15 минут наблюдается частичная, но более выраженная, чем при 5-минутном режиме облучения, нормализация функциональной активности ЩЖ, так статистически достоверно восстанавливается концентрация свободного трийодтиронина, однако все другие исследуемые показатели активности ЩЖ статистически достоверно отличаются от данных группы контроля (табл. 1). Данный временной режим не оказывает влияния на концентрацию антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, о чем говорит отсутствие статистически достоверных различий по сравнению с данными группы контроля (табл. 2)

При воздействии терагерцовым излучением на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения NO 150,176-150,664 ГГц в течение 30 минут, наблюдается полное восстановление нарушенной функциональной активности ЩЖ. При этом концентрация как свободных, так и связанных фракций тироксина и трийодтиронина, концентрация тиреоглобулина, отношение T_3/T_4 и активность тиреотропного гормона гипофиза полностью нормализовалась и статистически достоверно не отличалась от данных группы контроля. Представленные данные указывают на то, что при данном режиме облучения происходит полная нормализация активности ЩЖ (табл. 1). Количество антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при 30 минутной экспозиции на указанных частотах также не изменялось и оставалось практически на уровне интактных животных (табл.2).

Говоря о механизмах выявленного положительного влияния ЭМИ терагерцового диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц на нарушенную функциональную активность ЩЖ животных, находящихся в состоянии острого стресса необходимо отметить следующее. Оксид азота выполняет роль стресс-лимитирующего фактора, ограничивая выброс гипофизарных стресс-гормонов, освобождение катехоламинов в синаптических структурах и из надпочечников [8].

Gроводимое параллельно с действием стрессорного агента облучение терагерцовыми волнами на частотах NO 150,176-150,664 ГГц предупреждает развитие стресс-зависимых изменений в функциональной активности ЩЖ. Это может быть связано с повышением реакционной способности свободного эндогенного оксида азота или возрастанием его концентрации за счет воздействия ЭМИ терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота непосредственно на NO-синтазы и их катализацию [1,4]. ЭМИ терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра NO обладает выраженным стресс-лимитирующим эффектом [4,5], в том числе за счет снижения повышенной концентрации кортикостерона и катехоламинов [6].

Выводы. Эфферентным звеном стресс-реакции является изменение функциональной активности ЩЖ. Выявлен факт положительного влияния терагерцового излучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на активность ЩЖ у животных, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса. Наиболее эффективным в восстановлении показателей функциональной активности ЩЖ является 30-минутный режим облучения.

Литература

1.*Андронов Е.В.* // ВНМТ. 2008. № 3. С.14–16.

2.*Бецкий О.В., Креницкий А.П.* // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. № 12. С.3–6.

3.*Городецкая И.В.*// Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.1998. № 2. С. 80–83.

4.*Киричук В.Ф. и др.*// Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2004. № 11. С.12–20.

5.*Киричук В.Ф. и др.* // Мед. техника. 2006. № 1. С.29–33.

6.*Киричук В.Ф. и др.* // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. 2008. № 11. С.85–90.

7.*Киричук В.Ф., Иванов А.Н.* Регуляция функций организма. Саратов.: СарГМУ.-2008.

8.*Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.* // Биохимия. 1998. № 63. С.1992–1000.

9.*Старковой Н.Т.* Клин. эндокринология. М.: Питер, 2002.

10.*Усенко В. А.* // Провизор. 1999. № 21. С. 34–35.

11.*Шилин Д.Е.* // Лаборатория. 2002. № 4. с.3–6.
12.*Simons R.J., Simon J.M.* // Arch Intern Med. 1990. № 150. P.1249–1253.

NORMALIZATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF THYROID GLAND WITH TERAHERTZ RADIATION AT NITROGEN OXIDE FREQUENCES IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STRESS

V.F. KIRICHUK, A.A. TSYMBAL

Summary

Influence terahertz radiations on frequencies of a molecular spectrum of radiation and absorption oxide nitrogen of 150,176-150,664 GHz on functional activity of a thyroid gland of white rats in a condition sharp immobilization stress is studied. It is shown that under influence terahertz radiations of 150,176-150,664 GHz within 30 minutes full normalization of activity of a thyroid gland against stress at white rats is observed.

Key words: activity of a thyroid gland

УДК 616.831-005.1-06-08

ТЕРАПИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.П. ЯСТРЕБЦЕВА*

Ключевые слова: инсульт, аффективные расстройства

После инсульта могут появляться или усиливаться такие аффективные расстройства, как депрессия, тревога, апатия, эмоциональная лабильность, мания, патологический плач [3]. При депрессии, согласно критериям МКБ Х, больной страдает от сниженного настроения, утраты интересов и удовольствия, снижения энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости при незначительном усилии и сниженной активности. Кроме того, дополнительно может отмечаться: сниженная способность к сосредоточению и вниманию, заниженная самооценка и неуверенность в себе, идеи виновности и самоуничижения, мрачное пессимистическое видение будущего, идеи или действия, направленные на самоповреждение или суицид, нарушение сна и аппетита. Постинсультная депрессия встречается чаще других аффективных расстройств (в 11%-68% случаев по данным разных авторов [2-4]), что объясняет особое внимание к данной проблеме. В реабилитации данной категории больных важную роль играют антидепрессанты [1-2]. Наиболее часто используемым классом антидепрессантов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. У них отсутствуют такие побочные эффекты, как кардиотоксичность, гепатотоксичность и сопутствующее снижение когнитивных функций. Эти препараты хорошо переносятся [2]. Типичным представителем этого класса антидепрессантов является прам (Австрия), международное наименование – циталопрам. Препарат сбалансированного действия, что является важным при применении постинсультным больным. Он обладает не только антидепрессивной, но и анксиолитической активностью. В рейтинге предпочитаемых психиатрами антидепрессантов циталопрам получил оценку 6,66 из 15-ти максимально возможных, по эффективности – 3,56 из пяти, по переносимости – 3,87 из пяти. Те же показатели в процентном соотношении для циталопрама: переносимость – 71,4%, эффективность – 52,6% [8].

Цель исследования – разработка дифференцированных, дозозависимых подходов к лечению прамом постинсультных аффективных расстройств с учетом структурно-функциональных церебральных особенностей.

Материал и методы. Обследовано 30 лиц, перенесших инсульт головного мозга и имеющих тревожно-депрессивную симптоматику. Все они, наряду с лечением, направленным на реперфузию зоны ишемии и нейропротекцию мозговой ткани, с 3-й недели заболевания получали 4-недельный курс лечения прамом, в дозе 10 мг в сутки (минимальную) дозу.

Всем пациентам проводилась диагностика аффективных нарушений на основании опросника депрессии Бека, шкалы самооценки тревоги Спилбергера, адаптированной Ханиным, а также заключений психолога. Кроме того, была применена шкала общего клинического впечатления, позволившая получить оценку самочувствия самого обследуемого. Для выяснения функциональных возможностей пациентов использован опросник «Euro-Qol». Для определения полушарного доминирования применен тест полушарного доминирования Тимченко и методики определения доминирования правого/левого полушария.

Все 30 пациентов наблюдались нами в динамике. После 4-недельного курса лечения прамом на 7-й неделе (в раннем восстановительном периоде) они повторно проходили неврологическое обследование и психологическое тестирование.

По достигнутому эффекту было выделено две группы сравнения: 1-я, в которой у больных на фоне приема прама шло улучшение показателей опросников и шкал, с регрессом аффективных нарушений (18 случаев из 30; 60,0%); 2-я, в которой у больных улучшение не наблюдалось (12 случаев из 30; 40,0%).

Диагноз ишемического инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии верифицировался компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ). КТ проводилась на рентгеновском компьютерном томографе «SOMATOM ARS» фирмы «Siemens» (Германия), с толщиной исследуемого слоя при одном сканировании 2-3-5-10 мм, пространственном разрешении 256-512 мм; сканирование проводилось в аксиальной проекции с возможной реконструкцией изображения в сагиттальной и фронтальной проекциях. МРТ проводилась на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens, напряженностью магнитного поля 1,0 Тесла, толщиной срезов от 2 мм, пространственной разрешающей способностью томографа 1 мм; серии МР-томограмм выполнялись в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях.

Результаты. Клинически у пациентов 1-й группы улучшалось самочувствие и настроение, возрастала их повседневная активность. У них отмечался регресс аффективных нарушений: согласно опроснику депрессии Бека с 34±4 баллов до 12±5, шкале самооценки тревоги Спилбергера и Ханина – с 56±6 баллов до 37±6 относительно реактивной тревожности и с 58±6 баллов до 40±5 относительно личностной тревожности. Во 2-й группе не отмечалось улучшения самочувствия, сохранялись аффективные расстройства по опроснику депрессии Бека на уровне 35±5 баллов, по шкале самооценки тревоги Спилбергера и Ханина – 53±4 баллов относительно реактивной тревожности и 59±4 баллов относительно личностной тревожности.

Побочное действие прама наблюдалось в 8 случаях, 26,7%, оно было невыраженным и преходящим, сохраняясь только в 1-е дни терапии. Среди пациентов 1-ой группы были выявлены очаги острой дисгемии крупного и среднего размера фронто-базальной и/или парието-темпоро-базальной локализации на стороне недоминантного полушария головного мозга или правого при смешанном типе доминирования (рис. 1). Их линейные размеры превышали 2,5 см. Очаги, явившиеся следствием хронической мозговой недостаточности, могли находиться и в другом полушарии головного мозга.

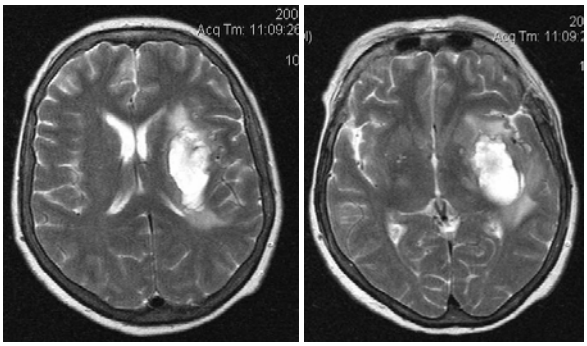


Рис.1. МРТ с крупным очагом острой дисгемии темпоро-базальной локализации на стороне недоминантного левого полушария головного мозга пациента 1-й группы

Во 2-й группе имелись двусторонние зоны сосудисто-дегенеративного мелко- и среднеочагового поражения той же локализации (рис. 2), зоны острой дисгемии – на стороне доминантного полушария или левого при смешанном типе доминирования, их линейные размеры ≤2,4 см. По нашим данным, частота развития аффективных расстройств после инсульта составляет 77,2%, что превышает данные (от 11% до 68% в [2-4]). В литера-

* Ивановская ГМА, кафедра неврологии и нейрохирургии, 153012, пр. Ф.Энгельса, 8

туре приводятся данные относительно постинсультной депрессии, и нами рассмотрена и депрессивная, и тревожная симптоматика, которая ухудшает качество жизни больных и при способствует формированию поздней депрессии.

Мнение относительно стороны постинсульного поражения полушарий головного мозга и возникновения аффективных расстройств неоднозначно. Одни авторы отмечают преимущественное поражение правого полушария при депрессии [1, 7], другие – левого [10], третьи – не находят такой зависимости [15]. Иные считают, что связь между стороной очага и развитием постинсультной депрессии прослеживается лишь в остром периоде инсульта, затем исчезая [9].

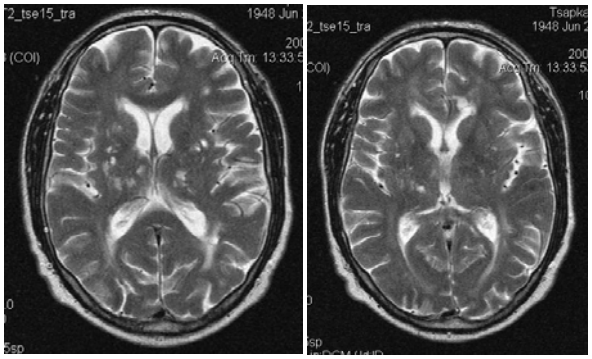


Рис.2. МРТ с мелкими двусторонними очагами фронто-темпоро-базальной локализации, с зоной острой дисгемии в доминантном левом полушарии головного мозга пациентки 2-й группы

Получены данные, что наиболее часто постинсультная депрессия возникает при очаге поражения в левой лобной области или в прилежащих базальных ядрах [11]. Показана роль подкорковых ганглиев правого полушария [11]. В [1] «стратегическими зонами» для развития депрессии называют лобные доли и базальные ядра обоих полушарий. В [4] отмечают более высокую степень выраженности депрессии при правополушарной локализации постинсультного очага. Депрессия, манифестирующая в позднем возрасте, часто ассоциирована с микроструктурными аномалиями белого вещества правой верхней лобной доли [13]. Тревожно-депрессивная симптоматика после инсульта ассоциируется с поражением обоих полушарий головного мозга.

Эффективность терапии является дозозависимой с учетом стороны церебрального поражения. При очагах острой дисгемии со стороны недоминантного полушария или правого при смешанном типе доминирования достаточно минимальной суточной дозы прама. При двустороннем, более диффузном поражении, с расположением зон острой дисгемии со стороны доминантного полушария или левого при смешанном типе доминирования предложенная доза антидепрессанта является неэффективной.

Данные о связи между локализацией инсультного очага и развитием постинсульной депрессии также различны.

Высокий риск развития постинсультной депрессии связывают с поражением структур фронто-стриатной системы: скорлупы, хвостатого ядра [1, 5, 11, 14], колена внутренней капсулы [14] и белого вещества полушарий [5]; а также с развитием субкортикальной атрофии [1], лейкоарейоза вокруг передних рогов боковых желудочков [6] и с близким расположением очага левого полушария к фронтальному полюсу [3]. По нашим данным, постинсультная тревожно-депрессивная симптоматика ассоциируется с фронто-базальной и/или парието-темпоро-базальной локализацией очагов поражения.

Сведения относительно размера постинсультных очагов и развитием депрессии противоречивы. Одни авторы отмечают, что частота депрессии выше при больших очагах, при более выраженных функциональных нарушениях [12]. Другие находят, что при относительно малых размерах очагов депрессия чаще наблюдается при их расположении в левом полушарии [10], что соответствует нашим данным. При мелко- и среднеочаговом поражении сосудисто-дегенеративные зоны располагаются в обоих полушариях головного мозга, однако зоны острой дисгемии определяются со стороны доминантного полушария или левого при смешанном типе доминирования. Третьи авторы связи между размером постинсультного очага и развитием депрессии не находят [7]. С мнением последних исследователей наши результаты совпадают. При выявлении тревожно-депрессивной симптоматики размер очагов может широко варьироваться от крупных до мелких зон поражения.

Антидепрессанты необходимо назначать, если в конце острого периода инсульта головного мозга выявляется тревожно-депрессивная симптоматика.

У пациентов с очагами острой дисгемии крупного и среднего размера (до 2,5 см) фронто-базальной и/или парието-темпоробазальной локализации на стороне недоминантного полушария головного мозга или правого при смешанном типе доминирования (1-я группа сравнения) достаточно назначения минимальной суточной терапевтической дозы прама (10 мг).

В случаях определения двусторонних зон сосудисто-дегенеративного мелко- и среднеочагового поражения (≤2,4 см) фронто-базальной и/или парието-темпоро-базальной локализации с зонами острой дисгемии на стороне доминантного полушария или левого при смешанном типе доминирования (2-я группа сравнения) требуется назначение максимальной суточной терапевтической дозы прама (40-60 мг в сут), с дальнейшей ее коррекцией. Проведение медикаментозного лечения аффективных расстройств этих пациентов надо сочетать с психотерапией, а при резистентности – с иными психотропными препаратами.

Выводы. Пациентам, имеющим тревожно-депрессивную симптоматику в конце острого периода инсульта, целесообразно проводить ее коррекцию во избежания нарастания аффективной симптоматики. При реабилитации тревожно-депрессивн постинсультных расстройств следует назначать дифференцированные дозы антидепрессантов, в зависимости от размера очагов поражения в «стратегических» зонах головного мозга. Эффективность назначения минимальной суточной дозы прама составляет 60%, переносимость – 73,3%. Дальнейшее изучение максимальных доз данного препарата, возможно, продемонстрирует существенно большую его эффективность у постинсультных пациентов.

Литература

1.*Вознесенская Т.Г. и др.* Депрессия в неврологической практике. М.: МИА, 2007. 208 с.

2.*Кадыков А.С. и др*. Реабилитация неврологический больных. М.: МЕДпресс-информ. 2008. С.466–479.

3.*Савина М.А*. Постинсультная депрессия. // Ж. неврол. и психиатр. 2005. №7. С.67–76.

4.*Филатова Е.Г., и др.* // Ж. неврол. и психиатр. 2003. №9. С.196

5.*Beblo T., Wallesch C.W., Herrmann M.* // Neuropsychiat Neuropsychol Behavioral Neurol. 1999. Vol.12. №4. P.236–246.

6.*Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S. et al.* // Clin Neurol. 1994. Vol.34. №5. P.438–442.

7.*Dam H. et al.* // Acta Psychiat Scand. 1989. Vol.80. P.118–124.

8.*Depont F. et al.* // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Vol.7. №4. P.245–250.

9.*Gawronski D.W., Reging M.J.* // Cardiovascular Disease and Stroke. 2001. Vol.3. №4. P.307–312.

10.*Morris P.L.P. et al.* // J Neuropsychiat Clin Neurosci. 1996. Vol.8. №2. P.153–159.

11.*Neau J.P. et al.* // Cerebrovasc Dis. 1998. Vol.8. №5. P.296–302.

12.*Sharpe M., Hawton K., Seagroatt V.* // Br J Physiat. 1994. Vol.164. P.380–386.

13.*Taylor W.D. et al.* // Am J Psysiat. 2004. Vol.161. №7. P.1293–1296.

14.*Vataja R., Pohjasvaara T., Leppavuori A., et al.* // Arch Gen Psysiat. 2001. Vol.58. P.925–931.

15.*Yu L. et al.* // Kaohsiung J Med Sci. 2004. Vol.20. №8. P.372–380.

Раздел III

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

УДК 616. 36. 411-089

ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ БЕСКРОВНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Г.М. ПАТАХОВ, Г.С. РАГИМОВ*

Ключевые слова: бескровная резекция печени

Даже в специализированных учреждениях резекции печени сопровождаются интраоперационной массивной кровопотерей, а в послеоперационном периоде и высоким числом специфических осложнений (кровотечение, гематомы, гемобилия) достигающих 21-30,9%. [1–3]. В условиях коагулопатии и острого воспаления степень надежности гемо- и холестаза с минимальным разрушением печеночной паренхимы остаются важнейшими факторами, влияющими на исход операции. Это особенно важно у больных с травматическими повреждениями печени сопровождающимися выраженным гемоперитонеумом и продолжающимся кровотечением из паренхимы и ее поврежденных кровеносных сосудов. Практика показывает, что выполняемый при обширных оперативных вмешательствах прием Прингла для временного гемостаза печени путем полного выключения печени из кровообращения (до 15 мин!) не только приводит к нарушению трофики оставшейся паренхимы в зоне операции, но и не всегда обеспечивает полный гемостаз. Более того, нередко развитие печеночно-почечной недостаточности вследствие некроза печени и асцит в раннем послеоперационном периоде постоянно диктуют поиск надежных методов гемостаза [4,5,7,9,10].

Достижение окончательного гемо- и холестаза раневой поверхности печени при выполнении резекции остается сложной задачей, а потребность в таких операциях сохраняет стойкую тенденцию к росту, в связи с чем поиск новых способов технической модификации гемо- и холестаза при резекции печени остается актуальной проблемой гепатохирургии [2,3,6,8].

Материал и методы. Для снижения объема интраоперационной кровопотери в случаях массивного кровотечения при травматических повреждениях паренхимы печени и для обеспечения временного гемо- и холестаза при атипичных резекциях нами предложен и испытан жом для гемостаза при резекции печени (Патент РФ на полезную модель №79027 от 20.12.2008 г.).

Предлагаемый жом для гемостаза при резекции печени, состоит из шарнирно соединенных между собой рабочих бранш оканчивающихся рукоятками с фиксирующими бранши в рабочем положении элементами (рис.1).

Рис.1. Жом для гемостаза при резекции печени.

Верхняя рукоятка выполнена в виде полуизогнутой под углом 45^0 пластины длиной 6 см, в среднюю треть которой впаяна гайка с резьбовой нарезкой для регулировочного винта компрессии, по мере ввинчивания которого происходит разведение рукояток и сближение рабочих бранш с компрессией фиксированного участка печени. Нижняя рукоятка имеет форму согнутой пополам пластины, длиной 10 см, что обеспечивает её постоянное напряженное на разгиб состояние или «пружинный эффект», а упор её конца под верхнюю рукоятку сближает рабочие бранши в исходное сомкнутое положение после ослабления сдавления рукояток между пальцами сжатой кисти. На 3 см от края конца верхней пластины нижней рукоятки, имеется отверстие для проведения регулировочного винта компрессии до упора в нижнюю пластину. Нижняя рабочая бранша (шириной 25 мм, длиной 18 см), имеет ровную поверхность и две продольные прорези по обоим краям для прошивания печени после произведенной компрессии. Верхняя рабочая бранша (шириной 25 мм, длиной 22 см), имеет выпуклую соответствующую профилю диафрагмальной поверхности печени форму и две, как и на нижней бранше зеркально противоположно расположенные продольные прорези по обоим краям для прошивания паренхимы сжатой печени. Конец верхней бранши, для исключения риска прокола диафрагмы с развитием пневмоторакса или повреждения других соседних органов и тканей, притуплен и загнут кверху.

Гемостаз интраорганных сосудов печени при использовании предлагаемого инструмента обеспечивается путем сдавления резецируемого участка печени между верхней и нижней рабочими браншами и фиксации их в этом рабочем положении регулировочным винтом компрессии (рис.2).

Рис.2. Сдавление резецируемого участка печени между рабочими браншами инструмента

Рис.3. Наложение печеночного шва

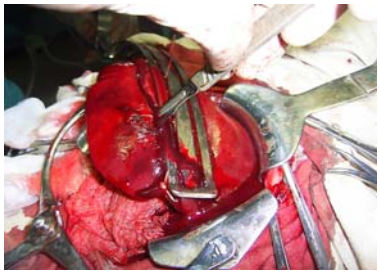


Рис.4. Отсечение пораженного участка печени по наружному краю жома

Прецизионное противопоставление продольных прорезей на нижней и верхней рабочих браншах позволяет произвести сквозь них прошивание резецируемого участка органа, а затем отсечь скальпелем пораженный участок печени по наружному краю рабочих бранш инструмента (рис.3, 4). Такое конструктивное решение позволяет с учетом возрастных, локальных, а также индивидуальных анатомических вариантов и колебаний размеров резецируемой доли печени произвести резекцию органа.

* Каф. оперативной хир. Даггосмедакадемия, г. Махачкала, пл. Ленина 1

Разработанный инструмент нами был апробирован вначале на печени трупов людей, затем (с соблюдением всех правил проведения работ с использованием экспериментальных животных и гуманного отношения к ним) исследован в условиях эксперимента на 30 беспородистых собаках весом от 10 до 30 кг с предварительным моделированием колото-резаных ран печени, и в последующем внедрен в клинике на 3 больных. В эксперименте под тиопенталовым наркозом животным проводили срединную лапаротомию, в рану выводили резецируемый участок печени. Затем к печени подводили разведенные рабочие бранши жома, так чтобы нижняя бранша легла под висцеральную поверхность, а верхняя бранша – на диафрагмальную.

С учетом анатомической особенности размеров органа и для достижения полного паренхиматозного гемостаза поворотом регулировочного винта на верхней рукоятке производили временную гемостатическую компрессию резецируемой участка печени. Далее через продольные прорези бранш, используя викриловую нить №3, прошивали паренхиму печени, а затем скальпелем по наружному краю рабочих бранш отсекали пораженный участок органа. Паренхиматозного кровотечения при этом не было. Имеющиеся в центре культи крупные внутрипеченочные сосуды для надежности гемостаза захватывали кончиком зажима и перевязывали. Эффективность наложенного шва проверяли, расслабляя жом. Если культя органа кровоточила, то бранши жома повторно смыкались поворотом фиксирующего винта, а на кровоточащий участок накладывались дополнительные швы.

Результаты. Положительным эффектом от использования предложенного инструмента является возможность обеспечения надежного временного гемо- и холестаза путем регулируемой компрессии резецируемого участка печени, техническая простота и надежность конструкции, а также сокращение времени выполнения операции. Наши исследования показали, что в эксперименте у всех 30 собак удалось обеспечить надежный гемостаз. Время, необходимое для резекции печени предложенным способом, составило в эксперименте в среднем 8-10 минут, в клинических условиях – не более 15-17 минут, и операция проходит почти бескровно. Послеоперационный период протекал без осложнений. Результаты морфологического исследования в динамике после операции свидетельствовали о хорошей регенерации в области культи печени. Жом для гемостаза был использован в клинических условиях при резекции печени у 3 больных (эхинококковая киста правой доли печени – 1, метастазы гастроэзофагального рака III ст. в левую долю печени – 1, гемангиома правой доли печени – 1) с хорошими результатами. Разработанный жом для гемостаза в ходе резекции обеспечивает временный гемо- и холестаз, расслабляя его можно контролировать надежность гемостаза, и при необходимости вновь сдавить между браншами орган и наложить дополнительно гемостатические швы в зоне кровотечения для обеспечения окончательного гемостаза. Каких-либо осложнений, связанных с техникой операции, не наблюдали. Объем резецируемой печени составляет от 1/3 до доли.

Заключение. Таким образом, использование разработанного нами жома для гемостаза при резекции печени облегчает технику атипической резекции печени, обеспечивает надежный гемо- и холестаз как во время, так и после операции, сокращает время проведения хирургического вмешательства, а также значительно снижает риск развития послеоперационных осложнений.

Литература

1.*Альперович Б.И.* Хирургия очаговых поражений печени //Бюлл. Сибирской медицины.2002.№1.С.20–25.

2. *Альперович Б.И., Журавлев В.А.* Дискуссия о методах резекции печени //Анн. хир. гепатологии. 2005.Т.10, №1.С.18–26.

3. *Вишневский В.А и др.* Современная техника резекции печени //Анн. хир. гепатологии.1996.Т.1, (прил.). С.208.

4. *Алиев М.А., Баймаханов Б.Б., Самратов Т.У.* // Анн. хир. гепатологии. 2006. Т.11, №3. С.138.

5. *Ахмедов С.М.* // Анн. хир. гепатол. 2006. Т.11, №3. С.139.

6. *Веронский Г.И.* О методах резекции печени //Анн. хирург. гепатологии.2006.Т.11,№1.С.85–88.

7. *Гальперин Э.И., Игнатюк В.Т.* //Анн. хир. гепатологии.2005.Т.10, №3.С.108113.

8. *Копаев О.В.* О резекции печени при ее выключении из кровообращения (эксперим. исслед-е): Дис… канд. мед наук. Воронеж. 2000.

9. *Immamura H. et al.* //Arch. Surg. 2003. Vol. 138, № 11. P. 1198–1206.

10. *Robles R. et al.* //Cir. Esp. 2005. Vol. 78, №1. P. 19–27.

УДК 658.012:340.63:614.2

ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОКАЗАНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛПУ

А.С. ОРЛОВ, А.Г. САННИКОВ*

В здравоохранении РФ в настоящее время наблюдается растущая потребность в высокотехнологичной медицинской помощи (ВТМП), в то же время объемы оказания ВТМП являются недостаточными [4]. Одной из причин является недостаточное количество лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), оказывающих подобную помощь и малая оснащенность существующих ЛПУ, нехватка квалифицированных кадров. В рамках национального проекта «Здоровье» планируется повысить доступность и качество оказываемой ВТМП, в том числе и строительство федеральных центров высоких медицинских технологий. В то же время, одних экстенсивных мер недостаточно, необходима модернизация системы оказания ВТМП, внедрение систем электронного медицинского документооборота [4]. Оказание ВТМП нейрохирургического профиля в многопрофильных ЛПУ имеет определенные особенности: специфичный контингент пациентов, замкнутость организационной структуры, небольшое количество связей со смежными подразделениями, сложность разработки стандартов оказания медицинской помощи.

Цель – разработка автоматизированной информационной системы (АИС) нейрохирургического отделения многопрофильного ЛПУ, оптимизацирующей документооборот специализированного отделения, включая все аспекты оказания ВТМП (догоспитальный этап, создание очереди на оказание ВТМП, стационарный этап), взаимодействие со смежными лечебно-диагностическими подразделениями ЛПУ и создание учетно-отчетной документации на основе электронной базы данных.

Методика. АИС нейрохирургического отделения реализована в среде программирования Delphi 6.0. В качестве системы управления базами данных выбрана Firebird 1.5.

Результаты. Был проведен системный анализ организационных особенностей нейрохирургического отделения многопрофильного ЛПУ, на основе которого была разработана информационная модель, описывающая структуру информационной системы отделения. На основе анализа и разработанной модели с применением блочно-модульного принципа нами программно реализована автоматизированная информационная система нейрохирургического отделения многопрофильного ЛПУ.

АИС нейрохирургического отделения включает в себя программные модули: «Автоматизированное рабочее место врача-нейрохирурга консультативного приема», «Автоматизированное рабочее место врача нейрохирургического отделения», «Отчет нейрохирургического отделения», систему поддержки принятия решения «Стандарты оказания медицинской помощи в неврологии и нейрохирургии», «Лист ожидания на получение высокотехнологичной медицинской помощи в нейрохирургическом отделении многопрофильного ЛПУ». При этом обеспечивается совместное взаимодействие всех программ, позволяющее оптимизировать медицинский документооборот нейрохирургического отделения, взаимодействие со смежными подразделениями ЛПУ.

Для амбулаторного консультативного приема нейрохирурга нами разработана АИС «Автоматизированное рабочее место врача-нейрохирурга консультативного приема» ((свидетельство о государственной регистрации №2008610744). Данный программный модуль фиксирует данные о пациентах и посещениях консультативного приема нейрохирурга. В базе данных сохраняется информация, данные о дате консультации, диагнозе, обследовании и заключение о дальнейшем лечении, рекомендации. Система позволяет планировать оперативное лечение и госпитализацию пациентов в нейрохирургическое отделение многопрофильного ЛПУ. Вносимая в базу данных информация может быть выведена на печать, что облегчает ведение карты амбулаторного больного, формирование отчетной документации – лист учета работы врача заполняется в автоматизированном режиме.

Стационарное звено информационной системы нейрохирургического отделения представлено модулем «Автоматизированное рабочее место врача нейрохирургического отделения» (свидетельство о государственной регистрации № 2008610745).

* Тюменская ГМА, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54 тел./факс. (3452) 202197, rector@tyumsma.ru

Программа позволяет формировать базу данных о больных, лечащихся в нейрохирургическом отделении многопрофильного ЛПУ. В базе данных сохраняется информация о пациенте, данные осмотра, параклинических исследований, о консервативном лечении и операциях, о динамике состояния больного, осложнениях для включения в медицинскую карту.

АИС нейрохирургического отделения позволяет проводить анализ работы отделения на основе формируемых электронных баз данных и составлять отчет отделения в установленной форме. Модуль для составления отчетов входит в автоматизированное рабочее место (АРМ) зав. нейрохирургическим отделением.

Для обеспечения врачей на рабочем месте актуальной информацией о стандартах лечения больных в АРМ консультативного приема и стационарного отделения включена система поддержки принятия решения (ППР) «Стандарты оказания медицинской помощи в неврологии и нейрохирургии» (свидетельство о государственной регистрации № 2009610014). Эта система содержит информацию о приказах Минздравсоцразвития и региональных документах о стандартизации оказания медпомощи больным неврологического и нейрохирургического профиля.

Нейрохирургическое отделение многопрофильного ЛПУ оказывает высокотехнологичную медицинскую помощь, планирование которой осуществляется еще на догоспитальном этапе. На оказание отдельных видов помощи существует очередность и система квот. Для планирования нами был разработан модуль для ведения листа очередности ВТМП, позволяющий сохранять информацию о пациенте, видах и сроке планируемого лечения, выводить отчетную документацию на печать в виде таблицы.

Анализ информации, накопленной в базе данных амбулаторного и стационарного звена системы, позволяет определить объемы и структуру оказываемой медицинской помощи в рамках нейрохирургического отделения многопрофильного ЛПУ, нозологическую структуру обращаемости, качество оказываемой помощи, долю высокотехнологичной медицинской помощи.

По данным АИС нейрохирургического отделения объем консультативной помощи, оказываемой амбулаторным звеном, составляет около 350 обращений в месяц, при этом число первичных обращений составляет >140 чел. в месяц, а число повторных и заключительных консультаций >200. Среди всех обращений наибольшую долю составляют консультации по поводу остеохондроза позвоночника и грыж межпозвонковых дисков (49,4%), объемных новообразований головного мозга (17,4%). Учитывая, что оперативное лечение опухолей головного мозга и микрохирургические операции при остеохондрозе позвоночника являются высокотехнологичными видами медпомощи, то объем консультативной помощи этой категории больных составляет >65% от общего количества. Данные анализа работы кабинета консультативного приема соотносятся с результатами анализа работы стационарного отделения. Наибольшее количество операций проводится по поводу остеохондроза позвоночника и составляет >55%. Вторая по численности группа – это операции при опухолях головного мозга (>30%). Доля высокотехнологичных операций в нейрохирургическом отделении составила 93,8%, что говорит о тщательном отборе на догоспитальном этапе.

Выводы. Разработанная АИС нейрохирургического отделения многопрофильного ЛПУ позволяет оптимизировать работу нейрохирургического отделения, обеспечивает взаимосвязь всех его элементов и смежных лечебно-диагностических отделений ЛПУ, планирование оказания ВТМП, формирование учетно-отчетной документации установленной формы, поддержку принятия решения врачами отделения, а также всесторонний анализ работы нейрохирургического отделения на основе автоматизированного анализа первичной документации.

Литература

1.*Назаренко, Г. И., Е. И. Полубенцева.* Управление качеством медицинской помощи. М. : Медицина, 2000.

2.*Стародубов В. И., Путин М. Е., Пачин М. В.* // Врач и информационные технологии. 2004. №3. С. 4–8.

3.*Стародубов В. И. и др.* // Экономика здравоохранения. 1999. № 3. С. 5–10.

4.*Хальфин Р.А., Кузнецов П.П.* Высокотехнологичная медицинская помощь: проблемы организации и учета. М. : Менеджер здравоохранения, 2008.

5.*Оценка качества и эффективности* деятельности лечебно-профилактических учреждений/ Под. ред. О.П. Щепина. М., 1999.

УДК 004.422.81:612.017

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.Е. ТРАВНИКОВА[*], Л.К. ДОБРОДЕЕВА[**], Н.А. МАРТЫНОВА[*], А.Г. КАЛИНИН[*]

Ключевые слова: решение, иммунологическая практика

Здоровье индивида – динамическое состояние адаптации организма к внешней среде, степенью такой адаптации определяется уровень здоровья. Среди признаков здоровья ряд авторов отмечают способность приспосабливаться к условиям окружающей среды и выделяют: гармоничность физического здоровья, функциональное состояние организма, уровень неспецифической резистентности и иммунной защиты, личностные качества человека (ценностно-мотивационные установки и т.п.); жизнеспособность, как интегральный показатель жизнедеятельности, т.е. осуществление биологических и социальных функций [1–3].

Другое направление определения здоровья связано с развитием представлений о «норме», отклонение от которой рассматривается как признак нарушения здоровья. Одно и то же состояние организма или его системы может быть достигнуто множеством сочетаний параметров отдельных компонентов. Основная трудность интерпретации понятия «норма» в практике донозологических исследований определяется большими вариациями индивидуальных параметров, характеризующих отдельные системы организма. Эти вариации определяются возрастом, полом, временем суток, сезоном года, уровнем адаптированности исследуемых в отношении региональных факторов [4].

Таким образом, в качестве нормы конкретного показателя следует рассматривать не одно, а диапазон значений, которые он может принимать в различных ситуациях под влиянием внешних и внутренних воздействий. Вышесказанное можно справедливо отнести к любой функциональной системе организма человека, в том числе и иммунной. Состояние иммунной системы человека отражает иммунный статус – показатель, который включает в себя значительное число параметров, их функциональную активность, взаимосвязь и последовательность развития иммунных реакций, а также компенсаторные механизмы иммунитета.

Исходя из многообразия вариантов нормального функционирования иммунной системы, легко прийти к заключению, что каждый такой вариант характеризуется своими нормативными значениями иммунологических показателей. Кроме того, при определении нормы нельзя не учитывать взаимосвязи иммунологических параметров, взаимовлияния систем и органов, которые могут в условиях целостного организма существенно смещать значения отдельных показателей [5]. Неоднозначность результатов лечения, сложность и многоплановость реакции иммунной системы организма обусловили применение методов математического моделирования для оценки её состояния [6]. Математическое моделирование патологических процессов, заключающееся в формализации диагностической процедуры, основывается на статистических данных о наблюдающихся при различных заболеваниях характерных для них симптомах и признаках. Кроме того, разработка любых средств, в том числе и компьютерных, поддерживающих интеллектуальную деятельность врача на рабочем месте, основанных на результатах математического моделирования, представляется чрезвычайно актуальной и своевременной с позиций объективных процессов, характеризующих современное состояние медицины. Здесь играет роль и резкое возрастание удельного веса заболеваний, развивающихся из-за ухудшающейся экологии; частые диагностические ошибки у молодых специалистов в смежных областях медицинских знаний, связанные со сложностью дифференциальной диагностики нестандартно протекающих форм заболеваний; массовая компьютеризация практического здравоохранения [7].

Материалы и методы. В группу исследования включены 270 пациентов в возрасте от 15 до 87 лет, проживающих в г. Архангельске и Архангельской области (мужчин – 27,6%, женщин – 72,4%). В составе обследованных 55 человек с подтвержденной иммунологически атопической аллергией (высокое содержание IgE), 52 – с хроническими воспалительными процес-

[*]Архангельский ГТУ, 163002, Архангельск, наб.Сев.Двины, д.17, корп.1, Тел.: (8182)218-914; E-mail: bmt@agtu.ru
[**]Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, 249; Тел.: (8182) 210-242

сами, 54 – с гнойно-септическими заболеваниями, 55 – со злокачественными, 54 – с доброкачественными новообразованиями.

В основу разработанной нами компьютерной системы была положена математическая модель комплексной оценки иммунного реагирования организма человека, построенная с использованием метода линейных дискриминантных функций. Следует отметить, что при построении модели иммунного статуса среди значительного количества иммунологических показателей нами были рассмотрены лишь те, которые объективно и наиболее информативно отражают функциональное состояние различных этапов иммунного ответа. Сформированная модель представляет собой оценку всех показателей, входящих в функциональные подсистемы иммунитета, значениями целевых функций. Поскольку вариабельность иммунологических показателей различных пациентов весьма существенна и не позволяет сформировать целостные представления о модели иммунного статуса, нами была создана база моделей иммунного статуса при различных патологических состояниях у людей. С этой целью для различных нозологических групп и этапов иммунного ответа нами были рассчитаны усредненные оценки иммунологических показателей, преобразованные в ранги. Введено понятие эталонной (идеальной) модели, т.е. совокупность средних нормативных значений показателей, характеризующих этапы иммунной реакции и иммунный статус практически здорового человека в целом.

Совокупность рассчитанных значений целевых функций, отражающих состояние этапов иммунных реакций, была разделена на 5 диапазонов в соответствии с силой отклонения от центрального диапазона значений, характеризующего норму.

Разработанное нами программное приложение имеет интуитивно понятный интерфейс, который предоставляет пользователю возможность осуществить быстрый ввод информации и оценить полноту проводимого исследования. Создание в программе новой регистрационной карты пациента предусматривает возможность внесения сведений о стаже его проживания на Севере. Принимая во внимание тот факт, что иммунологическая реактивность человека на Севере отличается наличием довольно высокой фоновой активности со стороны ряда иммунологических параметров, по нашему мнению, учет этого обстоятельства позволит врачу наиболее полно выполнять оценку иммунного статуса пациентов. При повторных иммунологических обследованиях для облегчения работы врача предусмотрен автоматический поиск регистрационной карты пациента по его идентификатору и просмотр результатов предыдущих исследований путем введения в командную строку фамилии обследуемого.

Разработанная система обеспечивает также статистическую обработку значений иммунологических показателей для пациентов, имеющих различные заболевания. К важнейшим описательным статистическим показателям были отнесены математическое ожидание (μ), обобщающее полученные данные и характеризующее их с помощью типичного значения, стандартное отклонение (σ) как мера изменчивости значений признака, а также стандартная ошибка среднего (m) как мера точности выборочного математического ожидания. Кроме того, предлагаемая к использованию программа способна автоматически определять границы 95%-го доверительного интервала по интересующему врача иммунологическому параметру, позволяющему рассмотреть количественные сдвиги в значениях иммунологических показателей по отношению к норме. Компьютерная программа способна выполнять комплексный количественный анализ совокупной степени отклонения иммунологических показателей пациентов от значений нормы. Результаты оценки иммунного реагирования организма пациента представляются врачу в виде протокола с таблицей данных и визуализированных образов функционального состояния иммунитета. Такие графические образы представляют собой распределение иммунологических показателей в полярной системе координат в виде многоугольника. Каждый радиус-вектор соответствует иммунологическому показателю, его длина определяется категорией ранга конкретного параметра.

Путем переключения соответствующих опций врач имеет возможность дать интегральную оценку резервных возможностей иммунитета как в целом, так и отдельно по каждому этапу иммунного ответа. При этом, для каждого этапа иммунной реакции организма человека автоматически рассчитывается степень отклонения целевой функции от эталонного значения (характеризует здорового человека), на основе которой производится определение уровня напряженности защитных реакций организма. Показатель функционального уровня фиксируется в диалоговом окне и дополнительно маркируется определенным цветом для визуализации степени напряженности. Программа дополнительно предоставляет возможность формирования врачебного заключения с указанием основного и сопутствующего диагнозов. Система отражает результаты количественной оценки иммунного статуса пациента, основанной на математической обработке введенных данных, не навязывая полученных результатов врачу.

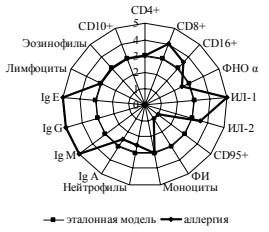


Рис. Сравнение графических образов эталонной и интегральной модели иммунного статуса пациентов с аллергическими заболеваниями

Результаты. Проверка адекватности разработанной модели и созданной на её основе системы оценки иммунодефицитных состояний выполнялась нами с использованием метода экспертного опроса врачей-иммунологов, в ходе которого специалистам было предложено представить результаты комплексного анализа иммунограммы каждого обследуемого одним числовым значением. При этом предполагали, что: это такое функциональное состояние иммунной системы, которое характеризуется отсутствием у пациента на момент обследования жалоб или обострений хронических заболеваний, имеющихся в анамнезе, а также регистрируются 1-2 дефицита в значениях иммунологических показателей; это такое функциональное состояние иммунной системы, которое характеризуется частыми обострениями заболеваний различных нозологических групп, а также регистрируются от 1 до 3 дефицитов в значениях иммунологических показателей, при этом явно выражены компенсаторные реакции; это такое функциональное состояние иммунной системы, которое характеризуется частыми (3-4 раза в год) обострениями преимущественно воспалительных заболеваний, а также регистрируются 2-3 дефицита в значениях иммунологических показателей (наиболее часто дефицит фагоцитарной защиты, натуральных «киллеров», IgA). Компенсаторное взаимодействие иммунных реакций выражено, особенно со стороны активности фагоцитоза, повышения содержания активированных лимфоцитов $CD25^+$, $CD71^+$, HLA DR^+; это такое функциональное состояние иммунной системы, которое характеризуется частыми обострениями хронических заболеваний, преимущественного воспалительного характера, а также регистрируются дефициты трех и более иммунологических показателей (распространены дефициты Т-хелперов, $CD3^+$, $CD5^+$, $CD71^+$, IgA). Кроме того, характерны не только дефекты, но и дисбаланс соотношения иммунологических показателей, отсутствие компенсаторных реакций; это такое функциональное состояние иммунной системы, которое можно охарактеризовать как срыв адаптационных процессов. Это пациенты с тяжелыми заболеваниями, частыми рецидивами хронических заболеваний более 5 раз в год, отмечается дефицит трех и более иммунологических показателей, наблюдается выраженный дисбаланс их соотношения. Далее были сопоставлены результаты комплексной оценки иммунного статуса, выполняемого автоматизированной системой, с результатами оценки иммунограммы выполненными врачами (табл.).

Таблица

Показатели эффективности функционирования системы комплексной оценки иммунного реагирования организма человека

Показатель, в%	Уровень функционального состояния иммунитета				
	1	2	3	4	5
Чувствительность	60,1	60,8	70,7	74,3	75,0
Специфичность	100	87,6	72,5	91,0	98,8
Безошибочность	98,8	74,0	72,0	88,2	98,4

Система интегральной оценки состояния иммунного статуса наиболее чувствительна в регистрации дисбалансов показателей иммунной системы пациентов с 3-5-м уровнями иммунодефицитов (М = 73,3%). Недостаточная чувствительность программы в процессе идентификации пациентов 1-го и 2-го уровней

(М=60,5%) по сравнению с экспертной оценкой может объясняться тем, что врач (в отличие от компьютерной программы) в обосновании диагноза основывается не только на количественном анализе отклонения иммунологических показателей от нормы, но и принимает во внимание основной и сопутствующий диагнозы пациента, наличие и частоту рецидивов имеющихся заболеваний, дополнительные сведения из истории болезни.

Поэтому иногда количественная оценка иммунного гомеостаза, выполненная автоматизированной системой, не позволяет по значению дискриминантной функции включить пациента в группу клинически здоровых людей, а результаты экспертной врачебной оценки относят уровень иммунного гомеостаза обследуемого к варианту нормы. Значения показателя специфичности применения автоматизированной системы в диагностике отклонений иммунологических показателей от среднестатистической нормы являются высокими (М = 89,9%), наименьшие значения 87,6% и 72,5% отмечены для 2-го и 3-го уровней соответственно.

Среднее значение показателя безошибочности (точности) принятия решений автоматизированной системой составило 86,4%; более низкие его значения 74,0% и 72,0% возникают вследствие ошибок распределения пациентов между 2-м и 3-м уровнем функционального состояния иммунного статуса соответственно. Подобная ситуация складывается по причине сходства отклонений в иммунологических показателях этих уровней, что обусловливает частичное перекрытие диапазонов значений целевых функций на «краях» их распределений. Окончательное решение о принадлежности пациента к одному из двух уровней принимает врач, который использует разработанную программу как дополнительное средство поддержки принятия решений.

Обратим внимание на долю субъективности в оценках врачей-экспертов, которые опираются на собственный опыт и целостный аналитический подход в интерпретации и результатов иммунограммы, и данных анамнеза обследуемого. Поэтому результаты рассчитанных показателей точности работы компьютерной программы надо расценивать как степень согласованности автоматического количественного анализа и мнения врачей-экспертов о состоянии иммунной системы обследуемого.

Заключение. Математические методы моделирования при всей их значимости и объективности не способны конкурировать с выставлением итоговой оценки результатов иммунологического обследования врачом. Математико-статистическая модель и разработанная на её основе автоматизированная система интегральной оценки иммунного статуса способна помочь специалисту в более полной интерпретации значений иммунологических показателей.

Литература

1. *Казначеев В.П., Казначеев С.В.* Адаптация и конституция человека. Новосибирск, 1986. 148 с.

2. *Климова В.И.* Человек и его здоровье. М., 1990. 223 с.

3. *Судаков К.В.* Диагноз – здоровья. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1993. 120 с.

4. *Судаков К.В.* и др. // ВНМТ. №1. 2008. С. 5–16.

5. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2003. 443 с.

6. *Бочаров Г.А., Марчук Г.И.* // Ж. вычислит.математики и математической физики. 2000. Т.40, №12. С.1905–1920.

7. *Скудных А.С., Санников А.Г.* // Врач и ИТ. №4. 2007. С.102–103.

УДК 616.36-036.12-073.48

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

И.В. ПЕРЕГУДОВ, А.В. БОРСУКОВ*

Ключевые слова: печень, эластография, биопсия печени

Заболевания печени и их осложнения занимают значительное место в практической медицине. В связи с распространением алкоголизма, наркомании, инфекционных гепатитов увеличилась доля болезней печени. Трудности диагностики хронических диффузных заболеваний печени связаны с тем, что часто патологические изменения не сопровождаются выраженными изменениями паренхимы печени и поздно проявляются клинически.

Бессимптомное течение цирроза печени имеет место у 12% больных, страдающих хроническим алкоголизмом [2–4, 8]. В связи с этим огромное значение приобретает усовершенствование диагностического алгоритма заболеваний печени. Пункционная биопсия печени является «золотым стандартом» для определения активности воспалительного процесса и стадии фиброза при заболеваниях печени [1, 4, 5]. Часто именно эта манипуляция играет решающую роль в вопросе установления диагноза и выборе оптимальной терапевтической тактики. Однако при всех своих достоинствах, биопсия печени – инвазивный метод исследования, имеющий ряд противопоказаний и осложнений.

Альтернативой методу пункционной биопсии печени может служить метод ультразвуковой эластографии, позволяющий неинвазивно и за короткий промежуток оценить степень фиброзных изменений печеночной паренхимы, поскольку именно эти изменения ткани печени, а не выраженность воспаления значимае, так как фиброз служит связующим звеном между воспалением и формированием собственно цирроза печени [1, 6–7, 9–11].

Известен способ ультразвуковой однократной эластометрии печени. Сущность известного метода состоит в том, что эластометрия печени проводится у больных, с помощью аппарата FibroScan (фирма Echosens, Франция), в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в 9-10 межреберных промежутках. Выбирается участок печени для проведения 10 измерений из одной точки на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, свободный от крупных сосудистых структур. Среднее значение выражается в кПа, и приводятся следующие данные: диапазон от 6,4 кПа до 14,5 кПа соответствует диагнозу гепатит, диапазон от 14,5 кПа до 26,4 кПа соответствует диагнозу цирроз печени [1]. Недостатком способа является то, что выявляются данные только по наличию или отсутствию фиброза в печеночной паренхиме у больных с диффузными заболеваниями печени, не указаны количественные значения по макронодулярному циррозу печени и нет данных по применению этого метода у больных с метастатическим поражением печени. Также нет эластометрических данных по очаговым поражениям печени. Во-вторых, измерения по стандартной методике проводятся только из одной точки в зоне VII сегмента печени, что не позволяет оценить характер патологического процесса в других сегментах печени. В-третьих, не учитываются данные предыдущих УЗИ печени, уточняющих эхосемиотику печеночной паренхимы и трубчатых структур печени при различной патологии.

Цель – повышение возможностей эластографии в дифференциальной диагностике заболеваний печени.

Материалы и методы. В ПНИЛ СГМА обследовано в 2007–2009 гг. на базе МЛПУ «КБ №1» 109 больных (85 мужчин и 24 женщины) с диффузными и очаговыми заболеваниями печени. Больные разделены на группы: 1 группа (n=32) – больные с хроническим вирусным гепатитом, стеатогепатитом, микронодулярным циррозом; 2 группа (n=28) – с макронодулярным и смешанным циррозом печени; 3 группа (n=49) – с метастатическими очаговыми образованиями печени (табл. 1).

Таблица 1

Общая клиническая характеристика больных

Группы	Средний возраст	Мужчин		Женщин		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 группа	48,33±9,42	18	42,86	14	57,14	32	34,71
2 группа	41,5±8,34	22	73,3	6	26,6	28	24,7
3 группа	48,4±11,65	45	91,84	4	8,16	49	40,49

Контрольную группу составили 30 человек с иной патологией желудочно-кишечного тракта.

На 1-м этапе всем больным была проведена ультразвуковая эластография по стандартной методике с позиционированием датчика в 8-10 межреберьях, в проекции правой доли печени с интерпретацией полученных данных.

На 2-м этапе проводили УЗИ печени для уточнения характера изменений и их локализации по сегментам печени, после чего осуществляли однократную эластометрию, причем у больных группы №1 устанавливали датчик поочередно в четырех произвольно выбранных зонах. У больных группы 2 проводили исследование в четырех зонах: наибольшей и наименьшей эхоплотности и в перифокальных участках этих зон, находящихся в

* ПНИЛ «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии», Смоленская ГМА, 214019 Смоленск,ул. Крупской 28, тел. 4812-63-22-10

пределах 60 мм, но не ближе 10 мм от границ зон наибольшей и наименьшей эхоплотности,. У больных группы 3 эластометрию проводили в центре выявленного очага и в двух перифокальных зонах на расстоянии не далее 60 мм и не ближе 10 мм от границы очага (табл.2).

Таблица 2

Методы инструментальной диагностики

Вид исследования	Количество больных	
	Абс.	%
Неинвазивные методы		
Ультразвуковая эластография по стандартной методике	109	100
Ультразвуковая эластография по усовершенствованной методике	109	100
Инвазивные методы		
Пункционная биопсия под УЗ-контролем (морфологическая верификация диагноза)	109	100

Сущность усовершенствованной методики поясняется рисунками, где на рис.1 дана схема установки эластографических датчиков при подозрении на хронический вирусный гепатит, стеатогепатит, микронодулярный цирроз (программа №1), на рис.2 дана схема установки эластографических датчиков при подозрении на макронодулярный и смешанный цирроз (программа №2) и на рис.3 дана схема установки эластографических датчиков при подозрении на метастатическое поражение печени (программа №3). После установки предварительного клинического диагноза проводили УЗИ печени, где уточняли характер изменений в паренхиме: диффузная или очаговая патология. При диффузных изменениях паренхимы печени (хронический вирусный гепатит, стеатогепатит, микронодулярный цирроз) исследование проводили последовательно в четырех произвольно выбранных зонах, с однократным измерением в каждой из зон (рис.1). Эластографический датчик 1, устанавливали на теле пациента, где при предварительном УЗИ можно получить эластографические измерения паренхимы печени 3 в различных сегментах печени 2. При получении средних данных эластометрии от 6,5 кПа до 12,5 кПа судили о наличии хронического диффузного процесса без цирроза; средние показатели от 10,3 кПа до 17,3 кПа соответствовали микронодулярному циррозу. В случае выявления участков эхонеоднородной структуры (при подозрении на макронодулярный и смешанный цирроз) исследование проводили по программе №2. Выбирали зоны с максимальными амплитудами предварительных ультразвуковых изменений: наибольшей эхоплотности и наименьшей эхоплотности (рис.2). При этом однократные эластометрические измерения делали последовательно в четырех зонах паренхимы печени.

Эластометрический датчик 1 устанавливали на теле пациента там, где при предварительном УЗИ можно получить эластографические измерения 2 печеночной паренхимы в зоне с максимальной эхоплотностью 3, затем датчик 1 устанавливали для проведения исследования в перифокальном участке 4 не далее 60 мм и не ближе 10 мм от зоны максимальной эхоплотности 3. Далее эластографический датчик 1 устанавливали так, чтобы зона эластографии 5 проецировалась в центре участка с минимальной эхоплотностью 6. Затем позицию эластографического датчика 1 изменяли так, чтобы на основании ранее проведенного УЗИ зона эластографического измерения 7 проходила в рамках размеров не ближе 10 мм и не далее 60 мм от зоны 6.

После получения результатов измерений их анализировали и давали клиническое заключение. Данные эластометрии по программе №2 от 15 кПа до 35 кПа в зонах различной плотности и от 10 кПа до 28 кПа в перифокальных зонах соответствовали макронодулярному циррозу. При подозрении на метастатическое поражение печени (рис.3) эластометрию проводили по программе №3 однократно в трех зонах: эластографический датчик 1 устанавливали на теле пациента там, где при предварительном УЗ-исследовании можно получить эластографические измерения 8 в выявленном очаге 9, затем эластометрический датчик 1 позиционировали на теле пациента таким образом, чтобы провести эластометрию в перифокальной зоне 10, расположенной в интервале размеров не ближе 10 мм и не далее 60 мм от очага 9.

Следующую эластографию проводили в перифокальной зоне 11 с предварительной установкой эластометрического датчика 1 по предварительным данным УЗИ так, чтобы зона эластометрии располагалась от исследуемого очага 9 на расстоянии 10–60 мм. Данные эластометрии по программе №3 от 15 кПа до 75 кПа в очаге и от 3,4 кПа до 5,9 кПа в перифокальных зонах соответствовали метастатическому поражению печени.

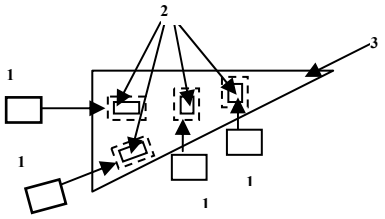


Рис. 1 Схема установки эластографических датчиков при подозрении на хронический вирусный гепатит, стеатогепатит, микронодулярный цирроз

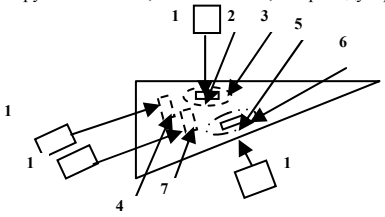


Рис. 2 Схема установки эластографических датчиков при подозрении на макронодулярный и смешанный цирроз

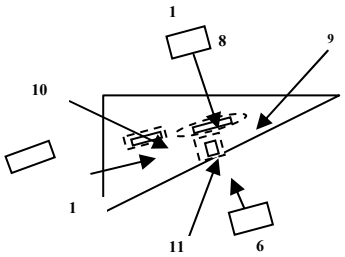


Рис. 3. Схема установки эластографических датчиков при подозрении на метастатическое поражение печени

После ультразвуковой эластографии по усовершенствованной методике проводилась пункционная биопсия печени под УЗ-контролем (биопсийный пистолет «Sterylab», иглы G16,G18) и гистологическим исследованием полученного биоптата.

Таблица 3

Результаты ультразвуковой эластографии

	1 группа n=32	2 группа n=28	3 группа n=49	4 группа Контроль n=30
Эластичность (kPa) по стандартной методике	4,5-8,4	5,3-12,7	3,1-4,8	2,8-4,7
Эластичность (kPa) по усовершен. методике	6,5-17,3	15-35 в зонах наиб. и наим. эхоплотности; 10-28 в перифок. зонах	15-75 в очаге; 3,4 до 5,9 в перифок. зонах	3,1–4,9

Результаты. По стандартной методике данные в 1-й группе составляли от 4,5 до 8,4 кПа, что существенно ниже, чем данные по усовершенствованной методике и говорит о «занижении» истинных цифр фиброзных изменений. По усовершенствованной методике в 1-й группе средние данные эластометрии составили в среднем от 6,5 до 12,5 кПа, что говорит о наличии хронического диффузного процесса без цирроза, параметры от 10,3 до 17,3 кПа – о наличии микронодулярного цирроза; во 2-й группе данные эластометрии по стандартной методике составляли от 5,3 до 12,7 кПа, что также говорит о «занижении» истинных цифр фиброзных изменений. По усовершенствованной методике результаты составляли от 15 до 35 кПа в зонах наибольшей и наименьшей эхоплотности и от 10 до 28 кПа в перифокальных зонах, что говорило о наличии макронодулярного цирроза; в 3-й группе данные эластометрии по стандартной методике составляли от 3,1 до 4,8 кПа, что говорит об отсутствии изменений в паренхиме печени, а по усовершенствованной методике – от 15 до 75 кПа в очаге и от 3,4 до 5,9 кПа в перифокальных зонах, что говорит о метастатическом поражении печени. Гистологическое исследование подтверждало полученные результаты (табл.3).

Выводы. При комплексном применении ультразвуковой эластографии и пункционно-аспирационной биопсии печени

окончательный клинический диагноз устанавливается у 100% больных, что требует внедрения в практику врача-гастроэнтеролога как инвазивных, так и неинвазивных методов диагностики. Усовершенствованная методика ультразвуковой эластографии высокоинформативна для диагностики и мониторирования фиброзных изменений ткани печени у больных диффузными и очаговыми заболеваниями печени. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, алкогольным гепатитом и метастатическим поражением печени надо комбинировать ультразвуковую эластографию, пункционно-аспирационную биопсию печени, так как одна верификация фиброзных изменений печени не дает полной картины клинического течения болезни у этого контингента больных. Пункционно-аспирационная биопсия печени остается «золотым стандартом» для верификации диагноза у больных с поражением печени и позволяет с учетом данных усовершенствованной методики ультразвуковой эластографии и клиники оценить прогноз клинического течения заболеваний.

Литература

1.*Буеверов А.О.* Э // Гепатол. форум. 2007. С. 14–18.

2.*Болезни* печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2005. С 115–151.

3.*Ивашкин В.Т. и др.* //Рос. ж. гастроэнтеролог. и гепатолог., 2006. Т.6. С 65–69.

4.*Некрасова Т.П.* // Гепатол. форум. 2007. Т.2. С. 11–13.

5.*Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т.* //Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2006. Т.4. С. 65-78.

6.*Coco B. et al.* //Hepatology, 2005, Vol. 42 (Suppl. 1), P.606

7.*Castera L. et al.* //Gastroenterol. 2005. Vol. 128. P. 343–350.

8.*Castera L. et al.* // Hepatology. 2006. Vol. 44 (supl. 1). P 809.

9.*Foucher J. et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography(FibroScan): a prospective study//Gut. 2006. Vol. 55. P. 403–408.

10.*Strader D.B. et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C//Hepatology. 2004. Vol. 39. P. 1147–1171.

11.*Ziol M. et al.* //Hepatology. 2005. Vol. 41. P. 48–54.

УДК 658.562

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ДАННЫХ БИОТЕСТИРОВАНИЯ И АНАЛИТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В ТЕХНОЛОГИЯХ СИСТЕМНОГО ЭКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ В РАЙОНАХ НЕФТЕДОБЫЧИ

С.С. БЕДНАРЖЕВСКИЙ, Е.С. ЗАХАРИКОВ, Д.И. КУЗНЕЦОВ, Р.М. МАМЕДОВ, Н.С. ПУШКАРЕВ, Н.Г. ШЕВЧЕНКО*

Ключевые слова: биотестирование, нефтедобыча, водные объекты

Традиционная оценка экологического состояния окружающей природной среды в районах интенсивной нефтедобычи сводится к измерению с помощью физико-химических методов анализа содержания нефтепродуктов, тяжелых металлов, других токсичных веществ в поверхностных и грунтовых водах, почве, донных отложениях и сравнению полученных результатов с предельно допустимыми их концентрациями или исходным (фоновым) содержанием для аналогичных территорий, не испытывающих техногенную нагрузку. В современной системе природоохранной деятельности все большую популярность приобретают методы биотестирования, позволяющие получить интегральную оценку качества природных сред. Разрабатывается и внедряется аппаратное обеспечение, которое дает возможность автоматизировать проведение биотестирования и добиться высокой точности и оперативности технологий анализа [1–3]. В ХМАО – Югре, являющемся основным нефтедобывающим регионом России, определение токсичности при ведении экологического мониторинга является обязательным [4, 5].

К преимуществам применения биотестовых методик [6] относятся: возможность учета процессов синергизма и антагонизма поллютантов; возможность оценки влияния ненормируемых загрязняющих веществ на живой организм (тест-объект), с последующей экстраполяцией данных на человека; интегральная оценка, охватывающая весь спектр загрязняющих исследуемую среду веществ; возможность учета региональных особенностей территории, часто не принимаемых во внимание современной системой оценки качества природных сред; низкая стоимость биотестовых анализов.

* Сургутский госуниверситет, 628400, г. Сургут, проспект Ленина, 1, СурГУ, (3462)762812, e-mail: sbed@mail.ru

В настоящее время существует достаточно много биоинформационных методов, которые предполагают использование различных тест-объектов, тест-реакций, критериев оценки, а также градаций результатов биотестирования. Классификация биотестовых методик представлена следующим образом: по типу тест-объекта – микроорганизмы, одноклеточные животные (инфузории и др.), низшие ракообразные (дафнии и др.), низшие растения (водоросли и др.), высшие растения (пшеница и др.) и т.д.; по тест-реакции – генеративная функция (рост, размножение и др.), поведенческие реакции (хемотаксис и др.), патологические нарушения, метаболическиу (биохимические и др.); по критерию токсичности – острая токсичность, хроническая токсичность;

по использованию приборного обеспечения – без использования (визуальный подсчет гибели дафний, измерение длины корней пшеницы, титрование и т.д.), с использованием (фотометрия, спектрометрия и т.д.). Но есть ряд недостатков биотестовых технологий, в частности не полностью изучена взаимосвязь между экоаналитическими данными загрязненности объектов окружающей среды и результатами их биотестирования; не исследована степень влияния ряда показателей на интегральную оценку токсичности; нет сведений об интерпретации данных биотестирования и соотношении результатов биотестирования, полученных с помощью различных биотестовых технологий.

Цель работы – комплексное исследование экологического состояния водных объектов в районах нефтедобычи на основе компьютерного моделирования взаимосвязи физико-химических методов и биотестирования с использованием в качестве тест-объекта инфузорий туфелька (*Paramecium caudatum*).

Методы исследований. Была проведена экологическая оценка фонового состояния природных поверхностных вод территории Сургутского района с применением физико-химических методов и технологий биотестирования.

Перечень компонентов, по которым оценивалось качество поверхностных вод, взят в соответствии с методическими рекомендациями по применению требований к определению исходной (фоновой) загрязненности компонентов природной среды, проектированию и ведению системы экологического мониторинга в границах лицензионных участков недр на территории Ханты-Мансийского автономного округа [4]. Контроль качества поверхностных вод проводился по 21 показателям (pH, взвешенные вещества, сухой остаток, удельная электропроводность, биологическое потребление кислорода (БПК), Pb, Zn, Mn, Cr, Ni, Fe, Hg, NH_4^+, PO_4^{3-}, SO_4^{2-}, Cl^-, поверхностно-активные вещества, нефтепродукты, фенол, 3,4 – диметилфенол), в т.ч. биотестированием.

Для оценки этих показателей использовались следующие методы анализа: кислотность воды (pH) определялась потенциометрическим методом; взвешенные вещества и сухой остаток – гравиметрическим методом; удельная электропроводность - кондуктометрическим методом, по РД 52.24.495-95; тяжелые металлы (цинк, марганец, хром, никель, железо общее, свинец) - методом атомно-эмиссионной спектрометрии; ионы аммония и фосфаты – фотометрическим методом; сульфаты - турбидиметрическим методом по РД 52.24.405-95; хлорид-ионы – аргентометрическим методом; нефтепродукты – ИК-спектрометрическим методом; фенолы – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; токсичность – методами биотестирования с использованием в качестве тест-объекта инфузорий туфелька (*Paramecium caudatum*). Пробы поверхностных вод для исследований по анализируемым показателям отбирались по ГОСТ Р 51592-2000, ГОСТ 17.1.5.05-85, ГОСТ 17.4.4.02-84.

Для отбора проб поверхностной воды использовались устройства в соответствии с требованиями ГОСТ 17.1.5.04-81.

Результаты. В ходе исследования было проанализировано 503 пробы поверхностной воды физико-химическими методами и биотестированием. Результаты ранжирования полученных данных по степени токсичности (допустимая, умеренная и высокая) показывают, что подавляющее количество проб (82%) имеют допустимую степень токсичности, в 17% проанализированных образцов выявлена умеренная степень токсичности. Только 1% проб имел высокую степень токсичности, что свидетельствует о незначительном загрязнении водных объектов. Исследованные пробы поверхностной воды были отобраны на территориях не подверженных техногенному воздействию (фоновые пробы). Полученные результаты согласуются с общепринятыми в литературе представлениями о биотестовом анализе, как способе интегральной оценки экологического состояния природных компо-

нентов окружающей среды. Для оценки взаимосвязи степени токсичности, определяемой биотестированием, с данными аналитических исследований был применен метод регрессионного анализа. В результате математической обработки данных экологических исследований поверхностных вод методом пошаговой множественной регрессии результирующая модель с отбракованными незначимыми факторами принимает вид:

$$y=0,111324+0,247097X_{18}–0,012660X_1–0,019326X_{19}+0,043699X_5,$$

где у – токсичность, X_{18} – нефтепродукты; X_1 – pH; X_{19} – фенолы, X_5 – БПК.

Результаты математической обработки показали, что гипотеза об отсутствии какой бы то ни было линейной связи между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов отклоняется, т.е. взаимосвязь имеет место. Расчетное значение F-критерия Фишера F(5,497)=2,93 больше табличного значения равного 2,21 для уровня значимости α=0,05, что говорит о высокой степени достоверности установленной взаимосвязи. Коэффициент множественной корреляции между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов составляет 0,17. Таким образом, наиболее значимыми факторами, коррелирующими с полным набором данных по токсичности (допустимая, умеренная и высокая степени токсичности), при оценке поверхностных вод являются нефтепродукты, pH, фенолы и биологическое потребление кислорода.

После математической обработки данных экологических исследований проб поверхностных вод с допустимой степенью токсичности, методом пошаговой множественной регрессии и отбраковки незначимых факторов модель имеет вид:

$$y=0,00879X_1–3,44642X_{10}+1,68250X_9+0,00006X_3,$$

где у – токсичность, X_1 – pH; X_{10} – никель; X_9 – хром, X_3 – сухой остаток.

Результаты математической обработки показали, что гипотеза об отсутствии какой бы то ни было линейной связи между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов отклоняется. Расчетное значение F-критерия Фишера F(6,406)=6,08 больше табличного значения равного 2,09 для уровня значимости α=0,05, что говорит о высокой степени достоверности установленной взаимосвязи. Коэффициент множественной корреляции между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов составляет 0,29. Следовательно, после исключения из обрабатываемого массива данных с умеренной и высокой степенями токсичности наиболее значимыми факторами стали: pH, никель, хром и сухой остаток.

В результате математической обработки данных экологических исследований проб поверхностных вод с умеренной и высокой степенями токсичности методом пошаговой множественной регрессии, результирующая модель после отбраковки незначимых факторов принимает вид:

$$y=–0,617826X_8–0,043671X_2+0,015631X_{11}+0,075677X_5–0,017779X_{19}–0,013066X_1,$$

где у – токсичность, X_8 – марганец, X_2 – взвешенные вещества, X_{11} – железо, X_5 – БПК, X_{19} – фенолы, X_1 – pH.

Результаты математической обработки показали, что гипотеза об отсутствии линейной связи между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов отклоняется. Расчетное значение F-критерия Фишера F(7,82)=2,98 больше табличного значения равного 2,14 для уровня значимости α=0,05, что говорит о высокой степени достоверности установленной взаимосвязи. Коэффициент множественной корреляции между данными биотестирования и результатами физико-химических анализов составляет 0,45. После исключения из массива данных проб с допустимой степенью токсичности в число самых значимых факторов вошли: марганец, взвешенные вещества, железо, $БПК_5$, фенолы и pH. Анализируя весь набор полученных результатов с применением в качестве тест-объекта инфузорий (инфузория туфелька – *Paramecium caudatum)*, следует отметить, что pH – значимый фактор для всех трех вариантов обработки данных, а БПК и фенолы для двух вариантов обработки (для полного массива данных и массива, включающего пробы с умеренной и высокой степенями токсичности). Нефтепродукты, никель, хром, марганец, сухой остаток и взвешенные вещества вошли в значимое число факторов в одном из вариантов обработки данных.

Таким образом, выявленная повышенная чувствительность тест-объекта инфузория туфелька к фоновому содержанию нефтепродуктов, фенолов, марганца, железа, никеля, хрома, взвешенных веществ, сухого остатка, биологического потребления кислорода, и pH свидетельствует о том, что он может эффективно применяться при экологической оценке качества водных объектов испытывающих повышенную техногенную нагрузку в районах интенсивной добычи углеводородного сырья.

Литература

1.*Биоиндикация* и биомониторинг: Сб. ст. АН СССР, Ин-т эволюции, морфологии и экологии животных им. А.Н. Северцова, Нац. ком. биологов Сов. Союза / Под ред. Д.А. Криволуцкий. М.: Наука, 1991. 288 с.

2.*Булатов А.И., Макаренко П.П., Шеметов В.Ю.* Охрана окружающей среды в нефтегазовой промышленности. М.: Недра, 1997. 482 с.

*3.*Системная компьютерная биология / Под ред. акад. Н.А.Колчанова, СО РАН, 2008.

4.*Постановление* Правительства ХМАО от 29.07.03№ 302-П «Об утверждении требований к определению исходной (фоновой) загрязненности компонентов природной среды, проектированию и ведению системы локального экологического мониторинга в границах лицензионных участков недр на территории ХМАО».

5.*Майстренко В.Н., Хамитов Р.З., Будников Г.К.* Эколого-аналитический мониторинг суперэкотоксикантов. М.: Химия, 1996. 319 с.

6. *Методика* определения токсичности воды по хемотаксической реакции инфузорий,ПНД Ф Т 14.1:2:3:4.2. СПб., 2003. 14с.

УДК 616.127-005.4:616.12-008.46-036.12]:615.03:004.032.26

ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ РИТМА С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Р.Г. САФРОНОВ, А.А. РОМАНЧИКОВА, М.А.АЛЫМЕНКО, Г.С. МАЛЬ*

Ключевые слова: нейросетевые технологии, фармакотерапия

Повышенный уровень атерогенных липидов в крови и развитие атеросклероза определяют возникновение всех форм ИБС, смертность от которых в России составляет около 80:100000 населения и является одной из самых больших в мире. Не оставляет сомнений положение, что контроль уровня липидов крови является важнейшим условием в профилактике и лечении ИБС. Исследование влияния на заболеваемость и смертность от ИБС липиднижающей диеты и лекарственных препаратов, проведенные в 80-90-е годы, дали позитивные результаты – снижение уровня холестерина (ХС) в крови сопровождалось снижением частоты новых случаев ИБС и смертности от нее [4,10].

Новым этапом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний стало появление препаратов из группы статинов, снижающих уровень атерогенных липопротеидов. Кроме статинов, современная гиполипидемическая фармакология располагает другими группами препаратов: фибраты и ω-полиненасыщенные жирные кислоты. Каждый из этих препаратов имеет свои особенности и в определенных клинических ситуациях с учетом изменений липидного спектра им может быть отдано предпочтение, что требует изучения у пациентов как с ИБС: стабильной стенокардией, так и осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями ритма [1,9].

ИБС является основной этиологической причиной развития сердечной недостаточности. Этот вывод можно сделать по результатам эпидемиологических исследований в популяциях и по оценке контингента больных, включенных в многоцентровые исследования по выживаемости больных ХСН. Ишемическая этиология декомпенсации была отмечена в среднем у 64% [3]. По результатам Фремингемского исследования, частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год, число больных ХСН составило 2% от всех госпитализированных в стационары. Среди лиц старше 60 лет, особенно мужского пола, не страдающих ИБС с приступами стенокардии и считающих себя здоровыми, при специальном инструментальном исследовании сердечно-сосудистой системы в условиях нагрузочных проб в 11,5% случаев выявляют начальную стадию ХСН [8,11]. Смертность от ХСН остается очень высокой и, независимо от причины и функционального класса, в течение года относительно постоянной, составляя 10%; 5-летняя смертность – 62% среди мужчин и 43% среди женщин. Уровень

* Курский ГМУ, 305041, г. Курск, К. Маркса, 3, КГМУ, 8(4712)560680

выживаемости при ХСН у больных ИБС сравним с аналогичным показателем при ряде онкологических заболеваний (рак молочной железы, предстательной железы и толстой кишки). Средний срок выживаемости при ХСН составляет 1,7 лет у мужчин и 3,2 года у женщин. Затраты на лечение ХСН составляют в среднем 1-2% от суммы всех расходов на здравоохранение.

Основной причиной смерти больных ИБС, перенёсших инфаркт миокарда, являются нарушения ритма. Каждый четвертый больной инфарктом миокарда умирает в первые часы заболевания. Если учесть и госпитальный период, то можно считать, что 25–30% больных инфарктом миокарда грозит смерть от фибрилляции желудочков [12,13]. В связи с этим на фармацевтическом рынке появились препараты новой группы с заявленной гиполипидемической и антиаритмической активностью. Создается необходимость анализа эффективности таких препаратов и разработки рекомендаций по включению их в терапию больных в раннем постинфарктном периоде и профилактике фатальных и не фатальных нарушений ритма [5–7]. Использование нейронных сетей открывает новые возможности в прогнозировании и определении предикторов эффективности проводимого лечения.

Цель исследования – оптимизация фармакотерапии ИБС у больных с ХСН и нарушениями ритма на основании прогнозирования эффективности фармакотерапии ИБС и определения предикторов с помощью нейросетевых технологий.

Объект и методы. В исследование было включено 135 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет (52,2±6,8) с ИБС: нарушениями ритма, первичной изолированной или сочетанной гиперлипидемией (ГЛП). Верификация диагноза ГЛП осуществлялась по наличию ксантоматоза, клиническим проявлениям атеросклероза и данным семейного анамнеза после исключения заболеваний, обусловливающих вторичные нарушения липидного обмена. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения и ее функциональный класс определяли анамнестически, по клинической картине и с помощью холтеровского миниторирования.

Верификация нарушений ритма и функционального класса ХСН велась по классификациям NYHA 1962 и классификация нарушений ритма М.С Кушаковского 1981г.[2] и подтверждалось результатами ЭКГ-мониторирования. Критерии включения пациентов в исследование были следующие: исходное содержание холестерина >4,5 ммоль/л и/или исходное содержание триглицеридов (ТГ)>1,77 ммоль/л, без выраженной гипоальфахолестеринемии, с индексом Кетле <29.

Обследованные включались в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГЛП, функциональный класс стенокардии напряжения и ХСН, тип нарушения ритма, возраст). Программа обследования включала методы: общеклинические:

а) определение систолической артериальной гипертензии. Для верификации использовали критерии ВНОК (2008) [2].

б) исследование антропометрических данных (рост, масса тела). Масса тела измерялась с точностью до 0,1 кг, рост – с точностью 0,5 см. Избыточную массу тела выявляли с помощью индекса Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату роста в метрах); биохимические: определение ХС и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) («Олвекс-диагностикум», г. Санкт-Петербург); ТГ («Vital-diagnosticum, г. Санкт-Петербург, Россия), апопротеинов В и АІ (иммуноферментный анализ).

Стандартизация результатов – программа – «Биоконт-С» (ТОО «Диамед КНЦ» при кардиологическом научном центре). Функциональные: ЭКГ-мониторирование (Shiller, Германия), Валента, Россия); УЗИ (Toshiba, Япония). Статистические: использование программы Neuro Pro 0.25 для работы с искусственными нейронными сетями (НС); пакет «Статистика 6.0».

Для решения задачи прогнозирования результатов фармакотерапии ГЛП на основе параметров липидного спектра были использованы НС, позволившие оценить степень выраженности гиполипидемического эффекта. Применяли оригинальную разработку – НС, построенные на архитектуре многослойного персептрона с прямыми связями между нейронами и алгоритма обратного распространения ошибки с введением в сеть коэффициента крутизны дискриминантной функции модели, позволяющего варьировать скорость обучения сети.

Принципы функционирования НС соответствовали традиционным: подготовка и ввод входных параметров, обучение сети, формирование выходных классов, тестирование системы.

Настроечные параметры НС, обеспечивающие оптимальное обучение, следующие: погрешность вычислений ≤0,001; значение коэффициента крутизны дискриминантной функции равно 3,0; величина шага обучения – 0,5; число тактов обучения ≥600; число скрытых слоев нейронов равно 1.

НС состояли из 3-х слоёв по 50 нейронов и выходного слоя с одним нейроном. Сеть обучилась до уровня ошибки – 0,0016, число итераций – 95649. Возможности программы: чтение, запись, редактирование, конвертирование файлов данных; создание слоистых НС для решения задач прогнозирования и классификации: число слоев нейронов – до 10; число нейронов в слое – до 100; обучение НС с применением одного из методов градиентной оптимизации; тестирование НС, получение информации о точности решения задачи; вычисление и отображение значимости входных сигналов сети; внесение случайных возмущений в веса синапсов сети; упрощение НС: сокращение числа входных сигналов сети и нейронов сети; равномерное прореживание структуры синапсов сети; сокращение числа синапсов сети и неоднородных входов НС; бинаризация весов синапсов сети.

Всем лицам, составившим группы вмешательства, давались диетические рекомендации, направленные на изменение характера питания: уменьшение потребления жира в целом до 30% общей калорийности пищи, насыщенных жирных кислот – до 10% калорийности, ограничение поступления с пищей ХС до 300 мг/сутки и снижение потребления легкоусвояемых углеводов (согласно Европейских рекомендаций 2003 г.). Указанные рекомендации составили режим гиполипидемической диетотерапии при коррекции ГЛП. Контроль за соблюдением диетических рекомендаций осуществлялся с помощью диетического опроса на всех последующих этапах исследования. В ходе настоящей работы предполагалось адаптировать программу искусственной НС для прогнозирования эффективности лечения ИБС и выявления предикторов эффекта. Предполагалось, что она может представить собой гибкую систему, в которой задаётся количество скрытых слоёв и количество нейронов в каждом из них.

Протокол исследования. В течение первых восьми недель наблюдения проводилась фармакотерапия ИБС по стандартам лечения с учетом функционального класса стенокардии и ХСН, а также нарушения ритма. Проводилась гиполипидемическая диетотерапия с ограничением продуктов, способствующих повышению содержания ХС и ТГ (начало диеты – I точка; 8 недель диеты – II точка). Монотерапия начиналась с 9-й недели наблюдения в суточной дозе 20 мг (симгал) и 4 г (омакор) в сутки и велась в течение 4 недель (IV точка), продолжаясь до 8 недель (V точка). Через 16 (VI точка) и 24 недели (VII точка) в результате продолжения фармакотерапии осуществлялся контроль за клиническим и биохимическим статусом пациентов. Исследование проведено простым, слепым, перекрестным методом, с проведением рандомизации по стратификационным признакам. Рандомизация больных проводилась на 1-м этапе по таблицам случайных чисел для определения первично назначаемого препарата.

Результаты. Анализ исходных показателей системы липопротеидов (ЛП) сыворотки крови до начала коррекции ГЛП показал, что уровень ХС был в пределах от 239,8±3,9 до 242,2±6,9 мг/дл, а уровень ТГ варьировал от 212,1±1,9 до 220,5±6,7 мг/дл. Во всех группах содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) варьировалось от 44,2±1,7 до 48±1,4 мг/дл. Согласно протоколу исследования всем больным, независимо от дальнейшего лечения, был рекомендован 6-недельный курс гиполипидемической диетотерапии.

Недостаточная эффективность гиполипидемической диеты явилась поводом для продолжения сроков воздействия диетой и проведения на ее фоне фармакотерапии. Влияние симгала у больных с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) выявил следующее: после 8 недельного курса фармакотерапии симгалом удалось снизить уровень ХС на 15,4% (p_{III-V} <0,05), что было обусловлено, снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 20,1% (p_{III-V} <0,05). Уровень ХС ЛВП в результате 8-недельной фармакотерапии повысился на 29% (p_{III-V}<0,05). Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с сочетанной ГХС в результате 8-недельной терапии симгалом (V точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Снижение уровня ХС на 26,2% (p_{III-V}<0,05) реализовалось за счет изменения уровня ХС ЛНП на 39,5% (p_{III-V}<0,05). Наряду с этими изменениями

симгал вызвал снижение уровня ТГ на 25,3% (p_{III-V}<0,05) и повышение содержания ХС ЛВП на 24,9% (p_{III-V} <0,05).

Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с сочетанной ГХС в результате 8-недельной терапии омакором (V точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Достоверное снижение уровня ХС на 18,2% (p_{III-V}<0,05) реализовалось за счет изменения уровня ХС ЛНП на 13,5% (p_{III-V}<0,05). Наряду с этим омакор вызвал снижение уровня ТГ на 34,7% (p_{III-V}<0,05) и рост содержания ХС ЛВП на 21,4% (p_{III-V} <0,05). Влияние симгала у больных с изолированной гипертриглицеридемией (ГТГ) выявил следующее: после 8 недельного курса фармакотерапии симгалом удалось снизить уровень ТГ на 26,6% (p_{III-V}<0,05). Уровень ХС ЛВП в результате 8-недельной фармакотерапии повысился на 27,3% (p_{III-V}<0,05).

Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с изолированной ГТГ в результате 8-недельной терапии омакором (V точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Достоверное снижение уровня ТГ на 38,9% (p_{III-V} <0,05). Наряду с этими изменениями омакор вызвал достоверное повышение содержания ХС ЛВП на 20,8% (p_{III-V}<0,05). Интересным для нас явилось исследование как гиполипидемического так и антиаритмического эффекта омакора. В результате анализа ЭКГ мониторирования выявлено снижение частоты возникновения эпизодов экстрасистолии на 36,2% при применении омакора в дозе 4г в сутки, количество эпизодов пароксизмальной тахикардии снижалось на 35,3%, а пароксизмов мерцательной аритмии на 16,4% уже после 8 недель лечения.

Представлялось важным определить прогноз выраженности действия препаратов на липид-транспортную систему у больных ИБС, а также сопоставить с реальным эффектом препаратов определить предикторы эффекты. При фармакотерапии симгалом у больных ИБС с изолированной ГХС прогнозировался гипохолестеринемический эффект не менее 23,5% (p<0,05) у 17,5% больных, а более 38% (p<0,05) – у 23% больных.

При терапии больных ИБС с сочетанной ГХС симгалом можно прогнозировать гипохолестеринемический эффект ≥21,3% (p<0,05) у 21,5% больных, а более 25,4% (p<0,05) – у 38,7%. При фармакотерапии больных ИБС+ГХС омакором можно прогнозировать гипохолестеринемический эффект не менее 17,3% (p<0,05) у 20,6% больных, а >20,4% (p<0,05) – у 41,1%.

При фармакотерапии симгалом у больных ИБС с изолированной ГТГ прогнозировался гипотриглицеридемический эффект не менее 22,5% (p<0,05) у 18,2% больных, а >25,9% (p<0,05) – у 22,7% больных. При фармакотерапии омакором у больных ИБС с изолированной ГТГ прогнозировался гипотриглицеридемический эффект не менее 34,2% (p<0,05) у 18,7% больных, а более 37,5% (p<0,05) – у 24,7% больных. Сопоставив эффективность симгала и омакора у больных ИБС как с изолированной, так и сочетанной ГХС и ГТГ с ХСН и нарушениями ритма, представлялось интересным исследовать возможность дифференцированного подхода к выбору средств для коррекции нарушений липид-транспортной системы в зависимости от наличия факторов риска (ФР).

Для определения значимости ФР и влияния на степень гиполипидемического эффекта была изучена роль входных сигналов, представленных экзогенными и эндогенными факторами у больных ИБС с ХСН и нарушениями ритма при фармакотерапии симгалом и омакором, с помощью нейросетевого анализатора Neuro Pro 0.25 по выходным параметрам нейросети (рис.1–4).

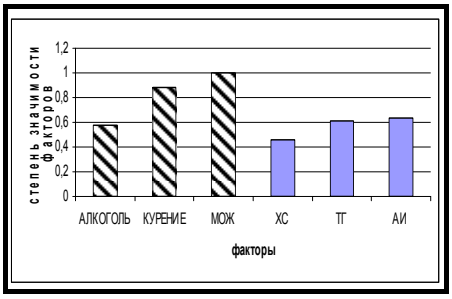


Рис.1. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипотриглицеридемического эффекта омакора у больных ИБС с изолированной ГТГ по выходному параметру нейросети «ТГ». Здесь и далее штриховкой выделены экзогенные факторы; сплошной заливкой – эндогенные факторы

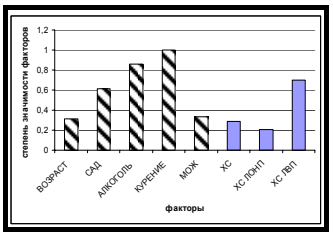


Рис.2. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипотриглицеридемического эффекта симгала у больных ИБС с изолированной ГТГ по выходному параметру нейросети «ТГ»

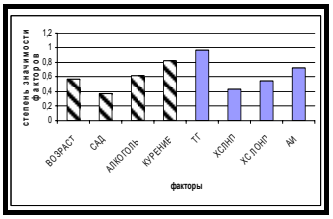


Рис.3. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипохолестеринемического эффекта омакора у больных ИБС с сочетанной ГХС по выходному параметру нейросети «ХС»

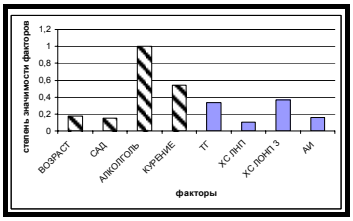


Рис.4. Значимость входных сигналов нейросети для реализации гипохолестеринемического эффекта симгала у больных ИБС с сочетанной ГХС по выходному параметру нейросети «ХС»

Полученные результаты говорили об эффективности симгала и омакора у больных ИБС с различными типами ГЛП с ХСН и нарушениями ритма, однако выраженность гиполипидемического эффекта не однозначна при изолированных ГХС, ГТГ и их сочетаниях с учетом ФР, а также от применяемого препарата. Вредные привычки и эндогенные ФР способны влиять на степень выраженности гипотриглицерид- и гипохолестеринемического эффекта у больных ИБС при терапии симгалом и омакором.

Заключение. Исследование показало возможность прогнозирования степени гиполипидемического эффекта у больных ИБС с ХСН и нарушениями ритма с изолированной или сочетанной ГХС и ГТГ, что может обеспечить правильный выбор препарата при гиполипидемической коррекции, а также эффективность и экономичность дальнейшей лечебной тактики.

Литература

1.*Беленков Ю.Н*. Статины в современной кардиологической практике. М., 2007.

2.*Национальные* клинические рекомендации Всерос. научного общества кардиол. М., 2008.

3.*Перова, Н.В.* Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции. М., 2008.

4.*Balbisi EA*. // Med Sci Monit 2004; 10(7): LE11.

5.*Binbrek A.S., Elis A., Al-Zaibag M.*// Curr Ther Res Clin Exp. 2006. 67. P. 21–43.

6.*Clearfield M., Kallend D., Palmer M.*// Atheroscler Suppl. 2005.6:104.

7.*Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson*.// Circulation 2004. Vol110. P. 386–391.

8.*Leiter L.A., Palmer M., Kallend D.*// Atheroscler Suppl. 2005. 6. P.113.

9.*Miller P.S.J., Smith D.G. and Jones P.*// Am J Cardiol. 2005.95. P.1314–1319.

10.*Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I.*// JAMA. 2006.295. P.1556–1565.

11.*Nissen S.E., Tuzcu E., Schoenhagen P.* // Engl J Med. 2005. Vol 352. № 1. P. 29–38.

12.*Pitt B., Loscalzo J., Yeas J., Raichlen J.*// J Am Coll Cardiol. 2006. 47 Suppl 1:323A.

13.*Ridker P.M., Cannon C.P., et al.* // Eng J Med., 2005. Vol352. №1. P.20–28.

Раздел IV.

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

УДК 615.036; 615.099.036.5

ОБЗОР НАЦИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ ИНФОРМАТИЗАЦИИ ЗДОРОВЬЯ, ИДЕНТИЧНЫХ МЕЖДУНАРОДНЫМ СТАНДАРТАМ

Г. С. ЛЕБЕДЕВ*

Излагается текущее состояние стандартизации в области информатизации здравоохранения. Раскрываются основные положения новых национальных стандартов, действующих в Российской Федерации.
Ключевые слова: информатизация здравоохранения

В соответствии с Перечнем поручений Президента РФ по итогам заседания Президиума Государственного совета РФ 17 июня 2008 г. (от 01 августа 2008 г. № Пр-1572ГС) в России планируется создание государственной информационной системы персонифицированного учета оказания медицинской помощи гражданам РФ. Очевидно, что нормативную основу этой системы должна составлять система национальных стандартов в области информатизации здоровья [1].

Стандартизация в Российской Федерации проводится в соответствии с нормами Федерального закона «О техническом регулировании» [2]. Стандартизацию в области информатизации здравоохранения проводит национальный Технический комитет ТК-468 «Информатизация здоровья». Важным результатом деятельности технического комитета явилась разработка четырех базовых стандартов информационного обмена [3,4,5,6], которые начали действовать с 01 мая 2009 г. Основу системы персонифицированного учета в здравоохранении должны составлять требования к электронной медицинской карте пациента (ЭМК). В России уже действует стандарт [10], определяющий требования к архитектуре ЭМК и в самое ближайшее время начнут действовать еще 19 национальных стандартов, идентичные международным стандартам ИСО.

Все идентичные стандарты можно условно разделить на следующие группы: требования к терминам и определениям в информатизации здоровья, требования к электронной медицинской карте, требования к пластиковым картам пациентов, требования к учету лекарственных средств в ЭМК, требования к анализу данных ЭМК, требования к применению видеоизображений в ЭМК, требования к инфраструктуре открытого ключа и правам доступа к ЭМК и требования к защите информации.

Требования к терминам и определениям в информатизации здоровья. Для построения комплекса стандартов информатизации здоровья [1] необходимо использовать единую терминологическую основу. Такая основа заложена в базовом стандарте. «Информатизация здоровья. Словарь терминологических систем» (ГОСТ Р ИСО 17115). Этот стандарт формулирует определения набора базовых понятий, необходимых для описания формализованных систем представления понятий, особенно в сфере медико-санитарных наук, и описывает представление понятий и характеристик, особенно для использования в формальных компьютерных системах представления понятий. Основной целью настоящего стандарта является обеспечение возможности точного описания контекстных моделей, представленных в других стандартах. Принципы, описанные ранее, расширены в настоящем стандарте до формальной системы, подходящей для информатизации здоровья. Возможными способами применения настоящего стандарта являются следующие: описание формальных определений, их элементов и их взаимосвязи и описание шаблонов представления понятий в отдельной области. Другой стандарт «Информатизация здоровья. Схема профилирования в информатизации здоровья» (ГОСТ Р ИСО/ТО 17119) устанавливает общую основу для описания артефактов в стандартах информатизации здоровья. Целью схемы профилирования в информатизации здоровья является предоставление непротиворечивого способа описания и классификации артефактов в области стандартов информатизации здоровья.

Схема профилирования устанавливает общие принципы и словарь терминов для описания комплексной области разнообразных проектов по стандартизации информатизации здоровья и поддерживающих их артефактов. Применение схемы профилирования должно способствовать использованию уже имеющихся знаний в сфере информатизации здоровья и улучшить выявление возможностей по согласованию, координации и кооперации при разработке стандартов информатизации здоровья.

Терминологическую основу для телемедицины определяет стандарт «Информатизация здоровья. Взаимная приемлемость систем и сетей телездравоохранения. Часть 1. Введение и определения» (ГОСТ Р ИСО/ТО 16056-1). Этот стандарт содержит краткое описание функциональной совместимости систем и сетей телездравоохранения (телемедицины), а также определения самого телездравоохранения и связанных с ним терминов. Сфера применения настоящего стандарта не распространяется на проверку соответствия и функциональной совместимости или функциональные спецификации систем и сетей телездравоохранения. Более подробное описание вопросов, связанных с функциональной совместимостью систем и сетей телездравоохранения, допускающих применение в режиме реального времени (включая видео-, аудио- и информационные конференции) приведено в ISO 16056-2, в котором установлены стандарты на системы телездравоохранения реального времени, рассмотрены вопросы функциональной совместимости приложений телездравоохранения и определены требования к системам и сетям телездравоохранения по функциональной совместимости. В других стандартах будут определены требования, относящиеся к совместимости систем телездравоохранения, где используются технологии промежуточного хранения данных и потоковой передачи данных. В справочном приложении стандарта, приведено описание технической эталонной архитектуры системы телездравоохранения, в котором более четко описаны различные компоненты системы телездравоохранения и элементы, на которые необходимо обратить внимание при формулировании требований к этим компонентам.

Требования к электронной медицинской карте. В России уже действует стандарт «Электронная история болезни. Общие положения» [7]. Судя по его содержанию и судя по комментариям его авторов [8,9], стандарт раскрывает как раз общие положения ЭМК, а не электронной истории болезни. В этом же стандарте закреплен некорректный перевод термина EHR (electronic health record), как «электронная медицинская запись». К сожалению, авторы были не знакомы с положениями международных стандартов, приведенных ниже. Представляется наиболее корректным перевод EHR как «электронная медицинская карта», соответственно стандарт [7] определяет требования к EHR, и мог бы называться «ЭМК. Общие положения». Очевидно это предмет дальнейшего развития стандартизации. С сентября 2008 года в России действует стандарт «Информатизация здоровья. Требования к архитектуре электронного учета здоровья» [10], идентичный международному стандарту ИСО. К сожалению, в стандарте также использован неточный перевод термина EHR, как «электронный учет здоровья», поэтому стандарт более правильно должен быть назван «Требования к архитектуре ЭМК». Целью настоящего стандарта является сбор и упорядочение комплекса клинических и технических требований к архитектуре ЭМК, которая поддерживает использование, совместный доступ и обмен электронными записями, касающимися здоровья, в разных областях здравоохранения, странах и моделях организации здравоохранения. Этот стандарт содержит требования к архитектуре ЭМК, но не определяет спецификацию самой архитектуры.

Следующий стандарт «Информатизация здоровья. Электронный учет здоровья. Определение, область применения и контекст» (ГОСТ Р ИСО/ТО 20514) также содержит неточный перевод EHR и на самом деле определяет область применения и

* Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения

контекст ЭМК. Целью его является установление категорий и их определений для ЭМК, позволяющих описать область применения комплекса стандартов по электронным медицинским картам, разработка которых запланирована ИСО. Основной целью комплекса стандартов ИСО по ЭМП является максимизация функционального взаимодействия между электронными записями и системами, специально предназначенными для общего доступа независимо от технологий, которые в них используются, и платформ, на которых они базируются. Множество медицинских информационных систем могут иметь свойства и функциональность, позволяющие характеризовать их как системы сопровождения электронных медицинских карт. Многие медицинские информационные системы могут формировать результаты в виде выборок или элементов карты, как это определено в [10], вне зависимости от того, были ли они исходно предназначены для предоставления доступа к электронной медицинской карте.

Требования к пластиковым картам пациентов. Введение этой группы стандартов особенно актуально при разработке единого полиса обязательного медицинского страхования (ОМС) [3], при формировании требований к единой социальной карте, при разработке требований к электронной амбулаторной карте.

Стандарт «Информатизация здоровья. Пластиковая карта пациента. Общие характеристики» (ГОСТ Р ИСО 20301) разработан в целях подтверждения идентификации как поставщика медицинских информационных приложений, так и владельца пластиковой медицинской карты, что необходимо при обмене информацией с помощью карт, выпускаемых для использования при оказании медицинской помощи. Стандарт рассматривает только машиночитаемые карты типа ID-1, которые выпущены для реализации услуг здравоохранения на территории, пересекающей национальные границы двух или больше стран/регионов. Стандарт применим в том случае, когда эмитент пластиковой медицинской карты и поставщик карточного приложения являются одной и той же стороной. Стандарт применяется или ссылается на стандарты ИСО по вопросам физических характеристик карт и методов записи на них. Безопасность должна быть обеспечена по требованиям каждой конкретной системы пластиковых медицинских карт. Стандарт регламентирует информацию, записанную на поверхности пластиковой медицинской карты.

Стандарт «Информатизация здоровья. Пластиковая карта пациента. Система нумерации и процедуры регистрации для обеспечения идентификации» (ГОС Р ИСО 20302) разработан в целях подтверждения с помощью систем нумерации и процедуры регистрации идентификации поставщика медицинских информационных приложений и владельца пластиковой медицинской карты, что необходимо при обмене информацией с помощью карт, выпускаемых для использования при оказании медицинской помощи. Стандарт рассматривает только машиночитаемые карты типа ID-1, которые выпущены для реализации услуг здравоохранения на территории, пересекающей национальные границы двух или больше стран/регионов. Стандарт применим в том случае, когда эмитент пластиковой медицинской карты и поставщик карточного приложения являются одной и той же стороной. Стандарт применяется непосредственно или ссылается на стандарты ИСО по вопросам физических характеристик карт и методов записи на них. Безопасность должна быть обеспечена в соответствии с требованиями безопасности каждой конкретной системы пластиковых медицинских карт. Кроме того, настоящий стандарт регламентирует визуальную информацию, записанную на поверхности пластиковой медицинской карты. Стандарт «Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 1. Общая структура» (ГОСТ Р ИСО 21549-1) определяет структуру данных, содержащихся на пластиковых картах, физические размеры которых совпадают с теми, что описаны для карт типа ID-1. Настоящий стандарт не применяется к многофункциональным картам. Настоящий стандарт, используя язык UML, определяет общую структуру данных для объектов, определенных в других частях стандарта ГОС Р ИСО 21549.

Другой стандарт серии 21549 «Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 2. Общие объекты» (ГОСТ Р ИСО 21549-2) устанавливает общие принципы формирования структуры и содержания общих информационных объектов, которые по значению или по ссылке используются для создания других информационных объектов, хранящихся на пластиковых картах пациентов. Стандарт применим в случаях, когда такие данные записываются на пластиковые карты, физические размеры которых совпадают с теми, что описаны для карт типа ID-1. Стандарт определяет базовую структуру данных, но не определяет и не задает специфичные структуры данных, предназначенные для хранения на пластиковых картах. В область применения этого стандарта не входит подробное описание следующих функций и механизмов их реализации (хотя описанные в нем структуры могут содержать релевантные информационные объекты, определенные в других документах): кодирование текстовых данных, функции и процедуры информационной безопасности, которые могут задаваться для пластиковых карт в зависимости от их конкретного применения, как например, защита конфиденциальной информации, обеспечение целостности данных, аутентификация пользователей и устройств, имеющих отношение к этим функциям, службы управления доступом, которые могут зависеть от пластиковых типов карт, например микропроцессорных карт, процессы инициализации и персонализации (с которых начинается жизненный цикл конкретной пластиковой карты, и с помощью которых карта подготавливается к последующей записи данных в соответствии с настоящим стандартом).

Поэтому в область применения настоящего стандарта не входят физические или логические решения по практическому функционированию конкретных типов пластиковых карт, дальнейшая обработка сообщений за пределами интерфейса между двумя системами, форма, которую принимают данные при их использовании вне пластиковой карты, или способ их визуального представления на пластиковой карте или где-либо еще.

Следующий стандарт «Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 3. Ограниченные клинические данные» (ГОСТ Р ИСО 21549-3) с помощью унифицированного языка моделирования (UML), обычного текста и абстрактной синтаксической нотации (ASN.1) описываются и определяются информационные объекты основных клинических данных, которые используются по значению или по ссылке непосредственно в пластиковых картах пациентов. Стандарт применим в тех случаях, когда основные клинические данные записываются на пластиковые карты пациентов или переносятся картами, соответствующими физическим размерам ID-1. Стандарт определяет базовую структуру данных, содержащихся в информационном объекте основных клинических данных, но не определяет и не описывает для хранения на картах конкретные наборы данных. Информационный объект клинических данных предназначен для использования при оказании скорой и неотложной медпомощи и не рассчитан на то, чтобы эти данные было достаточными, и никоим образом не надо на это надеяться.

В область применения настоящего стандарта не входит подробное описание следующих функций и механизмов их реализации (хотя описанные в нем структуры могут содержать релевантные информационные объекты, определенные в других документах): кодирование текстовых данных, функции и процедуры информационной безопасности, которые могут задаваться пользователями для пластиковых карт в зависимости от их конкретного применения, например защита конфиденциальной информации, обеспечение целостности данных, аутентификация пользователей и устройств, имеющих отношение к этим функциям, службы управления доступом, которые могут зависеть от активного использования некоторых классов пластиковых карт, например, микропроцессорных карт, процессы инициализации и персонализации (с которых начинается жизненный цикл конкретной пластиковой карты, и с помощью которых карта подготавливается к последующей записи данных в соответствии с настоящим стандартом). Поэтому в область применения настоящего стандарта не входят физические или логические решения по практическому функционированию конкретных типов пластиковых карт, обработка сообщений за пределами интерфейса между двумя системами, форма, которую принимают данные при их использовании вне пластиковой карты, или способ их визуального представления на пластиковой карте или где-либо еще.

Четвертая часть стандарта серии 21549 «Информатизация здоровья. Состав данных на пластиковой карте пациента. Часть 4. Расширенные клинические данные» (ГОСТ Р ИСО 21549-4) применим в тех случаях, когда данные записываются на пластиковые карты пациентов или переносятся картами, соответствующими физическим размерам ID-1. Стандарт определяет базовую структуру данных, содержащихся в информационном объекте расширенных клинических данных, но не определяет и не предписывает для хранения на картах конкретные наборы данных.

Чтобы обеспечить взаимную приемлемость приложений, предназначенных для использования в информационных системах здравоохранения и соответствующих ИСО 21549, в них необходимо использовать информационные объекты из числа тех, что определены в стандарте (некоторые из них являются расширяемыми). Они должны использоваться в сочетании с другими данными, определенными в других частях ИСО 21549.

В область применения настоящего стандарта не входит подробное описание следующих функций и механизмов их реализации (хотя описанные в нем структуры могут содержать релевантные информационные объекты, определенные в других документах): кодирование текстовых данных, функции и процедуры информационной безопасности, которые могут задаваться пользователями для пластиковых карт в зависимости от их конкретного применения, например защита конфиденциальной информации, обеспечение целостности данных, аутентификация пользователей и устройств, имеющих отношение к этим функциям, службы управления доступом, которые могут зависеть от активного использования некоторых классов пластиковых карт, например, микропроцессорных карт, процессы инициализации и персонализации (с которых начинается жизненный цикл конкретной пластиковой карты, и с помощью которых карта подготавливается к последующей записи данных в соответствии с настоящим стандартом). Поэтому требования настоящего стандарта не распространяются на физические или логические решения по функционированию конкретных типов пластиковых карт, дальнейшую обработку сообщений за пределами интерфейса между двумя системами, форму, которую принимают данные при их использовании вне пластиковой карты, или способ их визуального представления на пластиковой карте или где-либо еще.

Требования к учету лекарственных средств в ЭМК. Важное место в ЭМК занимает учет назначений и применения лекарственных средств. Важным в этой области представляются положения стандарта «Информатизация здоровья. Функциональные характеристики систем поддержки лекарственных назначений» (ГОСТ Р ИСО/ТО 22790), который представляет из себя технический отчет и предлагает общую концептуальную модель управления, данными, связанными с процессами назначения или заказа лекарств. Технический отчет предлагает набор х бизнес-требований, которые могут быть выбраны покупателем в процессе приобретения, и которым будет отвечать предлагающий поставщик. Отчет не должен вводить никаких принудительных требований, но, должен выступать как информативный документ, предлагать общее выражение различных возможных функций, реализующих различные цели для системы здравоохранения.

Этот документ предназначен для того, чтобы использоваться как руководство для определенной организации в формулировке и расположении по приоритетам подмножества характеристик, с учетом национальных или местных потребностей. Полный список, приведенный в отчете, таким образом, не предназначен для того, чтобы служить минимальным набором требований, которому должны соответствовать все системы. Могут также быть основания, чтобы конкретизировать общие характеристики, представленные здесь и добавить другие характеристики.

Технический отчет содержит следующие разделы: введение в понятия с согласованными определениями и рекомендованными терминами, краткий обзор отношений между различными действующими лицами и информационными потоками, краткий обзор функциональной модели, берущей за отправную точку цели системы здравоохранения, краткий обзор информационных ресурсов, необходимых для соответствия требованиям, список подробных характеристик, для осуществления выбора процессе приобретения, основная часть данного технического отчета.

Требования к анализу данных ЭМК. Анализ медицинских данных, хранимых в ЭМК, является важнейшим звеном управления здравоохранением. Требования к такому анализу сформулированы в стандарте «Информатизация здоровья. Концептуальная основа показателей состояния здоровья» (ГОС Р ИСО/ТС 21667), который устанавливает общую концептуальную модель показателей состояния здоровья в области информатизации в здоровья. Его целью является разработка общего словаря и концептуальных определений для модели, которые определяют необходимые уровни и подуровни, необходимые для описания здоровья населения и эффективности системы здравоохранения, являются существенно более широкими (стоят на более высоком уровне), что позволяет им охватить множество систем здравоохранения; и являются всесторонними, охватывающими все показатели, относящиеся к результатам здравоохранения и функционирования системы здравоохранения, а также потребительским, региональным и национальным вариациям. Стандарт не определяет и не описывает отдельных показателей данных концептуальной модели показателей состояния здоровья. В качестве последующего шага, он предполагает, что метаданные последовательного адреса элемента потока операций или характеристики и общие свойства реальных показателей могут содержаться в концептуальной модели показателей состояния здоровья.

Требования к применению видеоизображений в ЭМК. Существенный раздел ЭМК составляет блок хранимых видеоизображений. Общепринятым у основных производителей медицинской техники является формат DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine – Цифровые изображения и связь в медицине). Стандарт «Информатизация здоровья. Сообщения передачи информации. Web-доступ к файловым объектам системы DICOM» (ГОСТ Р ИСО 17432) определяет WEB-сервис для доступа и воспроизведения объектов DICOM (например, изображений, иллюстрированных медицинских отчетов). Такие услуги требуются для распределения результатов и изображений между медицинскими специалистами. Настоящий стандарт предлагает простой механизм доступа к объектам DICOM с HTML-страниц или из XML-документов, по протоколу HTTP/HTTPs с использованием уникальных идентификаторов DICOM (DICOM UIDs). Данные могут по желанию быть получены либо в виде, готовом для просмотра (например, в формате JPEG или GIF), либо в исходном формате DICOM. Стандарт не рассматривает возможности WEB-поиска изображений DICOM, а относится только к постоянным объектам DICOM. Также стандарт не включает контроль доступа, выходящий за пределы механизмов безопасности, обычно доступных для WEB-приложений.

Другой стандарт «Информатизация здоровья. Унифицированный стандарт для передачи и хранения медицинских изображений (DICOM) включая рабочий процесс и управление данными» (ГОСТ Р ИСО 12052) связан с обменом цифровыми изображениями и относящейся к ним информацией, связанной с формированием и управлением этими изображениями, между медицинским оборудованием, формирующим изображения, и системами, связанными с управлением и передачей информации. Стандарт предназначен для облегчения достижения функциональной совместимости медицинского оборудования, формирующего изображения, и информационных систем. Стандарт устанавливает: набор протоколов, которые должны использоваться системами, претендующими на соответствие настоящему стандарту, синтаксис и семантику команд и связанных с ними информационных моделей, обеспечивающих эффективную передачу информации между реализациями настоящего стандарта, информацию, которая должна быть предоставлена для реализации, претендующей на соответствие настоящему стандарту.

Стандарт не устанавливает детали реализации любого положения настоящего стандарта в устройствах или системах, претендующих на соответствие, полный набор свойств и функций, ожидаемых от более крупной системы, созданной посредством интеграции группы устройств и систем, претендующих на соответствие настоящему стандарту, процедуру тестирования/проверки для оценки соответствия реализации настоящему стандарту. В сфере информатизации здоровья, медицинским системам, формирующим изображения, и оборудованию, связанному с управлением и передачей медицинской информации, возможно, потребуется взаимодействовать с другими системами из этой сферы. При этом обмен данными с такими системами может входить в область применения других стандартов.

Требования к инфраструктуре открытого ключа и правам доступа к ЭМК. При внедрении ЭМК в единую систему персонифицированного учета, актуальным является обеспечение совместного доступа к информации, хранимой в ЭМК, медицинским работникам, взаимодействующим с пациентом.

Стандарт «Информатизация здоровья. Инфраструктура открытого ключа. Часть 1. Обзор служб цифровых сертификатов» (ГОСТ Р ИСО/ТС 17090-1) определяет основные понятия инфраструктуры с открытым ключом (ИОК) в сфере здравоохранения и определяет структуру требований по функциональной совместимости, необходимых для создания системы защищенного обмена медицинской информацией на основе ИОК. В нем также установлены основные стороны, обменивающиеся медицинской

информацией, а также основные сервисы обеспечения безопасности, необходимые при обмене медицинской информацией, где может быть востребована ИОК. В стандарте представлены краткое введение в шифрование с открытым ключом и базовые компоненты ИОК в сфере здравоохранения. Кроме того, в нем определены разные типы сертификатов, сертификаты подлинности открытого ключа и связанные с ними сертификаты атрибутов для участвующих сторон, самоудостоверенные сертификаты уполномоченных лиц по сертификации (УС), иерархии и объединяющие структуры уполномоченных лиц по сертификации.

Стандарт «Информатизация здоровья. Управление привилегиями и правами доступа. Часть 1. Общие сведения и управление политиками доступа» (ГОСТ Р ИСО/ТС 22600-1) обеспечивает поддержку потребностей совместного доступа к медицинской информацией различных административно независимых поставщиков медицинской помощи, учреждений здравоохранения, страховых медицинских организаций, их пациентов, персонала и коммерческих партнеров. Кроме того, он также предназначен для обеспечения поддержки запросов информации, поступающих как от отдельных лиц, так и от информационных систем. В стандарте определены методы управления авторизацией и контроля доступа к данным и/или функциям. Он обеспечивает согласование политик контроля доступа, и основан на концептуальной модели, по которой для управления доступом к информации, осуществляемым различными прикладными программами (программными компонентами), могут использоваться локальные серверы авторизации и службы распределенного каталога и репозитария политик контроля доступа. Репозитарий политик предоставляет информацию о правилах доступа к прикладным функциям, основанных на использовании ролей и других атрибутов. Служба каталога обеспечивает идентификацию пользователей. Предоставление доступа должно идти на основе аутентифицированной идентификации пользователя, правил доступа, относящихся к информационному объекту, правил относительно атрибутов авторизации, заданных менеджером авторизации для пользователя, функций конкретного приложения.

Этот стандарт в перспективе должен применяться как на локальном, так и на региональном или национальном уровне. Одним из ключевых моментов его применения является включение в письменное соглашение о политике контроля доступа организационных критериев и профилей авторизации, согласованных запрашивающими и предоставляющими доступ сторонами. Стандарт поддерживает взаимодействие между несколькими менеджерами авторизации, которые могут действовать независимо от организационных и политических границ. Правила взаимодействия определяются в соглашении о политике контроля доступа, подписанном всеми участвующими организациями, и служат основой для работы. В качестве основы соглашения о политике контроля доступа предложен формат документации, дающий возможность получения сопоставимой документации от всех сторон, участвующих в обмене информацией. Стандарт не включает в себя детали, связанные с конкретными платформами и реализациями. В нем не определяются сервисы и протоколы защиты технической передачи данных, определенные в других стандартах, а также методы аутентификации.

Следующий стандарт «Информатизация здоровья. Управление привилегиями и правами доступа. Часть 2. Формальные модели» (ГОСТ Р ИСО/ТС 22600-2) определяет методы управления авторизацией доступа и доступом к данным и/или функциям. В нем также рассмотрены вопросы согласования политик контроля доступа. Он основан на концептуальной модели, по которой для управления доступом к информации, осуществляемым различными прикладными программами (программными компонентами) могут использоваться локальные серверы авторизации, распределенные службы каталога и репозитарий политик контроля доступа. Репозитарий политик предоставляет информацию о правилах доступа к различным прикладным функциям, основанных на использовании ролей и других атрибутов. Служба каталога обеспечивает идентификацию отдельных пользователей. Предоставление доступа должно осуществляться с учетом следующих четырех аспектов: аутентифицированная идентификация пользователя, правила доступа к специфичному информационному объекту, правила, использующие атрибуты, которыми менеджер авторизации наделил этого пользователя, функции конкретной прикладной программы.

Данная часть стандарта равным образом применима как к местному, так и к региональному или национальному уровню. Одной из ключевых моментов ее применения является включение в письменное соглашение о политике контроля доступа организационных критериев и профилей авторизации, согласованных сторонами, запрашивающими и предоставляющими доступ к информации. Стандарт рассчитан на поддержку взаимодействия между несколькими менеджерами авторизации, которые могут действовать за пределами организаций или областей применения политики доступа. Условия взаимодействия определяются в соглашении о политике контроля доступа, подписанном участвующими организациями, и служат основой для функционирования системы. В качестве основы для выработки соглашения о политике контроля доступа предлагается формат документирования, с помощью которого можно привести к сопоставимому виду документацию всех сторон, участвующих в обмене информацией. Стандарт не включает в себя детали, связанные с платформенной специфичностью и реализацией. В ней не описываются сервисы защиты технической передачи данных и протоколы, определенные в других стандартах. Он также не содержит описание методов аутентификации. В стандарте представлена базовая парадигма высокоуровневых формальных моделей архитектурных компонентов, основанных на стандарте ИСО/МЭК 10746. В данном контексте рассмотрены: Модель зоны, Модель документа, Модель политики, Модель роли, Модель авторизации, Модель делегирования, Модель управления и Модель контроля доступа.

Определения даны с использованием метаязыков Унифицированного языка моделирования (UML) и Расширяемого языка разметки (XML). Определения использованных атрибутов заимствованы из эталонной информационной модели HL7 (HL7 Reference Information Model), и определений типов данных HL7.

Требования к защите пациента от применения ЭМК. Внедрение в здравоохранение медицинских информационных систем и ЭМК, как основы единой персонифицированной медицинской информационной системы в РФ в ряд актуальных поставило проблему защиты персональных медицинских данных пациентов. Вместе с тем существенным является и вопрос защиты здоровья пациентов именно от внедрения информационных технологий. Этой проблеме посвящены следующие стандарты.

Стандарт «Информатизация здоровья. Классификация рисков опасности от программного обеспечения в здравоохранении» (ГОСТ Р ИСО/ТС 25238) связан с безопасностью пациентов и содержит руководство по анализу и категоризации угроз для пациентов от программных продуктов в сфере здравоохранения, целью которого является классификация угроз в соответствии с пятью классами угроз. Рассматриваются опасности и угрозы, которые могут причинить вред пациенту. Другие угрозы, такие как финансовые и организационные угрозы, выходят за рамки настоящей технической спецификации, если только они не могут нанести вред пациенту. Техническая спецификация относится к программному продукту в сфере здравоохранения, независимо от того, представлен ли он на рынке и предлагается ли он за плату или на бесплатной основе. Эта техническая спецификация не относится к какому-либо программному продукту, необходимому для применения или функционирования медицинского средства.

Следующий стандарт «Информатизация здоровья. Меры обеспечения безопасности пациента при использовании программных средств» (ГОСТ Р ИСО/ТО 27809) является техническим отчетом и рассматривает средства контроля, необходимые для гарантии безопасности пациента в отношении программного обеспечения в сфере здравоохранения. Этот документ не относится к программному обеспечению, которое нужно для применения медицинского средства, оборудования для медицинского средства, медицинского средства как такового.

Технический отчет ставит своей целью определение наиболее подходящих для использования или подлежащих разработке стандартов и их характера, если программное обеспечение в сфере здравоохранения должно регулироваться или контролироваться каким-либо иным официальным или неофициальным, или произвольным способом, национальным, региональным или местным. Однако целью настоящего Технического отчета не является предоставление рекомендаций по необходимости регулирования программного обеспечения в сфере здравоохранении. Настоящий технический отчет применяется к любому программному продукту в сфере здравоохранения, независимо от того, был ли он размещен на рынке, и был ли он выставлен на продажу или

предлагался бесплатно. Он адресован производителям программного обеспечения в сфере здравоохранения.

Заключение. Рассмотренные в настоящей статье 20 национальных стандартов, идентичных международным стандартам в комплексе с 5 впервые разработанными стандартами и в совокупности с вводимыми в действие нормативными документами Минздравсоцразвития России будут существенным вкладом в построение единого информационного пространства здравоохранения РФ. Применение рассмотренных стандартов в сочетании с системой сертификации программных продуктов позволит интегрировать все информационные системы, установленные в ЛПУ в единое информационное пространство и внесет вклад в реализацию поручения о создании и развитии государственной информационной системы персонифицированного учета оказания медицинской помощи гражданам РФ из Перечня поручений Президента Рф по итогам заседания Президиума Государственного совета РФ 17 июня 2008 г. (от 01.08. 2008 г. № Пр-1572ГС).

Литература

1.*Лебедев Г.С., Якимов О.С., Емелин И.В., Дунин-Барковская Е.Ю., Ванин В.П.* Концепция развития стандартизации в области информатизации здоровья и программа работ по ее реализации // Мат-лы всерос.конф. «Информационные технологии в медицине», М., РАГС 16-17 октября 2008, М.: Консэф, 2008, с.27-40.

2.*Федеральный* закон от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ О техническом регулировании (в ред. Федерального закона от 09.05.2005 № 45-ФЗ).

3.*ГОСТ Р 52979-2008* «Информатизация здоровья. Состав данных сводного регистра застрахованных граждан для электронного обмена этими данными. Общие требования».

4.*ГОСТ Р 52977-2008* «Информатизация здоровья. Состав данных о взаиморасчетах за пролеченных пациентов для электронного обмена этими данными. Общие требования»

5.*ГОСТ Р 52978-2008* «Информатизация здоровья. Состав данных о лечебно-профилактическом учреждении для электронного обмена этими данными. Общие требования»

6.*ГОСТ Р 52976-2008* «Информатизация здоровья. Состав первичных данных медицинской статистики лечебно-профилактического учреждения для электронного обмена этими данными. Общие требования».

7.*ГОСТ Р 52636-2006* «Электронная история болезни. Общие положения».

8.*Зингерман Б. В., Шкловский-Корди Н. Е.* Национальный стандарт «Электронная история болезни. Общие положения» и его роль в создании медицинских информационных систем и Единого информационного пространства здравоохранения. // Врач и информационные технологии. № 1, 2009.

9.*Зингерман Б. В., Шкловский-Корди Н. Е.* Национальный стандарт «Электронная история болезни. Общие положения» // PC Week Doctor №2 (2), июнь 2008.

10.*ГОСТ Р ИСО/ТС 18308-2008* Информатизация здоровья. Требования к архитектуре электронного учета здоровья.

A REVIEW OF NATIONAL STANDARDS OF HEALTH INFORMATIZATIONS, IDENTICAL TO INTERNATIONAL STANDARDS

G. S. LEBEDEV

Summary

The review is dedicated to the current status of health informatics standardization. Fundamentals of New National Standards active in the Russian Federation are described.

Key words: health informatics standardization

УДК 616.31+614

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ АТТЕСТОВАННОСТИ НА ПРИМЕРЕ АНАЛИЗА РАБОТЫ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ ПРИ ДЕПАРТАМЕНТЕ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ЗДРАВОХРАНЕНИЮ

Е.А. ЯСТРЕБОВА, С.Н. ДЕХНИЧ, Н.М. УГНЕНКО, Л.М. ЦЕПОВ

Ключевые слова: показатель аттестованности, медицина

В современных условиях усиливаются контрольно-разрешительные функции государства по обеспечению качества медпомощи населению. Ввозрастает роль таких процедур, как лицензирование медицинской деятельности, аккредитация медучреждений, сертификация и аттестация медперсонала. Значительное число специалистов, овладевая смежными специальностями, имеет более одного сертификата и квалификационную категорию по каждой из имеющихся специальностей. Введение новой отраслевой системы оплаты труда мотивирует медработников к получению квалификационной категории.

Ежегодно аттестационной комиссией при Департаменте Смоленской области по здравоохранению регистрируется от 1,5 до 3 тыс. аттестационных работ специалистов с высшим и средним медицинским и фармацевтическим образованием. Актуален процесс планирования графика приема аттестационных документов для рассмотрения на заседании аттестационной комиссии. Благодаря разработанной одним из авторов статьи информационной системы «Аттестация», удалось провести анализ работы аттестационной комиссии при Департаменте Смоленской области по здравоохранению за период с 1999 по 2006 год. Был проведён анализ базы данных, построены графики потоков аттестуемых специалистов, проведён хронометраж работы аттестационной комиссии, расчет средних трудозатрат. Также было исследовано соотношение числа поданных в аттестационную комиссию работ врачей и средних медработников к общему (абсолютному) числу данных специалистов, выраженное в % (так называемый показатель аттестованности), последовательно за 8 исследуемых лет (табл. 1).

Таблица 1

Работы врачей и средних медработников, поданные в аттестационную комиссию в 1999-2006 годы [3]

	Врачи			Средние медработники		
	Абс. число	Число работ	Показатель аттестации %	Абс. число	Число работ	Показатель аттестации %
1999	5634	519	9,2	11277	1098	9,7
2000	5647	579	10,2	10611	1025	9,6
2001	5633	710	13	10414	1433	14
2002	5473	815	15	10411	1501	14
2003	5646	1043	18	10315	1902	18
2004	5532	715	13	10163	1331	13
2005	5222	745	14	9680	1311	14
2006	5154	786	15	9534	1588	17

Нами впервые был предложен показатель аттестованности, который позволяет оценить нагрузку на аттестационную комиссию. Ссылки на расчет указанного показателя в литературных источниках отсутствуют. Среди статистических показателей (индикаторов), характеризующих медицинские кадры, и использующихся в официальной медицинской отчетности, важное место занимает такой показатель, как процент врачей и средних медработников, имеющих квалификационную категорию. Указанные показатели рассчитываются в нашей стране в течение длительного времени и отражают удельный вес аттестованных врачей среди общего числа врачебного персонала и удельный вес аттестованных средних медработников среди общего числа медработников со средним медицинским образованием. Ретроспективный анализ данного показателя по Смоленской области за период с 1999 по 2006 год демонстрирует рост удельного веса врачей, имеющих квалификационную категорию, с 52,5% до 66,7%. и увеличение удельного веса средних медработников, имеющих квалификационную категорию с 49,6% до 69,7%.

Приведенные результаты свидетельствуют, что на основании анализа показателя процента врачей и средних медработников, имеющих квалификационную категорию, можно проследить динамику изменения уровня квалификации медперсонала. Однако данный показатель не позволяет оценить ежегодный объем работы, который проводится аттестационной комиссией органа управления здравоохранением по аттестации медперсонала, и определить ежегодный уровень аттестованности на присвоение квалификационной категории среди врачей и среднего персонала. Кроме того, сравнение экстенсивных показателей (к числу которых принадлежит процент медработников, имеющих квалификационную категорию) является некорректным при сравнительном анализе по различным регионам страны.

Нами предлагается для характеристики процесса аттестации наряду с показателем процента имеющих квалификационную характеристику применять коэффициент аттестованности врачей и среднего медицинского персонала, который представляет собой показатель соотношения, рассчитываемый по формуле: Коэффициент аттестованности = (Число поданных врачами аттестационных работ за год/ Общее число врачей)×100. Так же проводится расчет коэффициента аттестованности средних медработников.

Нами было проведено исследование динамики изменения значений показателя аттестованности для специалистов с высшим и средним медицинским образованием в отдельности и выявлены синхронные колебания значений.

Таблица 2

Динамика показателя аттестованности ($^0/_0$) за 1999–2006 годы

	Годы	1999 y_1	2000 y_2	2001 y_3	2002 y_4	2003 y_5	2004 y_6	2005 y_7	2006 y_8
Врачи	Показатель аттестованности %	9,2	10,2	13	15	18	13	14	15
	Скользящая средняя (3точки)	***8,8****	10,8	12,7	15,3	15,3	15	14	***15****
	Скользящая средняя (5точек)			13,1	13,8	14,6	15		
	Взвешенная скользящая средняя	***8,7****	***10,7*****	13	14,5	15,5	14,6	***14,6*****	***14,4****
Средние медработники	Показатель Аттестованности %	9,7	9,6	14	14	18	13	14	17
	Скользящая средняя (3точки)	***8,7****	11,1	12,5	15,3	15	15	14,7	***16,6****
	Скользящая средняя (5точек)			13,1	13,7	14,6	14,7		
	Взвешенная скользящая средняя	***8,4****	***10,5*****	13,1	14,3	15,4	15,2	***15,2*****	***15,8****

Для выявления общей динамической тенденции мы использовали простейший метод выравнивания показателей с помощью скользящей средней [4]. Скользящая средняя может быть рассчитана по трем или другому нечетному количеству чисел (точек). Вычисление скользящей средней по 3 точкам ($\tilde{y}_i$) позволяет каждый уровень (y_i) заменить на среднюю величину из данного уровня и двух соседних с ним (y_{i-1} и y_{i+1}), т.е. применяется система 123 234 345 и т.д.:

$$\tilde{y}_i\,(3) = (y_{i-1} + y_i + y_{i+1}) : 3 \qquad (2.1)$$

Пользуясь формулой 3.1., рассчитывали показатель для врачей:

для 2000 года $\tilde{y}_2=(y_1+y_2+y_3):3=(9,2+10,2+13):3=10,8$

для 2001 года $\tilde{y}_3=(y_1+y_2+y_3):3=(10,2+13+15):3=12,7$

для 2002 года $\tilde{y}_4=(y_1+y_2+y_3):3=(13+15+18):3=15,3$

для 2003 года $\tilde{y}_5=(y_1+y_2+y_3):3=(15+18+13):3=15,3$

для 2004 года $\tilde{y}_6 = (y_1 + y_2 + y_3) : 3 = (18 + 13 + 14) : 3 = 15$

для 2005 года $\tilde{y}_7 = (y_1 + y_2 + y_3) : 3 = (13 + 14 + 15) : 3 = 14$

Эти значения внесены в третью строку табл. 2.

Для вычисления выровненных значений первого ($\tilde{y}_1$) и последнего уровней ($\tilde{y}_8$) использована другая формула:

$$\tilde{y}_1 = (7 \times y_1 + 4 \times y_2 - 2 \times y_3) : 9 \qquad (2.2)$$

Расчет для 1999 года:

$\tilde{y}_1=(7 \times y_1+4 \times y_2-2 \times y_3):9=(7 \times 9,2+4 \times 9,8-2 \times 12)\mathbf{:}9=8,8$*

По формуле 1.2. вычисляется и последний уровень (в нашем исследовании $\tilde{y}_8$), при этом отсчет точек ряда ведется с конца:

2006год$\tilde{y}_8=(7 \times y_8+4 \times y_7-2 \times y_6):9=(7 \times 15+4 \times 14-2 \times 13)\mathbf{:}9=15$*

Значения первого и последнего уровней записаны также в третьей строке табл. 2. Аналогично просчитывались данные и по средним медицинским работникам, значения записаны в 7 строке табл. 2. Нами были использованы несколько методик для «сглаживания» динамического ряда изучаемых показателей: расчет скользящей средней по 3 точкам, по 5 точкам, расчет взвешенной скользящей средней (по 5 точкам). Наиболее оптимальным при сильной флюктуации считается усреднение по 5 точкам, которое можно провести двумя методами – методом вычисления скользящей средней и методом вычисления взвешенной скользящей средней. Скользящая средняя рассчитывается по формуле:

$$\tilde{y}_i\,(5) = (y_{i-2} + y_{i-1} + y_i + y_{i+1} + y_{i+2}) : 5 \qquad (2.3)$$

Пользуясь 3.3, рассчитано значение для 2001 года:

$\tilde{y}_3=(y_1+y_2+y_3+y_4+y_5):5=(9,2+10,2+13+15+18):5=13,1$

Так же рассчитываются показатели для 2002–2004 гг. и получаются соответственно: 13,8; 14,6 и 15. Для «сглаживания» динамического ряда использовали методику расчета взвешенной скользящей средней [2].:

$$\tilde{y}_i = (y_{i-2} + 2 \times y_{i-1} + 4 \times y_i + 2 \times y_{i+1} + y_{i+2}) : 10 \qquad (2.4)$$

По 3.4 был проведен расчет для врачей по данным 2001 года:

$\tilde{y}_3=(y_1+2\times y_2+4\times y_3+2\times y_4+y_5):10=(9,2+2\times 10,2+4\times 13+2\times 15+18):10=13$

Аналогично проводился расчет для последующих годов, включая 2004. Эти данные внесены в пятую строку табл. 2. Для того чтобы не потерять четыре точки ряда (по две с каждой стороны), для расчета первого и последнего уровней используется формула:

$$\tilde{y}_1 = (7 \times y_1 + 5 \times y_2 - y_3 - y_4) : 10 \qquad (2.5)$$

В нашем примере первый уровень – 1999 год, последний уровень – 2006 год. Пользуясь формулой 3.5, проводим расчет для врачей:

1999 г. $\tilde{y}_1=(7\times y_1+5\times y_2-y_3-y_4):10=(7\times 9,2+5\times 10,2-13-15):10=8,7$**

2006 г. $\tilde{y}_8=(7\times y_8+5\times y_7-y_6-y_5):10=(7\times 15+5\times 14-13-18):10=14,4$**

Для расчета второго и предпоследнего уровней, используется:

$$\tilde{y}_2 = (3 \times y_1 + 5 \times y_2 + y_3 + y_4) : 10 \qquad (2.6)$$

В нашем примере второй уровень – 2000 год, предпоследний уровень – 2005 год. Пользуясь формулой 3.6, проводим расчет:

2000 г. $(3\times y_1+5\times y_2+y_3+y_4):10=(3 \times 9,2+5\times 10,2+13+15):10=10,7$***

2005 г. $\tilde{y}_7=(3\times y_8+5\times y_7+y_6+y_5):10=(3\times 15+5\times 14+13+18):10=14,6$**

Для расчета последнего и предпоследнего уровней нумерация точек ведется с конца ряда. Значения первого, второго, последнего и предпоследнего уровней также внесены в пятую строку таблицы. По той же схеме проводился расчет взвешенной скользящей средней показателя аттестации средних медработников, которые заносятся в девятую строку табл. 2. Как свидетельствуют данные третьей и седьмой строк табл. 2, использование простого метода сглаживания динамического ряда позволило выявить четкую тенденцию для показателя аттестованности на территории Смоленской областис 1999 по 2003 год – рост в два раза. В 2004 году можно наблюдается резкий спад, а с 2005 года - опять рост числовых значений показателей.

Итак, нами использован ряд методик для «сглаживания» динамического ряда изучаемых показателей: расчет *скользящей средней* по *3 точкам*, по *5 точкам*, расчет *взвешенной скользящей средней* (по 5 точкам).

При проведении линейного выравнивания показателя аттестованности врачей и средних медработников отчетливо прослеживается общая тенденция к его росту, несмотря на некоторые колебания в отдельно взятые годы (2003-2004) [1] (рис.).

Ретро- и проспективный анализ, проведенный нами за 8 лет, говорит о росте данных показателей с 9,2 в 1999 году до 15 в 2006 году у врачей и с 9,7 до 17 – у средних медработников.

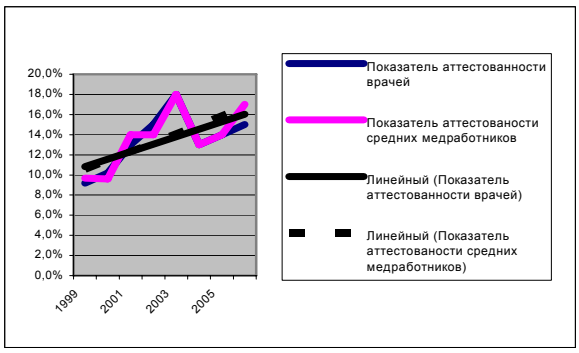


Рис. Соотношение аттестационных работ, поданных врачами и средними медработниками и абсолютного числа специалистов в 1999 – 2006 годах – показатель аттестованности

Таким образом, предлагаемый нами впервые для практического здравоохранения показатель аттестованности врачей и средних медработников позволил оценить ежегодный уровень аттестованности медицинских работников. Расчет показателя аттестованности врачей и средних медработников как ежегодно, так и с периодичностью в 5 лет, может быть использован для расчета объема работы при работе аттестационной комиссии и, соответственно, осуществлять текущее (ежегодное) планирование деятельности аттестационной комиссии Департамента здравоохранения Смоленской области.

Литература

1.*Гусаров В.М.* Теория статистики: Уч. пос. для вузов. М.: Аудит, ЮНИТИ, 1998. – 247 с.

2.*Дехнич С.Н., Угненко Н.М.* // ВНМТ. Тула, 2004, № 4. С.129–131.

3.*Состояние* здравоохранения и здоровья населения Смоленской области в 1999-2006 годах // Статистический сб. г. Смоленск, 1999–2006 гг.

4.*Урбах В.Ю.* Математическая статистика для биологов и медиков. М., 1963. С. 124–130.

Раздел V

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК УДК 616.378-008.64; 616.61-009

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПОЛ, АОС И NA,K-АТФ-АЗЫ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ МИЛДРОНАТА И ВИТАМИНА Е

С.Г. ДЗУГКОЕВ, Ф.С. ДЗУГКОЕВА*

Ключевые слова: сосудистые осложнения диабета

Проблема сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) становится более актуальной, т.к. число больных ежегодно увеличивается на 5-7%, а каждые 10-15 лет – удваивается [1,2,5,8]. Диабетическая нефропатия – одно из наиболее тяжелых последствий СД, снижающее качество и продолжительность жизни больных [3,4]. Изучение патогенетических механизмов развития сосудистых осложнений СД открывает перспективы для селективной целенаправленной терапии. Однако проблема патогенетической коррекции диабетических повреждений далека от решения, что и определяет поиск новых подходов для коррекции сосудистых патологий. которую играет нарушение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в генезе альтерации почечной ткани и сосудов, исследование ангиопротекторных свойств у препаратов с антиоксидантной активностью является актуальным, а защитное действие уже установлено у естественного антиоксиданта – α-токоферола – при повреждениях почек.

В последние годы идет интенсивное изучение цитопротекторной активности милдроната. Но отсутствуют исследования по изучению влияния милдроната на состояние сопряженных систем свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток, обуславливающих нарушение мембранных структур, включая активность ферментов при СД.

Цель работы – изучение состояния сопряженной системы ПОЛ, АОЗ мембран клеток и активности Na,K-АТФ-азы почечной ткани при экспериментальном СД (ЭСД) на фоне лечения милдронатом и витамином Е.

Материалы и методы. Исследования проводились на 75 крысах-самцах линии Вистар одной возрастной группы (10-14 месяцев), массой 220-250 гр. интактных и с аллоксановым диабетом. Моделирование аллоксанового диабета производилось введением 5% водного раствора аллоксана, синтезированного в лаборатории кафедры биохимии СОГМА в дозе 15-18 мг/100 г массы на фоне 24-48-часового голодания. Развитие диабета контролировали по уровню глюкозы крови, который определяли глюкозооксидазным методом. Модель считали состоявшейся при повышении сахара крови и диуреза более чем в 2 раза. Животных брали в опыт по окончании остротоксического периода действия аллоксана, т.е. спустя 14 дней с момента развития ЭСД. В качестве объектов исследования использовали кровь, эритроциты, гомогенаты коркового и мозгового вещества почечной ткани. Интенсивность ПОЛ в мембранах эритроцитов и в гомогенатах коркового и мозгового вещества почечной ткани исследовали по данным изменения концентрации малонового диальдегида (МДА) колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой по методу Osacawa T (1980). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы в сыворотке крови методом М.А. Королюка и соавт. (1988) и супероксиддисмутазы (СОД) методом аутоокисления адреналина.

Активность Na,K-АТФ-азы определяли по методу Scow JC (1957). Удельную активность фермента рассчитывали на мг белка в час (мкмоль/Рн/мг белка/час). Белок в пробах определяли по методу Lowry OH (1951). Обработку результатов вели методом вариационной статистики, учитывая коэффициент вариации динамических рядов, и оценивали корреляцию, учитывая ее достоверность по стандартным таблицам (Л.С. Каминский), с использованием компьютерной программы статанализа Microsoft Excel.

Результаты. Анализ данных показал, что при инсулиновой недостаточности – ЭСД – гипергликемия приводит к образованию гликированного Hb и вторичной гемической и тканевой гипоксии. В этих условиях образуются АФК – H_2O_2, O_2^-, OH^- и др., индуцирующие ПОЛ клеточных мембран. В хронической стадии аллоксанового диабета мы выявили повышение концентрации МДА с 6,87±0,45 нмоль/л в контрольной группе до 8,65±0,47 нмоль/л у экспериментальных животных. Стационарное состояние ПОЛ поддерживается системой АОЗ, которая обеспечивается ферментными и неферментными механизмами. Наши данные показали, что в условиях оксидативного стресса происходит снижение активности СОД в крови ($p<0,05$), тогда как активность каталазы обнаружила значительный прирост ($p<0,01$).Угнетение активности перекисьпродуцирующего фермента СОД, является свидетельством наличия в крови повышенного уровня активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительную модификацию фермента.

Активность каталазы, восстанавливающей H_2O_2 до H_2O и O_2, повышена компенсаторно. Повреждающее действие АФК и продуктов ПОЛ на мембрану форменных элементов крови и клеток канальцев почек ведет к изменению реологических свойств крови и активности Na,K-АТФ-азы канальцев почек. Для коррекции нарушений ПОЛ, АОС и активности Na,K-АТФ-азы почечной ткани мы вводили крысам с ЭСД в течение месяца антиоксиданты и мембранопротекторные вещества: α-токоферол ацетат в дозе 0,08мл 10% раствора, милдронат 25 мг. Эффекты милдроната сравнивали с действием α-токоферола. После введения исследовали показатели ПОЛ, АОС, активность Na,K-АТФазы в гомогенатах коркового и мозгового вещества почек.

Анализ данных показал снижение концентрации МДА в эритроцитах на фоне введения витамина Е с 8,65±0,47 нмоль/мл до 4,44±0,115 нмоль/мл ($\rho<0,001$). Между концентрацией МДА у контрольных крыс и на фоне лечения витамином Е различий не выявлено ($\rho>0,05$). Активность антиоксидантного фермента каталазы снижалась ($\rho<0,001$), но оставалась повышенной сравнительно с контролем ($\rho<0,01$). Данные о влиянии витамина Е на активность СОД продемонстрировали достоверное повышение активности энзима по сравнению с уровнем при нелеченном СД и сравнительно с контролем не отмечалось достоверных различий ($\rho>0,05$). В другом варианте исследований предприняли введение милдроната, который является структурным аналогом γ-бутиробетаина – естественного метаболита в цепи биосинтеза карнитина, угнетающего γ-бутиробетаин-гидроксилазу. Милдронат угнетает карнитин-зависимое окисление жирных кислот в миокарде крысы и способствует утилизации глюкозы при гипоксии и ишемии. Стимуляция гликолитической энергопродукции в ишемической зоне рассматривается как фактор, способствующий поддержанию структурно-функциональной целостности плазматической мембраны клеток миокарда [7, 9,10].

Исходя из этого, мы вводили милдронат в дозе 25 мг в течение 1 месяца крысам с ЭСД. По истечении этого периода исследовали также активность про и антиоксидантной системы, показатели ПОЛ, АОС, активность Na,K-АТФ-азы. Анализ данных показал снижение концентрации МДА в эритроцитах под влиянием милдроната с 8,65±0,47 до 4,697±0,068 нмоль/мл ($\rho<0,001$). Между концентрацией МДА у контрольных крыс и на фоне лечения милдронатом достоверной разницы не выявлено. Активность антиоксидантного фермента каталазы снижается, а активность СОД повышается, но не достигает уровня контроля.

Милдронат, переключая окисление жирных кислот на гликолитический путь в условиях гипоксии при СД, способствует образованию восстановленных эквивалентов (НАДФНН$^+$, редуцированного глютатиона), препятствующих ПОЛ. С другой стороны, относительная нормализация взаимоотношений между основными ферментами АОЗ – СОД и каталазой, также способ-

* г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, СОГМА, каф. биохимии

ствует угнетению липопероксидации, показателем чего является снижение концентрации МДА в крови у крыс с ЭСД.

Для выявления эффективности действия антиоксидантов на интенсивность ПОЛ и активность ферментов АОЗ мы провели корреляционный анализ между концентрацией МДА, активностью СОД и каталазы. На фоне введения милдроната выявляется прямая сильная корреляционная связь между концентрацией МДА и активностью каталазы, но выявлены слабые связи между уровнем снижения уровня МДА и ростом активности СОД (r=-0,79). В другом варианте опытов (рис.) было изучено влияние милдроната на активность Na,K-АТФ-азы коркового и мозгового вещества почечной ткани. Данные показали эффективность препарата на состояние Na,K-транспортирующего энзима в мозговом веществе, в то время как активность фермента в корковом веществе обнаружила тенденцию к повышению, но изменения были не достоверны. Это и понятно, т.к. в основном Na,K-АТФ-аза функционирует в толстом восходящем колене петли Генле, расположенном в мозговом веществе почечной ткани. Повышению активности Na,K-АТФ-азы способствовала нормализация липидного микроокружения фермента в результате угнетения ПОЛ в мембране клеток почечных канальцев и, с другой стороны, эти препараты, улучшая окисление глюкозы, способствовали энергообразованию, т.е. увеличению АТФ, как необходимого субстрата данного биологического насоса. Действительно, выявлена выраженная обратная корреляционная связь между концентрацией МДА и активностью Na^+,K^+-АТФ-азы в почечной ткани на фоне введения милдроната (r=-0,64).

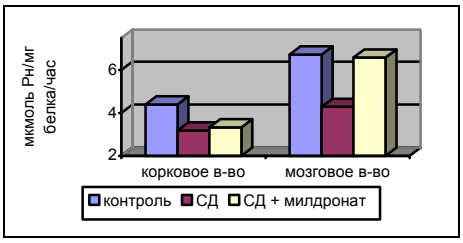


Рис. Активность Na^+,K^+-АТФ-азы почечной ткани у крыс с ЭСД на фоне корригирующей терапии

Полученные данные свидетельствуют о способности милдроната проявлять антиоксидантные и мембранотропные свойства на уровне клеток крови и почечной ткани.

Литература

1.*Аметов А.С.* // Тер.архив.2005.№ 10.С.5–9.
2.*Балаболкин М.И.* // Пробл.энд., 1997, №6, Т.43, С.3–10.
3.*Бондарь И.А., Климонтов В.В.* // Пробл.энд., 2005, №2, С.23–28.
4.*Бондарь И.А. и др.* // Пробл.энд., 2003, Т.49, №5, С.5–10.
5.*Дедов И.И.*//Сахарный диабет. 1998, №1, С.2–18.
6.*Матюшкин И.Ф., Бояринов Г.А., Богдарин Ю.А.* // Вопр.мед.химии.1984.№1.С.2–13.
7.*Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.М., 1984.268с.
8.*Северина А.С., Шестакова М.В.* // Сахарный диабет. 2001, №3 (12), С.59–60.
9.*Симхович Б.З. и др.* // Фармакол. и токсикол. 1991. Т.54. №4. С.41–42.
10.*Шутенко Ж.В. и др.*// Вопр. мед. химии.1991.Т.37. С.24.

УДК 616.-08-039.71.

ПОДХОДЫ К РАННЕЙ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЮНОШЕЙ

И.Н. СИМОНОВА, М.В. АНТОНЮК, К.К. ХОДОСОВА*

Ключевые слова: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями доказано, что атеросклеротические процессы начинаются задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4,13,14]. Уже в подростковом возрасте при наличии факторов риска (ФР) изменяются многие характеристики сосудистой стенки, которые способствуют развитию атеросклероза [7,15]. В настоящее время открыто и описано множество ФР. К основным или классическим ФР относят дислипидемию, ожирение, курение, мужской пол, наследственную предрасположенность. Данные одного из крупнейших проектов ВОЗ-MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), охватывавшего 38 популяций в 21 стране мира, показали, что классические ФР не могут полностью объяснить развитие ССЗ. Полученные данные свидетельствуют о том, что спектр вмешательств, потенциально способных снизить частоту кардиоваскулярной патологии, не должен ограничиваться воздействием только на классические ФР [5]. Изучаются и другие предикторы, способствующие развитию ССЗ уже в юношеском возрасте. Установлено влияние микроэлементного дисбаланса и нарушений процессов липопероксидации на риск развития ССЗ [12]. Изменение содержания в организме селена (Se), меди (Cu), цинка (Zn), железа (Fe) и магния (Mg), непосредственно участвующих в обменных процессах, ускоряет развитие атеросклероза [1]. Ныне значительное внимание придается процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантной защиты (АОЗ), которые являются общими звеньями в патогенезе многих заболеваний, в том числе и кардиоваскулярной патологии [8,9].

Цель работы – определение оптимальных подходов к ранней профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Обследовано 134 юноши, обучающихся в вузе закрытого типа. Обследование включало анкетирование, оценку объективного статуса, мониторинг уровня артериального давления (АД), электрокардиографию (ЭКГ). Уровень АД оценивали по классификации ВОЗ-МОАГ (1994).

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), аполипопротеидов (апо-А, апо-В) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на анализаторе А-25 «Bio Sistems». При оценке содержания липидов в сыворотке крови руководствовались Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2004). Содержание в сыворотке крови Se, Cu, Fe, Zn определяли атомно-абсорбционным методом («Nippon Jarrell Ash» АА-850; «Shimadzu» АА-6800). Определение Mg в сыворотке крови вели на анализаторе А-25 «Bio Sistems».

Состояние пероксидации оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови. Общую антиокислительную активность (АОА) определяли в плазме крови по накоплению в модельной системе желточных липопротеидов конечных продуктов перекисного окисления – МДА. Активность глутатионпероксидазы (ГП) оценивали по изменению поглощения восстановленного глутатиона после его инкубации на фоне перекиси водорода. В качестве средств профилактики использовали селен-актив и элькар. Активным компонентом БАД селен-актива является минерально-органическая субстанция, в которой селен соединен с биомолекулой антиоксиданта – ксантена (регистрационный номер ТУ 9197-019-17664661-2004, Москва от 18.11.04). Элькар относится к метаболическим средствам, активным веществом которого является карнифит (левокарнитин).

Для обработки данных использовали методы расчёта обобщающих коэффициентов (средняя величина – M, ошибка средней – m); методы сравнения различных статистических совокупностей (критерий Стьюдента).

Результаты. При обследовании с целью диагностики начальных и латентных изменений в ССС у некоторых юношей выявлены боли в области сердца по типу кардиалгий, повышенные показатели АД, неспецифические изменения на ЭКГ. Болевой синдром имел место у 13 (9,70%) человек. Высокое нормальное систолическое АД (САД) выявили у 18,65% обследованных (САД 130,2 ± 0,2 мм рт. ст.), в 5,22% случаев уровень АД соответствовал артериальной гипертензии (АГ) 1-й степени (САД 145,7 ± 3,7 мм рт. ст). При кардиографическом исследовании у 80 юношей (59,70%) выявили разнообразные ЭКГ-аномалии: нарушения ритма, проводимости и процессов реполяризации. Синусовая тахикардия обнаружена у 4,47% курсантов, синусовая брадикардия – у 15,67%, нижнепредсердный ритм – 2,2%, замедление AV-проводимости – у 9,70%, феномен укороченного PQ – у 2,23%, WPW – у одного человека, неполная блокада правой ножки пучка Гиса – у 6,71%, диффузные изменения миокарда

* Владивостокский филиал ГУ Дальневосточного НЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, 690105, г. Владивосток-105, ул. Русская, 73-г, тел. 32-57-70, 32-58-36, факс (4232) 34-55-02

левого желудочка в виде снижения амплитуды зубца Т – у 7 человек, синдром ранней реполяризации желудочков – у 20,15% курсантов. При лабораторном обследовании юношей диагностировали различные метаболические нарушения. Гипохолестеринемия обнаружена у 34 человек (2,63±0,025 ммоль/л). По данным популяционных исследований, концентрация ОХС ниже принятых нормальных значений характеризуется как ФР развития онкологических заболеваний и является маркёром развития ССЗ в дальнейшем. При низких концентрациях ОХС в крови смертность от ССЗ, как предполагалось ранее, не снижается, а повышается [6]. Среди обследованных выявлены и другие нарушения липидного спектра крови: гиперхолестеринемию имели 2 человека, гипертриглицеридемию – 1 человек, гипоальфахолестеринемию – 32 человека. Содержание в сыворотке крови апо-А соответствовало нормальным значениям у всех обследованных, а уровень апо-В оказался у 2 человек повышенным. У всех обследуемых определили низкое содержание Se (0,059±0,001 мкг/мл). При этом глубокую недостаточность Se выявили у 75,19% человек (0,052±0,001 мкг/мл), субоптимальную обеспеченность – у 5,42% (0,097 ± 0,001 мкг/мл), легкую форму недостаточности – у 20,93% (0,079±0,001 мкг/мл). Дефицит Cu имели 63,07% юношей (0,69±0,0076 мкг/мл), дефицит Zn – 72,30% юношей (0,59 ± 0,01 мкг/мл), повышенные значения Fe – 15,26% юношей (1,94±0,07 мкг/мл), дефицит Mg – 5,22% юношей (0,74±0,01 ммоль/л). У всех здоровых юношей установлен дисбаланс содержания Zn, Cu, Se, Fe, Mg, что указывало на необходимость коррекции микроэлементного состава организма.

У обследованных выявлены изменения в системе «ПОЛ – АОЗ». Отмечалось повышение уровня МДА до 8,79±0,13 мкмоль/гHb, при норме 8,08±0,17 мкмоль/гHb. Оценивая компенсаторную реакцию АОЗ у юношей, отметили, что уровень её активности оказался в пределах нормальных значений (58,46±1,38%), при норме 56,95±2,02%. Наличие и степень компенсаторных процессов в системе «ПОЛ – АОЗ» характеризует коэффициент МДА/АОА. У обследованных юношей этот показатель был повышенным и в среднем составил 0,16±0,005, при норме 0,14±0,01. Активность селенсодержащего фермента ГП в группе была низкой и составила 109,07±2,70 мкмоль ГЛ/мин/гHb, при норме 128,56±2,27 мкмоль ГЛ/мин/гHb.

Проведённые исследования показали высокую частоту встречаемости среди юношей клинико-метаболических нарушений, которые являются ФР кардиоваскулярной патологии. Выявленный дисбаланс микроэлементного статуса и процессов липопероксидации можно рассматривать как факторы, влияющие на формирование ССЗ у юношей. При использовании информационно-математического моделирования в ранее проведенных нами исследованиях установлено, что на фоне микроэлементного дисбаланса идет межсистемная дезинтеграция, первичным звеном которой являются процессы липопероксидации. Эти изменения повышают «агрессивность» основных ФР [12]. Выявленные изменения надо учитывать при проведении профилактики.

В связи с этим группу профилактики составили 18 человек с клинико-метаболическими нарушениями: микроэлементный дисбаланс на фоне низкой активности ГП, липидные нарушения и наличие клинической симптоматики со стороны кардиоваскулярной системы. Учитывая выявленный тотальный дефицит Se, низкую активность селенодефицитного фермента ГП юношам назначали селен-актив по 1 таблетке в день во время еды в течение 2 месяцев. Селенсодержащие ферменты играют важную роль в АОЗ. Низкая селеновая обеспеченность и уровень активности ГП могут повышать риск развития ИБС. Имеются данные о связи между содержанием селена в крови и летальностью при болезнях сердца [1]. При использовании препаратов селена у больных с инфарктом миокарда и ИБС установлено благоприятное действие на течение этих заболеваний [2].

После профилактических мероприятий у юношей с АГ отмечалась положительная динамика (снижения уровня градации АД), но АД оставалось лабильным. У юноши с жалобами на кардиалгии на фоне приема препарата интенсивность боли в области сердца уменьшилась. Отмечена положительная динамика функционального состояния миокарда – нормализация вольтажа зубца Т в грудных отведениях. После профилактического лечения уровень Se в сыворотке крови составил 0,096±0,005 мкг/мл, что соответствует субоптимальному уровню. Значения концентрации Se в сыворотке крови достигли субоптимального у 50% юношей, у 30% – соответствовали легкой степени дефицита. Число юношей с глубокой степенью недостаточности уменьшилось до 20%. При повторном определении ГП активность данного фермента значительно выросла ($p<0,05$), но не достигло нормы. Интегральный показатель АОА после профилактического курса увеличился до нормы ($p<0,05$). Несколько повышенный показатель МДА/АОА снизился до нормальных значений, что указывает на восстановление баланса в системе «ПОЛ – АОЗ».

При анализе липидного спектра сыворотки крови содержание ХС ЛПВП нормализовалось. Показатель ОХС вырос до 3,76±0,29 ммоль/л и оказался в диапазоне нормы (p<0,01). Уровни других анализируемых нами липидов сыворотки крови оставались в пределах нормы (табл.).

Таблица

Динамика метаболических показателей юношей в процессе профилактики, M±m

Показатели	Исходный уровень	Профилактические курсы	
		селен-актив	селен-актив и элькар
ОХС, ммоль/л	2,83±0,12	3,76±0,29*	4,32±0,39*
ТГ, ммоль/л	1,10±0,15	1,06±0,21	0,84±0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,13	1,16±0,12	1,13±0,07
апо-А, ммоль/л	1,53±0,044	1,64±0,14	2,13±0,17
апо-В, ммоль/л	1,22±0,05	1,34±0,15	1,31±0,09

Примечание* - p<0,01 – достоверность различий в сравнении с исходными показателями

Для достижения оптимального эффекта в наблюдаемой нами группе провели повторный профилактический курс, включающий применение селен-актива и элькара. Основным компонентом элькара является карнифит (левокарнитин), который участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием аденозитфосфорной кислоты, в результате чего высвобождается энергия, в которой нуждается организм. Карнифит доставляет в цитоплазму ацетил-Ко-А – вещество, необходимое для синтеза жирных кислот происходящего в цитоплазме клетки. Элькар сочетает метаболические (энерготропные) и нейромодулирующие механизмы. Элькар назначали по 1 чайной ложке 3 раза в день за 30 минут до приема пищи. Курс лечения – 1 месяц.

После повторного профилактического курса, включающего селен-актив и элькар, у всех юношей с АГ уровень АД снизился и соответствовал меньшей градации степени АГ (нормальному и высокому нормальному). Боли в сердце к концу лечения нами юношу не беспокоили. У другого юноши выявленные на ЭКГ очаговые дистрофические изменения динамики не имели.

Контрольное исследование Se в сыворотке крови показало повышение его уровня. Среднее значение концентрации Se достигло оптимальной величины – 0,123±0,006 мкг/мл *($p<0,002$)*. При индивидуальном анализе после курса коррекции у 60% юношей Se в сыворотке крови достиг оптимальных значений, у 40% юношей – субоптимальных значений. При исследовании липидов сыворотки крови у юношей после профилактических мероприятий улучшились или были в пределах нормы средние значения изучаемых показателей. Уровень ОХС увеличился до оптимальных значений (*$p<0,01$)*. При индивидуальном анализе липидограмм юношей, имевших липидные нарушения, после повторного курса профилактики отмечена положительная динамика в 75% случаев.

Выводы. У юношей, обучающих в вузе закрытого типа, выявлены как классические факторы кардиоваскулярного риска, так и неспецифические ЭКГ-изменения, микроэлементозы и дисбаланс в системе «ПОЛ – АОЗ», повышающие риск развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие таких изменений обусловливает необходимость профилактических мероприятий кардиоваскулярной патологии уже в молодом возрасте. Доказана эффективность комплексной коррекции клинико-метаболических нарушений у юношей в целях профилактики сердечно-сосудистой патологии. Двухэтапный прием селен-актива и элькара способствует минимизации клинико-метаболических нарушений, что подтверждено положительной динамикой клинических симптомов со стороны кардиоваскулярной системы, стабилизацией АД, нормализацией содержания селена в сыворотке крови, повышением активности селенсодержащего фермента, улучшением показателей в системе «ПОЛ – АОЗ» и нормализацией липидов в сыворотке крови. Средствами выбора для профилактики ССЗ у юношей могут быть селен-актив и элькар.

Литература

1. *Авцын А.П. и др.* // Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
2. *Антонов А.Р. и др.* // Микроэлементы в жизни человека. Новосибирск, 2000. С.28–39.
3. *Бабенко Г.А.* // Микроэлементы в медицине. 2001. № 2. С.1–5.
4. *Борисов И.А. и др.* // Кардиол. 2004. №1. С.21–26.
5. *Кабалава Ж.Д., и др.* // Сердце. 2002. Т.1,№3. С. 144–150.
6. *Климова А.Н.* // Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Л., 1989. 124 с.
7. *Кисляк О.А. и др.* // Педиатр. 2003. №2. С. 16–24.
8. *Неверов И. В.* // Рос. мед. ж. 2001. Т.9.,№ 18. С. 767–769.
9. *Рагино Ю.И. и др.* // Кардиол. 2005. №10. С. 39–44.
10. *Старцева А.И. и др.* // Педиатр. 2005. №3. С. 93–95.
11. *Симонова И.Н. и др.*// Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006.№ 23. С. 76–79.
12. *Симонова И.Н. и др.//* Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. № 25. С. 11–17.
13. *Lak H. et al.* // Am. J. Cardiol. 1978. № 41. P. 584–589.
14. *Lim J.S. et al.* // Circulation. 1974. № 49. P. 1122–1126.
15. *McGill H. C.* // Minerva Pediatr. 2002.№54 (5). P. 437–447.

УДК 611.314

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА БЕТАЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Т.А. САФОНОВА, И.А. БУТЮГИН, И.И. ДОЛГУШИН*

Ключевые слова: иммуномодулятор, заболевания пародонта

Заболевания пародонта являются одной из актуальных проблем современной стоматологии. Среди них превалируют воспалительные заболевания, распространенность которых достигает 98-100%. Гингивитом и пародонтитом страдают большинство людей [5], а тяжелые формы пародонтита встречаются у 10-15 %. Ключом к изучению вопросов этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) могут являться три группы факторов: состояние зубного налета (биопленки) и продуктов обмена микроорганизмов в этих образованиях; факторы полости рта, способные усиливать или ослаблять пародонтопатогенный потенциал микроорганизмов и продуктов их обмена; общие (системные) факторы, регулирующие метаболизм тканей полости рта, от которых зависит ответная реакция макроорганизма и пародонтального комплекса на патогенные воздействия [11].

Несмотря на огромное число работ, посвященных этиологии и патогенезу ВЗП, эта проблема до сих пор остается актуальной. До конца не решены вопросы прогнозирования, возникновения, развития например, трансформации гингивита в пародонтит и течения этих распространенных заболеваний, не полностью выявлены и оценены факторы, способствующие их развитию. В нормальных условиях продукты жизнедеятельности и сама микрофлора не в состоянии нарушить целостность и стабильное здоровое состояние пародонтального комплекса. Высказывается мнение о предшествующем заболеванию эндогенном повреждении тканевых структур пародонта [7]. Заболевания пародонта, представляя собой важную медико-социальную проблему, характеризуются неуклонным ростом и широкой распространенностью у лиц не только пожилого, но и молодого трудоспособного населения, что, несомненно, сказывается на эффективности разрабатываемых способов предупреждения и лечения гингивита и пародонтита [8]. Необходимость иммунологических исследований в стоматологии продиктована прогрессивно увеличивающимся количеством пациентов со стоматологическими заболеваниями, очень устойчивыми к традиционным воздействиям [2].

Особенностью поражения пародонта является генерализованный характер воспалительно-деструктивных изменений и упорное прогрессирующее течение его в комплексе с частыми обострениями. Важную роль в развитии этих заболеваний играют изменения в иммунной системе. У больных хроническим пародонтитом зарегистрирован ряд нарушений в местном иммунитете на уровне слизистой оболочки десны, в частности снижение как количественных, так и функциональных показателей фагоцитоза, функциональных показателей Т-лимфоцитов, хемотаксиса лейкоцитов, секреции цитокинов, продукции иммуноглобулинов.

Высокой информативностью при различных воспалительных процессах челюстно-лицевой области обладает оценка иммунного статуса, активности иммунокомпетентных клеток, осуществляющих основные защитные реакции, поэтому при стоматологических вмешательствах необходимо учитывать состояние иммунитета [6]. Направлением развития стоматологии является поиск путей адекватной иммунокоррекции больных пародонтитом [1, 3, 4]. Эффективность лечения ВЗП, торпидных к традиционной терапии, определяется не только проведением санационных мероприятий, но и состоянием защитных сил организма, целенаправленной коррекцией иммунного статуса. В.Д. Шаповалов [12] считает, что для достижения клинического эффекта у больных с хроническими ВЗП, протекающими с клиническими и/или лабораторными признаками вторичной недостаточности, в комплексную терапию необходимо включать иммуномодулирующие средства. По результатам отечественных и зарубежных исследований, ~30% больных, страдающих различными заболеваниями, в том числе и хроническим пародонтитом, нуждаются в назначении иммуномодулирующих препаратов в составе патогенетической терапии по поводу основного заболевания [10].

Беталейкин – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-1β человека. ИЛ-1 является главным медиатором генерации местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма и относится к классу цитокиновых иммунопрепаратов. Эта небольшая молекула стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций, в том числе местной воспалительной, подавляет распространение инфекции, улучшает элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. На уровне организма ИЛ-1 обеспечивает связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами, вовлекая их в организацию и регуляцию единой защитной реакции [9].

Иммуностимулирующее действие ИЛ-1 затрагивает различные стороны специфических и неспецифических защитных реакций и связано с повышением функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, индукцией дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток, с усилением пролиферации лимфоцитов и активацией продукции цитокинов. Системное введение ИЛ-1 оправданно в тех случаях, когда нужно обеспечить действие препарата в нескольких органах для более эффективной активации либо иммунитета, либо клеток-мишеней, расположенных в разных частях организма, как при стимуляции костно-мозгового кроветворения. В других случаях, вероятно, более целесообразно применять ИЛ-1 местно.

Результаты исследования иммунного статуса оправдывают поиск и назначение препаратов, корригирующих иммунологическую реактивность и повышающих эффективность традиционных методов лечения. Как препарат выбора предложено современное лекарственное средство – иммуномодулятор «Беталейкин» (СПб ГНЦ ГОСНИИ особо чистых биопрепаратов, Россия).

Цель исследования – изучение клинико-иммунологической эффективности местного применения иммуномодулятора беталейкина при лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта.

Материалы и методы. Комплексные стоматологические, клинико-иммунологические и рентгенологические обследования проведены у 100 пациентов разного пола в возрасте от 18 до 60 лет, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) легкой и средней степени тяжести без серьезных соматических заболеваний. В зависимости от выбранной схемы лечения и от степени тяжести пародонтита пациенты были разделены на 2 группы: 1 – основная (50 человек), 2 – сравнения (50 человек).

В первой группе проводили традиционные методы лечения и дополнительно использовали беталейкин; во второй – осуществляли только общепринятое лечение. Как в 1-й, так и во 2-й группе больные предъявляли субъективные жалобы на кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, подвижность зубов различной степени, повышенную чувствительность зубов к температурным и вкусовым раздражителям. При этом у подавляющего большинства пациентов имелись все перечисленные жалобы. Учитывали следующие анамнестические данные: перенесенные и сопутствующие заболевания, эффективность ранее проводимого пародонтологического лечения, наличие вредных

* Челябинская ГМА. 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64

привычек, наличие и характер профессиональных вредностей, гигиенические навыки пациентов по уходу за полостью рта. Выясняли, когда появились первые признаки заболевания, уточняли динамику его развития. Клиническое обследование состояния тканей пародонта включало в себя определение следующих параметров: состояния гигиены полости рта – гигиенический индекс – OHI-S (Green J., Vermillion J., 1960), для определения распространенности и выраженности воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта пользовались пародонтальным индексом (PI) по A. Russel (1956), определяли папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс – PMA (Parma C., 1960), степень кровоточивости по H. Muhlemann и S. Son (1971), проводили рентгенологическое исследование зубочелюстной системы – ортопантомограмму.

Дополнительно у пациентов оценивали состояние иммунной резистентности полости рта путем определения содержания в слюне иммуноглобулинов A, M, G, с применением метода радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Уровень sIgA в слюне определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактива ООО «Полигност» (г. Санкт-Петербург).

При постановке диагноза пользовались классификацией заболеваний пародонта, принятой проблемной комиссией по стоматологии АМН СССР в Ереване (1983 г.) и дополненной в 2001 г. на секции пародонтологии Российской академии стоматологов.

Далее составляли план лечения, который обязательно согласовывали с пациентом.

Лечение больных воспалительными заболеваниями пародонта проводили комплексно, целенаправленно и строго индивидуализировано. Выполняли профессиональную гигиену полости рта с помощью ультразвукового аппарата «Piezon Master 600» с последующей полировкой поверхности коронки и корня зуба, проводили обучение индивидуальной гигиене полости рта, лечение кариеса и его осложнений, кюретаж пародонтальных карманов по показаниям, местную противовоспалительную терапию – обработку пародонтальных карманов растворами антисептиков (0,2% раствором хлоргексидина биглюконата), аппликации метронидазола («Метрогил-дента гель»); физиотерапевтические методы лечения, улучшающие гемодинамические показатели.

Пациентам основной группы вводили местно в пародонтальные карманы раствор беталейкина в разведении стерильным физиологическим раствором в конечной концентрации 0,01 мкг/мл – 5 раз в день. Беталейкин – лекарственный препарат на основе рекомбинантного интерлейкина – 1β человека – 0,001 мг – порошок для приготовления инъекционных растворов разрешен Фармакологическим государственным комитетом Минздрава РФ к использованию в медицине (регистрационное удостоверение Р № 00000222/01-2001 от 25.02.2001). Клиническую эффективность лечения оценивали в динамике до лечения и после (на 15 день). Результаты исследований обрабатывали на ПК с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Статистическую обработку результатов исследований проводили стандартными методами, с определением средней арифметической вариационного ряда (M), среднего квадратичного отклонения (σ) и ошибки средней арифметической (m). О достоверности различий средних величин судили по t-критерию Стьюдента с использованием таблиц граничных значений по Вебер.

Результаты. В результате комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести с применением беталейкина у пациентов первой группы к 15 дню Показатели состояния пародонта у пациентов легкой и средней степени тяжести представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Динамика показателей состояния пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
OHI-S, баллы	1,6±0,04	0,55±0,015*	1,75±0,03	0,81±0,02*#
PI, баллы	2,15±0,06	0,68±0,011*	2,3±0,04	0,93±0,03*#
PMA, %	22,4±1,4	6,9±0,3*	23,3±1,6	9,8±0,4*#
Кровоточивость, баллы	1,6±0,17	0,01±0,001*	1,74±0,12	0,03±0,001*

Примечание: * – достоверность различий с контролем при p<0,001, # – достоверность различий с I группой при p<0,001

Таблица 2

Динамика показателей состояния пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
OHI-S, баллы	2,51±0,03	1,4±0,08*	2,6±0,04	1,81±0,06*#
PI, баллы	3,9±0,06	2,26±0,04*	3,98±0,06	2,93±0,03*#
PMA, %	43,7±2,9	11,6±0,2*	44,8±2,6	15,1±1,0*#
Кровоточивость, баллы	2,34±0,18	0,1±0,04*	2,42±0,17	0,25±0,01*#

Примечание: * – достоверность различий с контролем при p<0,05, достоверность различий с I группой при p<0,01

Исходный уровень гигиены полости рта и состояние пародонта у пациентов обеих групп были схожими. Индекс гигиены до лечения у пациентов 1 группы с легкой степенью тяжести составил 1,6±0,04, со средней степенью – 2,51±0,03, у больных 2-ой группы с легкой степенью 1,75±0,03, со средней степнью – 2,6±0,04. После комплексного местного противовоспалительного лечения нами зарегистрировано достоверное снижение показатели гигиены полости рта. У пациентов 1 группы с легкой степенью OHI-S составил 0,55±0,015, со средней степенью – 1,4±0,08, у больных 2-ой группы с легкой степенью 0,81±0,02, со средней степенью – 1,51±0,06. Клиническая оценка состояния пародонта при лечении, включающем местные противоспалительные мероприятия и иммунокоррекцию беталейкином, зарегистрировала достоверное снижение показателей пародонтального индекса (PI) после лечебных мероприятий с 2,15±0,06 до 0,68±0,01 у пациентов с легкой степенью тяжести ХГП и с 3,98±0,06 до 2,93±0,03 у пациентов со средней степенью болезни, а также индекса PMA с 22,4±1,4% до 6,9±0,3% у лиц с легкой степенью ХГП и с 43,7±2,9%до 11,6±2,2% – у лиц со средней степенью ХГП.

При включении в комплекс консервативного лечения ХГП беталейкина наблюдались достоверно лучшие результаты, чем в группе общепринятой терапии, о чемговорит положительная динамика индексов. В 1-й группе больных эффект был на 6-8-е сутки от начала лечения и характеризовался купированием симптомов местного воспаления. Полное исчезновение воспалительного процесса отмечалось на 14-16 сутки. У больных 2-й группы симптомы воспаления мягких тканей пародонта были полностью купированы на 17-20-е сутки. Показатели факторов местного иммунитета полости рта в 1-й и 2-й группах см. в табл. 3-4.

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей слюны у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
Ig A, мг/мл	0,452±0,006	0,502±0,08	0,498±0,001	0,517±,002*
Ig M, мг/мл	0,025±0,003	0,020±0,003	0,036±0,001	0,023±0,004*
Ig G, мг/мл	0,09±0,02	0,04±0,011*	0,107±0,02	0,094±0,02#
sIgA, мг/мл	281,4±11,27	348,86±13,4*	284,35±11,7	294,1±12,9#

Примечание: * – достоверность различий с контролем при p<0,05, # – достоверность различий с I группой при p<0,01

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей слюны у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
Ig A, мг/мл	0,429±0,09	0,619±0,04	0,577±0,07	0,618±0,05
Ig M, мг/мл	0,03±0,003	0,023±0,004	0,031±0,055	0,029±0,055
Ig G, мг/мл	0,107±0,02	0,044±0,002*	0,11±0,03	0,107±0,02
sIgA, мг/мл	137,91±23,37	229,86±31,32*	166,53±49,4	227,63±40,3

Примечание: * – достоверность различий с контролем при p<0,05.

При анализе лабораторных данных у пациентов, получавших беталейкин, отмечено достоверное снижение концентрации в слюне Ig G как при легкой степени заболевания (с 0,09±0,02 мг/мл до 0,04±0,011 мг/мл), так и при среднетяжелом течении ХГП (с 0,107±0,02 мг/мл до 0,044±0,02 мг/мл). В 1-ой группе

содержание sIgA после лечения достоверно увеличилось с легкой и средней степенью тяжести с 281,4±11,27 мг/мл до 348,86±13,4 и с 137,91±23,37 мг/мл до 229,86±31,32 соответственно.

Беталейкин является эффективным средством для коррекции местного иммунитета при ХГП. Включение препарата в комплекс лечения способствует ликвидации большинства субъективных и объективных симптомов заболевания. Уменьшение интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта сопровождается положительной динамикой иммунологических показателей полости рта – достоверное повышение в ротовой жидкости уровня sIgA, уменьшение содержания IgG. Это является отражением стабилизации процессов иммунологической защиты тканей пародонта.

Вышеперечисленные положительные качества беталейкина, отсутствие побочных реакций позволяют нам рекомендовать включение его в комплексную терапию больных с ВЗП.

Литература

1.*Иванов В.С.* Заболевания пародонта / В.С. Иванов – 3-е изд. перераб. и доп. М.: МИА, 1998. 296 с.

2.*Киселева Е.А Коростелев А.А.* // Стоматология. 2007. № 1. С. 34–37.

3.*Лазарева Д.Н., Алехин Е.К.* / Стимуляторы иммунитета. М., 1985. 235 с.

4.*Лемецкая Т.И.* Клиническая оценка показателей специфического и неспецифического местного иммунитета полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта: Метод. рекомендации. М., 1985. 18 с.

5.*Мартынова Е.А., Макеева И.М., Рожнова Е.В.* // Стоматология. 2008. № 3. С. 68-75.

6.Московский А.В., Шумский А.В. // Российский стоматологический журнал. 2007. № 3. С. 23–26.

7.Орехова Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. М.: Поли Медиа Пресс, 2004. 432 с.

8.*Пузин М.Н., Кипарисова Е.С., Вагнер В.Д.. и др.* // Российский стоматологический журнал. 2008. № 3. С. 24– 28.

9.*Симбирцев А.С.* // Terra Medica. 2002. № 3. С. 16–19.

10.*Цепов Л.М.* Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л.М. Цепов. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 192 с.

11.*Цепов Л.М., Голева Н..А., Николаев А.И.* // Пародонтология. – 2008. № 2. С. 3–7.

12.*Шаповалов В.Д.* // Иммунология. 2001. № 6. С. 39–42.

13.Bergludh T., Liljenberg B., Tarkowiski A. et al. // J. Clin. Periodontol. 1998. Vol. 25, № 2. P. 125–133.

14.*Lappin D.F., Koulouri O., Radvar M.* // J. Clin. Periodontal. 1999. Vol. 26. P. 183–192.

15.*Wagner T. L., Ahonen C. L., Couture A.M.* // Cell. Immunol. 1999. Vol. 191. P. 10–19.

УДК 615.015. 14; 615.015.156; 615.015.7

ПРИМЕНЕНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ КОРРЕЛЯЦИИ IN VIVO И IN VITRO

К.В. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. БЛЫНСКАЯ, Е. А. ЛИТВИН*

Ключевые слова: биофармацевтическая классификация

Биофармацевтическая классификационная система (Biopharmaceutics Classification System; BCS) представляет собой научную систему классификации субстанций лекарственных веществ (ЛВ), основанную на их растворимости в воде и кишечной проницаемости. Согласно BCS, субстанции ЛВ распределяются на 4 класса (табл. 1). Рассматривая проблему корреляции in vivo и in vitro (IVIVC) обратимся к документу FDA - «Отказ от проведения исследований биодоступности и биоэквивалентности in vivo для твердых лекарственных форм с обычным высвобождением, основанный на биофармацевтической классификационной системе» [1, 2]. В сочетании с растворением ЛВ, BCS учитывает три главных фактора, которые охватывают скорость и степень всасывания ЛВ из твердых оральных лекарственных форм (ЛФ) с обычным высвобождением: растворение, растворимость и кишечную проницаемость [1]. Кроме того, твердые оральные ЛФ с обычным растворением делятся на ЛФ с быстрым и медленным растворением. В рамках этой системы, при соответствии определенным критериям, BCS может применяться в качестве инструмента разработки лекарственных препаратов (ЛП). Наблюдаемые различия in vivo в скорости и степени всасывания ЛВ из двух фармацевтически эквивалентных твердых оральных ЛП могут быть вызваны различиями в растворении ЛВ in vivo [1]. Однако в тех случаях, когда растворение in vivo для ЛП с обычным растворением проходит быстро по сравнению с опустошением желудка и при этом ЛВ обладает хорошей проницаемостью, скорость и степень всасывания ЛВ с малой долей вероятности зависит от растворения ЛВ и/или времени прохождения через ЖКТ. В этой ситуации для ЛП, содержащих субстанции ЛВ класса I, определение биодоступности / биоэквивалентности может и не потребоваться, но, до тех пор, пока вспомогательные вещества, используемые для приготовления ЛФ, в значительной степени не повлияют на всасывание ЛВ. BCS связана с моделью растворения и всасывания, которая рассматривает главные параметры, контролирующие растворение и всасывание ЛВ, как набор безразмерных величин: числа всасывания, числа растворения и числа дозы [3].

Таблица 1

Биофармацевтическая классификационная система для установления IVIVC

Класс ЛВ	Раство-ри-мость	Прони-цае-мость	Стадия, контролирующая скорость всасывания	Ожидаемая IVIVC
I	Высокая	Высокая	Опустошение содержимого желудка	Ожидается IVIVC, если скорость растворения меньше скорости опорожнения желудка, в противном случае, корреляции может и не быть.
II	Низкая	Высокая	Растворение	Ожидается IVIVC, если скорость растворения in vitro аналогична скорости растворения in vivo и не очень высокая доза ЛВ
III	Высокая	Низкая	Проницаемость	Между всасыванием (проницаемостью) и растворением может быть ограниченная IVIVC или она может отсутствовать.
IV	Низкая	Низкая	Случайная	Ограниченная IVIVC или ее полное отсутствие.

Число всасывания (Absorption Number; An) – отношение среднего времени удерживания (T_{res}) к среднему времени всасывания (T_{abs}) [4], рассчитывается по уравнению 1:

$$A_n = T_{res} / T_{abs} = (\pi R^2 L / Q) K (R / P_{eff}) \quad (1)$$

Число растворения (Dissolution Number; Dn) – отношение Tres к среднему времени растворения (Tdiss) и может быть рассчитано по уравнению 2:

$$Dn = T_{res} / T_{diss} = (\pi R^2 L / Q) / (\rho^2 / 3DC_s^{\min}) \quad (2).$$

Хисло дозы (Dose Number; Do) рассчитывается по (3):

$$D0 = Dose / (V0 \times Csmin) \quad (3),$$

где L – длина трубки, R – радиус трубки; π = 3.14, Q – скорость потока жидкости; r_o – начальный радиус частицы ЛВ; D – ускорение частицы; ρ – плотность ЛВ; P_{eff} – эффективная проницаемость; V_o – исходный объем желудка равный 250 мл и C_s^{min} – минимальная растворимость в воде ЛВ в физиологических значениях pH. Часть дозы, которая всосалась, может быть рассчитана с использованием этих трех параметров. Однако степень солюбилизации и потенциальная агрегация частиц ЛВ в тонком кишечнике остаются неизвестными, поэтому растворимость, доза и число растворения in vivo трудны для точной оценки. У ЛВ, относящихся к классу I (например, метопролол), высокие значения An и Dn. Если растворение очень быстрое, то стадией, контролирующей всасывание ЛВ, является растворение ЛВ или скорость опорожнения желудка. Считается, что эта группа ЛВ хорошо всасывается при условии, что они стабильны, не образуют нерастворимых комплексов, не выделяются прямо из стенки кишечника и не подвергаются эффекту «первого прохождения» через печень. Границы растворимости класса ЛВ определяются по самой высокой дозировке ЛП с обычным высвобождением. Субстанция ЛВ считается хорошо растворимой, когда самая высокая дозировка ЛВ растворяется в 250 мл (или меньшем объеме) водных сред в диапазоне pH 1-7,5 [5].

Границы проницаемости класса ЛВ определяются косвенно, по степени всасывания субстанции ЛВ у человека, и непосредственно, по измерениям скорости массового переноса через мембрану кишечника человека. В качестве альтернативы могут применяться другие системы, способные предсказать степень всасывания ЛВ у человека (например, методы клеточной культуры эпителия). При отсутствии доказательства, предполагающего нестабильность ЛВ в ЖКТ, ЛВ считается хорошо проницаемым, если степень всасывания его у человека равняется 90 и более процентов от введенной дозы (данные получают балансом масс

*ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН 131547 Москва, ул. Балтийская, д.8

или сравнением с внутривенной стандартной дозой). Для ЛП, которые высвобождают свое содержимое очень быстро, скорость всасывания будет контролироваться скоростью опорожнения желудка и не будет корреляции данных in vivo со скоростью растворения in vitro. Поэтому тест растворения для ЛП с обычным высвобождением, содержащих ЛВ класса 1, нужен только для проверки, что ЛВ действительно быстро высвобождается из ЛФ в мягких водных условиях [5].

FDA рассматривает ЛП с обычным высвобождением, как быстро растворяющийся, если за 30 мин высвободится не менее 85% от обозначенного количества ЛВ при использовании приборов описанных фармакопеей США (аппараты 1или 2) и трех сред растворения (0,1 Н раствор кислоты хлористоводородной или искусственный желудочный сок без ферментов, буферный раствор с pH 4,5 и буферный раствор с pH 6,8 или искусственный кишечный сок без ферментов) [5]. FIP считает ЛП, как очень быстро высвобождающий свое содержимое, если за 20-30 мин высвободится не менее 80% ЛВ [6]. Вышеназванные временные границы растворения основываются на типичном опустошении желудка для воды натощак.

У ЛВ, относящихся ко II классу BCS, таких как фенитоин, высокое значение числа всывания и низкая величина числа растворения. Поэтому in vivo растворение ЛВ этого класса является фактором, ограничивающим всасывание (за исключением случаев, когда у ЛВ очень высокое значение D_0), в результате чего всасывание протекает обычно медленнее, чем у ЛВ класса 1, и длится дольше [5]. По природе своей ограничение всасывания может быть равновесным или кинетическим. В первом случае для растворения ЛВ в ЖКТ не хватает жидкости, чтобы растворить дозу. Например, для растворения дозы гризеофульвина (500 мг) потребуется 33,3 л. У данного ЛП очень высокое число дозы (Do=133) и низкое число растворения (Dn=0,32). Биодоступность и часть всосавшейся дозы могут быть повышены за счет снижения Do, т.е. снижения дозы, и приемом большего объема воды после применения ЛП или за счет увеличения растворимости. Доза ЛП определяется на основе проведения фармакокинетических/фармакодинамических исследований и не может изменяться. Объем воды, принимаемый с ЛП, будет ограничиваться физиологической емкостью и анатомическими особенностями желудка больного. Следовательно, для гризеофульвина единственное улучшение растворимости ЛВ видится в использовании соответствующего технологического приема (т.е. твердые дисперсные системы), позволяющего значительно снизить Dn и увеличить биодоступность. В случае кинетической проблемы, доза ЛВ растворяется слишком медленно. Например, обычная доза дигоксина 0,5 мг, при этом, объем растворителя, требуемый для полного растворения дозы ЛВ при минимальной физиологической растворимости равняется 20,8 мл, что приводит к небольшой величине Do. Несмотря на малый объем жидкости, требуемый для растворения 0,5 мг, показано, что биодоступность дигоксина зависит от размера частиц. Дигоксин демонстрирует скорость растворения, ограничивающую всасывание (Dn = 0.52), для размера частиц более 10 мкм в диаметре. Это полностью совпадает с данными, показывающими, что дигоксин в микронизированной форме и гризеофульвин в ультрамикронизированной форме почти полностью всасываются [7]. Поэтому для ЛВ класса II может быть установлена тесная корреляция между скоростью растворения и его фармакокинетическими параметрами [2].

Как указывалось выше, соответствующий план проведения испытаний растворения in vitro, который позволит выявить различия между прописями, имеющими различный уровень биодоступности, играет главную роль в прогностической способности IVIVC. Поэтому очень важным является то обстоятельство, чтобы для установления IVIVC испытания растворения in vitro отражали положение in vivo. Для построения профиля растворения ЛВ класса II требуется много временных точек и использование более одной среды растворения. Для моделирования внутренней среды in vivo могут потребоваться поверхностно-активные вещества. Когда ЛВ класса II выпускается в виде ЛФ с продленным высвобождением, а растворимость и проницаемость ЛВ не зависят от места нахождения ЛФ в ЖКТ, то можно ожидать корреляцию уровня А [4].

Быстрое растворение необходимо для того, чтобы увеличить контакт во времени между растворенным ЛВ и слизистой оболочкой, где происходит всасывание. Следовательно, длительность растворения ЛВ класса III должна быть такой же, как у ЛВ класса I [5]. Кроме того, ЛВ этого класса проявляют высокую вариабельность в скорости и степени всасывания, но если растворение такое, что за 15 мин растворяется не 85% ЛВ, колебание может быть связано с прохождением содержимого через ЖКТ, составом содержимого и проницаемости мембраны, а не факторами, определяющими качество ЛФ. Поскольку проницаемость ЛВ является стадией, контролирующей скорость всасывания, то ожидается ограниченная корреляция или ее отсутствие.

Для ЛВ класса IV характерна плохая растворимость и плохая проницаемость. У ЛВ этой группы имеются значительные проблемы с эффективной доставкой при оральном способе введения. Считается, что неудачные ЛФ ЛВ, относящихся к классу IV, как и в случае с ЛВ класса II, могут негативным образом повлиять, как на скорость, так и на степень всасывания ЛВ.

Таким образом, правильно разработанные условия проведения испытания растворения in vitro могут стать главным прогностическим инструментом в оценке как ЛВ, для которых предполагается, что они могут применяться орально, так и исследований биоэквивалентности уже готовых ЛП на основе этих ЛВ [1].

Литература

1.*Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R.* //Pharm. Res. 1995.Vol.10.P. 82–97.

2.*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.

3.*Modi N.B., Lam A., Lindemulder E., Wang B., Gupta S.K.*// Biopharm Drug Dispos. – 2000. Vol. 21, № 8.P. 321–326.

4.*Frick A., Moller H., Wirbitzki E*//. Eur. J. Pharm. Biopharm. – 1998.Vol. 46, № 3.P. 305–311.

5.*FDA*, Center for drug evaluation and research. Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms.1997.

6.*Siewert M.* // Pharm. Ind. 1995. Vol. 57.P. 362-369.

7.*Emami J.*// J Pharm Pharm Sci. 2006. Vol. 9, № 2.P. 169–189.

УДК 612.821.2

СВОЙСТВА ВНИМАНИЯ КАК ФУНКЦИИ КОНТРОЛЯ ПОВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Л.В. КОНЕВА, В.В. ПЛОТНИКОВ*

Ключевые слова: внимание, контроль, поведение

Внимание – важнейшее условие любой целенаправленной деятельности человека. Интерпретация же его сущности является одной из наиболее спорных проблем. П.Я. Гальперин предложил концепцию сущности внимания, связав его функцию с психическим контролем за действием путем сопоставления психического образа действия с его исполнением [1]. Данная концепция находит все большую поддержку как отечественных, так и зарубежных исследователей [2, 4, 6]. Тем не менее, как П.Я. Гальперин, так и его последователи анализировали контролирующие функции внимания как единого психологического феномена. Внимание же характеризуется сложной психологической структурой, включая в состав различные свойства (концентрированность, устойчивость, переключаемость, распределяемость, объем), связанные с реализацией различных функций. Конкретные же функции психического контроля, связанные с отдельными свойствами внимания, остаются мало изученной проблемой.

Цель работы – комплексное исследование свойств произвольного зрительного внимания человека; уточнение на основе факторного анализа результатов функции психического контроля, связанные с отдельными свойствами внимания.

Материалы и методы. Свойства произвольного зрительного внимания исследованы у 234 практически здоровых студентов медицинского университета в возрасте 18-26 лет. При отборе методик исследования акцент сделан на аппаратно-программных средствах [5]. Использованы следующие методики:

1. Концентрированность внимания. Исследовалась как функция помехоустойчивости при восприятии зрительных стимулов. Испытуемому при помощи устройства предъявлялись в

* Курский государственный медицинский университет, 305041, г. Курск, ул. К.Маркса 3, т. 8(4712)59-39-58

случайном порядке цифры натурального ряда и измерялось время опознания каждой из них (по речевым реакциям). Затем эти цифры последовательно предъявлялись на фоне помех, затрудняющих восприятие цифр. Показатели времени опознания цифр без фона и на фоне помех усредняются и с учетом ошибок сравниваются. Чем сильнее влияние помех на опознание цифр, тем меньше концентрированность внимания.

2. Объем внимания. Характеризовался числом однородных объектов, охватываемых вниманием при одномоментном их предъявлении. Испытуемому в верхней части монитора в случайном порядке предъявлялась одна из цифр натурального ряда. Вслед за этим под этой цифрой возникал фрагмент таблицы с размещенными в ее клетках в разрозненном виде 4-6 цифр натурального ряда. Испытуемый нажатием на реактивную кнопку отмечал, присутствует ли во фрагменте таблицы предъявленная на мониторе цифра. В части фрагментов таблицы тести тестируемая цифра присутствовала, в части – нет (всего 99 предъявлений). Время реакций (в мс) и ошибки фиксировались автоматически. Чем меньше испытуемый затрачивал времени на восприятие цифр (среднее время реакций в мс) и меньше совершал ошибок, тем больше у него объем внимания.

3. Распределяемость внимания. Исследовалась с помощью прибора «Крестовина» (польская фирма «Elektromet»). На передней панели прибора расположена квадратная кнопочная матрица, включающая 7 горизонтальных и 7 вертикальных рядов кнопок. Над каждым из 7 вертикальных и рядом с каждым из 7 горизонтальных рядов располагались красные индикаторные лампочки. При исследовании на панели с помощью программного устройства автоматизировано зажигались по две индикаторные лампочки: одна из них индицировала вертикальный, другая – горизонтальный ряды кнопок (серия состояла из предъявления 49 комбинаций индикаторных лампочек). Испытуемый должен был распределять внимание между вспыхивающими индикаторными лампочками, прослеживать взором по вертикальным и горизонтальным рядам кнопок, определять на пересечении координат реактивную кнопку и быстро нажимать на нее. Распределяемость внимания оценивалась по среднему времени реакций (в мс) и числу ошибок: чем меньше время реакций и число ошибок, тем лучше распределяемость внимания.

4. Переключаемость внимания. Исследовалась посредством измерения способности испытуемого гибко изменять ответные реакции (речевые) на световой стимул в зависимости от типа предупредительного сигнала. Испытуемый должен был реагировать словесной реакцией («Стоп!») на вспышки белого света (серия из 30 вспышек) в соответствии с качеством предупредительных сигналов: зеленый предупредительный сигнал-речевая реакция в момент появления вспышки белого света; красный предупредительный сигнал – реакция в момент исчезновения вспышки (длительность вспышки 500±50 мс). Чередование случайным образом предупредительных сигналов адресовало нагрузку именно на переключаемость внимания: в промежутке времени между появлением зеленого предупредительного сигнала и вспышкой белого света (500±50 мс) испытуемый должен был создать предварительную установку на реакцию в момент появления стимула. При появлении красного сигнала он должен в этот же промежуток времени (500±50 мс) гибко изменить установку и создать готовность к реакции на прекращение светового стимула. Учитывается среднее время реакций с учетом ошибок. Переключаемость внимания определяется в относительном показателе: отношение среднего времени реакций (с учетом ошибок) в условиях, требующих переключения внимания, к среднему времени реакций без переключения внимания. Чем меньше относительный показатель, тем выше переключаемость.

5. Устойчивость внимания. Определялась по показателю стабильности деятельности при выполнении методики на исследование объема зрительного внимания. Измерялись показатели времени восприятия последовательно предъявляемых фрагментов таблиц, включающих от 4 до 6 цифр натурального ряда. Рассчитывалось среднее время (в мс) восприятия фрагментов таблиц, и стандартное отклонение показателей. Устойчивость внимания оценивали как отношение стандартного отклонения к ср. времени восприятия фрагментов таблиц (с учетом ошибок). Чем меньше относительный показатель, тем устойчивее внимание.

Результаты комплексного исследования свойств зрительного внимания испытуемых были подвергнуты факторному анализу – метод главных факторов с варимакс-вращением по Кайзеру. Этот метод позволяет определять скрытые, неявные закономерности, объективно существующие в изучаемых явлениях, но не поддающиеся непосредственному измерению [3]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программных комплексов «Statistica 6.0 и «Excels».

Таблица 1

Показатели концентрированности, переключаемости, устойчивости зрительного внимания студентов медуниверситета
(в относительных единицах)

№№ классов	Концентрированность			Переключаемость			Устойчивость		
	Граница классов	Частоты	%	Граница классов	Частоты	%	Граница классов	Частоты	%
1	1,17-1,32	9	3,8	1,24-1,41	13	6	1,17-1,42	158	67,5
2	1,02-1,16	50	21,4	1,07-1,23	54	23	0,92-1,16	54	23,1
3	0,87-1,01	109	46,6	0,9-1,06	101	43	0,66-0,91	13	5,6
4	0,71-0,86	49	20,9	0,73-0,89	56	24	0,41-0,65	3	1,2
5	0,56-0,7	17	7,3	0,56-0,72	10	4	0,16-0,4	6	2,6

Таблица 2

Показатели объема, распределяемости зрительного внимания студентов медуниверситета (в мс)

№№ классов	Объем внимания			Распределяемость внимания		
	Граница классов	Частоты	%	Граница классов	Частоты	%
1	2690-3000	18	7,7	1841-2063	12	5,1
2	2380-2689	34	14,5	1497-1840	17	7,3
3	2070-2379	75	32,1	1397-1496	61	26,1
4	1760-2069	80	34,2	1175-1396	95	40,6
5	1450-1759	27	11,5	952-1174	49	20,9

По характеристикам свойств зрительного внимания между испытуемыми существуют значительные интериндивидуальные различия. В относительных единицах показатели концентрированности варьировали в границах: 0,56–1,32, переключаемости: 0,56 – 1,41, устойчивости: 0,16–1,42. В мс объем внимания варьировал в границах: 1450-3000, распределяемость: 952-2063.

Распределение показателей свойств зрительного внимания в выборке испытуемых (табл. 1,2) было различным. Показатели концентрированности, переключаемости распределялись близко к нормальному закону. Большинство показателей соответствовали среднему классу; другие значения (выше, ниже среднего) размещались симметрично относительно среднего класса. Показатели объема, распределяемости, устойчивости внимания были отчетливо смещены в сторону высоких значений: у большинства показатели этих свойств были выше средних.

Таблица 3

Результаты факторного анализа свойств зрительного внимания студентов медуниверситета

Переменные	Факторы		
	1	2	3
Переключаемость	0,05	0,14	-0,80
Концентрированность	-0,01	-079	0,17
Объем	0,85	0,04	0,14
Устойчивость	0,05	0,68	0,25
Распредяляемость	0,86	0,02	-0,05
Expl Var	1,48	1,15	1.11
Prp Totl	0,25	0,19	0.18

Из табл. 3 следует, что показатели изученных свойств зрительного внимания определяются тремя ортогональными факторами. Первый фактор включает примерно с равными нагрузками объем и распределяемость внимания (0,85 и 0,86 соответственно), характеризует широту сенсорного входа: чем она больше, тем больше объем внимания и возможность его распределения. Второй фактор включил концентрированность (-079) и устойчивость (0,68) внимания. Противоположные знаки факторных весов связаны с противоположным значением измеряемых показателей внимания: для концентрированности низкие значения свидетельствуют о низкой концентрированности, для устойчивости внимания, наоборот. Фактор отражает способность ограничивать сенсорный вход, подавляя иррелевантный фон и сосредотачиваясь на релевантной для психической деятельности информации (концентрированность). Устойчивость внимания входит в фактор потому, что это свойство не имеет самостоятельного значения, а

проявляется в показателях стабильности функционирования других свойств, особенно концентрированности. Не случайно многие определяют устойчивость внимания как длительность интенсивного сосредоточения (концентрированности). Третий фактор включал переключаемость внимания и отражал способность гибко изменять направленность внимания.

Исследование позволило установить, что свойства зрительного внимания человека характеризуются интериндивидуальной вариативностью и использованные аппаратно-программные средства хорошо их выявляют. Даже в относительно однородной группе студентов (возраст, образование, социальный статус) выявились различия в исследованных свойствах внимания. В данном исследовании приняли участие студенты, основная деятельность которых – обучение, предъявляющее значительные требования к вниманию. Можно было ожидать высоких результатов его исследования у наших испытуемых. Действительно, объем, распределяемость и особенно устойчивость были сильно смещены у студентов в сторону высоких значений. Распределение же показателей концентрированности, переключаемости было близко к нормальному и смещения в сторону высоких значений не выявлялось. Это могло говорить о том, что объем, распределяемость, устойчивость внимания являются тренируемыми свойствами, а концентрированность, переключаемость подвержены тренировке в незначительной степени. Факторный анализ показал, что различные свойства внимания, выполняя различные контролирующие функции, связаны с различными механизмами (факторами). Выделились факторы, контролирующие: широту сенсорного входа (объем, распределяемость); ограничение сенсорного входа (концентрированность); направленность психической активности (переключаемость); поддержание функционального состояния мозга, необходимого для оптимального проявления свойств внимания (устойчивость).

Выводы. Свойства зрительного внимания человека характеризуются интериндивидуальной вариативностью, что выявляется использованными в исследовании аппаратно-программными комплексами. Объем, распределяемость, устойчивость хорошо тренируемые свойства внимания, их показатели у студентов смещены в сторону высоких значений. Концентрированность, переключаемость внимания мало подвержены тренировке. Различные свойства внимания выделялись в факторы, контролирующие: широту сенсорного входа (объем, распределяемость); ограничение сенсорного входа (концентрированность); изменения направленности психической активности (переключаемость); поддержание функционального состояния, необходимого для оптимального проявления свойств внимания (устойчивость).

Литература

1. *Гальперин П.Я.* К проблеме внимания // Докл.АПН РСФСР. 1958, №3. С.33–38.

2. *Гиппенрейтер Ю.Б.* Деятельность и внимание // А.Н. Леонтьев и современная психология / Под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер, М.Б. Михалевской. М.: Изд-во МГУ. 1975. С. 61–97.

3. *Иберла К.* Факторный анализ / М.: Статистика. 1980.

4. *Конева Л.В. и др.* // Дружининские чтения. Сб. мат-в 7-й Всерос. научно-практ.конф. Сочи. 24-26 апреля 2008г. С. 76–78.

5. *Плотников В.В., Кореневский Н.А., Забродин Ю.М.*// Автоматизация методик психологического исследования. Орёл, Инт психологии АН СССР, ВНИИОТСХ, 1989.

6. *Norman D.A., Shallice T.* Attention to action: willed and automatic control of behavior// Consiousness and self-regulation. Vol.4 / Eds Davidson R.Y. et al. N.Y.: Plenum press, 1986. P. 1–18.

УДК 687.552

ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦА И ШЕИ

А.С.ЗАБЕЛИН, Е.Н.СЕРГИЕНКО*

Ключевые слова: возраст, мягкие ткани лица и шеи

Коррекция возрастных изменений поверхностных мягких тканей лица и шеи сохраняет свою актуальность [1]. Ранее разработанные методы терапевтической и хирургической коррекции этого процесса себя исчерпали [2]. Основные трудности связаны с несовершенством существующих методик, позволяющих достичь «некоторой подтянутости», но не дающих эффекта омоложения и улучшения внешности [3]. Работ по применению сетчатых эндопротезов в этой области хирургии мало, поэтому оценка возможности их использования в хирургии лица и шеи весьма актуальна и перспективна [4].

Цель исследования – улучшение результатов пластических операций на лице и шее.

Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов, которым выполнены лифтинг лица с имплантацией сетчатого эндопротеза (36 наблюдений – основная группа) и боковая редукционная ритидэктомия (33 наблюдения – группа сравнения). По предложенным нами методикам (патент на полезную модель № 33863 от 20.11.2003; патент на изобретение №2240052 20.11.04.) В двух наблюдениях группы сравнения отмечено наличие осложнений: нагноение и расхождение краев послеоперационной раны. В основной группе осложнений не было. Оценку эстетического результата проводили по трем градациям: хорошие (87,72%), удовлетворительные (14,34%) и неудовлетворительные (2,9%).

Применение сетчатых эндопротезов обеспечило снижение сроков выполнения операции, создание надежного каркаса для подлежащих структур с сохранением эстетической естественности в переднем отделе лица, раннее снятие швов (на 9 сутки), улучшение морфоструктуры и питания кожи в отдаленном послеоперационном периоде, который был прослежен от 1 до 3 лет.

Лифтинг лица и шеи с применением сетчатых эндопротезов имеет преимущества перед традиционной пластикой лица.

Литература

1.*Малаховская В.И. и др.* // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2009.№1.С.19-25.

2.*Миланов Н.О. и др.* // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2004.№3.С.18-23.

3.*Адамян А.А., Сергиенко Е.Н.* // Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии: Тез. докл. Первой Международ. конф. 22-23 апреля 2008 г.Москва, 2008. С.124.

4.*Сергиенко Е.Н. и др.* Сетчатые эндопротезы в пластической хирургии. //Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: Тез. докл. Пятой Международ. конф. 24-25 января 2006 г.Москва, 2006.С.113-114.

УДК 617.513; 617.5-089.844

ЛИФТИНГ ВИСОЧНОЙ ОБЛАСТИ, НОВЫЙ ВЗГЛЯД

Л.И. ПОНОМАРЕВА, Е.Н.СЕРГИЕНКО, А.С.ЗАБЕЛИН*

Ключевые слова: лифтинг височной области

В основе возрастных изменений окологлазничной области лежат не только ухудшение эластических свойств собственно кожи, но и изменение расположения круговой мышцы глаза (и особенно ее наружной половины) под действием силы тяжести и работы мимических мышц [5]. Объективно наблюдается снижение позиции брови и опущение подкожного жира щечной области с возникновением подглазничной борозды [4]. По данным литературы, наиболее опасным этапом операции подтяжки височной области и лба, является формирование коронарного лоскута в височной области кпереди от линии роста волос и над скуловой дугой, где в толще поверхностной височной фасции проходит лобная ветвь лицевого нерва [3].

В связи с этим для профилактики повреждения анатомических структур, облегчения техники операции и локального окологлазничного омоложения принципиальным является использование полимерной сетки [1] (Патент на изобретение № 2240052 от 14.05.2003). Операцию по подтяжке височной области полимерной сеткой мы применили у 8 пациентов, у 5 пациентов – в сочетании с верхней блефаропластикой [2]. Заранее из стерильной сетки заготавливали необходимую форму, переднюю часть имплантата фиксировали к мягким тканям в области латерального края глазницы. Сетку натягивали, причем перемещение лоскута в заднекраниальном направлении составляло 2-3 см. Более

* МУЗ «ГКБСМП» Тверь, Россия

* МУЗ «ГКБСМП» Тверь, Россия

сильное натяжение вело к смещению наружного кантуса, что при необходимости позволяло придать глазной щели более раскосый вид. Заднюю часть сетки фиксировали к надкостнице височной кости. Избытки кожи иссекали таким образом, чтобы шов кожи был выполнен без натяжения, рану ушивали проленом. В конце операции накладывали бандажную повязку, а в раны вводили капиллярные дренажи на 1 сутки. Швы снимали на 6 сутки.

Восстановление позиции круговой мышцы глаза отражается не только на улучшении контура собственно окологлазничной области, но и приводит к следующим положительным изменениям: сглаживанию подглазничной борозды за счет смещения в нее подкожного жира верхней части щеки; устранению псевдокожного блефарохалазиса над верхним веком; расправление статических морщин «гусиные лапки». Послеоперационных осложнений не было. Оценка результатов велась по трем градациям: хорошие (47,4%), удовлетворительные (49%) и неудовлетворительные (3,6%). Результаты прослежены в период от года до трех лет.

Изолированное выполнение этой операции в максимальном объеме целесообразно у лиц 40-45 лет с преобладанием возрастных изменений в верхней половине лице. Именно у этой категории пациентов эффект подтяжки тканей не ограничивается окологлазничной зоной и передается на область щек.

Литература

1.*Сергиенко Е.Н.* Форма-имплантат. Патент на полезную модель № 33863 от 20.11.2003.

2.*Сергиенко Е.Н.* Способ устранения морщин. Патент на изобретение № 2240052 от 14.05.03.

3.*Швырев С.П.* // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 1999. №1. С.7–18.

4.*De la Plaza R.* // Br.J Plast Surg.1991.Vol.44.P.325–332.

5.*Core G.V. , Vascones I.O.* // Plastic. Surgery Forum.1992.15:54–56.

УДК 616.152-61

ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДИК ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В.М. ДЕЛЯГИН, И.А. ИСМАИЛОВА *

Ключевые слова: болезни мочевыводящей системы

Распространённость болезней почек и мочевыводящей системы среди школьников достигает 50‰, а в младших возрастных группах за счёт частых эпизодов инфекции мочевыводящих путей – значительно выше. Это ставит перед врачом задачу оптимизации выбора и очерёдности применения клинических и инструментальных исследований, чтобы, с одной стороны, избежать диагностической полипрагмазии, с другой – обеспечить максимально полную и быструю диагностику [1].

Анамнез должен предварять любое исследование. Необходимо выяснить особенности микций, предшествующего лечения, оперативных вмешательств и т.д. Локальный осмотр подразумевает не только оценку состояния поясничной области, живота, наружных половых органов, но и позвоночника с целью обнаружения скрытых дизрафий. Ультразвуковые исследования – базовая методика неинвазивной интраскопии (визуализации) в детской уронефрологии. Трансдьюсеры с высокой частотой излучения позволяют дать количественную оценку кровотока в почках и гонадах. В качестве рутинной процедуры надо принять определение топики и объёма почек, документацию эхоплотности паренхимы по международной классификации (1 ст. – акустическая (эхоплотность) почек ниже плотности печени, норма; 2 ст. – плотность печени; 3 ст. – выше плотности печени; 4 ст. – соответствие акустической плотности паренхимы срединному комплексу), особенно при расширении мочевыводящих путей или при наличии мочевого синдрома (по показаниям – кровоток почек), состояние мочевого пузыря, его объём, объём остаточной мочи, паравезикальное пространство. При наличии диагностически неясных находок переходят на протокольное обследование. Микционная цистоуретраграмма – стандартная процедура при исключении интравезикальной обструкции, клапана мочеиспускательного канала или уточнения причин мочевой инфекции. Диаметр зонда – минимальный (пищевой), седатация – факультативная. Минимизация лучевой нагрузки достигается применением специальных педиатрических установок, работающих в импульсном режиме, и защитных колпачков на мошонку у мальчиков. Видеоуродинамика представляет дополнительную информацию о рефлюксе, форме мочевого пузыря, интравезикальном сегменте мочевыводящего пути, наличии нейрогенного (раздражённого) или не нейрогенного мочевого пузыря, давление микции, характер наполнения, соотношение анатомической и функциональной ёмкости мочевого пузыря. В сочетании с электромиографией мышц тазового дна можно выявить нарушения координации микции (дисфункциональное мочеиспускание), что чрезвычайно важно в выборе терапии энуреза. Изотопные исследования (изотопная нефрография, нефросцинтиграфия) проводится с Технецием-99m. Чаще всего используется назначение лазикса через 20 минут после приёма изотопа. Наряду с оценкой дренажа мочи из собирательной системы в мочеточник оценивается почечный клиренс, выявляются участки плохо функционирующей паренхимы. Последние появляются на месте рубцевания паренхимы при рефлюксной болезни, нефритах, врождённых состояниях [2]. Экскреторная урография (внутривенная пиелография) должна проводиться по специальным показаниям (аномалия почек в сочетании с другой патологией) в модифицированном варианте (укороченная внутривенная пиелография). Оценка функции почек и, в какой-то мере, структуры, обычно достигается комбинацией ультразвуковых и изотопных методик. Магниторезонансная томография (МРТ) надёжно визуализирует структуру почек. МРТ позволяет визуализировать весь мочеполовой тракт. Трёхмерная реконструкция создаёт впечатляющую анатомо-морфологическую картину почек, мочеточников, мочевого пузыря. Протоколы динамически-функциональных исследований выявляют нарушения функции почек и транспорта мочи. Но работ по валидизации этих методик мало.

У новорождённых и детей младшего возраста, как правило, проводится седатация. Компьютерная томография сопряжена с существенной лучевой нагрузкой и детской практике в современных условиях должна быть ограничена. В качестве стандартной диагностической процедуры КТ применяется в острых состояниях и при травме, а также при недоступности МРТ. В плановом порядке КТ оправдана при подозрении на наличие опухолей почек, околопочечного пространства, забрюшинного пространства, малого таза, степени их распространения. Развитие КТ пока ограничено, применяемым в педиатрии является КТ-ангиография.

Гипоспадия – врождённое расщепление уретры, кавернозного тела, головки полового члена и крайней плоти. По европейским данным, частота этого состояния – 1:250-500 новорождённых мальчиков. Соответственно положение меатуса различают головчатую, коронарную, пенильную, скротальную и перинеальную формы. Гипоспадия часто сочетается с неопущением яичек (ультразвуковые исследования, МРТ) и требует исключения интерсексуального фенотипа. Цель лечения – формирование меатуса на верхушке головки полового члена, реконструкция уретры, ортоградного полового члена, нивелирование транспозиции, косметическое соответствие. Лечение необходимо начать на первом году жизни и завершить к началу второго года жизни.

Гидронефроз – стеноз мочеточника. Пре- или постнатально выявленный эхографически гидронефроз требует расширенного обследования. Стеноз может быть в лоханочно-мочеточниковом переходе, в пузырно-мочеточниковом сегменте (обструктивный мегауретер) или за счёт везико-ренального рефлюкса. Гидронефроз I степени – расширение лоханки при нормальных чашечках. Гидронефроз II ст. – расширение лоханки, умеренное расширение чащечек. Гидронефроз III ст. – расширение лоханки, выраженное расширение чашечек. Гидронефроз IV ст. – расширение лоханки и резкое расширение чашечек, истончение паренхимы. Диагностика пре- и/или постнатальная основывается на ультразвуковых исследованиях. Если после рождения ребёнка пренатально выявленный гидронефроз не подтверждается, через 7-10 дней проводится повторное УЗИ. Гидронефроз I ст. – первое повторное исследование проводится через 6-8 недель. Гидронефроз II ст. – контроль через 6 недель и через 3 месяца при неотягощённой клинической картине и микционой цистографии. При сопутствующей инфекции мочевыводящих путей – частый контроль из-за вероятности декомпенсации. При гидронефрозе III-IV ст. – ультразвуковой контроль через 6 недель, микционная цистоуре-

* Научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117, корпус 2

терограмма после 6-8 недель (исключение – мальчики с двухсторонним гидронефрозом III-IV ст. – микционная цистоуретерограмма тут же после рождения для исключения клапана мочеиспускательного канала). МРТ требуется для комплексной морфологической и функциональной оценки гидронефроза высокой степени. Лечение комплексное, направлено на снятие обструкции. При обструкционной волне на изотопной реносцинтиграмме (снижение экскреции на 40% и более), максимальном поперечном размере лоханки равном 20 см и более, возрасте ребёнка <1 года следует поставить вопрос об операции. Консервативное лечение после исключения рефлюкса проходит под контролем УЗИ и/или изотопных исследований один раз в 3-6 месяцев. Антибиотикопрофилактика не требуется, как и паллиативное отведение мочи через нефростому (исключение – уросепсис). Особую форму представляет часто интермиттирующий гидронефроз высокой степени у старших детей. Этот вариант гидронефроза является симптоматическим. После обильного употребления жидкости появляются боли в пояснице. Гидронефроз обусловлен обструкцией мочевыводящих путей сосудами нижнего полюса почки. Лечение – пластика лоханки почки по Андерсону – Гине. Возможна интрасосудистая окклюзия сосуда и удаление обтуратора через 8-14 дней в амбулаторных условиях.

Гидронефроз – мегауретер. Функционально – сужение мочеточника пре-/интравезикально. Диагноз обструктивного мегауретера сложен. Более 90% мегауретеров у детей созревают спонтанно. Симптоматика на 1 году жизни обусловлена присоединением инфекции [3]. Мегауретер может быть проявление общей синдромальной дисплазии соединительной ткани. По нашим данным – при синдроме Элерса – Данлоса. Диагностика строится на визуализации расширенного мочеточника (эхография), определении места сужения, выяснения структурного и функционального состояния почки (МРТ, изотопные исследования). Основная задача – исключение везикоренального дилатирующего рефлюкса. Лечение сводится к антибиотикопрофилактике на 1-м году жизни инфекции мочевых путей. Динамическое наблюдение включает в себя УЗИ. При персистенции или прогрессировании мегауретера, снижении функции почек, замедлении созревания ребёнка – оперативное вмешательство.

Везико-ренальный рефлюкс – обратный ток мочи в верхние мочевыводящие пути, т.е. в мочеточник и/или в лоханку во время наполнения мочевого пузыря или во время микции. Деление рефлюкса на активный и пассивный имеет очень сомнительное клиническое значение. До 1 года эпизоды невысокого рефлюкса обнаруживаются при сплошном обследовании у 50% бессимптомных девочек, в 15 лет – у 1%, старше 15 лет рефлюкс является нонсенсом. По результатам наших исследований, невысокий спонтанно завершающийся рефлюкс сочетается с рецидивирующими срыгиваниями и рвотой у детей 1 года жизни, с наличием постгипоксических кист в сосудистом сплетении боковых желудочков головного мозга Везико-ренальный рефлюкс обусловлен недостаточностью физиологических обструктивных везикоуретральных механизмов. Можно предположить, что этот вариант рефлюкса является относительно физиологическим, отражает незрелость регуляторного компонента перистальтики полых органов или, что, видимо, менее благоприятно, является результатом постгипоксических вегетативных расстройств. Высокий везико-ренальный рефлюкс быть обусловлен недостаточностью окклюзии при слабом мышечном сокращении (активный компонент окклюзии) или наличием интравезикального туннеля (пассивный механизм окклюзии). На первом году жизни первичный везико-ренальный рефлюкс у мальчиков и девочек встречается одинаково часто. В более старшем возрасте девочки страдают везико-ренальным рефлюксом в 4-4,5 раза чаще, чем мальчики. Вторичный везико-ренальный рефлюкс встречается при внутриутробной инфравезикальной функциональной обструкции (мальчики), при диссинергии сфинктера-детрузора (spina bifida), при клапане мочеиспускательного канала. Рецидивирующие лихорадочные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит) могут привести к необратимому повреждению паренхимы почки и в редких случаях стать причиной острой почечной недостаточности. Диагноз обычно устанавливается на этапе лихорадочной инфекции мочевыводящих путей, при скрининговом УЗИ. При обнаружении везико-ренального рефлюкса требуется микционная цистография, изотопные исследования для исключения нейрогенного мочевого пузыря и/или рефлюксной нефропатии (вогнутые сосочки пирамидок, рубцовые изменения паренхимы, снижение кровотока), определения состояния мочеиспускательного канала (клапан у мальчиков, смещение положения у девочек). Цель терапии – снижение частоты инфекций, предупреждение рубцевания паренхимы почек. Проводится длительная, до 2 лет, антибиотипрофилактика. Эндоскопические вмешательства эффективны при рефлюксе III степени. При рефлюксе IV-V ст. показаны только открытые хирургические вмешательства (антирефлюксная пластика).

Инфекция мочевыводящих путей – общее название воспалительного поражения верхних или нижних мочевыводящих путей [4, 5]. На первом году жизни чаще встречается у мальчиков. В последующем острая инфекция мочевыводящих путей наблюдается у 3-5% девочек и 1% мальчиков. Вторичная инфекция мочевыводящих путей сопровождает везико-ренальный рефлюкс (45-55%), дисфункцию мочевого пузыря, энтеробиоз и т.д. Клиническими формами инфекции мочевыводящих путей могут быть асимптомная бактерурия, цистит, пиелонефрит, уросепсис. Дифференциальная диагностика между циститом и пиелонефритом на системных проявлениях последнего. Для детей грудного возраста типичны рвота, лихорадка, шок. Только у детей более старшего возраста появляются дизурия, поллкиурия, вторичный энурез, боли в пояснице, рвота. При подозрении на поражение верхних мочепроводящих путей необходимо определить концентрацию С-реактивного протеина. При геморрагическом цистите возможна гематурия. В моче – пиурия, бактерурия. Безболевая гематурия заставляет исключать опухоль или туберкулёз почки. «Стерильная» пиурия может быть при туберкулёзе почки, обструкции воспалительного очага. Отсутствие бактерурии при наличии всех прочих признаков мочевой инфекции может быть при нарушении сбора и хранении мочи, обструкции воспалительного очага, необычной флоры (шигеллы, микоплазмы, кампилобактер, паразитоз, грибы и т.д.), требующей специальных сред, очень кислой мочи, низкой концентрационной функции. Бессимптомная бактерурия – определение бактерий в диагностических титрах в двух подряд полученных пробах. Микроскопический и бактериологический контроль мочи проводят на 3 день атибиотикотерапии (моча должна быть стерильна). После отмены антибиотикотерапии бактериологический контроль проводят в первые три недели раз в неделю, затем в течение 3 месяцев раз в месяц, затем в течение 6 месяцев раз в месяц.

Эхографически при пиелонефрите определяется повышение акустической плотности паренхимы, возможно небольшое увеличение размеров почки. После каждого эпизода мочевой инфекции (с лихорадкой или без неё) у мальчиков показана микционная цистоуретрография, после каждого эпизода пиелонефрита – у девочек. Лечение – своевременное опорожнение мочевого пузыря, борьба с запорами. При афебрильной мочевой инфекции цефалексин 50-100 мг/кг массы тела в сутки, цефаклор 30-50 мг/кг/сутки, цефаксим – 8 мг/кг/сутки, амоксиклав 50-100 мг/кг/сутки. При наличии пиелонефрита внутривенная антибиотикотерапия (цефазолин, цефотиам 50 мг/кг/сутки, цефуроксим 50-100 мг/кг/сутки, цефотаксим 50-100 мг/кг/сутки, цефтриаксон 100 мг/кг/сутки инициально, затем 50-75 мг/кг/сутки раз в день, амоксиклав 50-100 мг/кг/сутки. Страхи в отношении гентамицина преувеличены, его назначают в дозе 3-5 мг/кг/сутки. Длительность терапии – 7-14-21 день. У подростков препаратами первой линии являются фторхинолоны (блокаторы гиразы). Проводят профилактику реинфекции при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей (>4 раз при отсутствии факторов риска). Кроме того, антибиотикопрофилактика требуется при осложнённой инфекции мочевыводящих путей (рефлюкс, грубые аномалии, тяжелая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря), длительность: интервал между рецидивами <3 нед. – 1 год; интервал между рецидивами 3 нед. – 3–6 мес.; пузырно-мочеточниковый рефлюкс – непрерывно до 5-6 летнего возраста.

Мочекаменная болезнь у детей часто развивается при наличии врождённого везико-ренального рефлюкса, аномалий развития мочевыводящих путей (20-30%), хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки, повышенной секреции простагландина Е2, инфекции, цистинурии, нарушений пуринового обмена, почечном тубулярном ацидозе, гипероксалурии, гиперпаратиреоидизме. Возможны эндемические варианты. В анамнезе исключают постнатальные госпитализации, терапию фуросемидом, иммобилизацию после травм, наследственные варианты нефролитиаза. В анализах мочи – суточный объём, pH, креатинин, оксалаты, цитраты, фосфор, цистин, соотношение каль-

ций/креатинин. В сыворотке необходимо определить концентрацию кальция, фосфора, магния, хлора, натрия, калия, мочевой кислоты, витамина Д3, мочевины, паратгормона, креатинина, активность щелочной фосфатазы. Если получены камни проводится инфракрасная или рентгеновская дифракционная спектроскопия. Высоко информативна эхографическая визуализация, не исключены внутривенная экскреторная пиелография и обзорная рентгенография брюшной полости. Эхографически визуализируется конкремент. По показаниям проводится спиральная КТ. Лечение индивидуально. Камни в мочеточнике удаляются соответствующим инструментарием (полуригидные Ch4,5 и Ch6, гибкий Ch7). Требуется длительная антибиотикопрофилактика при инфицированных камнях или везико-ренальном рефлюксе. Коррекция везико-ренального рефлюкса показана только после удаления камней. Эффективны снижение удельного веса мочи (при удельном весе <1010 камни не образуются), гидратация (в исключительных случаях – через зонд), меркаптопропионилглицин – при цистинурии, когда сложно достигнуть комплаейенса.

Литература

1.*Oswald J.* // Zeitschrift für Kinderurologie und Uroginäkologie in Klinik und Praxis, 2007. Bd. 14. S. 46–51.

2.*Clarke S., Smellie N., Prescod S., Gurney D.* // J of Nuclear Medicine, 1996. Vol. 37. P. 823–828.

3.*Simon C.* Pädiatrie. Shattauer, Stuttgart, 2001. 759 s.

4.*Chen J., W. Mao K.* // J. Urology, 2004. Vol. 171. P. 1907.

5.*Zore J., Kiddo D.* // Clinical Microbiology Reviews, 2005. Vol. 18. P. 417–422.

УДК 613.693

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С РАЗНЫМ ВЕГЕТАТИВНЫМ СТАТУСОМ В ПРОЦЕССЕ ВЫПОЛНЕНИЯ УЧЕБНЫХ ЗАДАЧ

В.В.АНДРИАНОВ, Н.А.ВАСИЛЮК*

Ключевые слова: физиология, вегетативный статус

Современный этап научно-технического прогресса существенно увеличил нагрузки на психо-эмоциональную сферу человека. Среди людей, подверженных подобным перегрузкам, значительно увеличилось число лиц, занимающихся умственным трудом и, в частности, учащихся вузов. Для умственного труда учащихся характерна его неравномерность в течение учебного года [3, 10], что, наряду с нарушениями режима питания и отдыха, приводит к развитию ряда заболеваний [11, 13]. Профессиональная работа студентов – учеба – требует значительного напряжения, которое наиболее выражено в сессионные периоды [14]. Вместе с тем, представляет интерес изучение психофизиологического состояния учащихся в процессе непосредственной учебной деятельности на протяжении года. Умеренные нагрузки на практических занятиях и семинарах представляют эмоциональную основу учебного процесса. Исходя из вышеизложенного, целями настоящего исследования были: выявление динамики физиологических показателей при выполнении учебного тестового задания юношами и девушками; выявление динамики физиологических показателей при выполнении учебного тестового задания лицами с различным вегетативным статусом.

Методы и объект. В работе использовались следующие методы психологического тестирования: определение право-левополушарного доминирования по тесту «художник-мыслитель», определение личностной и ситуационной тревожности по Спилбергеру. Испытуемые так же выполняли сенсомоторные задачи. Сенсомоторными задачами являлись, во-первых, *простая сенсомоторная реакция*, при которой необходимо было максимально быстро нажимать одну выбранную испытуемым клавишу клавиатуры компьютера при неожиданном и нерегулярном появлении квадрата белого цвета размером 5×5 см в фиксированной области черного монитора компьютера, при числе предъявлений, равном 100. Результативность оценивалась по скорости реакции на появляющийся на экране квадрат. Во-вторых, *реакция на двигающийся объект*, при которой необходимо было точно попадать подвижным маленьким крестиком в неподвижный большой крест, учитывая неизменный ход первого по кругу с постоянной скоростью. При этом нажатие клавиши клавиатуры компьютера инициировало движение маленького крестика, а, соответственно, отпускание клавиши вело к его остановке. Результаты оценивались по числу точных попаданий подвижного в статичный крест.

У испытуемых определяли следующие гемодинамические показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (СД), диастолическое давление (ДД), пульсовое давление (ПД), длительность сердечного цикла (СЦ), среднее кровяное давление (СКД), ударный объем (УО), минутный объем кровотока (МОК), периферическое сопротивление сосудов (ПСС); расчет показателя вегетативного статуса – индекса напряжения (ИН). В работе проводили определение интегральных показателей ритма сердца в процессе регистрации кардиоинтервалограммы в течение пяти минут до и сразу после решения тестового задания. Анализ сердечного ритма проводился путем оценки его статистической структуры – построение вариационных кривых и скатерграмм, показывающих значение дисперсии кардиоинтервалов («кучность»); определение среднеквадратичного отклонения (SDNN), различия между длительностью соседних кардиоинтервалов (RMSSD), коэффициента вариации (CV), числа кардиоинтервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50) и амплитуды моды (AMo). Волновая структура динамического ряда кардиоинтервалов определялась на основе построения автокорреляционной функции. Оценка периодических компонентов кардиоинтервалов производилась в трех диапозонах: высокочастотные колебания (2-7 с, 0.5-.15Гц) HF; среднечастотные колебания (7-20 с, 0.15-0.05 Гц) LF; низкочастотные колебания (20-70 с, 0.05-0.015 Гц) VLF.

В работе так же рассчитывался индекс централизации (IC=VLF+LF/HF). Рассчитывался также стресс-индекс напряжения (SI). Заключение по анализу кардиоинтервалограмм составлялись в соответствии с методикой для лиц, возраст которых был не менее 16 лет [1]. Проведенное исследование включало в себя сравнительный анализ психофизиологических, гемодинамических и кардиоинтервальных показателей у юношей и девушек выполнивших и не выполнивших тестовое задание.

Программа исследования состояла из следующих этапов: исходное психофизиологическое тестирование; исходная регистрация гемодинамических показателей и кардиоинтервалограммы; решение учебного тестового задания из курса нормальной физиологии (20 однотипных тестов); повторная регистрация гемодинамических показателей и кардиоинтервалограммы. Время выполнения учебного задания было ограничено и составляло 10 минут.

Результаты. *Особенности физиологических показателей при выполнении тестового задания юношами и девушками.* С позиции теории функциональных систем целенаправленное поведение состоит из отдельных системоквантов, протекающих от момента возникновения мотивации – постановка задачи – до получения полезного результата – ее решения [12]. Каждый системоквант имеет в своей структуре внешнее и внутреннее звено. Внешнее звено представлено двигательной реакцией, возможно, с использованием технического устройства, а внешнее – внутренней речью и вегетативным обеспечением этих процессов. Известно, что характер вегетативной регуляции физиологических функций, процессов восприятия и поведения человека во многом определяется половой принадлежностью [6, 7]. Исследуемые были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 5 юношей, вторая группа – из 5 девушек. Обе группы решали 20 учебных тестовых заданий из курса нормальной физиологии. Исходно 60% юношей имели средний уровень тревожности, а 80% девушек находились в зоне психологического комфорта. У 80% девушек функциональные активности левого и правого полушарий были равнозначны. В то время как 40% юношей было присуще преобладание активности левого полушария и другим 40% – равновесие между активностью правого и левого полушарий. Сенсомоторные задания выполнялись быстрее юношами, а точнее девушками. В исходном состоянии все юноши имели нормотонический, а девушки симпатотонический вегетативный статус (табл. 1 и 2). В исходном состоянии у юношей обнаружены достоверно большие значения ПД, СКД, УО, МОК, CV, RMSSD, pNN50, чем у девушек. В группе девушек значения ИН, LF были больше.

Показатели SDNN, RMSSD, pNN50 отражают активность парасимпатического отдела, а показатели AMo, ИН, LF – симпатического [4, 9, 15].

* ММА им. И.М. Сеченова

Следовательно, в исходном состоянии имеет место больший уровень парасимпатических влияний у юношей и симпатических – у девушек. Гемодинамические показатели у юношей также были более высокие.

Таблица 1

Гемодинамические показатели сердечного ритма

Показатели	До Выполнения задания		После выполнения задания	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
СД (мм рт.ст.)	2	106,4±*9,07*	119,4±*13,46*	95,2±*6,76*
ДД (мм рт.ст.)	73,8±*8,188*	66±*5,33*	65,8±*8,86*	61,2±*4,07*
ПД (мм рт.ст.)	63,2*±*12,4*	40,4±*3,93*	53,6^{+}±*12,01*	34±*5,83*
ЧСС (уд.в мин.)	71,6±*6,15*	84,4±*0,49*	65,8±*4,58*	83,4±*4,22*
СЦ (мс)	0,844±*0,075*	0,711	0,916±*0,058*	0,721±*0,013*
СКД (мм рт.ст.)	94,87*±*9,68*	79,47±*6,17*	83,67^{+}±*9,45*	72,53±*4,33*
УО (мл)	71,442*^{x}±*6,98*	63,82±*9,48*	70,818±*8*	63,1±*8,39*
МОК (дл/мин.)	60,43*^{x}±*0,35*	60,01±*0,24*	60,27±*0,32*	60,06±*0,18*
ПСС (у.е.)	1256±128,43	1059±89,8	1110±125,71	926±69,81
ИН (у.е.)	50,1*^{xx}±*24*	165±*59*	49^{++}±*24,72*	156±*66,51*

Таблица 2

Результаты анализа вариабельности сердечного ритма

Показатели	До выполнения задания			После выполнения задания
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
SDNN (мс)	75,6^{x}±*19,49*	49,2±*13,74*	80±*19,42*	50,2±*14*
CV (%)	8,66^{+}**±*8,55*	7,02±*1,69*	9,32±*2,35*	7,06±*1,6*
SI (у.е.)	50*±*23,22*	165,2±*62,54*	49^{+}±*38,13*	155,8±*62,27*
IC (у.е.)	1,128*^{x}±*0,49*	1,9^{+++}±*1,32*	1,696±*0,8*	2,888±*2,31*
HF (%)	49,46±*10,6*	38,32±*16,85*	41,42±*15,17*	32,42±*13,56*
LF (%)	38,32*^{x}±*8,93*	41,64±*14,14*	47,38±*11,14*	41,56±*7,28*
VLF (%)	12,24±*3,26*	16,26^{+++}±*7,38*	11,18^{+++}±*6,03*	26,04±*15,63*
RMSSD (мс)	66,2*±*21,55*	35,4±*23,53*	63,2±*21,93*	35±*22,72*
pNN50 (%)	44,14*±*15,79*	11,68±*17,65*	41,64^{+}±*17,31*	11,94±*16,23*
Amo (%)	29,52±*6,94*	51,48±*10,76*	28,48±*51,48*	46,74±*11,78*

* p<0,05 при сравнении со 2-й группой; ** p<0,01 при сравнении со 2-й группой; *** p<0,001 при сравнении со 2й группой; x p<0,05 при сравнении с 3-й группой; xx p<0,01 при сравнении с 3-й группой; xxx p<0,001 при сравнении с 3-й группой; + p<0,05 при сравнении с 4-й группой; ++ p<01 при сравнении с 4-й группой; +++ p<0,001 при сравнении с 4-й группой

В процессе выполнения учебного тестового задания у юношей имело место достоверное повышение значений CV, SDNN, LF, IC и снижение значений УО и ИН. У девушек отмечалась положительная динамика IC и VLF, что может свидетельствовать об относительной активации как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы. Вариабельность сердечного цикла в среднечастотном диапазоне связана с барорефлекторными рефлексами и задается как симпатическими, так и парасимпатическими отделами. Известно, что при физической нагрузке и эмоциональном напряжении происходит перенастройка барорефлекса в результате подавления активности депрессорного отдела (парасимпатического ядра одиночного пути) продолговатого мозга подбугорной областью, где формируются защитно-оборонительные реакции. Большее значение колебаний спектральной плотности сверхнизкого диапазона у девушек до и после решения учебных тестовых заданий может быть, связано с активизирующими гипоталамическими влияниями [8, 16]. При анализе автокорреляционной функции и у девушек, и у юношей в 80% преобладал вегетативный тип регуляции сердечного ритма, для которого характерно плавное уменьшение амплитуды колебаний коэффициента автокорреляции. При анализе скаттерграмм кардиоинтервалов в исходном состоянии до выполнения тестовых заданий у 40% исследуемых юношей и у 80% девушек наблюдалась выраженная кучность распределения интервалов, что свидетельствует о тонусе симпатической нервной системы. Обратные соотношения – 60% и 20% соответственно – в случаях диффузного распределения интервалов. Сразу после выполнения учебных тестовых заданий процентные соотношения выраженности кучности распределения кардиоинтервалов значимо не изменились. После выполнения тестового задания для юношей было характерно большие значения ПД и pNN50, а для девушек – ИН и VLF. Вероятно, и после выполнения тестовых заданий соотношение активности парасимпатического и симпатического отделов нервной системы у юношей мало изменилось.

Особенности физиологических показателей при выполнении тестовых заданий лицами с симпатикотоническим и нормотоническим вегетативным статусом определяются внешними факторами, действующими на организм, и характеристиками «интегральной индивидуальности», куда относятся тип вегетативной регуляции [8]. В данной серии исследуемые были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 4 обследуемых с симпатотоническим вегетативным статусом, а 2-я группа – из 4 лиц – с нормотоническим. Обе группы решали 20 учебных тестовых заданий. Из лиц с симпатотоническим статусом 75% находились в зоне комфорта, а 50% лиц с нормотоническим вегетативным статусом имели средний уровень тревожности.

При оценке доминирования функциональной активности левого и правого полушарий установлено, что всем лицам 1-й группы была присуща равнозначная активность обоих полушарий. У лиц с нормотоническим вегетативным статусом в 50% – преобладала активность левого полушария, а в других 50% – правого полушария. Лица первой группы точнее и быстрее выполняли сенсомоторные задания. В исходном состоянии для лиц с симпатотоническим вегетативным статусом до выполнения учебных тестовых заданий было характерно более высокие значения ИН, Амо (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Гемодинамические показатели сердечного ритма

	До выполнения задания		После выполнения задания	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
СД (мм рт.ст.)	104,25±*5,21*	140±*13,49*	94,25±*6,5*	118,75±*11,39*
ДД (мм рт.ст.)	62,7^{+}±*3,565*	75,75±*4,14*	60±0	65,25±*7,79*
ПД (мм рт.ст.)	41,5**^{x}±*3,64*	64,25±*14,04*	34,25±*6,49*	53,5±*12,89*
ЧСС (уд.в мин.)	79±*9,82*	77,25±*5,54*	79,75±*11,71*	70±*6,52*
СЦ (мс)	0,759*^{x}±*0,11*	0,777±*0,058*	0,752±*0,13*	0,857±*0,081*
СКД (мм рт.ст.)	76,58*^{xx}± *3,82*	97,17±*4,82*	71,42±*2,17*	83,08±*7,51*
УО (мл)	66,48**^{x}± *2,79*	70,9±*9,9*	64,135±*,28*	71,08±*8,78*
МОК (дл/мин.)	59,96±*0,33*	60,02±*0,22*	59,97±*0,23*	60,03±*0,1*
ПСС (у.е.)	1019±46,58	1274±60	950±28	1120±104,3
ИН (у.е.)	142,3**^{x}±*48,38*	87,5±*95,3*	156,2±*1,99*	62,6±*56,13*

Таблица 4

Результаты анализа вариабельности сердечного ритма

Показатели	До выполнения задания		После выполнения задания	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
SDNN(мс)	45,5±*8,38*	76,5±*23,97*	49^{+}±*7,58*	81,25±*24,47*
CV (%)	6,125**^{x}±*0,507*	8,875^{+} ±*2,3*	6,725^{++}±*0,701*	9,725±*2,55*
SI (у.е.)	138±*58,4*	87,75±*64,23*	146^{++}±*66,47*	62,75±*57,02*
IC (у.е.)	1,53±0,89	1,815±*1,36*	2±*0,55*	2,88±*2,66*
HF (%)	46,6^{xx}±*13,18*	43,3±*12,51*	34,6±*7,09*	38,6±*21,26*
LF (%)	39,9^{x}±*13,97*	40±10,52	44,55±*9,9*	42,15±*9,54*
VLF (%)	13,4^{x}±*5,7*	16,6^{+}±*7,76*	20,75±*12,18*	19,15±*15,65*
RMSSD (мс)	31,75**±*14,46*	64,75±*28,74*	31,25^{+}±*11,19*	61,5±*29,78*
pNN50(%)	13,65±*1,68*	40,2±*15,29*	10,65^{+}±*10,94*	33,95±*22,99*
Amo(%)	47,35**±*7,27*	35,65±*19,32*	46,2±*11,63*	29,575±*13,79*

У лиц с нормотоническим статусом в этих же условиях значения ПД, ДД, СД, СКД, УО, RMSSD и CV оказались больше. Это может свидетельствовать о некотором преобладающем влиянии симпатического отдела нервной системы в первой группе и относительное преобладание парасимпатического отдела во второй по сравнению с первой. Считается, что среднее кровяное давление отражает уровень централизации регуляторных механизмов кровообращения на протяжении одного сердечного цикла [5]. Его устойчивое значение в процессе выполнения задания может свидетельствовать о стабильности данных процессов у нормотоников. Кроме того, у симпатотоников, в отличие от нормотоников, имеет место снижение таких гемодинамических показателей, как ДД, ПД, СКД и УО в процессе решения тестового задания, что может быть следствием утомления, снижения тонуса вегетативной нервной системы или торможения в центральной нервной системе [2, 13].

В процессе выполнения учебного тестового задания обнаружена положительная динамика ИН, CV, LF, VLF и отрицательная динамика ПД, СЦ, СКД, УО и HF у лиц с симпатотоническим вегетативным статусом. В группе с нормотоническим статусом имела место положительная динамика CV. При анализе автокорреляционной функции у лиц, с различным вегетативным статусом, в 80% как первой, так и второй группах преобладали вегетативные типы регуляции сердечного ритма. При анализе кардиоинтервалов в исходном состоянии до выполнения тестовых заданий у 100% исследуемых первой группы и у 25% второй группы наблюдалась выраженная кучность распределения интервалов на скаттерграмме. Обратные соотношения – 0% и 75% соответственно – в случаях диффузного распределения интервалов. Большая кучность облака указывает на меньшую вариабельность сердечного ритма. Сразу после выполнения учебных заданий процентные соотношения выраженности кучности распределения кардиоинтервалов явно не изменились. После выполнения

учебного тестового задания в 1-й группе было повышено значение SI, а значения SDNN, CV, RMSSD и pNN50 – во 2-й, что отражает тенденцию к усилению симпатической активности у лиц 1-й и парасимпатической активности у лиц 2-й группы.

Заключение. Группа юношей, имеющая средний уровень тревожности, выполняющая быстро сенсомоторные тесты, принадлежала к лицам с преобладающей активностью парасимпатического отдела как в покое, так и после выполнения учебного задания. В группе девушек, находившихся в состоянии психологического комфорта, преобладала равная активность правого и левого полушарий, а симпатический отдел нервной системы превалировал над парасимпатическим отделом.

Лица с симпатическим вегетативным статусом чаще находились в условиях психологического комфорта. Они характеризовались равной активностью левого и правого полушарий и выполняли сенсомоторные тесты быстрее и точнее, а тенденция к преобладанию симпатического отдела над парасимпатическим у них наблюдалась как в исходном состоянии, так и после выполнения тестового задания. Лица с нормотоническим вегетативным статусом имели более высокий уровень тревожности и менее точно и медленнее выполняли сенсомоторные тесты. У них в покое наблюдалось относительное преобладание активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, которое усиливалось после выполнения тестового задания.

В процессе выполнения тестового задания во всех трех сериях имело место изменение 6 гемодинамических и 14 кардиоинтервальных показателей. Другими словами, ритм сердечной деятельности при решении тестовых вопросов более динамичен, чем основные характеристики движения крови по артериальным сосудам. При этом в процессе выполнения однотипного системокванта гемодинамические показатели имели отрицательную динамику, а кардиоинтервальные, как правило, положительную. Разнонаправленные значения гемодинамических и интегральных показателей ритма сердца описаны при умственной нагрузке и эмоциональных состояниях [3, 13]. При сравнении тех показателей, которые изменили свое значение в каждой из исследуемых групп в процессе решения учебного задания можно видеть, что в первой серии их было 7, во второй – 11. Это позволяет прийти к заключению о ведущей роли вегетативного статуса и вегетативной реактивности в обеспечении системокванта целенаправленного поведения. Половая принадлежность испытуемых в меньшей степени оказывают влияние на характер этого обеспечения.

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.,Наука. 1984. 222 с.

2. Ванюшин Ю.С., Ситников Ф.Т. // Физиология человека. – 2001. Т.27, №2. С. 91.

3. Геворкян Э.С., Минасян С.М., Адамян Ц.И., Даян А.В., Ксаджикянан Н.Г. // Физиол. человека. 2006. Т.32, № 4.С. 57–63.

4. *Глазачев О.С.* Системная оценка функционального состояния человека в экстремальных условиях и при эмоциональном стрессе. В сб. Санатрон. М., 2001. С. 222–245.

4. *Довгалевский П.Я., Гриднев В.И., Котелъникова Е.В., Моржаков А.А.* // Кардиология. 1999. Т.39, № 7. С. 21.

5. Кардиология. Т.3. (Под ред. Е.И.Чазова). М.: Медицина. 1982. 670 с.

6. *Каменкович В.М., Шевелев И.А.* // Ж. высшей нервной деятельности. 2002. Т.52, № 1. С. 25–30.

7. *Михайлова Е.С., Никитаева Е.С., Давыдов Д.В.* // Ж. высшей нервной деятельности. 2001. Т.51, №.4. С. 443–451.

8. *Михайлов В.М.* Вариабельность сердечного ритма. 2000. 182 с.

9. *Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И.* Периферическая нервная система. СПб.: Наука. 1999. 281 с.

10. *Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В.* // Физиология человека. 2001. Т.27, №.6. С. 95–101.

11. *Ситников Ф.Г., Шайхелисламова М.В., Валеев И.Р.* // Физиология человека. Т.27, № 5. С. 60.

12. *Судаков К.В.* Доминирующая мотивация. М.: РАМН. 2004. 235 с.

13. *Щербатых Ю.В.*//Физиол.человека.2000.Т.26,№5. С.151.

14. *Юматов Е.А., Кузьменко В.А., Бадиков В.И.* // Физиология человека. 2001. Т.27, № 2. С. 104.

15. *Явелов И.С., Деев А.Д.. Травина Е.Е., Грацианский Н.А* // Кардиология. 1999. Т. 39, № 6. С. 6.

16. *Akselrod S., Gordon D., Ubel F. et al.* // Science. 1981.Vol.213. P. 220.

УДК 612.821.3

ОСОБЕННОСТИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ШКОЛЬНИКАМИ 7–18 лет В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ СРЕДЫ*

Т.В. ВОЛОКИТИНА**, Е.В. ПОПОВА

Ключевые слова: принятие решений, среда

Изучение проблемы принятия решения является актуальной для многих дисциплин – к ней обращаются кибернетика, теория управления, инженерная психология, социология. Как наиболее сложный механизм высшей нервной деятельности, процесс принятия решения является обязательным звеном в обеспечении всех видов познавательной деятельности, поэтому закономерно, что психофизиологическое обеспечение этой стадии процесса мышления является предметом специального анализа [1, 5, 9]. В мыслительной деятельности кульминационной операцией является стадия принятия решения. В теории функциональных систем данное понятие введено для обозначения этапа, на котором заканчивается формирование и начинается исполнение какого-либо поведенческого акта. Принятие решения в функциональной системе является одним из этапов развития целенаправленного поведения, сопряженного с выбором, поскольку на стадии афферентного синтеза происходит сличение и анализ информации, поступающей из разных источников [2]. Показатели поведенческого реагирования могут оказаться информативными при оценке свойств нервно-психической сферы человека и выявления сенситивных и критических периодов развития организма.

Цель исследования – изучить особенности принятия решения школьниками 7–18 лет в стохастической, вероятностной и детерминированной среде.

Методы исследования. Для объективной оценки принятия решения использовался компьютерный комплекс для психофизиологических исследований «Психомат» производства НИИ медицинского приборостроения РАМН (г. Москва, 2006). Инструментальные тестовые компьютерные системы позволяют получать результаты, независимые от социально-культурологических и других факторов, дают возможность углубленного изучения высших психических функций [7, 8, 10]. Исследование проводилось в режимах «Свободный выбор», «Вероятностный выбор» и «Управляемый выбор».

В режиме «Свободный выбор» школьникам предлагалось произвольно нажимать на левую и правую кнопки, не отдавая предпочтения ни одной из них, т.е. осуществлялся свободный генерированный паттерн реакций. Анализ оперативности принятия решения проводился по показателям среднего времени повтора и среднего времени смены выбора ответа (мс). Среднее время повторения выбора отражало информационный компонент, среднее время смены выбора – динамическую составляющую мотивационного компонента, в частности, поисковую активность [4, 11]. Анализировался показатель времени выбора ответа.

В режиме «Вероятностный выбор» учащимся предлагалось предсказать последовательность чередования стимулов, каждый раз угадывая какая из двух кнопок (правая или левая) загорится при следующем предъявлении. Использовалась «Бернуллиевская» (стохастическая) последовательность стимулов, при которой у испытуемого появляется интуитивное ощущение принципиальной возможности успешного («поощряемого») принятия решения. При каждом нажатии испытуемый получал подтверждение своего выбора, если его ответ совпадал с «загаданным» в последовательности (ситуация успеха), или опровержение – в случае неправильного ответа (ситуация неуспеха). Анализ стратегии поведения в ситуации успеха и неуспеха проводился по показателям повторных выборов левой и правой кнопки (%). В режиме «Управляемый выбор» ребенку предлагалось быстро и без ошибок реагировать на предъявляемый световой стимул, который включается на левой или правой кнопке в определённой последовательности. Эта задача требует от испытуемого усвоения тестовой последовательности стимулов и необходимости быстрого переключения с одних стереотипов принятия решения на другие. Детерминация поведения в данном режиме предусмотрена текущим стимулом. Изучались динамические показатели оперативности принятия решения: время ответа,

* Работа выполнена при поддержке аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 гг.)», регистрационный номер: 2.2.3.3/438.

** Институт развития ребенка Поморского университета имени М.В. Ломоносова, 163045, Архангельск, проезд Бадигина, д.3

время повторного нажатия на одну и ту же кнопку при успехе, время смены кнопки при успехе (мс).

Полученные результаты подвергались статистической обработке с применением пакета программ статистического анализа SPSS 12.0 for WINDOWS. Вычислялась одномерная описательная статистика для каждого из исследуемых показателей. Достоверность различий проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Психофизиологическая интерпретация полученных данных проведена с учётом рекомендаций НИИ педиатрии РАМН и ВНИИ медицинского приборостроения РАМН [13].

Результаты. Обследован 251 учащийся средней общеобразовательной школы №1 г. Новодвинска в возрасте от 7 до 18 лет, из них 124 мальчика и 127 девочек. Учащиеся были разделены на 6 возрастных групп: 7–8, 9–10, 11–12, 13–14, 15–16 и 17–18 лет.

Изучение механизма принятия решения в среде без детерминации представляет особый интерес, так как при этом проявляется способ принятия решения, который определяется внутренними механизмами последовательного целеобразования [6]. При анализе времени выбора ответа в режиме «Свободный выбор» отмечены межгрупповые различия (табл. 1).

Таблица 1

Временные показатели у школьников в стохастической среде (M±m)

Возраст, лет	Пол	Временные показатели (мс)		
		Выбор ответа	Повтор ответа	Смена ответа
7–8	М (n=20)	528,8±41,2	490,1±137,7	779,3±150,8
	Д (n=22)	504,0±37,2	408,1±39,5	615,4±52,5
9–10	М (n=19)	386,6±25,5**	280,3±24,9	520,6±37,2
	Д (n=22)	467,1±38,1	330,5±20,1	604,0±87,2
11–12	М (n=21)	329,9±18,8	259,7±25,2	423,2±23,0*
	Д (n=20)	380,6±18,3*	300,0±17,4	461,9±21,5
13–14	М (n=28)	340,9±22,9	242,9±18,8	454,4±24,1
	Д (n=24)	362,1±21,5	283,0±24,7	450,0±17,0
15–16	М (n=23)	339,5±13,0	252,3±14,7	401,7±17,0
	Д (n=20)	*384,2±12,1	*295,4±15,5	*449,8±16,7
17–18	М (n=20)	269,3±17,8**	200,5±13,1**	349,5±20,4*
	Д (n=21)	**354,4±16,2	***285,3±17,0	*412,4±17,8

звёздочкой * обозначены межгрупповые различия временных показателей, слева – половые различия (*– p<0,05; **– p <0,01; ***– p <0,001)

Быстрее делают выбор ответа, по сравнению с предыдущей возрастной группой, мальчики 9–10 лет (p<0,01) и юноши 17–18 лет (p<0,01). Более быстрый выбор имел место и у девочек 11–12 лет, по сравнению с возрастом 9–10 лет (p<0,05).

Статистически значимые различия во временных показателях обнаружены между группами юношей 15–16 и 17–18 лет: старшие по возрасту учащиеся быстрее выбирают ответ (p<0,001), быстрее меняют и повторяют ответ (p<0,05). Между группами девушек этих возрастов такой закономерности нет. В возрастных группах 15–16 и 17–18 лет найдены и половые различия: девушки медленнее выбирают, меняют и повторяют ответ (различия достоверны). Вероятно, это свидетельствует о более высокой физиологической лабильности юношей. При изучении оперативности принятия решения отмечено достоверное преобладание информационного компонента практически во всех возрастных группах (табл. 2), за исключением группы мальчиков 7–8 лет. У девочек этой возрастной группы среднее время смены ответа выше среднего времени повтора (p<0,01), то есть информационный компонент в оперативности принятия решения у девочек является преобладающим уже в 7–8 лет.

Таблица 2

Оперативность принятия решения в стохастической среде (M±m)

Возраст, лет	Пол	Время повтора ответа	Время смены ответа
		490,1±137,7	779,3±150,8
	Д (n=21)	408,1±39,5	615,4±52,5**
9–10	М (n=19)	278,2±23,7	513,3±36,1***
	Д (n=22)	330,5±20,1	604,0±87,2**
11–12	М (n=21)	259,7±25,2	*423,2±23,0***
	Д (n=20)	300,0±17,4	461,9±21,5***
13–14	М (n=28)	242,9±18,8	454,4±24,1***
	Д (n=24)	283,0±24,7	450,0±17,0***
15–16	М (n=23)	252,3±14,7	401,7±17,0***
	Д (n=20)	295,4±15,5	449,8±16,7***
17–18	М (n=20)	200,5±13,1	349,5±20,4***
	Д (n=21)	285,3±17,0	412,4±17,8***

Примечание: звёздочкой * справа обозначены различия между временем повтора и смены ответа, слева – межгрупповые различия (*–p<0,05; **– p <0,01; ***– p <0,001)

У мальчиков достоверное преобладание информационного компонента отмечено с возраста 9–10 лет (p<0,001), что может свидетельствовать о снижении их поисковой активности. У мальчиков 11–12 лет можно говорить о повышении поисковой активности, по сравнению с предыдущим возрастом (p<0,05), но мотивационный компонент в этой возрастной группе всё-таки достоверно ниже. В возрастных группах 13–14, 15–16 и 17–18 лет в механизме принятия решения учащимися информационный компонент достоверно преобладает (p<0,001).

В результате анализа полученных данных выявлены возрастные отличия по показателям оперативности принятия решения в условиях неопределённости среды. В целом можно говорить о преобладании информационного компонента в поведенческом реагировании учащихся, что свидетельствует о сниженной поисковой активности.

Анализ особенностей принятия решения учащимися в вероятностной среде показал, что во всех возрастных группах повтор предыдущей реакции в ситуации успеха достоверно преобладает. Это может говорить о благоприятном влиянии ситуации успеха на принятие решения школьниками. Однако, как отмечает [11], механизм положительных эмоций вовлекается при осуществлении реакции избегания. Можно предположить, что основной стратегией в принятии решения школьниками 7–18 лет в условиях вероятностной среды является избегание неудач. Половых различий по данным показателям не выявлено. Результаты диагностики оперативности принятия решения в детерминированной среде представлены в табл. 3.

Таблица 3

Оперативность принятия решения у школьников 7–18 лет в детерминированной среде (M±m)

Возраст, лет	Пол	Временные показатели (мс)		
		Выбор ответа	Повтор при успехе	Смена при успехе
7–8	М (n=20)	923,4±97,4	819,35±91,26	987,55±91,74
	Д (n=22)	974,3±75,8	827,64±72,9	108,86±77,58
9–10	М (n=19)	719,2±33,3*	618,1±35,0*	840,8±39,01
	Д (n=22)	743,2±29,4**	677,5±30,8	821,9±36,7**
11–12	М (n=21)	730,7±42,9	562,95±25,6	896,5±87,7
	Д (n=20)	774,0±74,4	657,95±51,8	915,4±135,2
13–14	М (n=28)	971,6±66,2**	***654,7±44,75	1176,3±97,29*
	Д (n=24)	1045,2±74,0**	892,9±58,8**	1314,0±161,3
15–16	М (n=23)	904,5±51,5	692,8±55,5	1118,8±84,0
	Д (n=20)	911,1±65,2	777,2±45,6	1045,6±86,2
17–18	М (n=20)	***523,4±18,5***	**485,0±22,28***	544,9±35,53***
	Д (n=21)	647,7±49,1**	645,0±38,68*	663,6±61,95***

Примечание: звёздочкой *справа обозначены различия между возрастными группами, слева – половые различия (*–p<0,05; **– p <0,01; ***–p <0,001).

В возрастной группе 9–10 лет, по сравнению с группой 7–8 лет, наблюдается улучшение результатов по всем динамическим показателям, как у мальчиков, так и у девочек. Дети 9–10 лет достоверно быстрее выбирают ответ, мальчики быстрее повторяют ответ при успехе – выбирают ту же кнопку (различия достоверны), а девочки – меняют кнопку при успехе (различия достоверны). Возраст 9–10 лет рассматривается физиологами как особо чувствительный для развития произвольного внимания [3, 12], что, вероятно, нашло отражение в результатах диагностики.

Ухудшение результатов, по сравнению с предыдущей возрастной группой, отмечено у школьников 13–14 лет. Подростки этого возраста дольше выбирают ответ (различия достоверны), медленнее повторяют ответ при успехе (различия достоверны у девочек), и производят смену ответа при успехе (различия достоверны у мальчиков). В этом возрасте по всем динамическим показателям прослеживается тенденция к более быстрому принятию решения мальчиками по параметру «время повтора при успехе» различия статистически значимы. Н время принятия решения учащимися в детерминированной среде оказывают влияние физиологические особенности периода полового созревания. Улучшение динамических показателей оперативности принятия решения наблюдается только в возрасте 17–18 лет, что может свидетельствовать о сформированности мозговых структур, отражающих состояние нервно-психической сферы. По сравнению с возрастной группой 15–16 лет, как у юноши, так и у девушки, быстрее выбирают, повторяют и меняют ответ при выполнении задания (различия достоверны). В этой возрастной группе получены и половые отличия – девушки достоверно медленнее выбирают ответ и повторяют его при успехе, чем юноши. Это говорит о более высокой физиологической лабильности нервной системы юношей.

Заключение. Найдены возрастные и половые различия по временным показателям выбора ответа в режиме свободного

выбора. Наибольшее число статистически значимых различий отмечено в старших возрастных группах 15–16 и 17–18 лет. В принятии решения в стохастической среде учащимися 7–18 лет информационный компонент преобладает над мотивационным. Это свидетельствует о сниженной поисковой активности школьников, что может приводить к гипермобилизации функциональных резервов организма и не исключает вероятности развития утомления. Анализ полученных данных также позволяет говорить о существовании статистически значимых различий в поведенческом реагировании учащихся в условиях вероятностной среды и благоприятном влиянии ситуации успеха на принятие решения школьниками всех возрастных групп. В условиях детерминированности среды на онтогенетическом возрастном отрезке 7–18 лет выявлены межгрупповые и половые различия в оперативности принятия решения. У школьников отмечены периоды улучшения и ухудшения результатов динамических показателей, соответствующих сенситивным и критическим периодам развития организма. Получены статистически значимые половые различия по временным параметрам в возрасте 13–14 и 17–18 лет, прослеживается тенденция к более быстрому принятию решения мальчиками в этих возрастных группах, что может говорить о более высокой физиологической лабильности.

Литература

1. *Анохин П.К.* //Вопросы психологии. 1974. № 4. С.89–103.
2. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 447с.
3. *Дубровинская Н.В., Фарбер Д.А., Безруких М.М.* Психофизиология ребенка М.: Владос, 2000 144с.
4. *Дерягина Л.Е.* Психофизиологические аспекты формирования дифференцированных стратегий адаптивного поведения: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Архангельск, 2001. 39с.
5. *Костандов Э.А.* /Вестник АМН СССР. М.: Наука, 1987. №8. С. 20–28
6. *Матвеев Е.В.*, *Надеждин Д.С.* //Медицинская техника. 1994. №4. С. 31–34
7. *Матвеев Е.В.*, *Надеждин Д.С.* // Медицинская техника. 1999. №1. С. 18–20
8. *Матвеев Е.В.*, *Надеждин Д.С.* // Медицинская техника. 2000. №3. С. 4–8
9. *Марютина Т.М., Ермолаев О.Ю.* Введение в психофизиологию. М.: Московский психолого-социальный институт, Флинта, 2001. 400 с.
10. *Руководство* по эксплуатации комплекса для психофизиологических исследований компьютерного КПФК–99 «Психомат», РАМН, ВНИИ Медицинского Приборостроения ЗАО «ВНИИМП-ВИТА», 2006 – 38 с.
11. *Симонов П.В.* //Журн. высш. нерв. деятельности. 1997. Т. 47, №2. С. 320–328.
12. *Фарбер Д.А.* Младший школьник: развитие мозга и познавательная деятельность. М.: Вентана-Граф, 2002. С.14–24.
13. *Физиологические* показатели когнитивных (познавательных) функций детей школьного возраста: Метод. рекомендации /Сост. Головкина И.Д., Дзюба С.В., Днепрова Л.И. и др. М.: Комитет здравоохранения. 1997. 19 с.

УДК 616-005

ТЕХНОЛОГИЯ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТОК ЛОРАТАДИНА

С.К. АЛЕКСЕЕВА, С.Н. СУСЛИНА, О.Ю. КРАВЦОВА*

Ключевые слова: биофармацевтическое исследование

Цель – разработка технологии и биофармацевтическое исследование разработанных таблеток лоратадина.

Лоратадин по внешнему виду представляет собой белый кристаллический порошок, практически не сыпучий, рыхлый, не прессующийся. Изучены технологические свойства субстанции лоратадина, такие, как сыпучесть, насыпная масса, форма и размер частиц, прессуемость, пористость, растворимость и другие [2]. Проведены исследования по подбору оптимальной рецептуры таблеток исходя из физико-химических свойств субстанции лекарственного вещества и используемых вспомогательных веществ. [1]. Изучена возможность изготовления таблеток лоратадина с использованием вспомогательных веществ, предназначенных для прямого прессования: модифицированные лактозы – Tablettose 70/80/100, FlowLak 100, Cellactosa 80, MicroceLak 100, StarLac, Ludipress, сахароза Compri Sugar®, кальция карбонат Formaxx® 70, маннит Parteck® M**,** сорбит Parteck® SI, ГПМЦ Walocel®, кроскармеллоза натрия Explocel®, модифицированный крахмал Explosol, МКЦ Tabulose®, Tablo®.

Смеси для прессования имели хорошую прессуемость, смешиваемость и высокую адгезивную активность, низкую чувствительность к лубрикантам. Сыпучесть гранулята уменьшалась с ростом в нём количества лекарственного вещества. Полученные таблетки оценивали по средней массе, времени распадаемости, растворению, прочности на сжатие, истираемость. Полученные таблетки по внешнему виду белого цвета, с гладкой блестящей поверхностью. Прочность таблеток на излом от 4 Н до 6 Н. Время распадаемости таблеток ≤15 мин, что соответствует требованиям фармакопейной статьи «Таблетки» ГФ XI.

Оценка подлинности лоратадина проводили методом ВЭЖХ и СФ-методом. Подлинность методом ВЭЖХ устанавливали одновременно с количественным определением по сопоставлению времен удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемого раствора и раствора РСО лоратанина. Спектрофотометрическое определение подлинности проводили одновременно с определением однородности дозирования. Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов препарата и РСО лоратадина в области от 210 до 300 нм имели максимум и минимум при одних и тех же длинах волн. Отклонение содержания лоратадина в таблетках находилось в пределах ±15%. Определение посторонних примесей проводили методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением, на приборе, оборудованном хроматографической колонкой из нержавеющей стали размером 250×4,6 мм, Luna C18 с размером частиц 5 мкм. Скорость потока подвижной фазы составляла 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 210 нм. Для извлечения лоратадина из таблеток использовали подвижную фазу, состоящую из смеси спирта метилового и буферного раствора с pH 3 в соотношении 39:11. Для расчета содержания посторонних примесей используется метод внутренней нормализации. Содержание единичной примеси в таблетках не превышало 0,5%, суммы примесей ≤2%.

Таблица 1

Значения концентраций (нг/мл) лоратадина после однократного перорального введения кроликам в дозе 3,7 мг/кг

№ кролика	Время после введения, ч								
	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	7	10
Лоратадин ООО «АНКИТАФАРМ», Россия									
1	17,70	31,75	43,15	40,66	24,86	10,54	6,25	2,82	2,70
2	46,90	77,88	101,72	66,77	51,72	23,71	12,18	5,23	5,21
3	18,76	38,14	46,84	44,84	30,66	10,79	6,68	3,47	3,33
4	48,13	82,45	114,13	90,94	64,22	29,35	13,91	6,45	5,51
5	20,66	50,72	63,03	44,92	30,72	14,55	10,12	3,53	3,50
6	47,63	79,28	109,21	78,08	57,38	24,30	13,90	5,63	5,29
Среднее	33,30	60,04	79,68	61,03	43,26	18,87	10,51	4,52	4,26
Стандартное отклонение	14,29	20,65	29,54	18,95	15,08	7,26	3,13	1,32	1,11
Доверит. интервал	11,43	16,52	23,63	15,16	12,07	5,81	2,51	1,06	0,89
Кларитин									
1	25,63	53,25	67,61	45,68	32,15	15,06	10,74	4,39	3,73
2	37,72	73,76	89,47	65,43	49,24	18,31	11,17	4,92	4,54
3	30,34	66,49	70,26	57,97	41,09	15,34	10,76	4,58	4,15
4	50,17	82,95	116,36	92,85	69,29	30,35	13,96	7,94	5,57
5	31,97	71,68	82,75	59,88	45,57	17,59	10,97	4,69	4,33
6	41,22	77,14	94,60	69,91	51,07	21,40	11,73	5,14	5,03
Среднее	36,17	70,88	86,842	65,28	48,07	19,67	11,55	5,28	4,56
Стандартное отклонение	8,03	9,35	16,33	14,43	11,32	5,22	1,12	1,22	0,60
Доверит. интервал	6,42	7,48	13,07	11,54	9,06	4,17	0,90	0,97	0,48

Содержание лоратадина находилось в пределах от 9,0 до 11,0 мг, считая на среднюю массу одной таблетки. Изучена стабильность таблеток при хранении. Срок годности – 2 года.

В соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 определение растворения проводили на приборе, оснащенном «Вращающейся корзинкой». Среда растворения – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин. Для растворения РСО использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Процентное содержание растворившегося лоратадина определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Проведенные исследования показали, что на растворение лоратадина in vitro существенное влияние оказы-

* Российский университет дружбы народов, г.Москва

вают технологические параметры (порядок смешивания компонентов, особенности процессов грануляции, влажность гранулята, время смешивания и сушки, давление прессования) и др.

С помощью метода «тест растворения» обоснована возможность получение таблеток препарата лоратадина, методом прямого прессования, подобран оптимальный состав вспомогательных веществ, обеспечивающий переход в раствор через 45 мин не менее 75% лоратадина, что позволило ввести эту норму в проект ФСП на таблетки лоратадина. Концентрация лоратадина (нг/мл) в сыворотке крови кроликов при приеме сравниваемых лекарственных форм представлена в табл. 1. Для количественного определения лоратадина использовали метод ВЭЖХ [3, 4, 5]. Рассчитаны средние значения, стандартные отклонения и доверительные интервалы (α=0,05).

В табл. 2 приведены рассчитанные по полученным кривым основные фармакокинетические параметры C_{max}, T_{max}, $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$, k_{el} и отношение $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию лоратадина.

Таблица 2

Значения основных фармакокинетических параметров лоратадина после однократного перорального введения кроликам в дозе 3,7 мг/кг

№ кролика	$T_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	k_{el}	$AUC_{(0-\infty)}$	$C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$
Лоратадин ООО «АНКИТАФАРМ», Россия						
1	2,1048	43,15	1	0,3293	117,2511	0,3680
2	2,0441	101,72	1	0,3391	244,3588	0,4163
3	2,1950	46,84	1	0,3158	133,5735	0,3507
4	1,9652	114,13	1	0,3527	287,7886	0,3966
5	2,1007	63,03	1	0,3300	158,1874	0,3985
6	1,9932	109,21	1	0,3478	264,1125	0,4135
Среднее	2,0672	79,68	1	0,3358	200,8787	0,3967
Стандартное отклонение	0,0767	29,54	0	0,0124	66,8188	0,0238
Доверит. интервал	0,0614	23,63		0,0099	53,4651	0,0190
Кларитин						
1	2,1632	67,61	1	0,3204	169,8875	0,3980
2	2,0291	89,47	1	0,3416	221,4476	0,4040
3	2,1124	70,26	1	0,3281	191,9470	0,3660
4	1,9970	116,36	1	0,3471	301,0279	0,3865
5	2,0523	82,75	1	0,3377	208,0444	0,3978
6	2,0427	94,60	1	0,3393	236,1280	0,4006
Среднее	2,0661	86,84	1	0,3357	221,4137	0,3922
Стандартное отклонение	0,0555	16,33	0	0,0089	41,3459	0,0129
Доверительный интервал	0,0444	13,07		0,0071	33,0830	0,0103

Из приведенных в табл. 2 данных, показывающих динамику изменения концентрации лоратадина в сыворотке крови кроликов после приема обеих лекарственных форм в дозе 3,7 мг/кг, следует, что зависимость концентрации лоратадина в крови кроликов после введения разработанного препарата и «Кларитин» носит аналогичный характер. Оценку относительной биодоступности разработанной лекарственной формы лоратадина проводили путем сравнения значений максимальной концентрации (C_{max}), времени ее достижения (T_{max}), периода полуэлиминации ($T_{1/2}$), площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-oo}) и отношения C_{max}/AUC_{0-oo}. Максимальная концентрация C_{max} достигается через ~ 1 час после введения препаратов и составляет 79,68±23,63 нг/мл для изучаемого препарата и 86,84±13,07 нг/мл для препарата сравнения. Время достижения максимальной концентрации T_{max} для обоих препаратов составляет 1 час.

Таблица 3

Параметры оценки биоэквивалентности изучаемых лекарственных препаратов лоратадина

№ кролика	$f = AUC_А / AUC_Б$	$f'' = C_{макс.А}/C_{макс.Б}$
1	0,6382	0,6902
2	1,1369	1,1035
3	0,6667	0,6959
4	0,9808	0,9560
5	0,7617	0,7604
6	1,1544	1,1185
Среднее	0,8898	0,8874
Стандартное отклонение	0,2117	0,1810
Доверительный интервал	0,1694	0,1448

где А – таблетки «Лоратадин»; Б – таблетки «Кларитин»

Период полуэлиминации $T_{1/2}$ после введения изучаемого препарата данный параметр составил 2,0672±0,0614 ч, после введения препарата сравнения – 2,0661±0,0444 ч. Площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-oo} для изучаемого препарата равна 200,8787±53,4651 нг·ч/мл, для препарата сравнения 221,4137±33,0830 нг·ч/мл. Отношение C_{max}/AUC_{0-oo} составило 0,3967±0,0190 и 0,3922±0,0103 для изучаемого препарата и препарата сравнения соответственно. Из вышеприведенных результатов видно, что перечисленные фармакокинетические параметры не имеют между собой достоверных отличий.

В табл. 3 приведены параметры f ' и f ", позволяющие оценить биоэквивалентность изучаемых лекарственных препаратов лоратадина.Средние величины f' (88,98%) и f" (88,74%) укладываются в пределы 80-125%, а различия между $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$ для сравниваемых препаратов (табл. 3) при p>0,95 недостоверны. Таким образом, можно сделать вывод, что таблетки лоратадина (ООО «АНКИТАФАРМ», Россия) и таблетки «Кларитин» («Schering-Plough Labo N.V.», Бельгия) биоэквивалентны.

Выводы. На основании проведенных исследований обоснована технология таблеток лоратадина методом прямого прессования, подобран оптимальный состав вспомогательных веществ, установлены нормы качества таблеток лоратадина, которые включены в проект ФСП. Проведенное на кроликах исследование сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности лекарственных форм лоратадина (таблетки по 0,01 г) показало, что процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лоратадина при применении таблеток лоратадина (ООО «АНКИТАФАРМ», Россия) и таблеток «Кларитин» («Schering-Plough Labo N.V.», Бельгия) одинаковы и лекарственные формы являются биоэквивалентными.

Литературы

1.*Алексеева, С.К.* /С.К. Алексеева, С.Н. Суслина, И.А. Зимина // «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация)»: тез. научно-практ. конф., Ростов-на-Дону, 2006. С. 80.

2.*Езерский, М.Л.* Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу // Хим.-фармац. ж. 1977. Т. 11 № 8. С. 98–114.

3.*Kunicki, P.K.* Determination of loratadine in human plasma by high-performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection / P.K. Kunicki // Chromatogr. B. Biomed. Sc.i App. l 2001. May 755:331–5.

4.*Hilbert, J* Pharmacokinetics and dose proportionality of loratadine / J. Hilbert, E. Radwanski, R. Weglein // J. Clin. Pharmacol. 1987. Sep 27:694–8.

5.*Matzke, G.R.* / G.R. Matzke, C.E. Halstenson, J.A. Opsahl // J. Clin. Pharmacol. 1990. Apr 30:364–71.

УДК 618.19-005-1; 612.662;611.664

ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А.А. ХАДАРЦЕВ, Д.В. ИВАНОВ, Э.М. НАУМОВА, Д.А. ХАСАЯ*

Ключевые слова: эндометриальные стволовые клетки

Стволовые клетки (СК) – это недифференцированные клетки, которые могут делиться и размножаться, сохраняя недифференцированный статус, и смогут впоследствии дифференцироваться в специализированные клетки тканей. Впервые термин СК применил в 1909 г. российский ученый А.А. Максимов, предположивший, что все форменные элементы крови происходят от единой клетки-предшественника [31]. Исследования в этом направлении привели в середине 20 века к экспериментальному обнаружению в костном мозге гемопоэтических СК. Затем в клиническую практику была внедрена пересадка костного мозга доноров для лечения гематологических заболеваний.

Дальнейшие исследования показали, что СК присутствуют практически во всех органах и тканях взрослых млекопитающих и служат резервом для регенерации тканей в случае их повреждения. Наибольший интерес для применения в медицине представляют эмбриональные, гемопоэтические и мезенхимальные СК.

Эмбриональные СК (ЭСК), способны к практически бесконечному существованию *ex vivo* в специальных условиях без потери качества [53]. Для поддержания в недифференцированном состоянии ЭСК экспрессируют специфические факторы транскрипции *Oct*-3/4 [38–40, 59] *Rex*-1 [32], *Nanog* [10] и *Sox*-2 [39, 59]. Являясь тоти- и плюрипотентными, ЭСК способны к спон-

* ГОУ ВПО « Тульский государственный университет»

танной и индуцируемой дифференцировке в производные всех трёх зародышевых листков. Но их использование сопряжено с рядом технических и этических трудностей, которые, по состоянию на 2009 год остаются в значительной мере неразрешёнными.

Взрослые (неэмбриональные) СК, к которым относятся *гемопоэтические* (ГСК), *мезенхимальные* (МСК), нейральные, миогенные и ряд других, в сравнении с ЭСК обладают ограниченным сроком дееспособности *ex vivo* и суженными возможностями дифференцировки. Взрослым СК свойственна тканеспецифичная дифференцировка, но возможно они под действием направляющих факторов способны к дифференцировке в «неродственные» типы клеток – *трансдифференцировке* [37].

Поскольку взрослые СК являются недифференцированными клетками, их морфологическая идентификация затруднена. Фракционирование взрослых СК базируется на их множественной лекарственной резистентности и осуществляется с помощью проточной цитофлуометрии. Взрослые СК, но не их потомки и дифференцированные клетки, экспрессируют белки *ABC/MDR*, которые препятствуют включению в клетку интравитальных красителей (родамин-123, *Hoechst* 33342). Маркеры, которые несут многие взрослые СК, не являются уникальными, и не позволяют выделить чистую культуру. Но они могут быть использованы для получения обогащенных популяций взрослых СК. На большинстве ГСК представлен антиген *CD*34, на МСК – *Stro*-1, в цитоплазме нейральных СК – *нестин*. В обогащенной популяции взрослых СК присутствуют и их ранние коммитированные потомки – *прогениторные клетки*. Выбор направления дифференцировки СК зависит от факторов индуцирующего микроокружения. В системе *in vitro* при использовании линиеспецифических индукторов (*цитокины*, моделируемый *внеклеточный матрикс*) удается получить специализированные соматические клетки заданной линии дифференцировки [2].

Несмотря на наличие доступа к ЭСК, многие лаборатории выбрали изучение взрослых СК не столько по этическим соображениям, сколько из-за практических аспектов и требований повседневного прогресса, необходимого для развития клеточной терапии. Исходя из относительной простоты изоляции, потенциала экспансии, стабильного фенотипа, транспортабельности, предпочтительными для использования в регенеративной медицине оказались МСК. Это ускорило изучение взаимодействия аллогеных МСК с иммунной системой хозяина, а также возможностей использования МСК в клинической практике [7].

К значимым ограничениям широкого использования МСК можно отнести необходимость получения для нужд терапии значительного числа клеток, и желательность их получения как можно менее инвазивным способом. Оба препятствия казались практически непреодолимыми, до тех пор, пока сразу несколько групп исследователей не обратило внимания на возможность получения СК из менструальной крови. Открытие было основано на предположении, что СК могут присутствовать в менструальной крови, так как они были ранее обнаружены в эндометрии [11, 13, 16, 50]. Эндометрий матки человека содержит эндометриальный слизистый слой, который относится к высоко регенерирующим тканям, и располагается на плотном миометрии. Эндометриально-миометриальное сочленение достаточно неравномерное и не имеет подслизистого слоя, отделяющего эндометриальную железистую ткань от находящихся ниже гладкомышечных клеток миометрия [56]. Эндометрий и субэндометриальный миометрий происходят из Мюллеровских желез во время эмбриогенеза, в то время как слои миометрия происходят во время фетального периода и развиваются из других источников [41, 56]. Эндометрий подразделяется структурно и функционально на две главные зоны, где *верхняя*, или *функциональная*, содержит железы, распространяющиеся от поверхности эпителия и поддерживающиеся стромой, и *нижняя* или *базальная* состоящая из базального слоя желез, плотной стромы и лимфоидных агрегатов [42, 45, 51, 56]. Обе зоны как *функциональная*, так и *базальная* в дальнейшем подразделяются на два морфологически разных слоя [4, 27, 33, 45], хотя другие исследователи считают различие между 4 слоями менее очевидным и предпочитают концепцию поляризации микроокружения [52, 56]. Клеточный состав эндометрия включает в себя люминальный и железистый эпителий, стромальные фибробласты, эндотелиоциты и лейкоциты. Эндометрий человека проходит более чем 400 циклов регенерации, дифференциации и отторжения за время репродуктивного периода [21, 26, 33]. Каждый месяц 4–7 мм слизистой ткани вырастает в течение 4–10 дней в первой половине пролиферативной стадии менструального цикла [33]. Важно отметить, что концепция регенерации эндометрия подтверждается расположением СК именно в базальном эндометрии, что было установлено много лет назад [43, 45, 48]. При изучении пролиферации эндометриальных клеток были обнаружены зональные различия, которые показали постепенное замещение эпителиальных и стромальных клеток *прогениторными* СК, располагающимися в базальном эпителии в области эндометриально-миометриального соединения [14, 17, 42, 44]. Позже был установлен дисбаланс между индексом пролиферации эндометриальных желез в базальном и функциональном слоях во время пролиферативной и секреторной фаз цикла у макак при использовании фосфорилированного гистона H3, как пролиферирующего маркера [8]. Такой уровень тканевого новообразования сопоставим с клеточным возобновлением в высокорегенерирующих тканях, таких как кроветворные ткани костного мозга, эпидермис, эпителий кишечника, где взрослые СК замещают выбывающие клетки для сохранения тканевого гомеостаза [18, 29]. Дальнейшие косвенные доказательства существования эндометриальных стволовых/прогениторных клеток представлены в результатах экспериментальных исследований приматов, и в клинических исследований, когда эндометрий полностью восстанавливался и функционировал во время беременности после почти полностью удаленного эндометриального слоя [23, 58]. В других клинических исследованиях установлено наличие регенерирующих эндометриальных слоев у женщин после электрохирургической абляции, применявшейся для лечения меноррагии [55], и даже возникновение беременности [3]. Клинические исследования подтверждают присутствие взрослых СК в эндометрии. Эти утверждения основаны на получении оссификатов после беременности и источником оссификатов являются не фетальные ткани, а хроническое воспаление и травма [5]. Именно воспаление и травма активизируют включение МСК в регенерацию тканей [62]. Кроме того, такие ткани как гладкая мускулатура, кости и хрящи – также обнаруживаются в эндометрии [6, 32, 49].

Более поздние работы свидетельствуют о возможности изолировать из эндометрия и культивировать 2 типа клеток: эпителиальные *прогениторы* и МСК [19]. Также сообщается о маркере плюрипотентности *Oct*-4 (*POU*5*F*1), обнаруженном в некоторых клетках стромы человеческого эндометрия [30]. Поскольку СК были обнаружены в эндометрии, возникло предположение, что они также могут быть обнаружены в отторгаемом вместе с менструальной кровью эндометрии. Но при изучении *СК, выделенных из менструальной крови* (МенСК), оказалось, что они представляют собой неоднородную группу клеток, и некоторые субпопуляции, отличающиеся от СК, полученных из интактного эндометрия, а также от МСК. Опубликованные в 2007–2008 году работы Cui et al. (2007), Meng et al. (2007), Patel et al. (2008), Р.А. Мусина и соавт. (2008), A. Umezawa, H. Makino (2008), N. Hida (2008) положили начало новому направлению в получении и использовании СК в терапевтических целях.

Следует отметить, что ещё 2004 году заявку на выданный в 2006 году патент «Стволовые клетки, полученные из отслоившегося при менструации эндометрия, способ их получения и применение» подала группа российских учёных [2]. Изобретение предусматривает применение отслоившегося при менструации эндометрия для получения СК, т.е. описывает новый источник и способ получения СК из отслоившегося при менструации эндометрия. Согласно изобретению, СК «полученные из отслоившегося при менструации эндометрия, могут быть использованы в косметологии, например для общего омоложения организма, омоложения кожи, лечения и/или укрепления волос; в стоматологии, например для лечения и/или укрепления десен и/или лечения и/или коррекции зубов; в травматологии, например в терапии ожогов, ран, повреждений кожи и/или переломов; и в терапии дегенеративных заболеваний, например невралгии, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца или конечностей, воспалительных заболеваний и заболеваний кожи, а также для создания банка стволовых клеток».

Но текст данного документа в широкой печати не публиковался**.** Первыми представили работу, описывающую выделение клеток эндометрия из менструальной крови, Cui et al. (2007). Причём в этом исследовании процедура получения МенСК носила сугубо прикладной характер: авторы просто использовали этот метод для получения МСК эндометрия, опираясь на общеизвестный факт, что в менструальной крови содержатся клетки оттор-

гающегося эндометрия. Сама работа посвящалась изучению возможности экспрессии человеческого дистрофина. Они успешно культивировали множество первичных клеток, изолированных из менструальной крови, и обнаружили как минимум 2 морфологически разные группы: маленькие веретенообразные клетки и большие палочкообразные. Профиль маркеров МенСК, обнаруженных авторами, представлен в табл. 1.

Таблица 1

Профиль маркеров менструальных стволовых клеток

Surface marker	EM-E6/E7/ hTERT-2 cells	Menstrual blood cells	Surface marker	EM-E6/E7/ hTERT-2 cells	Menstrual blood cells
CD13	+	++	CD55	++	++
CD14	-	-	CD59	++	+++
CD29	++	+++	CD73	+++	+
CD31	-	-	CD90	++	+++
CD34	-	-	CD105	-	++
CD44	+++	+++	c-kit	-	-
CD45	-	-	CD133	-	-
CD50	-	-	HLA-ABC	++	++
CD54	+	++	HLA-DR	-	-

Уникальный фенотип МенСК был связан с гистологическими и эмбриологическими отличиями эндометрия [15].

Таблица 2

Фенотипическая характеристика эндометриальных клеток

Маркер	Значимость	Экспрессия
CD14	Маркер моноцитов	Negative
CD34	Маркер гемопоэтических стволовых клеток	Negative
CD38	Маркер дифференцирующихся стволовых гемопоэтических клеток	Negative
CD45	Маркер лейкоцитов	Negative
CD133	Гемопоэтический/ангиобластный маркер	Negative
STRO-1	Маркер мезенхимальных стволовых клеток	Negative
SSEA-4	Маркер эмбриональных стволовых клеток	Negative
Nanog	Маркер эмбриональных стволовых клеток	Negative
CD9	Маркер МСК, ассоциированный с ангиогенезом [28]	Positive
CD29	Молекула адгезии на мезенхимальных и стволовых клетках печени [12]	Positive
CD59	Белок ингибирующий комплемент, обнаруживается на МСК [25] и стволовых гемопоэтических клетках SP-популяции костного мозга [47]	Positive
CD73	Экто-5'-нуклеотидаза, вовлеченная в миграцию МСК	Positive
CD41a	Рецептор для фибриногена, обнаруженный на МСК и тромбоцитах	Positive
CD44	Рецептор гиалуроновой кислот, обнаруженный на тканевых стволовых клетках и МСК	Positive
CD90	Маркер Т-клеток, гемопоэтических и МСК	Positive
CD105	Маркер МСК	Positive
Oct-4	Маркер эмбриональных стволовых клеток	Positive

Meng et al. (2007) выделяли из менструальной крови мононуклеарные клетки и изучали субпопуляцию прилипающих клеток. Выделенные клетки оказались способны выдерживать в тканевой культуре более 68 удвоений без нарушений кариотипа. Индекс пролиферации был значительно выше, чем у контрольной культуры МСК пуповинной крови, удвоение после 20 удвоений наступало каждые 19,4 часа, в сравнении с 1,5–2 сутками у двух контрольных линий пуповинной крови. Была обнаружена способность выделенных СК дифференцироваться в клетки 9 линий всех трех зародышевых листков: *мезодермальные* – миоциты, остеоциты, эндотелий, адипоциты, кардиомиоциты; *эктодермальные* – нейрональные клетки; и *эндодермальные* – гепатоциты, панкреатические клетки, клетки дыхательного эпителия. Дифференцировка была подтверждена иммуногистохимически: образовавшиеся тканевые клетки экспрессировали соответствующие этим тканям маркеры. Клетки, находившиеся в контрольной среде, без дополнительной стимуляции, не экспрессировали маркеры дифференциации.

После 68 удвоений клетки сохраняли способность продуцировать присущий им ряд маркеров (табл. 2). Полученные клетки продуцировали *MMP*3, *MMP*10, *GM-CSF*, *angiopoetin*-2, и *PDGF-BB d* 10-100000 раз больше, чем 2 контрольные линии МСК пуповинной крови.

Таблица 3

Характеристика секреции протеинов эндометриальными регенеративными клетками

Factor	BioE*	MYZb**	ERC-1	ERC-2
MMP3	0#	0	106227	234638
MMP10	0	0	5250	8944
GM-CSF	0	452	15630	972
PDGF-BB	0	0	12	61
ANG-2	0	0	11	34

Примечание: # – все концентрации даны в пикограммах на миллион клеток; * – коммерческая контрольная линия; ** – контрольная линия, выделенная авторами.

Обнаружены следующие особенности СК, выделенных из менструальной крови: высокий индекс пролиферации в сравнении с контрольными линиями МСК пуповинной крови; отсутствие способности экспрессии маркера МСК *STRO*-1; способность к экспрессии маркера ЭСК *Oct*-4; высокая экспрессия матричных металлопротеаз. Выделенные клетки не экспрессируют свойственные эндометриальным СК маркеры *CD*34 и *CD*45. Patel et al. (2008) также обнаружили высокую скорость удвоения МенСК, которая составляла 24–36 часов. Из начальных 50 000 клеток за 26 дней было получено 48 000 000 клеток. Клетки оставались диплоидными, без хромосомных аберраций, как было установлено при определении кариотипа на 12 пассаже. Более того, *RT-PCR* анализ показал, что МенСК на 12 пассаже экспрессируют мультипотентный маркер *Oct*-4, но не *SOX*-2 или *Nanong*.

Полученные группой Patel данные об экспрессии маркеров принципиально различаются от данных, опубликованными группами Cui и Meng по позитивной реакции на экспрессию плюрипотентного маркера *SSEA*-4 и *c-kit* (*CD*117), которые также были колокализованы на изолированном клоне МенСК. Была обнаружена экспрессия маркеров *CD*166, *CD*49*f*, *MHC* I, и умеренная экспрессия *CXCR*4, ответственного за хоуминг СК. Негативная реакция отмечена на маркеры *MHC* II и *LIN*.

МенСК, исследованные группой Patel, дифференцировались в клеточные линии: *мезодермальные* – адипоциты, хондроциты, остеоциты, кардиомиоциты; *эктодермальные* – олигодендроглия, астроциты. МенСК сохраняли более чем 50% теломеразной активности даже на 12 пассаже при сравнении с ЭСК, что выше, чем у МСК дериватов костного мозга. Группой Meng теломеразная активность не изучалась. МенСК, выделенные группой Patel, имели сходные характеристики с СК человеческого эндометрия по ряду показателей: экспрессии *c-kit* (*CD*117) [13], по экспрессии *Oct*-4 [30], по клональному размножению [20], а также с СК эндометрия мышей по *c-kit* (*CD*117) и *Oct*-4 [9]. Авторы придерживаются версии о происхождении МенСК из СК эндометрия. Наличие эмбриональных маркеров *SSEA*-4 и *Oct*-4 объясняет высокую скорости размножения этих клеток.

Р.А. Мусина и соавт. (2008) отнесли выделенные МенСК по экспрессируемым маркерам, потенциалу дифференциации и морфологическим признакам к МСК, отметив при этом в качестве особенных признаков высокую клоногенную активность и низкую способность к дифференцировке в адипоциты. A. Umezava and H. Makino (2008) на основании собственных исследований относят менструальную кровь к источникам получения МСК. Несмотря на относительно недавнюю историю обнаружения МенСК, уже появились попытки изучения их практического использования. Cui et al. (2007) в той же публикации, которая открыла тему изучения менструальной крови как источника СК, исследовали предполагаемые эндометриальные *прогениторы*, полученные из образцов эндометриальной ткани, на предмет восполнения мышечной дегенерации у мышей с mdx-моделью миопатии Дюшенна. По замыслу авторов, имплантированные клетки должны были предоставлять человеческий дистрофин в дегенеративные мышцы иммунодефицитных *mdx*-мышей. Авторы изучили извлечённые из менструальной крови клетки, чтобы установить, могут ли первично культивированные нетрансформированные клетки также восполнить дистрофичные мышцы. *In vivo* перенос извлечённых из менструальной крови клеток в дистрофичные мышцы иммунодефицитных mdx-мышей восстанавливал экспрессию дистрофина сарколеммой. Имплантируемые клетки были помечены *enhanced-green*-флуоресцентным белком и раздельное состояние человеческих и мышиных ядер заставляло предположить, что человеческий дистрофин экспрес-

сируется благодаря слиянию миоцитов хозяина и имплантированных клеток. Анализ *in vitro* показал, что эндометриальные *прогениторные* клетки и клетки, извлечённые из менструальной крови, могут эффективно трансдифференцировать в миобласты/миоциты, сливаясь с мышиными миобластами *C*2*C*12 при совместном культивировании *in vitro* и начинать экспрессировать дистрофин после слияния. На основании проведённого эксперимента авторы заключают, что эндометриальные *прогениторные* клетки и дериваты менструальной крови могут переносить дистрофин в дистрофичные миоциты через слияние и трансдифференциацию *in vitro* и *in vivo*.

Toyoda et al. (2007) также обратили внимание на миогенный потенциал клеток, извлечённых из менструальной крови, отметив её высокую репликативную активность и способность трансдифференцировать в миоциты с неожиданно высокой частотой. Это свойство МенСК позволяет спасать дистрофичные миоциты у мышей с *mdx*-моделью миопатии Дюшенна.

Murphy et al. (2008) считают аллогенные МенСК «лекарством с полки» для лечения критической ишемии нижних конечностей, опираясь на следующие свойства этих клеток: высокий уровень продукции ростовых факторов и металлопротеаз; способность ингибировать воспалительный ответ и отсутствие иммуногенности; способность к размножению без утраты способности к дифференциации и нарушения кариотипа.

Hida et al. (2008) обнаружили, что МенСК после соответствующей индукции начинают спонтанно делиться, демонстрируя кардиомиоцит-специфичное действие. Кардиальные тропонин-1-позитивные кардиомиоциты образуются *in vitro* в 27–32% случаев. МенСК пролиферируют в среднем 28 поколений без влияния на кардиомиогенную трансдифференцировочную способность, и экспрессируют м-РНК из *GATA*-4 перед кардиомиогенной индукцией. Предполагают, что большая часть кардиомиогенных клеток МенСК происходит из отслоившихся маточных эндометриальных желез, так как МСК, полученные из моноклональных эндометриальных желез в 76–97% случаев трансдифференцируют в кардиальные клетки *in vitro*. МенСК были позитивны по *CD*29, *CD*105 и негативны по *CD*34, *CD*45. Трансплантированные МенСК значительно улучшали нарушенную функцию сердца, уменьшали площадь инфаркта миокарда на модели у бестимусных крыс, ткань из кардиомиоцитов МенСК наблюдалась в зоне инфаркта миокарда *in vivo*. Авторы делают вывод о МенСК как о новом, мощном и доступном источнике для кардиальной клеточной терапии. Han et al. (2009) изучали способность неманипулированных МенСК изменять рост глиомы, с использованием агрессивной *C*6/*LacZ*7 (*C*6) модели у СД-крыс. В основе идеи эксперимента были положены результаты предыдущих исследований на животных, которые показали, что избирательный тропизм МСК к глиоме может быть использован в качестве средства селективной доставки цитотоксических средств.

Эндометриальные регенеративные клетки являются популяцией клеток мезенхимального типа, которые обладают способностью к плюрипотентной дифференциации и характеризуется уникальными поверхностными маркерами и продукцией факторов роста. Эндометриальные регенеративные клетки вводили внутривенно, или внутрь опухоли. В результате показано значительное ингибирование глиомы: уменьшение объема на 49% после внутривенного введения ($p < 0,05$), и около 46% после введения внутрь опухоли ($p < 0,05$). Редукция опухоли была связана с ингибированием ангиогенеза и сокращением числа *CD*133 позитивных клеток в инкраниальной опухоли. Несмотря на ангиогенный потенциал МенСК в модели ишемии задней конечности, эти данные подтверждают парадоксальную способность МенСК ингибировать опухоли. Авторы считают необходимым провести дополнительные исследования для определения качественных различий между физиологическим ангиогенезом, который, как представляется, поддерживается МенСК, и ангиогенезом опухоли, который, как оказалось, ингибируется МенСК.

Наконец Zhong et al. (2009) описали 4 случая использования МенСК внутривенно и интратекально у пациентов с рассеянным склерозом. Донорами менструальной крови послужили здоровые, некурящие женщины-добровольцы 18–30 лет. Исследование проводилось в рамках начальной стадии изучения безопасности препарата. Исследование продолжалось более года, за это время не было отмечено иммунологических реакций и побочных эффектов связанных с лечением. Эти предварительные данные говорят о возможности клинического использования МенСК и являются основанием для дальнейшего изучения этого нового типа СК. При анализе опубликованных материалов нам удалось выделить способы получения эндометриальных клеток. Так, группа австрийских ученых по руководством K.E. Schwab получала клетки эндометрия после гистерэктомии у женщин в возрасте от 31 до 52 лет. Операцию выполняли в пролиферативной фазе эндометрия, 5 мм слой эндометрия впоследствии собирался в среду, содержащую раствор Дульбеко, набор антимикотических антибиотиков, ксеногенную сыворотку. Выделение клеток проходило с использованием коллагеназы, механического расщепления и применением магнитного сортинга.

L. Lynch и его коллеги из Университетского госпиталя в Дублине получали клеточный материал с помощью кюретажа при выскабливании матки и помещением клеточного материала в среду Хенкса с антибиотиками и ксеногенной сывороткой. В лаборатории материал отмывался от резидуальной крови и размещался в р-р с энзимами на 20 мин. при 37˚С. В дальнейшем материал пропускали через марлевый фильтр и повторно отмывали, причем удалось добиться получения 1млн клеток в мл.

Японские исследователи из Университета Фукуока под руководством K. Kato также получали материал из тканей матки после выполненной гистерэктомии у женщин в возрасте 37–49 лет. Клеточная суспензия была получена после механической и энзимной обработки тканей. В дальнейшем ее пропускали через марлевый фильтр и культивировали. В России группа ученых под руководством Р.А. Мусиной из НЦ акушерства, гинекологии и перинтологии РАМН, Москва, получали эндометриальные клетки инвазивным путем с помощью биопсии тканей матки. В дальнейшем выполнялись работы по культивированию клеток.

По сообщениям, R. Dimitrov из института биологии и иммунологии репродукции Болгарской Академии наук получал совместно с коллегами эндометриальные ткани после гистерэктомии у женщин в возрасте 32–52 года, выполненной по поводу аденомиоза матки, во время пролиферативной и секреторной фазы. Образцы помещались в ксеногенную сыворотку с антибиотиками и доставлялись в лабораторию, где эндометрий бережно отделялся от миометрия и разделялся механическим путем на небольшие фрагменты, которые помещались в раствор коллагеназы и выдерживался при 37˚С в течение 1 часа. В дальнейшем после фильтрации и центрифугирования начинали культуральные работы. C. Matthai и коллеги получали клеточный материал из тканей матки после гистерэктомии, выполненной у лиц в возрасте 29–51 год, в независимости от дня менструального цикла.

В своих работах S. Kyo и коллеги из Университета в Каназаве (Япония), получали эндометриальные ткани у женщин в возрасте 42–52 лет также после выполнения экстирпации матки, которая выполнялась по причине миоматозного поражения. В данном случае выполнялась операции в поздний период менструального цикла, ткани помещались в среду Дульбеко с коллагеназой и диоксирибонуклеазой. X. Meng из института биокоммуникационных исследований (Wichita, USA) собирал у здоровых женщин во время менструального цикла эндометриальные клетки, используя урологические колпачки. Содержимое колпачка переливалось в 5 мл пробирки, содержащие антибиотики, раствор фосфатного буфера и ЭДТА. В дальнейшем клетки разделялись с помощью градиента Фиколла, затем культуральные работы выполнялись на чашках Петри, содержащих среду ДМЕМ, антибиотики, ксеногенную сыворотку. Подобную методику получения эндометриальных клеток описал и Z. Zhong из госпиталя в Changsha (Китай), у молодых здоровых женщин в возрасте 18–30 лет в условиях стационара. Стерильный специально разработанный колпачок вводился во влагалище и оставался там в течение 30–60 минут. После этого содержимое колпачка переливалось в специальный собирающий контейнер, который перемещался в стерильное помещение, где выполнялись работы по очистке и выделению клеток. В своих исследованиях авторы отмечали, что существует определенная взаимосвязь между качеством, жизнеспособностью, активностью клеток, фазой менструального цикла и возрастом женщины.

Все приведенные методы получения выполнимы в условиях стационаров и не позволяют широко тиражировать методику.

Литература

1.*Мусина Р.А., Де Велльен Л.А., Фелицына С.Б.* Стволовые клетки, полученные из отслоившегося эндометрия, способ их получения и применения // Бюллетень ЕАПО. 2006. № 3 (заявка 2004000031 (RU) 2004.08.11).

2.*Сухих Г.Т., Малайцев В.В., Богданова И.М.* Стволовые клетки. От фундаментальных исследований к клинике // Вестник «МЕДСИ». 2008. №1. С. 38–43.

3.*Abbott J.A., Garry R.* The surgical management of menorrhagia//Human Reproduction Update, 2002. Vol.8, №1 P.68–78.

4.*Biervliet et al.,* A successful cycle of IVF-ET after treatment of endometrial ossification; case report and review //Journal of Obstetrics and Gynaecology, Vol. 24, Issue 4 June 2004 , P. 472–473.

5.*Bird and Willis* The production of smooth muscle by the endometrial stroma of the adult human uterus.// J Pathol Bacteriol 1965 Jul;90(1):75–81.

6.*Bobis S., Jarocha D., Majka M.* Mesenchymal stem cells: biological characteristics and potential clinical applications Folia Histochemica et citobiologica. 2006. Vol. 44(4). P. 215–230.

7.*Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Lei S, Metayer C, Wang W, Lubin JH.*.Menstrual and reproductive factors and risk of lung cancer among Chinese women, Eastern Gansu Province, 1994-1998.//_J Epidemiol. 2003 Jan;13(1):22-8

8.*Cervello I., Martinez-Conejero J.A., Horcajadas J.A., Pellicer A., Simon C.* Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. P. 45–51.

9.*Chambers I., Colby D., Robertson M., Nichols J., Lee S., Tweedie S., Smith A.* Functional expression cloning of nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells // Cell. 2003. Vol. 113. P. 643–655.

10.*Chan R.W., Schwab K.E., Gargett C.E.* Clonogenicity of Human Endometrial Epithelial and Stromal // Cells Biol Reprod. 2004 Jun. Vol. 70(6). P.1738–1750.

11.*Chiba T., Zheng Y.W., Kita K., Yokosuka O., Saisho H., Onodera M., Miyoshi H., Nakano M., Zen Y., Nakanuma Y., Nakauchi H., Iwama A., Taniguchi H.* Enhanced Self-Renewal Capability in Hepatic Stem/Progenitor Cells Drives Cancer Initiation // Gastroenterology. 2007.

12.*Cho N.H., Park Y.K., Kim Y.T., Yang H., Kim S.K.* Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium // Fert. and Steril. 2004. Vol. 81(2). P. 403–407.

13.*Conti CJ, Gimenez-Conti IB, Conner EA, Lehman JM,* Gerschenson LE. Estrogen and progesterone regulation of proliferation, migration, and loss in different target cells of rabbit uterine epithelium.// Endocrinology. 1984 Feb;114(2):345-51.

14.*Cui C.H., Uyama T., Miyado K., Terai M., Kyo S., Kiyono T., Umezawa A.* Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation // Mol Biol Cell. 2007 May. Vol. 18(5). P. 1586.

15.*Du H., Taylor H.S.* Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis // Stem Cells. 2007. Vol. 25(8). P. 2082–2086.

16.*Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM.* Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle.// Am J Obstet Gynecol. 1979 Apr 15;133(8):859–67.

17.*Fuchs E., Segre J.A.* Stem cells: A new lease on life // Cell. 2000. Vol. 100. P. 143–155.

18.*Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M., Nguyen H.P., Wu D.* Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium // Biol Reprod. 2009 Jun. Vol. 80(6). P. 1136–1145.

19.*Gargett C.E.* Identification and characterisation of human endometrial stem/progenitor cells // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006 Jun. Vol. 46(3). P.250–253.

20.*Gargett C.E.* Uterine stem cells: what is the evidence? // Hum Reprod Update. 2007. Vol. 13. P. 87–101.

21.*Han X., Meng X., Yin Z., Rogers A., Zhong J., Rillema P., Jackson J.A., Ichim T.E., Minev B., Carrier E., Patel A.N., Murphy M.P., Min W.P., Riordan N.H.* Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells // Cell Cycle. 2009, Feb 15. Vol. 8(4). P. 606–610.

22.*Hartman,* 1944.

23.*Hida N., Nishiyama N., Miyoshi S., Kira S., Segawa K., Uyama T., Mori T., Miyado K., Ikegami Y., Cui C., Kiyono T., Kyo S., Shimizu T., Okano T., Sakamoto M., Ogawa S., Umezawa A.* Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells // Stem Cells. 2008. Vol. 26. P. 1695–1704.

24.*Izadpanah R., Joswig T., Tsien F., Dufour J., Kirijan J.C., Bunnell B.A.* Characterization of multipotent mesenchymal stem cells from the bone marrow of rhesus macaques // Stem Cells Dev. 2005, Aug. Vol. 14(4). P. 440.

25.*Jabbour H.N., Kelly R.W., Fraser H.M., Critchley H.O.D.* Endocrine regulation of menstruation // Endocrine Rev. 2006. Vol. 27. P. 17–46.

26.*Kaiserman-Abramof IR, Padykula HA.* Angiogenesis in the postovulatory primate endometrium: the coiled arteriolar system.// Anat Rec. 1989 Aug;224(4):479-89.

27.*Kim Y.J., Yu J.M., Joo H.J., Kim H.K., Cho H.H., Bae Y.C., Jung J.S.* Role of CD9 in proliferation and proangiogenic action of human adipose-derived mesenchymal stem cells // Pflugers Arch. 2007, Aug 1.

28.*Li L., Xie T.* Stem cell niche: structure and function // Annu Rev Cell Dev Biol. 2005. Vol. 21. P. 605–631.

29.*Matthai C., Horvat R., Noe M., Nagele F., Radjabi A., van Trotsenburg M., Huber J., Kolbus A.* Oct-4 expression in human endometrium // Mol Hum Reprod. 2006 Jan. Vol. 12(1). P. 7–10.

30.*Maximov A.* Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). 2009. Vol. 1, No. 3, Originally published in: *Folia Haematologica 8.1909, 125-134.*

31.*Mazur MT, Kraus FT.* Histogenesis of morphologic variations in tumors of the uterine wall.// Am J Surg Pathol. 1980 Feb;4(1):59–74.

32.*McLennan C.E., Rydell A.H.* Extent of endometrial shedding during normal menstruation // Obst. et Gynecol. 1965. Vol. 26. P. 605–621.

33.*Meng X., Ichim T.E., Zhong J., Rogers A., Yin Z., Jackson J., Wang H., Ge W., Bogin V., Chan K.W., Thébaud B., Riordan N.H.* Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population // Journal of Translational Medicine. 2007. Vol. 5. P. 57.

34.*Murphy M.P., Wang H., Patel A.N., Kambhampati S., Angle N., Chan K., Marleau A.M., Pyszniak A., Carrier E., Ichim T.E., Riordan N.H.* Allogeneic endometrial regenerative cells: An «Off the shelf solution» for critical limb ischemia? // Journ. of Translational Medicine. 2008. P. 645.

35.*Musina R.A., Belyavski A.V., Tarusova O.V., Solovyova E.V., Sukhikh G.T.* Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood // Bull Exp Biol Med. 2008, Apr. Vol. 145(4). P. 539–543.

36.*Musina R.A., Egorov E.E., Beliavskii A.V.* Stem cells: properties and perspectives of therapeutic use // Mol Biol. 2004. Vol. 38(4). P. 563–577.

37.*Nichols J., Zevnik B., Anastassiadis K., Niwa H., Klewe-Nebenius D., Chambers I., Scholer H., Smith A.* Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct-4 // Cell. 1998. Vol. 95. P. 379–391.

38.*Nishimoto M., Fukushima A., Okuda A., Muramatsu M.* The gene for the embryonic stem cell coactivator UTF1 carries a regulatory element which selectively interacts with a complex composed of Oct-3/4 and Sox-2 // Mol. Cell. Biol. 1999. Vol. 19. P. 5453–5465.

39.*Niwa H., Miyazaki J., Smith A.G.* Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells // Nat. Genet. 2000. Vol. 24. P. 372–376.

40. *Noe M, Kunz G, Herbertz M, Mall G, Leyendecker G.* The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: characterization of the endometrial-subendometrial unit.// Hum Reprod. 1999 Jan;14(1):190-7.

41.*Okulicz WC, Ace CI, Scarrell R.* Zonal changes in proliferation in the rhesus endometrium during the late secretory phase and menses.// Proc Soc Exp Biol Med. 1997 Feb;214(2):132-8.

42.*Padykula HA, Coles LG, McCracken JA, King NW Jr, Longcope C, Kaiserman-Abramof IR.* A zonal pattern of cell proliferation and differentiation in the rhesus endometrium during the estrogen surge // Biol Reprod. 1984 Dec;31(5):1103–18.

43.P*adykula HA, Coles LG, Okulicz WC, Rapaport SI, McCracken JA, King NW Jr, Longcope C, Kaiserman-Abramof IR.* The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment.// Biol Reprod. 1989 Mar;40(3):681–90.

44.*Padykula HA.* Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells.// Ann N Y Acad Sci. 1991;622:47–56.

45.*Patel A.N., Park E., Kuzman M., Benetti F., Silva F.J., Allickson J.G.* Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation // Cell Transpl. 2008. Vol. 17. P. 303–311.

46.*Preffer F.I., Dombkowski D., Sykes M., Scadden D., Yang Y.G.* Lineage-negative side-population (SP) cells with restricted hematopoietic capacity circulate in normal human adult blood: immunophenotypic and functional characterization // Stem Cells. 2002. Vol. 20(5). P. 417–427.

47.*Prianishnikov VA.* Functional-morphological model of organization of the epithelium of normal, hyperplastic and neoplastic human endometrium// Arkh Patol. 1979;41(1):60–6.

48.*Roth E, Taylor HB.* Heterotopic cartilage in the uterus.// Obstet Gynecol. 1966 Jun;27(6):838–44.

49.S*chwab K.E., Chan R.W.S., Gargett C.E.* Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle // Fert. and Steril. 2005. Vol. 84(2). P. 1124–1130.

50.*Spencer JA, Hacker SL, Davis EC, Mecham RP, Knutsen RH, Li DY, Gerard RD, Richardson JA, Olson EN, Yanagisawa H.* Altered vascular remodeling in fibulin-5-deficient mice reveals a role of fibulin-5 in smooth muscle cell proliferation and migration.// Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Feb 22;102(8):2946-51. Epub 2005 Feb 14.

51.*Tabibzadeh S.* Human endometrium: an active site of cytokine production and action.// Endocr Rev. 1991 Aug;12(3):272–90.

52.*Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Swiergiel J.J., Marshall V.S., Jones J.M.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts // Science. 1998, Nov 6. Vol. 282(5391). P.1145–1147.

53.*Toyoda M., Cui Ch., Umezawa A.* Myogenic transdifferentiation of menstrual blood-derived cells // Acta Myol. 2007, Dec. Vol. 26(3). P. 176–178.

54.*Tresserra F, Grases P, Ubeda A, Pascual MA, Grases PJ, Labastida R.* Morphological changes in hysterectomies after endometrial ablation.// Hum Reprod. 1999 Jun;14(6):1473-7.

55.*Uduwela AS, Perera MA, Aiqing L, Fraser IS.* Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy.// Obstet Gynecol Surv. 2000 Jun;55(6):390–400.

56.*Umezawa A., Makino H.* Cell source for regenerative medicine // Nippon Rinsho. 2008, May. Vol. 66(5). P. 865–872.

57.*Wood C, Rogers P. A* pregnancy after planned partial endometrial resection.// Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1993 Aug;33(3):316–8.

58.*Yuan H., Corbi N., Basilico C., Dailey L.* Developmental-specific activity of the FGF-4 enhancer requires the synergistic action of Sox2 and Oct-3/4 // Genes Dev. 1995, Nov 1. Vol. 9(21). P. 2635–2645.

59.*Zhong J.F., Weiner L.P., Jin Y., Lu W., Taylor C.R.* A real-time pluripotency reporter for human stem cell // Stem Cells Dev. 2009.

60.*Zhong Z., Patel A.N., Ichim T.E. et al.* Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells // Published online. 2009 Febr 20.

61.*Van Os R, Kamminga LM, de Haan G.* Stem cell assays: something old, something new, something borrowed.// Stem Cells. 2004;22(7):1181–90.

УДК 616-098:591:11

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ, АЛАНИНАМИНТРАНСФЕРАЗЫ И АСПАРТАТЕМИНОТРАНСФЕРАЗЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЫШЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДЕЛЬТА-ЭНДОТОКСИНА *BACILLUS THURINGIENSIS*

М.С. ФЕКЛИНА, Д.В. КАМЕНЕК, Э.К. ЮНУСОВА, Л.К КАМЕНЕК*

Ключевые слова: активность лактатдегидрогеназы, аланинаминтрансферазы

В настоящее время широко распространены препараты, содержащие спорово-кристаллические комплексы *Bacillus thuringiensis*, занимающие до 90-95% мирового рынка биоинсектицидов [1]. С развитием генной инженерии стали создаваться трансгенные растения, модифицированные геном токсинообразования. Такие растения уже производятся генно-инженерными фирмами в промышленных масштабах. Разработаны новые препараты на основе очищенного от спор и других балластных веществ и предварительно активированного эндотоксина [9, 10]. Уникальная избирательность взаимодействия дельта-эндотоксина с мембранами клеток насекомых дает возможность использовать его для защиты сельскохозяйственных растений и леса от листогрызущих насекомых-вредителей. Существуют данные о безвредности дельта-эндотоксина для млекопитающих, основанные на изучении его прямой токсичности. Попадая в организм животного, дельта-эндотоксин может всасываться в кишечнике и, в первую очередь, имеет возможность взаимодействия с элементами крови. При длительном воздействии токсических веществ в концентрациях, не вызывающих внешне обнаруживаемого эффекта, могут выявляться скрытые изменения ряда биохимических показателей системы крови, которая является чувствительным индикатором, отражающим состояние организма в целом. Метаболизм клетки включает множество разветвленных ферментативных реакций, которые формируют отдельные циклы: гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и т.д. При интоксикации накапливается большое количество промежуточных и конечных продуктов обмена, которые оказывают деструктивное действие на важнейшие системы организма [2].

Сопряженные химические реакции, протекающие в живом организме, и активность ферментов, катализирующих их, характерны почти исключительно для внутриклеточной среды. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрасфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) сыворотки крови являются ферментами, которые способны выходить в межклеточное пространство в результате нарушений целостности клеточных мембран [4]. В этом случае на основании результатов анализов внеклеточных жидкостей (особенно плазмы или сыворотки крови) можно сделать заключение о характере изменений, происходящих внутри клеток разных органов и тканей. Поэтому исследования выше перечисленных ферментов являются важным лабораторным тестом, позволяющим выявить нарушение в работе органов на ранних стадиях токсикации [3].

Цель работы – изучение влияния различных концентраций дельта-эндотоксина *B. thuringiensis subsp. kurstaki*, который наиболее широко используется в защите растений, на активность ЛДГ, АсАТ, АлАТ.

Материалы и методы. В исследованиях использовали полугодовалых белых беспородных мышей – самок со средним весом 30±2 граммов. Животным в течении 4 недель дважды в неделю перорально вводили препарат в дозах– 100, 50 или 25 мг на кг массы животного, что составило 0,003, 0,0015 или 0,00075 мг на особь, соответственно. В эксперименте использовавали 360 животных, разделенных на 4 группы, три опытные и одна контрольная. Контрольным животным токсин не вводили. Материалом для исследования служила сыворотка крови. Забор крови для оценки активности проводили еженедельно путем декапитации животных, для усыпления животных использовали эфир.

Сыворотку крови получали методом отстаивания цельной крови и ретракции кровяного сгустка с последующим центрифугированием. Центрифугирование сыворотки проводили при скорости 3000 об/мин в течение 10 мин [7]. Определение активности ферментов проводили в присутствии восстановленной формы кофермента НАДН. В качестве субстрата для определения ЛДГ использовали пируват, АсАТ – L-аспарагиновую кислоту, АлАТ – L-аланин. Инкубационная смесь для определения ЛДГ содержала 2,7 мл 100мМ трис буфера (pH 7,4); 0,1 мл сыворотки; 0,1 мл 23 мМ пирувата натрия; 0,1 мл 5 мМ НАДН. Инкубационная смесь для определения АсАТ содержала 1 мл 80 мМ фосфатного буфера (pH 7,4); 0,1 мл сыворотки; 2 мл 200мМ L-аспарагиновой кислоты, 0,02 мл α-кетоглутаровой кислоты; 0,05 мл 18мМ НАДН. Инкубационная смесь для определения АлАТ содержала 1 мл 80мМ фосфатного буфера (pH 7,4); 0,1 мл сыворотки; 2 мл 500 мМ L-аланина, 0,02 мл α-кетоглутаровой кислоты; 0,05 мл 18мМ НАДН. Для определения активности ферментов инкубационную смесь помещали в кварцевые кюветы толщиной в 1 см и оценивали скорость окисления НАДН, спектрофотометрически по убыли величины оптической плотности при длине волны 340 нм [8]. Активность ферментов измеряли в нмоль/(с·л), но для удобства активность выражали в %, принимая контроль за 100%, чтобы исключить изменения, связанные с внешними воздействиями на организм животного.

Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Таблица 1

Влияние дельта-эндотоксина на активность лактатдегидрогеназы в крови лабораторных мышей

Сутки	Изменение активности ЛДГ,% в зависимости от дозы токсина, мг/кг			
	Контроль (без токсина)	25	50	100
1	100	103±9	103±15	100±13
7	100	103±11	100±0,11	99±9
14	100	79±8	94±7	91±12
21	100	96±10	93±12	92±21

Примечание: $p \leq 0{,}001$ при n = 10, где n – число повторностей

Результаты. Анализ данных указывает на отсутствие существенных изменений активности ЛДГ в сыворотки крови животных во всех исследуемых дозах на протяжении всего эксперимента. Однако прослеживается устойчивая тенденция к снижению активности данного фермента к окончанию эксперимента с увеличением дозы дельта-эндотоксина. На наш взгляд, подобно снижение может быть связано с усилением аэробности условий, которое вызвано действием дельта–эндотоксина. В литературе данный факт описан, как эффект Пастера.

Таблица 2

Влияние дельта-эндотоксина на активность аспартатаминотрасферазы в крови лабораторных мышей

Сутки	Изменение активности АсАТ, % в зависимости от дозы токсина, мг/кг			
	Контроль (без токсина)	25	50	100
1	100	103±7	102±5	119±14
7	100	107±2	103±3	97±4
14	100	99±2	98±2	97±3
21	100	103±8	108±6	99±5

Примечание: $p \leq 0{,}001$ при n = 10, где n – число повторностей

В активности АсАТ также не было отмечено достоверных изменений во всех исследуемых дозах на протяжении всего эксперимента.

Таблица 3

Влияние дельта-эндотоксина на активность аланинаминотрасферазы в крови лабораторных мышей

Сутки	Изменение активности АлАТ, % в зависимости от дозы токсина, мг/кг			
	Контроль (без токсина)	25	50	100
1	100	98±10	106±4	109±23
7	100	118±5	133±13	130±11
14	100	97±13	111±12	91±22
221	100	100±11	96±12	98±8,8

Примечание: -$p \leq 0{,}001$ при n = 10, где n – число повторностей

Также отсутствуют достоверные изменения для всех исследуемых дозах на протяжении всего эксперимента в активности АлАТ. во всех исследуемых дозах на протяжении всего эксперимента. Таким образом, не отмечено существенных изменений активности ЛДГ, АсАТ и АлАТ в сыворотки крови животных для всех исследованных доз на протяжении всего эксперимента. Следовательно, можно констатировать, что в таких количествах

* ГОУ ВПО Ульяновский госуниверситет, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого 42., тел. 8(8422) 320016

дельта-эндотоксин не вызывает разрушения клеток и органов и тканей. Наши результаты подтверждаются ранее полученными данным, согласно которым не было установлено непосредственного токсического эффекта дельта-эндотоксина в высоких дозах (1000, 500 и 250 мг на кг массы животного) in vitro на клетки крови. Токсин также не оказывал влияния на жизнеспособность эритроцитов периферической крови животных [7]. Угнетающее действие B. thuringiensis in vivo в очень высоких дозах связано, вероятно, с неспецифической реакцией организма на чужеродный белок, способный проникать в кровоток.

В малых дозах дельта-эндотоксин не влияет на состояние организма, в средних дозах обладает некоторым иммуностимулирующим действием, а в больших – угнетает иммунную систему организма [8]. Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки Российской Федерации, Федерального агентства по образованию, в рамках проекта: «Разработка теоретических основ экологически безопасного регулирования численности вредных организмов дельта-эндотоксинами *Bacillus thuringiensis»* (код организации: 296, коды ГРНТИ: 62.09.39).

Литература

1.*Харвуд К. Р.* Бациллы. Генетика и биотехнология. М.: Мир. 1992. 530 с.

2.*Новожилова О.С.* Автореф. дис… канд. биол. наук. Уфа., 2007., 122 с.

3.*Бочкарева А.В., Зимин Ю.В., Хомутов А.Е.* // Биология.2008, №5, 86–88 с.

4.*Северина, Г.А. Кочетова, М.* Функциональная активность ферментов и пути ее регуляции / Под. ред. С.Е. Северина, Г.А. Кочетова. М.: Изд-во МГУ.1981. 180 с.

5.*Бардюкова Т.В., Зайцев С.Ю., Максимов В.И.* //Ветеринарная медицина//.2006, №2. С. 28.

6.*Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. М; 1987, 197 с.

7.*Феклина М. С.* Действие дельта-эндотоксина на активность клеток периферической крови *in vivo* и *in vitro* / М.С. Феклина, Д.В. Каменек, Э.К. Юнусова, Л.К. Каменек , УлГУ. Ульяновск, 2008. 17 с. Деп. в ВИНИТИ 12.05.08 №407.В2008.

8.*Феклина М. С.* Изменение активности клеток крови под действием дельта-эндотоксина *Bacillus thuringiensis* / Л. К. Каменек, Э. К. Юнусова, Л.Ю.Савельева, В.В. Ногичева // Материалы II Международной научно-практической конференции «Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии». Казань: КГУ, 2008. С. 139–140.

9.*Каменек Л.К.* Дельта-эндотоксин Bacillus thuringiensis: строение, свойства и использование для защиты растений // Автореф. дисс. докт. биол. н. М., 1998. 40 с.

10.*Каменек Л.К.* Изучение механизма действия дельта-эндотоксина Bacillus thuringiensis на насекомых // Автореф. дис... канд. биол. н. Л. 1985. 19 с.

УДК 611.018.5

ГИПОТЕЗА О ГАРМОНИЧЕСКОМ МЕХАНИЗМЕ САМООРГАНИЗАЦИИ ТЕЗИОГРАММ КРОВИ И ЕЕ ПРЕПАРАТОВ

В.Н. КИДАЛОВ, А.А. ХАДАРЦЕВ, А.В. ЧЕЧЕТКИН

В процессе *самоорганизации тезиограммы* крови осуществляют поиск энергетического экстремума, и в течение короткого времени приближаются к нему в экспоненциальном развитии. Оптимальным алгоритмом поиска является естественное разбиение пространства, на котором осуществляется поиск, в *золотой пропорции* (1/*Ф*=0,62).
Ключевые слова: самоорганизация, кровь, тезиограмма

Примером самоорганизации сложнокомпонентных биологических систем из раствора на плоскости является *тезиография* (ТЗГ), или *кристаллогенез* крови и ее препаратов. Постижение закономерностей естественного тезиографического процесса, способов управления им, создает возможности получать из крови и биожидкостей твердые вещества известного состава с заранее определенными свойствами, необходимые для экспериментальных и лечебных целей. Исследования морфологических особенностей *специфических тезиографических структур* (СТС) крови и ее препаратов могут лечь в основу новых методов диагностики различных заболеваний человека и животных. В препаратах, приготовленных из крови и биожидкостей на стекле или подложках из иного материала, по мере возрастания концентрации растворенных веществ, вызванной испарением растворителя, наблюдается последовательность событий: от изменения температуры в зоне кристаллизации, появления автоволн, образования гелевой матрицы до самой кристаллизации с образованием *кристаллов*, *кристаллитов* и *кристаллоидных включений* в различных участках *фации* сформировавшегося (самоорганизовавшегося) препарата. Нередко такие препараты крови, особенно взятые от здоровых людей или животных, поражают своей симметрией и гармоническими соотношениями их мельчайших СТС (рис.1). При этом, в зависимости от вида препарата, его состава и способов его обработки ТЗГ принимают характерный для конкретного препарата и ситуации вид.

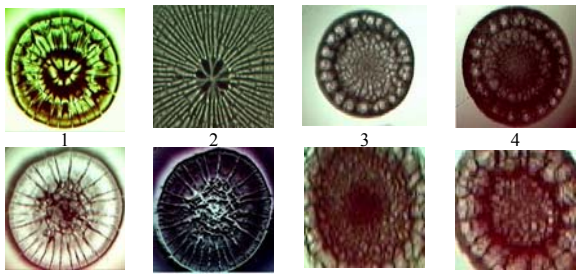


Рис.1. Гармония в ТЗГ препаратов крови: ветовая микроскопия. Ув. х 90 – х 120 1 – ТЗГ эритромассы; 2 – эритроцитарный тест-препарат для проверки автоматических гемоцитометров (США), средняя и центральная части тезиограммы; 3 – ТЗГ плазмы крови донора № 015113; 4 – ТЗГ плазмы крови донора № 015114; 5 – ТЗГ эритроцитной фильтрованной взвеси; 6 – То же: фазовый контраст; 7. ТЗГ крови донора сразу после забора крови, средняя и центральная части препарата. Ув. ×90; 8. ТЗГ крови донора сразу после забора крови, средняя и центральная части препарата. Ув. ×90.

Самоорганизация биожидкости в процессе формирования ТЗГ зависит от множества процессов, протекающих на различных уровнях организации материи.

Предложены перспективные теории и гипотезы расшифровки процессов *самоорганизации* крови и других биожидкостей. Определена зависимость характера СТС ТЗГ-препаратов от насыщенности жидкости растворенными веществами и характеристик предела их растворимости [9], зависимость кинетики процесса кристаллизации и характера фрактализации *фации* ТЗГ от внешних по отношению к ТЗГ-препарату условий (температуры, освещения, влияния *электромагнитных полей* (ЭМП) и др.) [2,19], установлена зависимость растворимости разнообразных веществ в крови, а следовательно, морфологии ТЗГ, от атмосферного давления в соответствии с законом Генри [3], а также значение частиц определенной минимальной (критической) величины (групп ионов, молекул), как кристаллического зародыша. В крови зародыш может не иметь кристаллической структуры, это может быть устойчивый *нанокомплекс* ионов или молекул, способных к дальнейшему росту [16], показана роль флуктуационных явлений в возникновении устойчивых кристаллических зародышей [20], зависимость формирования СТС и морфологии ТЗГ-препаратов от числа частиц в биожидкости и их коллективного взаимодействия. Появление нового слоя на растущем кристалле напоминает процесс возникновения новой фазы: для образования слоя требуется определенное конечное пересыщение раствора, при котором возникает устойчивый двухмерный зародыш, разрастающийся уже по всей грани. Процесс наслоения не является непрерывным. Равновесие между адсорбционным слоем и раствором при дегидратации ТЗГ-препарата устанавливается быстро, поэтому при переходе частиц в кристаллическую решетку адсорбционный слой тотчас же восстанавливается за счет поступления в него новых частиц из окружающего раствора [14]. Хотя вероятность присоединения ионов (или молекул) к разным участкам грани кристалла одинакова, рост кристалла происходит главным образом на недостроенных частях кристаллической решетки, так как осаждение металла на этих участках сопряжено с минимальным увеличением поверхности кристалла и, следовательно, его поверхностной энергии [21]. Зародыш новой фазы, возникший из исходной, становится устойчивым лишь по достижении определенных размеров в соответствии с правилом Гиббса. Рост зародышей до этих размеров сопровождается увеличением свободной энергии системы, что связано с ее затратой на создание поверхности раздела [12]. Механизм кристаллизации определяется процессами возникновения и функционирования ЭМП, а сам *кристалл становится формой существования постоянного ЭМП в данном веществе.* Кристаллы, Земля и даже живая клетка – все это различные формы существования ЭМП. При испарении растворов и в других случаях создаются условия конденсированной среды, в которой уже в момент образо-

вания простейшей молекулы благодаря действию двух пар противоположностей: «вещество» – «поле» и «структура» – «функция» включаются процессы *самоорганизации*. Эти процессы начинаются с атомарного (нано) уровня и сопровождаются появлением своеобразных «зародышей» ЭМП в момент образования кристалла вместе с зародышем твердой фазы. При этом магнитная составляющая поля заполняет и «оформляет» объем кристалла, а электрическая – влияет на оформление поверхности. Так возникает не только еще одна пара противоположностей «объем – поверхность», но и совершенно новый физический объект – постоянное ЭМП с его источниками [8]. Минеральная, неорганическая составная часть крови в период *самоорганизации* кристаллов способна самопроизвольно увеличивать свои размеры за счет элементов среды. Рост кристаллического объекта – это переход разрозненно существующих атомных, ионных или молекулярных частиц в состояние закономерно упорядоченных и согласованно функционирующих элементов целостной системы. Рост кристалла включает в себя условие постоянной репродукции заданного типа структурной постройки. Это означает, что данная система в ходе взаимодействия со средой стремится сохранить неизменными свои структурно-функциональные параметры [23,24]. Строение формирующегося кристалла определяется количественным соотношением его структурных единиц, их размерами и поляризационными свойствами. Тип структуры всякого кристалла, определяется свойством *координации* – числом единичных связей, на которые способен распределяться заряд атома, и размером частиц – величиной радиуса силового поля. Пространственное расположение элементов зависит от величин поляризационных моментов взаимодействующих микросистем [7]. ТЗГ-система (формирующийся препарат) обладает достаточно развитой способностью регулировать свои отношения с внешней средой. Учитывая это, *самоорганизацию* кристаллических структур в ТЗГ крови можно считать определенным аналогом информационной *самоорганизации* живых систем. Поведение биологической системы крови или ее препаратов, как системы «белок – вода» можно приравнивать к ее способности геометрически кодировать информацию белка, создавая самокомплементарные и комплементарные соединительные зоны между его блоками (от автоволновых процессов в жидкой фазе до геометрии – «ключ к замку» в твердом состоянии) [6,16]. В период дегидратации ТЗГ-препарата проявляется явление *пиннинга* (самопроизвольного закрепления или зацепления сухого остатка на первичной площади подложки). Высыхание капли многокомпонентной жидкости происходит при неизменной площади ее основания из-за *пиннинга* линии раздела фаз. *Пиннинг* в ТЗГ-препаратах связан с процессом испарения молекул воды с поверхности капли, который приводит к уменьшению ее краевого угла [26]. В ТЗГ крови находит применение теория *перколяции* (от лат. percolatio – процеживание, фильтрация, протекание), описывающая процессы гелеобразования, возникновение бесконечных связных структур (*кластеров*), состоящих из отдельных элементов, а также свойства материалов, состав которых меняется в зависимости от изменения каких-либо технологических параметров [25]. Водная компонента крови сама способна кристаллизоваться и обусловливать морфологию ТЗГ. Это качество обусловлено структурой молекул воды и иерархией правильных объемных структур – кристаллоподобных образований *кластеров* [11]. Атомно-молекулярная структура, оставаясь основой структуры кристалла, дополняется еще одной ступенью организации кристаллической материи – *вторичной структурой кристалла* (ВСК). Основу концепции ВСК составляет понятие элементарной единицы – «кванта кристалла». Это понятие аналогично понятию «молекула» в химии. Элементарная единица кристалла является индивидуальным образованием – гигантской молекулой твердого тела, дающей направление возникновения вторичной структуры кристалла. Образующиеся монокристаллы состоят из элементарных единиц – *минимальных кристаллов* (МИК). Для неорганических кристаллов радиус МИКа около 300 нм, в 1 МИКе может содержаться 10^6 - 10^8 атомов (молекул). МИКи объединяются в группы (блоки), образующие при слиянии монокристалл. Промежутки между МИКами образуют взаимосвязанную связанную систему – *Т-пространство кристалла*. Оно характеризуется пониженной электронной плотностью, а также измененными межатомными расстояниями. Основным параметром *Т-пространства* является расстояние между смежными гранями МИКов) [4,13]. ТЗГ-препараты биожидкостей являются полидисперсными и полимерными системами, с молекулами, имеющими свойства жидких кристаллов, что обусловливает их чувствительность к химсоставу и воздействиям внешней среды. Монокристаллы полимеров, полученные из таких сложно-компонентных растворов неоднородны по строению, а сам процесс кристаллизации неустойчив (сопровождаются бифуркациями Ландау – Хопфа стационарных режимов кристаллизации) и принимает форму слабонелинейных автоколебаний) [2,10]. В случае, когда атомная подвижность в новой фазе намного ниже, чем в родительской, что и бывает при формировании ТЗГ, то полного смешивания не происходит. В противоположном случае, с высокой подвижностью внутри новой фазы, образование ядра кристаллизации будет протекать быстро через полное смешивание. Однако легко сформированные ядра, не слишком быстро растущие по сравнению с уменьшением градиента концентрации, после некоторого промежутка времени могут оставаться подвижными и подвергнуться разрушению (растворению). Центром зародыше- или ядрообразования может стать любая энергетическая неоднородность, электрически заряженная частица, свободный радикал; кристаллическая поверхность как объект, обладающий свободной поверхностной энергией; дефекты структуры кристаллической поверхности (например, подложки препарата) [15]. Скорость нуклеации и кристаллизации из раствора в целом может изменяться при воздействии различных физических полей. Эти изменения частично освещает теория магнито-гидродинамического резонанса. Установлен информационный механизм изменения структуры кристаллов и СТС ТЗГ. Жидкая часть крови – плазма (сыворотка), структуры клеточных элементов обладают свойствами жидких кристаллов, участвующих в процессах записи, передачи, хранения и использования информации [18].

Нами рассматривается гипотеза механизма оптимального приспособления составных компонентов ТЗГ крови к изменяющимся условиям среды, в достижении экстремума с использованием естественной технологии *фрактализации*, *гармонических алгоритмов* и ряда чисел Фибоначчи. Оптимальное приспособление организма к среде, по мнению А.Г. Субботы [17], основано на естественной технологии *фрактализации* гармонических алгоритмов *золотой пропорции* и ряда чисел Фибоначчи. Любая система пытается минимизировать затраты энергии, направленные на обеспечение своих пропорций, устойчивых состояний либо функций. Анализ работ Н.Н.Воробьева (1992), Б.Л.Ван-дер Вардена (1979), H.Weil, (1952), проведенный В.В. Игнатьевым еще в 1995 г. показал, что числа Фибоначчи в биологических системах встречаются чаще, чем это следует из теории вероятностей. Им отмечена также связь чисел Фибоначчи с задачами теории поиска. Этот анализ обосновывает гипотезу о том, что *в процессе самоорганизации кристаллизующаяся многокомпонентная биожидкость осуществляет поиск энергетического экстремума, причем кристаллизующаяся система пользуется паттернами золотой пропорции*. Основной посылкой гипотезы является понимание того, что в самоорганизующихся биожидкостях, *кристаллическое* (а также *кристаллоидное*, *кристаллитное*) образование надо рассматривать не просто как однородную интеграцию частиц, а как *сложную, многоуровневую информационно-обусловленную их организацию*. В Космосе, в строении Земли, в растительном мире, в строении тела человека, в структуре и составе тканей, клеток и биожидкостей – везде наблюдается проявления гармонии на основе *золотой пропорции* или *золотого сечения*. Имеется непротиворечивое объяснение факта частоты проявления гармонии в структурах и функциях биологических систем.

В ряду чисел Фибоначчи соседние числа (при стремлении номера чисел к бесконечности) становятся элементами деления целого интервала, отрезка, структуры и т.п. в *среднем* и *крайнем отношении*, близком к *золотой пропорции* или числу Фидия (*Ф)*. Чем большим временем для проведения поиска минимума затрат свободной энергии располагает адаптивная *самоорганизующаяся* система, тем ближе она находится к Золотым числам 0,618 и 0,382.…или их производным. Любая динамичная система в период *самоорганизации* и *функционирования* пытается минимизировать свои затраты энергии, направленные на обеспечение своих пропорций, устойчивых состояний либо функций. *Кристаллы* и *кристаллиты* крови и биожидкостей оптимизируют компоновку своих молекул в *кристалл* так, чтобы минимум свободной энергии затрачивался на формирование этой компоновки. По данным А.А. Чернова, если кристалл не растворяется и не растет, то он находится в термодинамическом равновесии с маточной средой (раствором**)** [22].

Кристаллы являются примером дискретных систем, так как состоят из конечной структуры молекул или атомов. В период формирования (роста) *кристалла* поиск минимума затрат свободной энергии происходит в дискретном множестве – в допустимом расположении и компоновке конкретного числа атомов или молекул. Наглядным примером дискретного множества может

быть колода карт. Различные варианты расположения этих карт – это множество, но оно дискретно, так как при любом расположении карт их совокупность остается колодой карт, а не, например, книг. Все оформленные неживые дискретные системы обычно считаются сформировавшимися и устойчивыми, так как находятся в минимуме затрат своей энергии.

Живые системы также состоят из дискретных элементов – атомарных и молекулярных комплексов, клеток, органов, систем организма и даже групп и популяций ли животных, при формировании которых Природа использует технологию сходную с технологией *фракталов*. Кристаллизация в живом организме (при росте кости) идет из простых одинаковых или подобных элементов путем наращивания структурных единиц. Здесь прослеживается использование организмом фибоначчиевых чисел на уровне молекулярных комплексов. Как только заканчивается построение клеточной функциональной системы, то формируется паттерн более высокого уровня и начинает организовываться тканевая, органная, а затем более сложная функциональная система. Информационные и энергетические процессы, которые используются при росте молекулярной системы, становятся фундаментальными для последующих уровней организации, но могут оказаться неадекватными для еще более высоких уровней организации живого, и тогда закономерно включаются механизмы поиска экстремума. Подобные процессы происходят как в фазе организации, так и в фазе старения ТЗГ крови и других биожидкостей.

Живая система в процессе формирования приближается, но, и сформировавшись, все же не находит истинного энергетического минимума. В этом суть жизни и проблема живого. Если *неживая система практически всегда находится в истинном энергетическом минимуме*, по определению, то *живая система, лишь в какой-то мере приближается к нему*, находит нечто близкое. Однако любая живая система после некоторого приближения к минимуму, в результате его непрерывного поиска, переходит на *новый уровень организации*, вернее, *новый поиск экстремума* в другой плоскости или на другой ступени организации. Приближение систем организма к минимуму энергии сопровождается изменением его внутренних сред, поэтому состояние организма отражается на потенциале стремления биожидкостей к *самоорганизации* при формировании ТЗГ.

Природные живые системы *всегда стремятся к оптимуму развития, но никогда не достигают экстремума* (то есть, остаются неоптимальными). Эти системы приближается к нему в экспоненциальном развитии, в вечном (с позиции времени существования системы) и полностью не достижимом процессе.

Самоорганизующиеся системы обладают своеобразной «стрелой поиска», начиная с самых низких уровней организации неживого и живого, различных функциональных систем организма, включая систему крови и ее составные части, молекулы и даже атомы. Живые системы, выделившись из неживой природы, существуют во времени, и в определенный для них временной интервал, осуществляют поиск своих минимумов энергии. Объекты живой природы – не стационарны, поскольку имеют начало и конец (точки появления и смерти, которая с позиции теории *фракталов* является для живой системы *аттрактором*). Живые системы не могут полностью достичь оптимума за время их существования, но в течение жизни вынуждены искать экстремум функционала в дискретном приспособительном к внешней среде или в саногенетическом множестве. При этом поиск экстремума идет путем подбора комбинаций дискретных элементов, составляющих близкие к оптимальным множества.

В вышеперечисленных примерах фактически рассмотрены либо стационарные, либо квазистационарные системы или процессы. Первые из них имеют минимум свободной энергии. Вторые – разыскивают минимум затрат свободной энергии применительно к своему эволюционному этапу. Поиск этого минимума живыми объектами так же, как и в первом случае, определяется *вторым началом термодинамики*, но это начало проявляется в биосистемах, являющихся не стационарными, а динамическими, развивающимися во времени и адаптирующимися к конкретным условиям своей «жизни». *Тезиографический* процесс в биожидкостях основан на дегидратации препаратов крови, и представляет собой комбинационную систему живого и неживого, хотя бы на ранней стадии формирования СТС. Неживые кристаллы являются совокупностями атомов одного класса, либо молекул одного класса, либо представляют собой образования, состоящие из счетного множества сочетаний дискретных компонентов: кристаллы поваренной соли, хрусталя, некоторые *кристаллиты* и *кристаллы* ТЗГ. Все объекты живой природы – молекулы, субклеточные органеллы, клетки, также представляют собой счетные множества, то есть являются дискретными объектами. В этом видится их единство с объектами неживой природы [1].

Проводя поиск оптимума в соответствии с естественной информационной программой «стрелы поиска» для конкретного процесса, природа используют некоторый алгоритм. Системы ведут поиск экстремумов затрат свободной энергии, а из-за энергетических ограничений они не могут вычислять непрерывно. Есть теоремы, которые показывают, что экстремум легко находится с помощью производных при шаговых вычислениях.

Допустим, максимум или минимум какой-либо функции соответствует тому, что производная в этой точке равна нулю. При этом, если вторая производная отрицательная – это максимум, а если положительная – это минимум. В жизни многие системы не могут использовать производные, а вынуждены оценивать значения на интервалах. Пример: некая система разбивает (определяет) интервал, где она может существовать, например, в какой-либо части этого интервала. Производится подсчет, получается число, но экстремум еще не найден. Возникает новая задача, где находится экстремум – справа или слева? Вновь производится поиск: система вновь разбивает анализируемый интервал, и, допустим, выбирает – слева. Если экстремум не найден, значит, поиск продолжается на интервале справа. Действительно, это разделение оказывается ближе к экстремуму, но, чтобы к нему приблизиться, этот правый отрезок должен быть в простейшем варианте вновь разбит на равномерные участки, однако ситуация с таким разбиением неоднократно повторяется и процесс может затянуться, что потребует больших энергетических трат. Если же интервал разбивается в золотой пропорции ($1/\Phi$=0,62), по числу Φ, то скорость поиска наиболее близкого к экстремуму пути существенно увеличивается. Это происходит за счет того, что, если при поиске на большом отрезке, занимающем 62% от целого, экстремума нет, то при втором шаге оценки используется уже участок в 38%, где экстремум может быть найден в 1,62 раза быстрее. Маленький отрезок следующим шагом также делится в *золотой пропорции* и таким образом поиск точки нахождения экстремума ускоряется. Расчеты показывают, что любое другое рассечение оказывается менее оптимальным, дающим большое количество шагов и требующим больших затрат времени и энергии. Но для любой «ищущей» системы предопределено минимальное из-за необходимости экономии энергии число поисковых шагов. Оптимальное их количество оказывается связанным с числом Φ и числами ряда Фибонначи. Живой организм использует для поиска экстремумов Φ-ичную систему счисления, не обязательно арифметическую, возможно, логарифмическую или с иной зависимостью. Система счисления для различных структур и функций живого организма не может определяться какой-то одной пропорцией, но она может использовать множество различных вариантов, в основе которых лежит *золотое сечение*. В поиске энергетического экстремума в природе вместо натурального логарифма e используется Φ. Такая система счисления равномощна любому натуральному ряду чисел, то есть количество точек, которое можно описать с помощью этих чисел, то же самое. Природные явления в живом организме сами выбирают Фибоначчиев ряд чисел, Φ, потому что другое счисление им энергетически не выгодно, они при *самоорганизации* всегда выбираются только оптимальные варианты, а неоптимальные – исключаются. При этом любая термодинамическая система стремится к минимуму своей свободной энергии. Таким же образом, поиск экстремума осуществляется при обеспечении оптимального соотношения биохимических компонентов в крови с целью адаптивного существования и развития различных клеток, тканей и органов организма и отражается на морфологии ТЗГ крови и других жидких сред. Отсюда шаговый план поиска экстремума (n+1) можно считать оптимальным, ведущим к наименьшей ошибке поиска энергетического минимума в живых и неживых системах, в том числе систем формирующихся ТЗГ биологических жидкостей. *Динамичную систему (живую и неживую), в частности, ТЗГ крови и ее препаратов, можно считать оптимальной, если измеряемые ее параметры подчиняются фибоначчиеву типу поиска экстремума.*

С позиций этой гипотезы можно объяснять наличие в ТЗГ крови и других биожидкостей случайных *флуктуаций* параметров,

неустойчивостей, а также спонтанное возникновение новых устойчивых конфигураций СТС под влиянием воздействий внешней среды. Процесс формирования ТЗГ биожидкостей связан с еще недостаточно исследованными превращениями энергии и информационными процессами. Теоретически в открытых системах внутреннее производство *энтропии* может быть скомпенсировано ее уменьшением за счет обмена энергии с окружающей средой. Если при этом полная *энтропия* системы уменьшается, то возникают неустойчивости и последующие нарушения равновесия, которые могут расти вплоть до крупномасштабных флуктуаций. Такие флуктуации могут вызывать переход системы в одно из возможных стационарных состояний, характеризуемых относительной устойчивостью и упорядочением, которое зависит не столько от вида или величины внешнего воздействия на систему, сколько от спонтанной перестройки самой системы. Подобная перестройка системы и называется *самоорганизацией* или *неравновесной термодинамикой,* по И. Пригожину.

Таблица

q								p						
44	41	32	31	25	23	21	1	11	13	21	34	36.1	36.2	36.3
	Аше	В-д-В	Якобс		Диаб.		Диа	CADA S.		Стик.	Шварц		Эверс	
Ломкой кожи			**Cromer**		**Scianna**			**Кидд**		**Кпор**	Резус			**Daf.**

Жирным выделены системы групп крови, расположенные произвольно в пределах хромосомы

Заключение. В процессе *самоорганизации* ТЗГ крови осуществляют поиск энергетического экстремума и в течение короткого времени приближаются к нему в экспоненциальном развитии. Оптимальным алгоритмом поиска является естественное разбиение пространства, на котором идет поиск, в *золотой пропорции* (1/*Ф*=0,62). При этом скорость поиска наиболее близкого к экстремуму пути увеличивается по сравнению с другими пропорциями разделения пространства или отрезка. Любое другое рассечение отрезка или разбиение пространства оказывается менее оптимальным, т.к. дает большое число шагов и требует больших затрат времени и энергии, а ТЗГ, как и любой «ищущей» природной системой, «запланировано» определенное (причем минимальное из-за необходимости экономии энергии) число поисковых шагов. Такая *самоорганизующаяся* система, как ТЗГ-препарат крови может использовать для поиска экстремумов Фичную систему счисления, арифметическую, логарифмическую или с иной зависимостью от чисел *золотого сечения*, что может быть установлено вычислениями при анализе СТС конкретных ТЗГ.

Литература

1. *Патент РФ № 2137572. (12.29. 1998)* Способ управления процессом кристаллизации. / Алехин О. С., Бобров А. П., Герасимов В. И. и др.

2. *Белевитин А.Б, Кидалов В.Н., Лобзин Ю.В. и др.* Возможности тезиографии препаратов крови и других биологических жидкостей // Межд. академия МАИСУ, 2008, № 12. С. 32–45.

3. *Барыбин А.А., Шаповалов В.И.* Управление структурными превращениями в материалах; кинетические и диффузионные процессы. Л.: ЛЭТИ, 1991. 92 с.

4. *Веснин Ю.И.* Вторичная структура и свойства кристаллов, Изд-во СО РАН, Новосибирск, 1997. 102 с.

5. *Гаврильчак И.Н. и др.* О формообразовании эритроцитов в потоке крови // ВНМТ,2006. Т.13, №1. С. 6–9.

6. *Гольбрайх Е., Рапис Е.Г, Моисеев С.С.* . // Журнал технической физики, 2003, 73(10). С. 116–121.

7. *Гольдшмидт В. М.* Кристаллохимия. Л., 1937. 60 с.

8. *Денисова Н.А.* От молекулы до живой клетки. Бишкек: Илим, 1997.б.с.

9. *Кидалов В.Н. и др* .// ВНМТ. 2008. Т. XV, № 4. С. 9–15.

10. *Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н.* // ВНМТ. 2004. Т. XI, №1-2. С. 23–26.

11. *Масару Эмото.* Послания воды: Тайные коды кристаллов льда. Пер. с англ. М.: София. 2005. 112 с.

12. *Найдич Ю.В., В.М. Перевертайло В.М., Григоренко Н.Ф.* Капиллярные явления в процессах роста и плавления кристалла. Киев: Наукова думка, 1983. 100 с.

13. *Огжевальский Збигнев И.* Пространственные модели атомов, молекул и кристаллов: Московское общество испытателей природы. Рукопись. Секция физики. 1972. 116 с.

14. *Пресс И.А,* http://www.wikiznanie.ru/ru-wz/index.php

15. *Присяжнюк В.А.* http://c-o-k.ru/showtext/?id=448

16. *Рапис Е. Г.* // Ж. техн. физики. 2000, Т. 70, Вып. 1, С. 122–133.

17. *Суббота А.Г.* Золотое сечение в медицине. Лекции. СПб: ВмедА. 1994. 115 с.

18. *Татаринов Ю. П. и лр.* // Сознание и физическая реальность. 1998, №3, С. 57–61.

19. *Федер Е.* Фракталы / Е. Федер. М.: Мир, 1991. 290 С. 9.

20. *Фольмер М.* Кинетика образования новой фазы. М.: Наука, 1986. 206 с.

21. *Хайцев В.Л.* http://chemtd.ru/book_view.jsp?idn=013815&page=120&format=html

22. *Чернов А. А.* // Успехи физ. наук, 1961, Т. 73, Вып. 2. С. 270–277.

23. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1996. №10. С.364–371.

24. *Щербаков А.С.* Самоорганизация материи в неживой природе. М.: МГУ, 1990. С. 10–11.

25. *Stauffer D.* Introduction to Percolation Theory / D. Stauffer, A. Aharony. London: Taylor & Francis, 2003. 182 с.

26. *Tarasevich Yu.Yu, Manzhosova E.N.* // International Journal of Modern Physics C, 2003, Vol. 14 (10). P. 1405–1412.

THE HYPOTHESIS OF HARMONIC MECHANISM OF SELF-ORGANIZATION OF BLOOD'S TEZIOGRAMMS AND PREPARATION

V.N. KIDALOV, A.A. KHADARTSEV, A.V. CHECHYOTKIN

Summary

In process of self-organization of teziogramm realize on-suit of the energy extremum, and for short time approach to him in exponential development. The optimum algorithm of searching for is a natural partition space, on which is realized searching in gold(en) proportion.

Key words: self-organization, blood, teziogramm

УДК 612.6.052.4 2491

СВЯЗЬ ХРОМОСОМНЫХ МУТАЦИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПАТОЛОГИЙ

А.А. ХАДАРЦЕВ, А.А. ТЮНЯЕВ

Ключевые слова: патология, хромосомные мутации

Чужеродность – неотделимое от антигена понятие. Непременным условием антигенности является отличие антигена от веществ, имеющихся в организме в норме. В ответ на введение в организм человека антигенов образуются соответствующие антитела, которые препятствуют размножению антигенов или нейтрализуют выделяемые ими токсические вещества. Группы крови – иммуногенетические признаки крови, представляющие собой сочетания групповых антигенов в эритроцитах и антител в плазме.

Комплексный анализ факторов крови позволяет выделить в составе современного человечества несколько крупных групп популяций (рас), отличающихся специфическим распределением генотипов и фенотипов по многим серологическим системам. Анализ комплекса антропологических и археологических данных показывает: представителей всех рас следует исторически делить на три территориально-этнических группы: I – русская (Русская равнина), II – сино-уралокавказская (Юго-Восточная Азия), III – веддо-негроидная (Южная и Восточная Индия, Австралия и Южная Африка).

Расовые признаки наследуются независимо друг от друга и являются полигенными. Группы крови – наследственные признаки крови, обнаруживающие этнические вариации частоты определяющих их генов. Серологические комплексы, характерные для тех или иных популяций, возникают и изменяются в результате мутаций, длительного действия изоляции и межрасовой метисации.

Из анализа данных по системе групп крови АВ0 следует. Обладание первой группой крови (0) не зависит от расовой принадлежности и не зависит от континента, но преимущественно связано с изолированными народами, изоляция которых сложилась, начиная с 50-ти тыс. лет назад и более и заканчивая 1 тыс. до новой эры. Обладание второй группой крови (А) совпадает с ареалом расселения тюркско-уральских народов. Место генерации второй группы крови (А) – от западной (Тибет) до северо-восточной оконечности (Корея) Юго-Восточной Азии. Обладание третьей группой крови (В) зависит от присутствия в этногенезе народа семито-кавказоидной составляющей и совпадает с ареалами расселения евреев, а также автохтонного населения Восточной Индии. Обладание четвёртой группой крови (АВ) находится в зависимости от присутствия в этногенезе рассматриваемого народа еврейско-цыганской составляющей и совпадает с ареала-

ми расселения евреев и цыган. Место генерации – Восточная Индия (к югу от Гималаев). Различия групп крови обусловлены приспособленностью человеческого организма к изменениям окружающей среды. Большинство этих изменений оказало влияние на пищеварительную и иммунную системы человека. Многие различия между группами крови затрагивают основные функции этих систем.

Многие микробы имеют гены какой-либо из групп крови, поэтому иммунная система организма обязана со временем выработать антитела на соответствующие антигены. Иммунитет – способность организма выработать антитела в ответ на вторжение чужеродных веществ антигенной природы, несущих чужеродную генетическую информацию. Индивиды, у которых целиком отсутствуют антигены Duffy, имеют иммунитет против малярии. Действия А-антигена и В-антигена схожи с действиями вирусов и несут организму человека аналогичные поражения.

В норме кровью здорового организма человека является кровь первой группы (0), в которой отсутствуют антигены А и В. Антигены А и В второй (А), третьей (В) и четвёртой (АВ) групп крови являются для организма чужеродными и вредоносными. Процесс переноса заболевания антигенами А и В идет с помощью генного формирования трансфераз, которые закрепляют вирусы – антиген А или антиген В – на поверхности гемоглобина. Переносчиком заболевания является мутантная 9-я хромосома больного человека, в длинном плече которой локализован локус АВ0.

Рассмотрены локализации синдромов (Элерса – Данло – Русакова, Шварца – Ямпеля – Аберфельда, Стиклера, CADASIL, Якобса, Ван дер Вуда, Ломкой кожи, Ашера) и групп крови (Резус, Daffy, Кидд, Scianna, Cromer, Knops) в 1 хромосоме.

Обзор наиболее изученных патологий, вызванных генными нарушениями, показывает: любая генетическая мутация в любой хромосоме в обязательном порядке ведёт к изменению внешнего облика человека путём изменения скелета, изменениям формы головы и профиля лицевого отдела, изменению цвета кожи, отставанию в интеллектуальном развитии, нарушению зрения и слуха, функций почек, печени, сердца.

Нормальная аллель – такая аллель гена системы групп крови, на которую в пределах всей этой системы групп крови ни один организм не вырабатывает антител. Отсюда следует такой вывод: изменение любого участка любой хромосомы является мутацией, ведущей к возникновению патологий.

УДК 616.12-036.882-08:615.9.001.6

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ В ДОГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ОТ ВЗРЫВА В ШАХТЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.Б. МУЛЛОВ*

Ключевые слова: перфторан, клиническая смерть, взрыв в шахте.

Проведение сердечно-легочной реанимации пораженным от взрыва в шахте в догоспитальном периоде является проблемой в связи с тяжелыми комбинированными поражениями в результате отравления оксидом углерода на фоне баротравмы легких. Общеизвестные способы реанимации в подземных условиях шахты недостаточно эффективны и технически трудно выполнимы [3] .

В периоде клинической смерти при таком поражении необходимо эффективное обеспечение организма кислородом. Это делают только медработники реанимационно-противошоковых групп военизированных горноспасательных частей, оказывающие помощь в зоне взрыва, под землей. Метода эффективной замены «органа», выполняющего функцию дыхания и обеспечивающего организм кислородом, в догоспитальном периоде нет [6]. В качестве замены системы «кровь – легкое» при комбинированных поражениях от взрыва в шахте представляется перспективным использование отечественного кровезаменителя с газотранспортной функцией перфторана, учитывая, что этот кровезаменитель химически инертен [1], способен в присутствии кровяных ядов, в том числе оксида углерода, выполнять функцию транспорта кислорода [4] и обладает антиаритмическим эффектом [7].

* Кемеровский областной центр медицины катастроф, (650099, г. Кемерово, ул. Н.Островского, 24. Тел.: 3842-361444, e-mail: 368319@mail.ru)

Материалы и методы. Исследования выполнялись на оригинальной экспериментальной модели комбинированного поражения (исследования выполнены автором совместно с И.К. Галеевым, Е.А. Погореловым, В.Н. Дроботовым, Е.И.Ардашевой, Г.В. Вавиным, Г.Н. Чернобай, С.П. Белозеровым под руководством проф. А.Л.Кричевского) [5]. Опыт проведен на 24 белых крысах и 24 кроликах Животные под наркозом (20 мл/кг массы тиопентала натрия) подвергались отравлению угарным газом 90% по закрытому контуру до наступления смерти. После наступления клинической смерти наносилась открытая травма груди [9].

Разработаны два способа применения оксигенированного перфторана – внутрисердечно [8] и центрипетально [10]. Первый способ позволяет вначале забрать из сердца «отравленную» кровь и затем внутрисердечно ввести перфторан. Второй способ позволяет обеспечить поступление кровезаменителя в системы коронарных и сонных артерий.

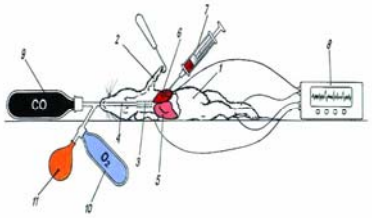


Рис. 1. Модель комбинированного поражения и способ внутрисердечного введения перфторана. 1 – крыса; 2 – место травмы грудной клетки; 3 – трахея; 4 – интубационная трубка; 5 – легкие; 6 – сердце; 7 – шприц с перфтораном; 8 – электрокардиограф; 9 – емкость с угарным газом; 10 – емкость с кислородом; 11 – баллон для создания избытка положительного давления

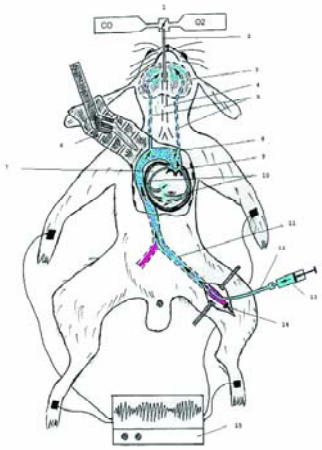


Рис. 2. Способ центрипетального введения перфторана. 1 – кран от емкостей с CO и O_2; 2 – интубационная трубка; 3 – мозг; 4 – трахея;5 – сонные артерии; 6 – место травмы грудной клетки; 7 – сердце; 8 – аорта; 9 – закрытый аортальный клапан; 10 коронарные сосуды; 11 – бедренная артерия; 12 – катетер; 13 – шприц с перфтораном; 14 – лигатура набедренной артерии; 15 – электрокардиограф; 16 – перфторан; 17 – кровь с перфтораном; 18 – кровь.

Оксигенацию перфторана проводили перед экспериментом путем барботажа кислородом во флаконе через редуктор низкого давления. Животные разделены по 12 особей на контрольную и опытную группы. У крыс перфторан и адреналин вводили внутрисердечно [8], а у кроликов – центрипетально, через бедренную артерию в установленный предварительно катетер [10]. Напряжение кислорода изучали в миокарде и подкожной клетчатке при помощи вольтамперометрического анализатора ТА-2, научно-производственного предприятия г. Томска, лицензия № 76 от 18.10.99 г., сертификат № 628 от 12.05.99 г. Данные анализатора в наноамперах переводили по калибровочному графику в мм рт. столба напряжения кислорода (наноампер соответствует, по этим данным, 0,4 мм рт.ст. при +23÷25ºС). Исследование крови животных на PO_2 проводились на автоанализаторе КЩС (кислотно-щелочного состояния) и газов крови ионоселективным методом, а карбоксигемоглобина – на СО-оксиметре фирмы Beier.

Клиническая смерть и сердечная деятельность фиксировались визуально и электрокардиографически. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении, как в экстремальной обстановке шахтной травмы. Достоверность результатов оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона – Манна – Уитни [2].

Опытной группе животных на фоне клинической смерти адреналин в дозе 0.5–0.1% мл/кг вводился после перфторана, который вводили в дозе 30 мл/кг массы внутрисердечно и центрипетально на фоне ИВЛ (искусственной вентиляции легких), которая продолжалась 15 минут. Контрольной группе животных на фоне клинической смерти проводили ИВЛ и вводили вначале адреналин в дозе 0.5–0.1% мл/кг, затем – оксигенированный перфторан – в дозе 30 мл/кг массы. Сердце, головной мозг, легкие, печень и почки обеих групп морфологически исследовались.

Результаты. Все животные контрольной группы погибли в состоянии клинической смерти от асистолии, несмотря на введение адреналина и перфторана на фоне ИВЛ. Смерть у всех животных опытной группы наступала, когда прекращали проведение ИВЛ. В отличие от контроля, в опытной группе при клинической смерти на фоне отравления организма смертельной дозой оксида углерода и открытой травмы груди деятельность сердца восстановилась и длилась до прекращения ИВЛ.

Таблица 1

Содержание карбоксигемоглобина крови в полости сердца животных

Момент эксперимента	Число измерений	Средняя величина и пределы колебаний концентрации карбоксигемоглобина (%)	P по сопоставлению с исходным показателем (наркоз)
Наркоз (исх. показатели)	8	0	–
Отравление угарным газом, пневмоторакс, клин. смерть	8	68,3 (61,3-78,3)	<0,001
Внутрисердечная инфузия перфторана	8	63,9 (47,1-73,9)	<0,001
Достоверность	8	В сравнении с 2,3 по критерию «U» (Вилкосона – Манна – Уитни)	>0,5 P2,3

Из приведенных в табл.1 данных следует, что хотя концентрация карбоксигемоглобина достоверно снижается, все же она остается достаточно высокой, практически смертельной. Несмотря на это, происходит возобновление сердечной деятельности.

В табл. 2 приведены данные напряжения кислорода в крови полости сердца, миокарде и подкожной клетчатке отдаленных от сердца областей тела животного – груди, головы и конечностей. Данные табл. 2 показывают, что именно миокард поглощает максимальное количество кислорода введенной смеси. Подкожная клетчатка других частей тела животного не успевает поглотить кислород, видимо потому, что наибольшую потребность в нем испытывает возобновивший сокращения миокард, с которым непосредственно контактирует введенный в полость сердца оксигенированный перфторан.

Таблица 2

Напряжение кислорода в полости сердца, миокарде и подкожной клетчатке крыс в эксперименте

	Локализация датчика и число измерений	Среднее PO2 и пределы его колебаний	P при сопоставлении с исходными показателями
Наркоз (исходные показатели)	Голова – 9	1,7 (0,1 - 2,5)	
	Грудь – 9	0,5 (0 - 0,8)	
	Конечность – 8	0,3 (0 - 0,6)	
	Миокард – 9	5,6 (3,0 - 7,2)	
	Кровь полости сердца – 8	30,1 (5,8 - 35,6)	
Отравление оксидом углерода, Открытый пневмоторакс, клиническая смерть	Голова – 9	1,2 (0 - 1,5)	< 0,01
	Грудь – 9	0,2 (0,1 - 0,5)	< 0,01
	Конечность – 8	0,2 (0,1 - 0,5)	< 0,01
	Миокард – 9	0,2 (0 - 0,4)	< 0,01
	Кровь полости сердца – 8	4,3 (1,9 - 7,5)	< 0,01
Инфузия перфторана	Голова – 9	0,5 (0,2 - 0,7)	< 0,01
	Грудь – 9	0,1 (0 - 0,4)	< 0,01
	Конечность – 8	0,1 (0 - 0,3)	< 0,01
	Миокард – 9	4,4 (1,2 - 5,2)	< 0,01
	Кровь полости сердца – 8	13,8 (10,01-25,0)	< 0,01

ЭКГ показывает, что возобновленные сердечные сокращения значительно отличаются от исходных признаками гипоксии. Подключение ИВЛ сразу после инфузии оксигенированного перфторана позволяет продлить возобновленную сердечную деятельность на весь период продолжения ИВЛ, что в свою очередь, применительно к практике, позволяет продолжать реанимационные мероприятия. Сердечная деятельность сохранялась весь период выполнения ИВЛ, которую прекращали через 15 минут от начала ее проведения. В то же время, если ввести внутрисердечно вначале адреналин, то последующее введение в полость сердца оксигенированного перфторана не позволяет возобновить сердечную деятельность. Сердечные сокращения возобновляются не сразу после инфузии перфторана, а через 0,5–2 минуты. Это дает основание заключить, что причина возобновления сокращений обусловлена не рефлекторным механизмом, реакции с барорецепторов на повышение внутрисердечного давления в ответ на введение жидкости, а именно оксигенацией миокарда перфтораном.

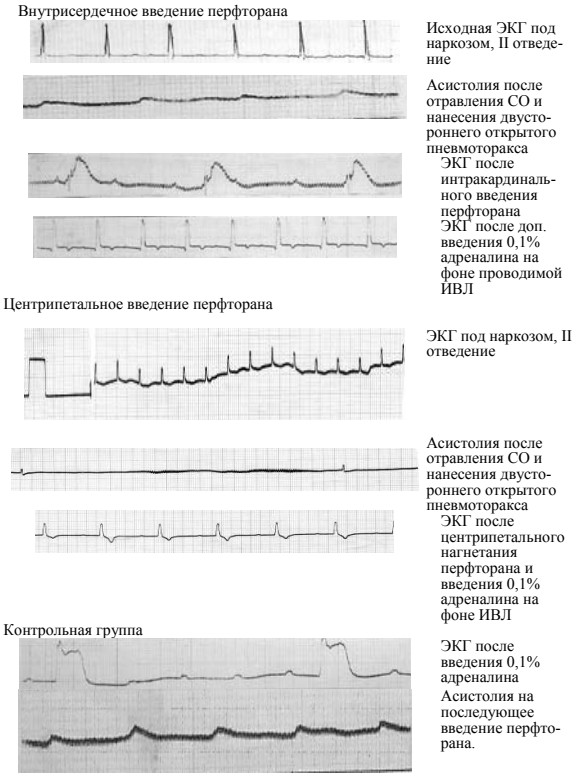


Рис. 3. Возобновление работы сердца после введения перфторана в сравнении с контрольной группой (скорость протяжки ленты ЭКГ 50 мм/с)

В миокарде животных контрольной группы наблюдался отек стромы, расширение межмышечных пространств, набухание и фрагментация симпластов. В отличие от нее в опытной группе животных отмечался умеренный отек эндомизия, сохраненная поперечная исчерченность кардиомиоцитов. В головном мозге животных контрольной группы были обнаружены дисциркуляторные расстройства в коре и белом веществе в виде малокровия большинства сосудов, периваскулярного и перицелюллюлярного отёка. В пограничной зоне перехода коры в белое вещество часть сосудов были резко расширены и переполнены кровью. В опытной группе были признаки восстановления кровотока и умеренный периваскулярный и перицеллюлярный отек.

В контрольной группе животных в легких наблюдалось коллабирование альвеолярной паренхимы и видны обескровленные сосуды. В опытной группе – признаки восстановления кровотока и воздушность альвеолярной паренхимы. Местами сохранялись мелкие участки ателектазов альвеолярной паренхимы легких, рядом с которыми были обнаружены резко расширенные альвеолы. Бронхи не были повреждёнными. У контрольной группы животных в печени отсутствовало кровенаполнение синусов, отмечалась белковая и жировая дистрофия гепатоцитов. У животных опытной группы балочные структуры сохранены, синусы с умеренным кровенаполнением. В большом количестве были обнаружены новообразованные гепатоциты, изредка встречались гепатоциты с вакуольной цитоплазмой. Сосуды портального тракта с умеренным кровенаполнением.

В почках животных контрольной группы нарушение кровообращения охватывало корковое и мозговое вещество паренхимы. Капиллярные клубочки нефронов коры были обескровленными, коллабированными. Эпителий извитых канальцев с набухшей и зернистой цитоплазмой. Стромальные сосуды мозгового слоя почек были с умеренным кровенаполнением, эпителий прямых канальцев был интактен. В опытной группе животных в почках с восстановлением кровотока были обнаружены полнокровными капиллярные клубочки нефронов коры и полнокровие

сосудов мозгового слоя. Нефротелий извитых канальцев изредка обнаруживался в состоянии белковой дистрофии. Уменьшение гипоксии и ишемии в органах и тканях при использовании перфторана, насыщенного кислородом, создаёт благоприятные условия для устранения дистрофий и восстановления структур органов через репаративную регенерацию.

Исследования показывают, что использование оксигенированного перфторана в интенсивной терапии в периоде клинической смерти, начиная с догоспитального периода, способствует восстановлению работы сердца при тяжелом комбинированном поражении, как при взрыве в шахте. Химическая инертность перфторана позволяет даже в условиях непригодной для дыхания атмосферы выполнить функцию кислородного транспорта и восстанавливать сердечную деятельность.

Предложенные способы применения перфторана и последовательного введения адреналина свидетельствуют о том, что снабженный кислородом миокард восстанавливает сократительную функцию, которая эффективно корригируется адреналином. Опыт показывает, что миокард берет на себя большую часть кислорода, привносимого в организм перфтораном. Морфологические исследования свидетельствуют о способности сердца стимулировать кровоснабжение и уменьшать гипоксию жизненно важных органов при проведении ИВЛ. Эксперименты показывают возможность терапии критических состояний при поражении кислородно-транспортной системы «кровь – легкое» и требуют продолжения исследований в условиях специализированных патофизиологических лабораторий, что позволяет реаниматологам реанимационно-противошоковых групп военизированных горноспасательных частей путем выполнения несложных методик внутрисердечной пункции с удалением из левого желудочка «отравленной» крови с последующим введением оксигенированного перфторана, его центрипетального нагнетания восстановить сердечную деятельность у пораженных в состоянии клинической смерти при взрыве в шахте.

Литература

1.*Вершигора А.В. и др.* // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Пущино, 2004. С. 105–107.

2.*Гублер Е.В., Генкин А.А.* Применение критериев непараметрической статистики для различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М; 1969.

3.*Ельский В.Н. и др.* Взрывная шахтная травма (экспериментальный анализ проблемы). Донецк, 2002.

4.*Иваницкий Г.Р.* // Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. Пущино, 2001. С. 14–30.

5.*Кричевский А.Л., Галеев И.К., Муллов А.Б. и др.* // Патолог. физиология и эксперим. терапия. 2005. №3. С. 29.

6.Можаев Г.А. и др. Неотложная медицинская помощь пострадавшим при авариях и катастрофах. Киев.: Здоров'я. 1995.

7.*Мороз В.В., Афонин Н.И., Афонин А.Н.* // Физиологические вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. Пущино, 2001. С. 50–53.

8.*Пат. 2200549* РФ. Способ восстановления функции сердца в условиях клинической смерти при отравлении кровяным ядом / Кричевский А.Л., Галеев И.К., Погорелов Е.А. и др. // БИПМ. 20.03.2003. № 8. С.255.

9.*Пат. 2233485* РФ. Способ моделирования клинической смерти при комбинированном поражении / Галеев И.К., Кричевский А.Л. и др. // БИПМ. 27.07.2004. № 21. С.419.

10.*Пат. 2301664 РФ.* Способ восстановления функции сердца в условиях клинической смерти при отравлении кровяным ядом / Муллов А.Б., Галеев И.К., Кричевский А.Л. и др. // БИПМ. 27.06.2007 – № 18. С.515.

УДК 616.832-004.2-036.22

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФАКТОРОВ РИСКА В АНАМНЕЗЕ (АНАЛИТИЧЕСКОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).

Н.П. ГРИБОВА, И.В.ХУДЯКОВА*

Ключевые слова: рассеянный склероз, ремиссия

Рассеянный склероз (РС) представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему в связи с широкой распространенностью заболеванием лиц молодого трудоспособного возраста, ранним развитием стойкой инвалидизации[4,5,9]. Заболеваемость РС растет каждый год, регистрируется ~5 тыс. новых случаев заболеваемости [1,5,8]. По влиянию внешних воздействий на формирование РС имеются крайне противоречивые данные, есть указания на характер течения, на связь с вирусной инфекцией, не благоприятной экологической обстановкой [1,3,5].

Развитие РС обусловлено взаимодействием факторов внешней среды, наследственной предрасположенностью, географическими, социальными, диетическими, токсическими взаимодействиями [2,7,9]. При стечении обстоятельств каждый из этих отдельно взятых факторов или при их сочетании, способствуют срыву толерантности к антигенам мозга с развитием хронического воспалительного и аутоиммунного заболевания [4,5].

Цель исследования – уточнение роли определенных факторов риска в формировании и особенностях течении РС.

Для достижения цели исследования использовалась аналитическая эпидемиология с применением метода случай – контроль[6]. Для проведения этих исследований были отобраны 83 пациента и члены их семей. Но часть пациентов была исключена из исследования по следующим причинам: неполное заполнение анкеты, не найдена соответствующей пары по критериям рандомизации, исключены анкеты тяжелых больных РС, которые даже с помощью родственников не смогли ответить на вопросы анкеты из-за снижения памяти и интеллекта. В основную группу больных вошли 53 человека с достоверным РС, это были больные находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении в неврологических отделениях и поликлиниках города Брянска.

В основу определения клинической формы и характера течения РС были взяты общепринятые две шкалы оценки клинического состояния больных РС. Первая шкала позволяет оценить в баллах выраженность объективных неврологических симптомов по 7 системам, оценивали сумму балов неврологического дефицита FS (Functional System Scales). Вторая шкала позволяет оценить трудоспособность больного, степень его адаптации к патологическим изменениям EDSS (Expanded Disability Status Scale)[2,8]. При клинико-эпидемиологическом анализе оценивали длительность ремиссий, время от начала заболеваний до достижении пациентом степени инвалидизации в 3 балла и в 6 баллов по шкале EDSS. В качестве контролей использовалось два основных источника: первое – госпитальные контроли 41 человек (77,4% от всей группы контроля) это были больные с другими (не воспалительными, не наследственными) заболеваниями, находящиеся на лечении в неврологическом отделении МУЗ «Брянская городская больница №2». Вторую группу контроля составляли 12 человек (22,6% от всей группы контроля).

Клиническая характеристика больных являлась одним из разделов анкет используемое в данном эпидемиологическом исследовании, которая состояла из 9 пунктов: дата начала заболевания, первые проявления, дата второго обострения, длительность первой ремиссии, длительность второй ремиссии, количество и частота обострений, нейровизуализация, оценка по шкале по EDSS.[1,2]. Эпидемиологическое характеристика 53 больных с достоверным РС включенных в аналитическое и эпидемиологическое исследование представлены в табл.

Таблица

Клинические характеристики 53 больных достоверным РС, включенных в аналитическое эпидемиологическое исследование по методу случай-контроль

Показатель	Характеристики больных РС
Достоверный РС	53 (100%)
Тяжесть РС: средний балл по FS	17,4±0,89
средний балл по EDSS	3,8±0,41
Течение РС: ремитирующее	4 (7,5%)
ремитирующее прогрессирующее	27 (50,9%)
вторичное прогрессирование	14 (26,4%)
первично прогрессирующее	0 (0%)
Средняя длительность ремиссии (в месяцах, при ремитирующем течении): первой	24,11±1,68
второй	15,5±1,51.
Средняя длительность заболевания (в годах)	7,.5±1,35
Средний индекс прогрессирования	2,35

Для выявления возможных факторов риска и их влияния на течение РС, нами были выявлены следующие кластеры потенциального воздействия: контакт с вредными веществами (бензин, химикаты, кислоты, щелочи, металлы, радиация, работа с ЭВМ.); наличие промышленных предприятий в районе проживания (нефтеперерабатывающая, химическая, металлургическая, ядер-

* Смоленская ГМА, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра неврологии и психиатрии ФПК и ППС тел. (8-481-2) 55-39-74

ная и пр.); чем болели члены вашей семьи (семейный анамнез); чем болели Вы (корь, краснуха, ветрянка, герпес.); наличие операций и травм; аллергические реакции; контакт с животными; курение и алкоголь; наличие стрессовых ситуаций; питание.

При сопоставлении результатов анкетирования двух групп, нами были получены следующие данные: по первому кластеру – анализ частоты ответов на вопросы с различных химическими и физическими воздействиями показал отсутствие статистически достоверных отличий с двумя группами. У больных по воздействию бензина и бензин-содержащих продуктов, радиационного излучения получены достоверные отличия. По 2-му кластеру – на наличие в районах находящихся вблизи химических предприятий – 24,5% больных с РС. По 3-му кластеру – по характеристике семейного анамнеза у 53 больных РС и 53 пациента контрольной группы выявлены достоверные отличия по частоте бронхиальной астмы в семейном анамнезе. По 4-му кластеру – о влиянии инфекционных заболеваний выявлено, что у больных с РС повышена частота герпетической инфекции, отитов, хронических тонзиллитов. Операции и травмы, аллергические реакции, курение и алкоголь не оказали достоверного влияния на формирование РС. В то время как статистически достоверным фактором, повышающим риск развития РС, явилось одновременное проживание в семьях пациентов кошек и собак. В анамнезе влияния стрессовой ситуации была выявлена ассоциация РС. Риск развития РС повышался от наличия хронической психотравмирующей ситуации. При обработке ответов по поводу питания выявлено статистически достоверная разница между частым потреблением в пищу копченого мяса, кофе и риском развития РС.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучения особенностей течения РС в зависимости от наличия фактора риска в анамнезе. Для этого все 53 пациента были разделены на две группы, в которой один из факторов риска присутствовал и другой группы, в которой фактора риска в анамнезе не было. Оценивалось возраст (лет), шкала EDSS, шкала FS, длительность РС (лет), длительность первой ремиссии (месяцы), длительность второй ремиссии (месяцы), а также больных с вторичным прогрессированием (проценты), больные, достигшие EDSS = 3 баллам, больные, достигшие EDSS = 6 баллам.

Для выявления потенциальных факторов риска, больные заполняли раздел анкет «клинико-эпидемиологическая характеристика» состоящий из 19 вопросов. Результаты обрабатывались статистически с использованием программ DbaseIII, Epi Info 5, SPSS, STATISTICA. Рассчитывали показатель соотношения – ПС (относительный шанс или Odds ratio) и его интервал достоверности по Cornfield. При значении одного из показателей равном нулю для расчета ПС использовали модификацию по Haldane. Достоверность ПС оценивали по уровню χ^2 с коррекцией по Yates или в двустороннем тесте Fisher. Для анализа ассоциаций и возможного влияния кофаундеров применяли стратификационный анализ с использованием стратум-специфического ПС по Mantel-Haentzel, а также метод логической регрессии, дискриминационный, факторный и мультивариантный анализ, позволяющие оценить взаимное влияние факторов и вклад каждого из них.

Результаты. По ряду параметров EDSS, FS имеется тенденция к боле тяжелому течению РС при длительном контакте с бензином, но ни по одному из них отличие не достигло статистически достоверного уровня по сравнению с группой больных, у которых такого воздействия не было. Видимо влияние этого фактора не столь велико. У пациентов, живущих в неблагоприятных экологических условиях около металлургических предприятий, отмечается более раннее наступление выраженной инвалидности до 6 баллов по шкале EDSS. Учитывая одинаковую длительность РС в группах сравнения и отличие и времени достижения показателя инвалидности в EDSS=3 можно предположить, что этот фактор также способствует более быстрому переходу от 3 до 6 баллов EDSS, т.е. его влияние проявляется на более поздних стадиях развития РС.

При наличии в анамнезе тонзиллита, повышающего риск развития РС, при воздействии на человека в возрасте до 15 лет, течение РС более тяжелое и быстро прогрессирующее в начале заболевания, что выражается в коротких первой и второй ремиссиях и более высоким уровнем инвалидности по шкале EDSS на момент обследования, несмотря на в целом более короткую длительность РС, при сравнении с теми больными, у которых этого анамнестического фактора не было.

При наличии в анамнезе фактора герпеса больные отмечали более тяжелые и по шкале EDSS, и по шкале FS течение с вторичным прогрессированием РС. Так как общая длительность РС в подгруппах «с» и без этого фактора существенно не отличалась, возможно, эта вирусная инфекция способствует более раннему переходу к неблагоприятному неуклонному прогрессированию симптоматики РС. У пациентов, имевших хроническое облучение (длительный контакт работы с компьютером), течение оказалось более тяжелым при одинаковой длительности и активности процесса, что может указывать на меньшую способность ткани мозга, у таких пациентов, восстанавливать повреждения. Наличие в анамнезе фактора «частое употребление в диете копченого мяса» оказалось связанным с повышенным риском развития РС, более мягким течением РС. Статистически достоверно эта тенденция проявилась только при сравнении времени достижения необратимой инвалидизации с EDSS=3. Также у этих больных достоверно чаще, по сравнению с группой сравнения, встречались прогностические, более благоприятное начало РС с дебютом оптического неврита и чувствительными нарушениями. Учитывая в анамнезе одинаковую длительность РС в группах сравнения и отличие по частоте и времени достижения показателя инвалидности в EDSS=3 мы предположили, что наличие в анамнезе хронического стрессового фактора приводит к более быстрому переходу от 3 до 6 баллов EDSS и от ремитирующего к вторично-прогрессирующему РС, т.е. проявляется на более поздних стадиях развития РС, определяя прогноз.

Выводы. В наблюдаемых нами случаях достоверного рассеянного склероза чаще всего 27% течение было ремитирующее, прогрессировало со средней длительностью первой ремиссии 24,1 месяца, второй ремиссии 15,5 месяца. В наблюдаемых случаях средняя длительность заболевания составляла 7,5 лет, индекс прогрессирования 2,35. При заболевании и резком развитии РС установлено повышенная частота герпетической инфекции, отитов и хронических тонзиллитов. Больные, которые указывали на «частое употребление в диете копченого мяса» прогностически имели благоприятное начало РС с дебютом оптического неврита и чувствительными нарушениями. У пациентов, живущих в неблагоприятных экологических условиях отмечалось быстрое нарастание инвалидизации до 6 баллов по шкале EDSS. У больных РС с хроническими психотравмирующими ситуациями, а так же длительной работой на компьютере повышен риск развития РС и увеличена тяжесть течения заболевания.

Литература

1.*Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н.*// Ж. невр. и псих. 2002. Спец. выпуск «Рассеянный склероз». С.3-6.

2.*Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А.* // Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: метод. реком. МЗ РФ №2003/82. М., 2003. С.4–15.

3.*Спирин Н.Н. и др.*// Неврология и психиатрии. 2003. Спец. Вып. «Рассеянный склероз» №2. С.111–113.

4.*Столяров И.Д. , Бойко А.Н.*//Рассеянный склероз, диагностика, лечение, специалисты. СПб.: Эльби-Спб.2008.С.120-150.

5.*Шмитд Т.Е., Яхно Н.Н.*//Рассеянный склероз. М.: Медицина 2003.С.9–12.

6.Фёрстер Э., Ренц Б.//Методы корреляционного и регрессионного анализа. М.:Финансы и статистика, 1983.С.100–150.

7.*Boiko AN.*//Multiple sclerosis prevalence in Russia and other countries of the former USSR. In «Multiple Sclerosis In Europe. An Epidemiological Update» ed. by W. Firnhaber and K. Lauer, Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994:P.219–230.

8.*Boiko AN.*// Neurology. 1997, 49, 2 (Suppl.2): P.81

9.*Boiko AN.*// Neurology. 1997, 49, 2 (Suppl.2): P.75–80.

УДК 618.3-008.6:618.63.

ЛАКТАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ У РОДИЛЬНИЦ ПРИ СОЧЕТАНИИ ГЕСТОЗА С ОЖИРЕНИЕМ

Г.А. МАГОМЕДОВА*

Ключевые слова: лактация, гестоз, ожирение

Естественное вскармливание является единственной формой питания человека, которое было сформировано в ходе биологической эволюции, и поэтому оно должно быть отнесено к

* НПЛ «Перинатальной медицины и репродуктологии» ДНЦ РАМН

физиологически адекватному питанию новорожденного и грудного ребенка [3]. В связи с ухудшением качества жизни, снижением индекса здоровья женщин репродуктивного периода, возросла и частота нарушений лактационной функции [7,8].

Ожирение в сочетании с гестозом отрицательно влияет на функции различных органов и систем организма, создавая предпосылки для развития экстрагенитальных заболеваний и снижение сопротивляемости инфекциям, повышающих риск развития патологического течения беременности, родов, послеродового периода у женщин, перинатальной заболеваемости и смертности у новорожденных. На характер лактационной функции оказывает влияние наследственность, возраст женщины, паритет, характер трудовой деятельности, экстрагенитальные заболевания [3, 5, 8]. Подготовка молочной железы к лактации начинается с ранних сроков беременности, поэтому характер лактационной функции связан с особенностями течения гестации, и зависит во многом от наличия соматической патологии [1,4,6]. Одной из причин, способствующих возникновению нарушений лактации. является наличие ассоциированной патологии – гестоза и ожирения. При сочетании этих патологических состояний развиваются тяжелые формы дефицита молока, которые приводят к тому, что ослабленный ребенок переводится на искусственное вскармливание.

Основной причиной неполноценного грудного вскармливания является гипогалактия (ГГ) поэтому изучение факторов, способствующих ее развитию важно для разработки научно обоснованных методов профилактики и лечения ГГ.

Цель работы – количественная оценка грудного молока и коррекция его с уровнем пролактина в сыворотке крови у родильниц с гестозом и ожирением.

Материалы и методы. Изучение лактации проводилось у женщин с гестозом и ожирением (35) и у здоровых рожениц (25).Протокол обследования включал оценку степени тяжести гестоза по шкале Goek в модификации Савельевой Г.М. Степень ожирения определяли по таблице Н.С. Луценко.

Лактация не изучалась у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения пациенток, после преждевременных родов, при выкидышах, так как известно негативное влияние этих факторов на становление лактационной функции. Суточное количество молока у кормящих матерей определяли следующим методом: новорожденный в течение суток взвешивался до и после кормления грудью. Разница в массе составляла количество молока высосанного за одно кормление. Затем производилось сцеживание остаточного молока после данного кормления. Количество сцеженного и высосанного молока составляют общее количество его при этом кормлении. Общее суточное количество молока – это сумма порций молока полученных при всех кормлениях. Для оценки уровня лактации мы проводили сравнение суточного количества молока, необходимого ребенку на соответствующий день его жизни, высчитанного по формуле Финкельштейна, и действительного количества молока. Для установления полноценности лактационной функции у женщин с гестозом в сочетании с ожирением определялось содержание пролактина в сыворотке крови радиоиммунологическим методом. Все полученные данные подвергались статистической обработке с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостат». Различие показателей оценивали с помощью τ-критерия Стьюдента. Результат считали достоверным при P< 0,05.

Результаты. При изучении количества грудного молока по суткам установлена общая закономерность увеличения его количества. Анализ динамики прироста суточного количества молока у родильниц показал, что недостаточная лактация в первые дни после родов отмечается у 88,5% женщин с гестозом и ожирением.

Таблица 1

Суточное количество молока у родильниц в обследуемых группах (средние данные в мл.),M ±м

Группы родильниц	Дни лактации		
	2 2 сутки	4 4 сутки	6 6 сутки
Гестоз и ожирение	106,24± 6,75	204,86 ± 4,2	359,64± 6,84
Здоровые	194,21 ± 6,84	± 324,72 ± 8,36	624,52± 10,1

P < 0,05

В группе женщин с гестозом и ожирением обнаружено, что на 2-е сутки объем секретируемого молока намного ниже, чем в контрольной группе в 1.5 раза, на 4-е сутки – в 1.4 раза, на 6-е сутки – в 1.3 раза. В группе у женщин с гестозом и ожирением должное количество молока на 2-е сутки пуэрперия отмечено у 7,43% женщин, на 6-е сутки у 30,3%. В контрольной группе на 2-е сутки у 46.8% женщин наблюдалось должное количество молока и на 6-е сутки у 53.1% – количество молока достигло должного уровня. Снижение количества молока отмечалось и в контрольной группе, но число женщин с недостаточностью лактации было значительно меньше, чем в группе женщин с гестозом и ожирением. Одной из причин медленного прироста секретируемого молока является и то, что по причине состояния родильниц и в связи с патологическим течением неонатального периода у новорожденных, имело место позднее прикладывание младенца к груди. Недостаточная лактация в первые дни после родов отмечается у всех обследуемых. У этих женщин не было острого нагрубания грудных желез, остаточного молока было мало, и новорожденных докармливали [1]. Степень выраженности нарушений лактационной функции зависит от тяжести клинических проявлений гестоза и ожирения. [1,6,7,].

Установлено, что высокий уровень пролактина во время беременности обеспечивается не только синтезом его в гипофизе в ответ на увеличение содержания эстрогенов, прогестерона, плацентарного лактогена, но и синтезом пролактина трофобластом, децидуальной и амниотическими оболочками [2]. Для оценки влияния концентрации ПРЛ на лактационную функцию мы провели его исследование у женщин с сочетанной патологией по сравнению с группами сравнения.

В контрольной группе уровень пролактина на 2-е сутки составил 2568,64±106,42 мМЕ\л и на 6-е сутки – 3887,43±108,34. В группе с сочетанной патологией наблюдалось возрастание уровня пролактина, однако абсолютные средние концентрации этого гормона в крови были ниже (на 2 день – 2016,65±84,34 мМЕ\л , на 6 день – 3048.42 ±86,46 мМЕ\л), чем в контрольной группе. Выраженные изменения количества молока были у родильниц с установленной в процессе гестации задержкой внутриутробного развития плода. Мы полагаем, что это обусловлено как тяжелым течением гестоза у этого контингента обследованных, так и нарушением гормональной функции плаценты. Наши исследования выявили, что количество секретируемого молока прямо пропорционально уровню пролактина в крови у исследуемых женщин. Уровень пролактина на 2-е сутки в контрольной группе в 1,4 раза выше, на 6-е сутки в 1,7 раз, чем у пациенток группы с гестозом и ожирением. Содержание пролактина в контрольной группе намного выше, чем в группах с гестозом в сочетании с ожирением. Это говорит о важной роли пролактина в становлении и развитии лактационной функции. Выявлена положительная коррелятивная связь между количеством секретируемого молока и концентрацией пролактина в раннем пуэперии после отделения плаценты. Уровень пролактина значительно снижается, что расценивается как признак окончания лактогенеза.

Известно, что уровень пролактина связан с уровнем плацентарных эстрогенов, которые вызывают увеличение количества пролактин-секретирующих клеток аденогипофиза, то есть благодаря этому возрастает количество пролактина в крови. А так как у женщин с гестозом и ожирением мы наблюдали снижение уровня эстриола, т.е именно этим можно объяснить уменьшение уровня пролактина в крови у исследуемых нами пациенток. В результате анализа клинических проявлений при гестозе с ожирением и влияния их на лактационную функцию выявлена их корреляционная зависимость. Метаболические нарушения, связанные с сочетанной соматической патологией вызвали наибольший процент ФПН (40,9%). Осложнения гестации являются весомым фактором риска по развитию ГГ. Обращает на себя внимание частота осложненного течения, как раннего токсикоза, так и гестоза, исходя из анамнестических данных, беременность у этих женщин возникла на фоне ранее существовавшей соматической патологии. Нами установлено неблагоприятное влияние на количество секретируемого молока угрозы прерывания беременности, При слабости родовой деятельности и при дискоординации ее отмечалось замедление темпов увеличения молока. Частое развитие ГГ наблюдается при сочетании факторов : наркоз, психологический стресс и нередко декомпенсированная кровопотеря. Длительность гестоза сказывается негативно на состоянии лактации. При анализе зависимости характера лактации от паритета было установлено, что содержание молока у многорожавших

достоверно ниже, чем у повторнородящих. Гипогалактия I степени в группе с гестозом и ожирением обнаружена у 40% женщин, гипогалактия II степени – у 22,8%.

Таблица 2

Частота нарушений лактации и степень ее выраженности у женщин в обследуемых группах

Гипогалактия	Группы рожениц	
	Гестоз и ожирение	Здоровые
1 степень	1 40%	4 16%
2 степень	8 22,8%	1 4%
3 степень	6 17,1%	-- -
Агалактия	3 8,6%	-- -
Всего с нарушением лактации	3 88,7%	5 20%

P > 0.05

Гипогалактия III степени – у 17,1% пациенток. В контрольной группе гипогалактия I степени наблюдалась у 16% пациенток, II степени – у 4.0%.Агалактия встречалась в группе с гестозом и ожирением в 8.6% случаев, в контрольной группе агалактии не наблюдалось. Становление лактационной функции во многом зависит от состояния фетоплацентарного комплекса. Нарушение деятельности ФПС при гестозе и ожирении приводят к срыву процесса подготовки молочных желез к лактации. Это обусловлено не только снижением способности клеток молочной железы к секреторной функции, но и нарушениями в регулирующих звеньях ЦНС. Недостаточная гормональная активность ФПС обусловливает развитие гипогалактии.

Таким образом, у исследуемых родильниц в большинстве случаев выявлена ГГ в сочетании с гипопролактинемией. Установлено, что выраженность ГГ и гипопролактинемии имеет прямую зависимость от степени тяжести осложнений гестации у беременных с гестозом и ожирением. Определяя гормональную активность, можно достоверно определять способность молочных желез к лактации, рано прогнозировать возможную гипогалактию и принимать меры к ее профилактике и лечению.

Отмечено, что женщины, которые получали лечение во время беременности, имели уровень пролактина мало отличающийся от контрольного уровня, что соответствует данным [8,9].

Литература

1.*Абдурахманова Р.А., Омаров С.М. А.* // Мат-лы Рос. форума «Мать и дитя».М., 2001. С.4.

2.*Бахаева В.В., Роткина И.Е., Луцик Л.А.* // Акушерство и гинекологи.1999. №2 С.3–6

3.*Воронцов И.М.Фатеева Е.М.*Естественные вскармливания детей. Его значение и поддержка. СПб. Фолиант.1998.

4.*Доклад* экспертов ВОЗ.О совместном исследовании грудного молока. Женева.1982. С.35

5.*Доклад* экспертов ВОЗ. Микроэлементы в грудном молоке. Женева. МАГАТЭ.1991.С.81

6.*Иловская И.А., Марова Е.И.* Б // Акушерство и гинекология. 2000. №5. С.42–45.

7. *Кулаков В.И.,Серов В,Н, Барашнев Ю.И.* Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 2000. 438 с.

8.*Омаров Н.С.М.* Нарушение лактационной функции у женщин с железодефицитной анемией: Дис… канд. мед. наук. Махачкала. 1997. С. 20.

9. *Ярославский В.К.* // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 1994. Т.39, №2. С. 10.

УДК 616.12-008.331.1

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА

В.В. АНИКИН, О.А.ИЗВАРИНА*

Ключевые слова: ритм сердца, гипертония, климактерий

У женщин в климактерическом периоде происходит прогрессирующее снижение концентрации половых гормонов и, как следствие могут появляться сердечно-сосудистые заболевания, в частности, артериальная гипертония (АГ) [1, 3, 4]. Наряду с нейровегетативными расстройствами, нарушениями жирового и углеводного обмена женщин в климактерическом периоде часто беспокоят жалобы на боль в области сердца, перебои и сердцебиение [2]. Однако, как показывает практика, регистрация ЭКГ в 12 отведениях не позволяет зарегистрировать нарушения сердечного ритма и оценить их характер.

Материалы и методы. Были обследованы 154 женщины, 118 из которых (средний возраст 49,4±5,2 года) имели АГ 1-3 степени, а у 36 климакс протекал без АГ (48,1±2,6 года). Все обследованные были разделены на группы: 1-я группа представлена 58 женщинами с АГ в пременопаузе, 2-я - 60 женщинами с АГ в постменопаузе, 3 и 4 группы – лицами без АГ в пременопаузе (n=19) и в постменопаузе (n=17). Наряду с углубленным клиническим обследованием, всем женщинам проводилось суточное мониторирование ЭКГ (аппарат Кардиотехника-04-АД фирмы «Инкарт», Санкт-Петербург). При этом анализировалась частота встречаемости разных вариантов нарушений сердечного ритма, прогностическая значимость аритмического синдрома.

Результаты. Установлено, что более половины всех обследованных отмечали боль в сердце, неишемическая природа которой подтвердилась при суточном мониторировании ЭКГ. Аритмический синдром наблюдался чаще, чем кардиалгический и преобладал у женщин без АГ в пременопаузе (в 95% случаев). При этом на стандартной ЭКГ только у 3,7% всех обследованных была выявлена одиночная желудочковая экстрасистолия.

Суточное мониторирование ЭКГ показало, что одиночная наджелудочковая экстрасистолия наблюдалась у всех женщин с АГ. У большинства из них в пременопаузе имелась групповая наджелудочковая экстрасистолия и пароксизмы наджелудочковой тахикардии (ПНТ), причем с наступлением постменопаузы их распространенность достоверно нарастала. Наиболее неблагоприятной была большая частота встречаемости одиночной (ОдЖ Э/С), групповой желудочковой экстрасистолии (ГрЖ Э/С) и пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ) у женщин с АГ в пременопаузе. Обращало на себя внимание 3-кратный рост распространенности у последних ГрЖ Э/С при переходе к постменопаузе (с 19,6% до 62,1%, p<0,05) и почти 4-кратное – ПЖТ (с 14,3% в пременопаузе до 56,9% в постменопаузе, p<0,05).

У женщин без АГ нарушения сердечного ритма оказались менее распространенными. В 3 группе ГрН Э/С встречалась в 2,3 раза реже, чем в 1 группе (21,1% и 48,2% соответственно, p<0,05). Выявлена более низкая частота встречаемости групповых вариантов наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии у женщин в постменопаузе без АГ по сравнению с лицами с АГ, но более высокая – по сравнению с обследованными без АГ до наступления менопаузы. При изучении распространенности желудочковой экстрасистолии по классификации Lown и Wolf было установлено, что у женщин с АГ в пременопаузе одинаково часто встречались аритмии 2 и 3 класса, а 4 и 5 градации наблюдались значительно реже. Однако при переходе к постменопаузе отмечалось достоверное уменьшение распространенности аритмий 2 класса (с 33,9% до 15,5%) при одновременном нарастании частоты встречаемости экстрасистолии более высоких градаций.

У женщин без АГ, особенно в пременопаузе, структура аритмического синдрома оказалась менее злокачественной. Так, в пременопаузальном периоде у 63,1% из них встречался 1 класс аритмий. Наступление постменопаузы сопровождалось почти четырехкратным увеличением распространенности аритмий 2 класса (с 15,7% до 58,8%), однако частота встречаемости 3, 4 и 5 градаций практически не изменилась. Суммировав распространенность 3, 4 и 5 классов аритмий, можно отметить, что прогностически неблагоприятные варианты желудочковой экстрасистолии имелись у 51,8% женщин с АГ в пременопаузе и у 72,4% – в постменопаузе. Кроме того, у последних достаточно часто встречались эпизоды пароксизмальной наджелудочковой (у 36,2% лиц) и желудочковой (в 56,9% случаев) тахикардии, что может крайне неблагоприятно влиять на функционирование всего аппарата кровообращения. У лиц без АГ прогностически неблагоприятные желудочковые экстрасистолы наблюдались значительно реже (в 21% случаев в пременопаузе и 24% – в постменопаузе).

Вывод. У женщин в климактерическом периоде часто наблюдаются нарушения сердечного ритма, причем у лиц с АГ аритмии встречаются значительно чаще, чем у женщин без клинических проявлений АГ. Наиболее неблагоприятным характер аритмий оказался у женщин с АГ в постменопаузе, у которых желудочковые экстрасистолы высоких градаций и пароксизмы

* 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. Тверская ГМА Тел. (4822) 42-06-38

наджелудочковой и желудочковой тахикардии часто протекали бессимптомно. При этом нельзя исключить органическую природу выявленных сердечных дизритмий, что должно учитываться в разработке реабилитационных мероприятий данных больных.

Литература

1. *Баранова Е.И., Маслова Н.П.* Гипертоническая болезнь у женщин. СПб: Изд-во СПбГМУ, 2000.216 с.
2. *Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н.* // Обзоры клинической кардиологии. 2006. №5. С.31–40.
3. *Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В.*// Обзоры клинической кардиологии.2005. №1. С.12–19.
4. *Mosca L., Appel L.J., Benjamin E.J., Berra K. et al.* // Circulation 2004;109;672–93.

УДК: 612.014.464:616-097

ИММУНОСУПРЕССИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГИПОКСИИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ

С.Б. НИКОЛАЕВ, Н.А. БЫСТРОВА, А.И. КОНОПЛЯ*

Ключевые слова: гипоксия, иммуносупрессия, легкие эритроциты

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. Причины нарушения продукции энергии в гипоксической клетке могут быть различными. Вместе с тем в основе характерных для всех форм гипоксии нарушений лежит недостаточность ведущей клеточной энергопродуцирующей системы – митохондриального окислительного фосфорилирования. Непосредственной причиной этой недостаточности в большинстве патологических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии. В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь подавляется активность НАД-зависимых оксидаз цикла Кребса при начальном сохранении активности ФАД-зависимой сукцинатоксидазы, ингибирующейся при более выраженной гипоксии. Анаэробный гликолиз энергетически неэффективен. Нарушение митохондриального окисления ведет к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и вызывает прогрессирующий дефицит АТФ – универсального источника энергии в клетке [7, 9].

Гипоксия ведет к модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Причинами этого явления служат энергодефицит и активация на его фоне фосфолиполиза и перекисного окисления липидов. Замыкается порочный круг: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует свободно-радикальное окисление, а активация последнего, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодефицит. После кислородного голодания в ранее ишемизированных участках тканей кровоток неизбежно восстанавливается. Реперфузия обуславливает многократное повышение парциального напряжения кислорода, что стимулирует дальнейшую активацию свободно-радикальных процессов (синдром «реперфузионного шока») [7].

Все названные процессы, составляющие основу окислительного стресса, перекрещиваются, повторяются и взаимозависимы. Окислительный стресс протекает однотипно и действует на всех уровнях. Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов перекисного окисления и тяжестью патологического процесса. При этом создаются условия для проникновения в сосудистое русло и контакта с клетками иммунной системы экзогенных и эндогенных соединений, что может привести к изменению иммунологической реактивности организма [9]. Модели гипоксии должны наиболее точно и прямо отражать причинно-следственный механизм нарушений, связанный с кислородной недостаточностью, быть достаточно простыми и воспроизводимыми и в тоже время максимально приближенными к патогенезу клинических гипоксических состояний. По этим критериям выделяют три основных формы гипоксических состояний, лежащих в основе других смешанных форм кислородной недостаточности: гипоксическая гипоксия, гемическая гипоксия, гистотоксическая гипоксия [7].

Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обусловливает качественно однотипные метаболические и структурные сдвиги в органах и тканях, неоднозначность механизмов нарушений, лежащих в основе этих типов гипоксии, обуславливает то, что корригирующие свойства химических соединений, проявляемые на одной какой-либо модели, не обязательно должны воспроизводиться на другой. Имеются сведения об иммунодефиците, возникающем при хронических гипоксических состояниях, однако механизмы развивающихся иммунометаболических расстройств остаются еще не изученными [2].

Цель работы – выявить закономерности реализации иммуносупрессии при различных типах гипоксических состояний.

Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах Wistar обоего пола массой 180-220 г с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (г. Страсбург, Франция, 1986). В контрольные и опытные группы включали по 8-10 животных одного возраста. Острую гемическую гипоксию вызывали по Sapirstein кровопотерей 1,5% массы тела животного [15]. Для воспроизведения интервальной гипоксической гипоксии крыс помещали в гермокамеры объёмом 5000 мл до появления признаков терминальной стадии гипоксии в течение 5 дней с интервалом в 24 часа [2]. Гистотоксическую (тканевую) гипоксию моделировали пятикратным внутрибрюшинным введением нитропруссида натрия в дозе 1 мг/кг веса с интервалом в 24 часа [2]. Крыс иммунизировали однократным внутрибрюшинным введением эритроцитов барана в первые сутки после моделирования гипоксии. О выраженности гуморального иммунного ответа (ГИО) судили по количеству антителообразующих клеток (АОК) [4] в селезенке на пятые сутки после иммунизации. О выраженности гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на эритроциты барана судили по разнице масс регионарного и контрлатерального подколенных лимфатических узлов (РМЛ) на пятые сутки после сенсибилизации [10].

Через 120 часов после введения животных в эксперимент у них фотометрически оценивали кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови в реакции восстановления нитросинего тетразолия по показателям оптической плотности (mOD) в НСТ сп. (спонтанный НСТ-тест), НСТ стим. нз (стимулированный неопсонизированным зимозаном НСТ-тест), НСТ стим. оз (стимулированный опсонизированным зимозаном НСТ-тест) и вычисляли коэффициенты функционального резерва – КАо (отношение опсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции), КАн (отношение неопсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции) и КО (соотношение опсонизированного и неопсонизированного НСТ-теста) [3]. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по величинам фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), индекса активности фагоцитов (ИАФ) [4]. О выраженности перекисного окисления липидов судили по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) жирных кислот [12]. Иммуносупрессорный потенциал крови оценивали по концентрации в сыворотке липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [8], альфа-1-антипротеаз (ААП) и альфа-2-макроглобулина (АМГ) [11]. Энергообеспечение эритроцитов оценивали по содержанию в них АТФ и 2,3-бисфосфоглицерата (БФГ) [1]. Определяли сорбционные свойства эритроцитов (ССЭ) и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [13].

Эритроциты крыс фракционировали в градиенте плотности яичного альбумина [6] на две фракции: легкую ($d<1{,}079$ г/см^3) и тяжелую ($d>1{,}117$ г/см^3). Иммуномодулирующие свойства фракций эритроцитов крыс, подвергнутых гипоксии, определяли путем трехкратного (с интервалом в 24 ч.) внутривенного введения (по 10^8 клеток на 1 кг массы) интактным аллогенным реципиентам. Иммунизацию животных эритроцитами барана проводили в последний день введения аллогенных эритроцитов.

Для исследования влияния сыворотки крови особей, подвергнутых гипоксическому воздействию, на формирование ГИО и ГЗТ, индуцированных эритроцитами барана, у интактных животных ее вводили внутрибрюшинно, одновременно с антигеном из расчета 0,2 г белка на кг массы тела животного.

Достоверность статистических различий средних арифметических величин оценивалась с помощью однофакторного

* Курский ГМУ, кафедра биологической химии. 305041, Россия, Курск, ул. К.Маркса 3, тел. (4712) 58-81-43

дисперсионного анализа – ANOVA, критерия Ньюмена – Кейлса и Стьюдента с поправкой Бонферрони, а также коэффициента ранговой корреляции Спирмена в программном комплексе «БИОСТАТИСТИКА для Windows».

Результаты. Все виды гипоксических состояний сопровождались развитием супрессии гуморального и клеточного иммунного ответа. При этом при гипоксической гипоксии шло умеренное снижение как показателей характеризующих гуморальное, так и клеточное звено, гемическая гипоксия характеризовалась значительным снижением всех исследуемых показателей, а при тканевой гипоксии более выраженной супрессии подвергался клеточный иммунитет (табл. 1).

При гипоксических состояниях также достоверно уменьшается метаболическая активность нейтрофилов, как спонтанная, так и стимулированная. При этом оказалось, что при гипоксической гипоксии НСТ стим. оз снижается на 12% больше, чем НСТ стим. нз, достоверно уменьшается КАо и не изменяется КАн. Таким образом, менее энергоемкий для клетки процесс поглощения опсонизированного зимозана происходит с меньшей скоростью, чем поглощение неопсонизированного зимозана, что может свидетельствовать о конкурентном ингибировании рецепторного аппарата нейтрофилов на фоне гипоксической гипоксии иммуносупрессирующими субстанциями, появляющимися в крови. При тканевой гипоксии, наоборот, максимально по отношению к контролю снижается показатель НСТ стим. нз (на 36%) по сравнению с НСТ стим. оз (на 21%), достоверно уменьшается КАн и не изменяется КАо, что свидетельствует о преобладании энергетической составляющей в нарушении функции нейтрофилов, что объясняется специфическим действием нитропруссида натрия на терминальное звено цепи переноса электронов в митохондриях клеток, в том числе и иммунокомпетентных. Соответственно, при гипоксической гипоксии КО уменьшается, а при тканевой возрастает. Гемическая гипоксия характеризуется сбалансированным снижением показателей НСТ стим. нз и оз и соответствующих коэффициентов функционального резерва нейтрофилов, за исключением КО, который значимо не изменяется (табл. 1).

Угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови было наиболее выраженным при тканевой гипоксии и менее выраженным при гемической и гипоксической гипоксии (табл. 1).

Таблица 1

Иммунные нарушения при гипоксии

Показатели	Контроль	Гипоксич. гипоксия (5 сутки)	Гемическая гипоксия (5 сутки)	Тканевая гипоксия (5 сутки)
АОК, 10^3 на орган	25,7±2,1	13,1±1,2^{*1}	9,6±0,8^{*1,2}	15,8±1,3^{*1,3}
РМЛ, мг	5,3±0,4	3,4±0,2^{*1}	2,7±0,2^{*1,2}	2,8±0,25^{*1,2}
НСТ сп., mOD	0,84±0,03	0,74±0,03^{*1}	0,71±0,02^{*1}	0,68±0,02^{*1}
НСТ стим. нз, mOD	1,35±0,05	1,19±0,04^{*1}	1,01±0,03^{*1,2}	0,87±0,02^{*1-3}
НСТ стим. оз, mOD	1,66±0,06	1,26±0,04^{*1}	1,19±0,04^{*1}	1,31±0,05^{*1,3}
КАн	1,63±0,06	1,62±0,07	1,42±0,05^{*1,2}	1,29±0,04^{*1-3}
КАо	1,99±0,08	1,71±0,06^{*1}	1,68±0,06*	1,92±0,06^{*2,3}
КО	1,23±0,05	1,07±0,035^{*1}	1,19±0,045	1,51±0,075^{*1-3}
ФИ, %	43,4±3,8	28,7±2,4^{*1}	20,9±1,7^{*1,2}	18,2±1,5^{*1,2}
ФЧ	1,7±0,2	1,0±0,1^{*1}	0,8±0,1^{*1}	0,7±0,07^{*1}
ИАФ	71,9±6,6	27,6±2,2^{*1}	15,7±1,1^{*1,2}	12,2±0,9^{*1-3}

Примечание: здесь и далее: 1. средние арифметические величины получены в опытах на 8-10 экспериментальных животных; 2. * - достоверность различий средних арифметических величин, $p<0,05$, цифры рядом со звездочкой обозначают, по отношению к показателю какой группы эти различия достоверны

Известно, что при различных формах стресса и в условиях патологии (голодание, охлаждение, гепатиты, панкреатиты, ожоги и т.д.) развивается метаболическая иммунносупрессия, связанная с нарушением структуры и проницаемости клеточных мембран и обусловленная совокупностью реакций организма, часто обозначаемых термином «окислительный стресс» [9,14]. В связи с этим нами исследован оксидантный статус сыворотки крови и ее иммуносупрессорный потенциал.

При гипоксической гипоксии происходило увеличение уровня МДА и ДК в 2,2 и 2,1 раза соответственно, при гемической гипоксии – в 1,5 раза (табл. 2). При тканевой гипоксии ожидаемого увеличения уровня перекисного окисления липидов не наблюдалось. Этот парадокс может быть связан с особенностями метаболизма нитропруссида натрия в организме и, в частности, с образованием свободного оксида азота (NO), который в зависимости от концентрации может проявлять прооксидантные, антиоксидантные свойства, последними, и объясняется, по-видимому, отсутствие изменений в оксидантном статусе при тканевой гипоксии, вызываемой нитропруссидом натрия [5]. Иммуносупрессорный потенциал сыворотки крови при разных видах гипоксии характеризовался: при гемической гипоксии происходило достоверное увеличение концентрации ЛНП, АМГ и ААП, гипоксическая гипоксия сопровождалась ростом уровня ЛНП, а тканевая гипоксия только АМГ и ААП.

Таблица 2

Интенсивность перекисного окисления липидов и иммуносупрессорный потенциал сыворотки крови при различных видах гипоксии

Показатели	Контроль	Гипоксич. гипоксия (5-е сутки)	Гемическая гипоксия (5-е сутки)	Тканевая гипоксия (5-е сутки)
МДА, мкмоль/л	2,4±0,14	5,3±0,31^{*1}	3,6±0,23^{*1,2}	2,2±0,12^{*2,3}
ДК, ΔD_{233}/мл	3,9±0,24	8,5±0,55^{*1}	5,8±0,39^{*1,2}	3,6±0,22^{*2,3}
ЛНП, у.е.	23,9±1,8	37,4±2,7^{*1}	53,1±3,8^{*1,2}	28,1±2,0^{*1-3}
ААП, мкмоль/л	25,3±1,8	27,3±2,1	39,1±2,6^{*1,2}	32,8±2,3^{*1-3}
АМГ, мкмоль/л	1,7±0,13	1,9±0,14	3,5±0,25^{*1,2}	2,6±0,18^{*1-3}

При исследовании иммуномодулирующих свойств сыворотки крови крыс при различных видах гипоксии установлено, что она проявляла выраженный иммуносупрессирующий эффект. При введении сыворотки крыс, подвергнутых гипоксической, гемической или тканевой гипоксии, здоровым животным количество АОК в селезенке уменьшалось в 1,6; 1,9; 1,5; а РМЛ – в 1,4; 1,5; 1,3 раза соответственно по сравнению с контрольной группой животных. При этом наибольший иммуносупрессирующий эффект вызывала сыворотка крыс, подвергнутых гемической гипоксии, а наименьший – крыс, подвергнутых тканевой гипоксии (табл. 3).

Таблица 3

Иммуномодулирующие свойства сыворотки крови крыс при различных видах гипоксии

Условия опыта	АОК, 10^3 на орган	РМЛ, мг
Контроль (иммунизация эритроцитами барана)	25,7±2,1	5,3±0,4
Введение сыворотки интактных крыс	24,8±2,0	5,2±0,4
Введение сыворотки крыс, гипоксич. гипоксия	15,8±1,1^{*1,2}	3,9±0,3^{*1,2}
Введение сыворотки крыс, гемическ. гипоксия	13,5±1,0^{*1,2}	3,6±0,25^{*1,2}
Введение сыворотки крыс, тканевая гипоксия	18,4±1,3^{*1,2,4}	4,0±0,3^{*1,2}

Принципиально важным для понимания механизма иммуносупрессирующего влияния различных стресс-индуцирующих агентов является выявление клеточных элементов микроокружения иммуноцитов в регуляции функции последних.

В литературе имеются сведения о важной роли эритроцитов в сопряжении метаболических эффектов, вызываемых различными внешними агентами, и функцией иммуноцитов. Взаимодействие эритроцитов с различными клетками в значительной степени определяется наличием на их поверхности молекул адгезии, а также энергетическим статусом эритроцитов. В связи с этим нами изучены сорбционные свойства эритроцитов и их энергетический статус. При гипоксической гипоксии и в еще большей степени при гемической происходило увеличение показателей ССЭ и СЕГ. При тканевой гипоксии исследуемые показатели существенно не менялись. Только лишь при гемической гипоксии происходило нарушение энергообеспечения эритроцитов, выражавшееся в уменьшении в них концентрации АТФ и БФГ (табл. 4).

Таблица 4

Энергетический статус и сорбционные свойства эритроцитов при гипоксии

Показатели	Контроль	Гипоксическая гипоксия (5-е сутки)	Гемическая гипоксия (5-е сутки)	Тканевая гипоксия (5-е сутки)
АТФ, мкмоль/мл эритроцитов	1,8±0,2	1,7±0,2	0,6±0,1^{*1,2}	1,6±0,15^{*3}
БФГ, мкмоль/мл эритроцитов	5,6±0,3	5,4±0,3	3,3±0,2^{*1,2}	5,2±0,25^{*3}
ССЭ, %	15,6±1,1	21,2±1,5^{*1}	39,4±2,9^{*1,2}	10,1±0,7^{*1-3}
СЕГ, $\times 10^{-12}$ г/эритроцит	0,95±0,07	1,24±0,08^{*1}	1,56±0,11^{*1,2}	0,75±0,05^{*1-3}

Учитывая, выявленные изменения сорбционных свойств эритроцитов и их энергетического статуса нами изучены иммуномодулирующие свойств их легкой и тяжелой фракций. При этом установлено, что гипоксическая и гемическая гипоксия индуцирует появление имунносупрессирующих свойств у легких эритроцитов и не влияет на иммуномодулирующие свойства тяжелых. Эритроциты крыс, подвергнутых тканевой гипоксии, не обладают иммуномодулирующей активностью (табл. 5).

Таблица 5

Иммуномодулирующие свойства эритроцитов крыс при различных видах гипоксии

Условия опыта	Показатели	
	АОК, 10^3 на орган	РМЛ, мг
Контроль	25,7±2,1	5,3±0,4
Эритроциты крыс, подвергнутых гипоксической гипоксии		
Легкие эритроциты	16,7±1,2*1	4,0±0,3*1
Тяжелые эритроциты	25,9±2,0	5,4±0,45
Эритроциты крыс, подвергнутых гемической гипоксии		
Легкие эритроциты	11,2±0,9*1,2	3,2±0,2*1,2
Тяжелые эритроциты	24,5±2,1	5,1±0,4
Эритроциты крыс, подвергнутых тканевой гипоксии		
Легкие эритроциты	23,2±1,9*2,4	5,0±0,35*2,4
Тяжелые эритроциты	25,1±2,2	5,2±0,4

Для выяснения вклада энергетической и сорбционной составляющей в приобретении легкими эритроцитами иммуносупрессирующих свойств при различных видах гипоксических состояний легкие эритроциты интактных крыс инкубировали с сывороткой крыс, подвергнутых гипоксической, гемической или тканевой гипоксии (10^7 клеток на 1 мл сыворотки в течение 1 часа при 37°С), и вводили аллогенным реципиентам, у которых индуцировали развитие ГИО и ГЗТ. Только в сыворотке крыс, подвергнутых гипоксической и гемической гипоксии, содержатся субстанции, способные сорбироваться на легких эритроцитах и индуцировать у них появление иммуносупрессирующей активности. Этими субстанциями, по-видимому, являются ЛНП (табл. 6).

Таблица 6

Иммуномодулирующие свойства эритроцитов интактных крыс, обработанных сывороткой крови крыс, подвергнутых различным видам гипоксии

Условия опыта	АОК, тыс. на орган	РМЛ, мг
Контроль (иммунизация эритроцитами барана)	25,7±2,1	5,3±0,4
Введение легких эритроцитов интактных крыс	25,1±2,1	5,2±0,35
Легкие эритроциты интактных крыс + сыворотка крыс, гипоксич.й гипоксия	17,8±1,3*1,2	4,1±0,3*1,2
Легкие эритроциты интактных крыс + сыворотка крыс, гемическ. гипоксия	15,6±1,1*1,2	3,9±0,25*1,2
Легкие эритроциты интактных крыс + сыворотка крыс, тканевая гипоксия	24,8±2,0*3,4	5,1±0,35*3,4

При исследовании уровня корреляционной взаимосвязи между сорбционными свойствами и энергообеспечением эритроцитов при различных видах гипоксий, установлены достоверно высокие уровни корреляции между ССЭ, СЕГ и иммуносупрессорной активностью легких эритроцитов при гипоксической и гемической гипоксии, между уровнем АТФ, БФГ и иммуносупрессией, вызываемой легкими эритроцитами при гемической гипоксии. При тканевой гипоксии достоверно значимых корреляционных взаимосвязей не выявлено (табл. 7).

Таблица 7

Уровень корреляции (r) между сорбционными свойствами эритроцитов, их энергообеспечением и выраженностью иммуносупрессирующих эффектов легких эритроцитов при различных видах гипоксии

	Гипоксич. гипоксия		Гемическая гипоксия		Тканевая гипоксия	
	АОК	РМЛ	АОК	РМЛ	АОК	РМЛ
ССЭ	-0,94*	-0,9*	-0,92*	-0,85*	-0,06	-0,16
СЕГ	-0,89*	-0,78*	-0,89*	-0,82*	-0,13	-0,06
АТФ	0,12	0,05	0,89*	0,85*	0,14	0,09
БФГ	0,06	0,08	0,86*	0,92*	0,17	0,09

* - $p<0,05$

Гипоксическая, гемическая и гистотоксическая гипоксия сопровождаются развитием супрессии гуморального и клеточного иммунитета индуцированного эритроцитами барана. При этом степень угнетения гуморального и клеточного звена при каждом виде гипоксии различается. Клеточное звено иммунитета оказывается более чувствительными к тому виду гипоксии (гистотоксическая и в меньшей степени гемическая), в котором более значимую роль играет нарушение энергетики иммунокомпетентной клетки, а не воздействие на ее рецепторный аппарат иммуномодулирующих субстанций. Это связано с неоднозначностью механизмов нарушений, лежащих в основе этих типов гипоксии при одинаковом конечном результате стрессорного воздействия – дефиците продукции АТФ [2,7]. Дифференцированная супрессия метаболической активности нейтрофилов при различных видах гипоксических состояний, проявляющаяся при использовании опсонизированного или неопсонизированного стимулятора, также свидетельствует о том, что среди механизмов выявленных нарушений важную роль играют дефицит энергообеспечения иммунокомпетентных клеток и конкурентное ингибирование их рецепторного аппарата иммуносупрессирующими субстанциями. При этом вклад каждого из этих двух компонентов в развитие иммуносупрессии при гипоксической, гемической и тканевой гипоксии различен. Энергетическая составляющая доминирует в супрессии метаболической активности нейтрофилов при гистотоксической гипоксии, а рецепторная при гипоксической, гемическая гипоксия занимает промежуточное положение. Резкое угнетение кислородзависимой бактерицидной активности нейтрофилов в модели тканевой гипоксии с нитропруссидом натрия, может объясняться также антиоксидантными эффектами последнего, связанными с модуляцией синтеза NO [5].

Нейтрофильные гранулоциты – особые клетки. В отличие от других, реакции респираторного взрыва не являются системой их жизнеобеспечения. Этим путем они осуществляют свои эффекторные функции. При стимуляции нейтрофилов они быстро проявляют свои потенциальные возможности, реализуемые клеткой без выраженной морфологической перестройки, свойственной лимфоцитам и макрофагам. Нейтрофилы могут хорошо переносить определенную глубину и продолжительность гипоксии. Однако чрезмерное и длительное стрессовое воздействие приводит к истощению резервных возможностей и угнетает их функционально-метаболическую активность [5,9], что подтверждается, в том числе и нашими исследованиями.

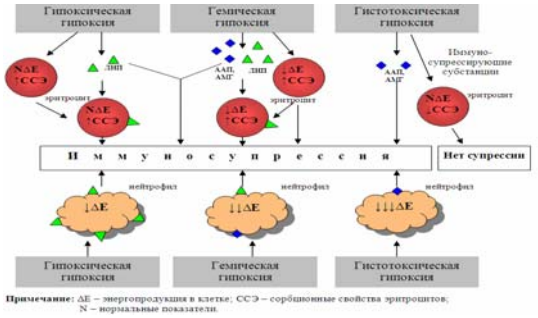


Рис. Механизмы развития иммуносупрессии при гипоксии

При различных формах стресса и патологии в крови накапливаются соединения, обладающие иммуносупрессорными свойствами, в первую очередь продукты перекисного окисления липидов, окислительно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, гликозаминогликаны и продукты их фрагментации, антипротеолитические белки [9,14]. Нами установлено, что каждый вид гипоксии характеризуется своим иммуносупрессорным профилем сыворотки крови, влияющим на ее иммуномодулирующие свойства, при этом наибольшей иммуносупрессорной активностью обладает сыворотка крови крыс, подвергнутых гемической гипоксии. Изменение биохимического состава сыворотки проецируется на состояние мембран и метаболизма клеток всех физиологических систем, однако основной мишенью действия химических соединений накапливающихся в сосудистом русле, являются эритроциты. Это объясняется превалирующим содержанием эритроцитов по сравнению с другими клетками в крови и лабильностью биохимимического состава их мембран, обусловленной выходом зрелых эритроцитов из-под генетического контроля и, в силу этого, подверженных сильному влиянию средовых факторов. В сыворотке крови при гипоксической и гемической гипоксии появляются субстанции способные модифицировать мембрану легких эритроцитов интактных животных и индуцировать у них появление иммуносупрессорных свойств. Этими веществами являются, по-видимому, ЛНП [14].

Приобретение легкими эритроцитами иммуносупрессирующих свойств при гипоксической и гемической гипоксии связано с увеличением их адгезивных свойств и появлением в сыворотке соединений способных сорбироваться на их мембране; а при гемической гипоксии еще и нарушением их энергообеспечения. Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что эритроциты участвуют в регуляции иммунологических функций при различных формах патологии и стресса, являются звеном сопряжения метаболиче-

ских сдвигов, возникающих в печени, и реализацией функций макрофагальных элементов, направленных на ограничение выраженности этих сдвигов [5,9]. При этом наряду с принципиально общими изменениями метаболического статуса эритроцитов, сыворотки крови и функций иммуноцитов при различных видах гипоксических состояний имеют место специфические для каждого из них особенности, обусловленные природой индуцирующего агента и первичным звеном его воздействия на клетки и организм в целом. Поэтому общность направленности и выраженность сдвигов наблюдающихся при стрессе и патологии, может сочетаться с неодинаковой эффективностью действия различных фармакологических препаратов. Обобщенные механизмы развития иммуносупрессии при различных типах гипоксии резюмированы в схеме (рис.).

Многокомпонентность иммунных нарушений при различных видах гипоксии диктует поиск препаратов для коррекции возникающих расстройств с различными механизмами действия и точками приложения на системном и клеточном уровнях.

Выводы. При всех видах гипоксических состояний сыворотка крови приобретает иммуносупрессирующие свойства. Гипоксическая и гемическая гипоксия индуцирует появление иммуносупрессирующих свойств у легких эритроцитов, а тканевая – не влияет на иммуномодулирующую активность последних. Иммуносупрессирующие свойства легких эритроцитов при гипоксической гипоксии обусловлены изменением сорбционных свойств их мембраны и фиксацией на ней иммуносупрессирующих субстанций, а при гемической гипоксии – также нарушением энергообеспечения эритроцита. В нарушении метаболической активности нейтрофилов при различных видах гипоксических состояний важную роль играют дефицит энергообеспечения иммунокомпетентных клеток и конкурентное ингибирование их рецепторного аппарата иммуносупрессирующими субстанциями.

Литература

1.Виноградова И.Л. и др. // Лаб. дело. 1980. №7. С.424–426.

2.Зеленская К.Л., Поветьева Т. Н., Пашинский В. Г. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 2005. Т.139,№4. С.406–409.

3.Зинкин В.Ю., Годков М.А. // Клинич. лаб. диагностика. 2004. №8. С.26–29.

4.Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. М., 1987.

5.Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза / Лазарева Г.А. и др. Курск, 2006.

6.Кобзев Т.В. и др. // Патол. системы крови и кровообращения: сб. ст. Симферополь, 1978. С.49–51.

7.Лукьянова Л.Д. // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2004. №2. С.2–11.

8.Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987.

9.Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция) / Прокопенко Л.Г. и др. Курск, 2003.

10.Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях / Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др.– М., 1993.

11.Русаков С.В., Кубышкин А.В. // Лаб. Дело. 1995. №1. С.8.

12.Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977.

13.Тогайбаев А.А., и др. // Лаб. дело. 1988. №9. С.22–24.

14.Юнатов Г.И. и др. // Иммунопатол. 1999. № 1. С. 38–43.

15.Sapirstein L.A., Sapirstein E.H., Bredemeyer A. // Circ. Res. 1960. Vol. 8. P.135–148.

УДК [616.12-008.318:616.24-002.2-053.9]615.23-085

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБИВОЛОЛА ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Д.А. КАДАЕВА, К.А. МАСУЕВ., М.И. ИБРАГИМОВА*

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких

В повседневной работе врачу-терапевту постоянно приходится решать лечебно-диагностические вопросы наиболее распространенной сочетанной легочной и сердечной патологии, к которым можно отнести хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1]. В структуре заболеваемости больных старших возрастных групп такое сочетание составляет 62% [2]. ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [3]. По мере прогрессирования ХОБЛ у больного развивается ряд патологических состояний, ведущих к электрической нестабильности миокарда и развитию нарушений сердечного ритма, нередко с фатальным исходом [4,5]. При длительной регистрации ЭКГ выявляется высокая частота (89-92%) нарушений ритма сердца. Супра- и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются частой клинической проблемой у больных ХОБЛ [6].

Выбор оптимальной тактики лечения нередко вызывает определенные трудности. Одними из ключевых препаратов, позволяющих снижать летальность при наличии аритмии, ИБС, артериальной гипертонии (АГ) являются β-адреноблокаторы [7,8]. В то же время наличие ХОБЛ резко ограничивает применение бета-блокаторов в терапевтической практике в связи с их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). Однако, полученные данные в последние годы позволяют утверждать, что это верно лишь для неселективных или малоселективных β-адреноблокаторов [9,10]. В последние годы идет непрерывное совершенствование свойств β-адреноблокаторов. Появление более эффективных и безопасных блокаторов β-адренорецепторов, отличающихся высокой селективностью к β_1-рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, может быть перспективным направлением лечения больных с сочетанной патологией [2]. Перспективным представителем 3-го поколения β-адреноблокаторов является суперселективный β-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол (небилет). В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось оценка эффективности и безопасности применения небиволола у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста с сопутствующими нарушениями ритма сердца.

Исследование выполнено на кафедре госпитальной терапии №2 ДГМА на базе Медицинского центра «Госпиталь ветеранов ВОВ» МЗ Республики Дагестан. В открытое рандомизированное исследование, в параллельных группах включены 50 амбулаторных и стационарных больных мужского и женского пола, в возрасте от 65 до 85 лет с подтвержденным на момент начала исследования диагнозом ХОБЛ (по классификации Европейского респираторного общества) и нарушениями ритма сердца (что явилось обязательным условием включения). Среди пациентов было 38 мужчин и 12 женщин. 32 больных курили, из них стаж курения более 40 лет имели 16 человек. Рандомизация групп обследованных больных проводилось методом случайной выборки. У обследованных больных средняя продолжительность заболевания по анамнестическим данным составила 28,7 лет. 4(8%) больных выбыли на этапе вводного периода, из них 2 по причине неявки на второй визит (не связанной с изменением состояния здоровья), 1 вследствие индивидуальной непереносимости бета-блокаторов. Остальные больные (46 человек) в связи с задачами исследования были разделены на 2 группы: 1 группа применения небилета – 32 человека, 2-я группа контроля – не получавших бета-адреноблокаторы - 14 больных. Средний возраст больных в 1 группе составил 72,7±2,97 лет, во 2 – 74,7±2,45. Давность ХОБЛ в анамнезе больных в 1 группе составила 3–32 лет (в среднем 8,5±1,6 лет), во 2 группе от 3 до 29 лет (в среднем – 8,1±3,1 лет).

Критериями исключения из исследования были: заболевания в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на проведение исследования; индивидуальная непереносимость намеченных для терапии препаратов; брадикардия (ЧСС < 55 уд/мин).; АВ-блокада II-III степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла; сопутствующие тяжелые заболевания печени и почек; отрицательный опыт применения β-адреноблокаторов (ухудшение бронхиальной проходимости).

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с органическими поражениями печени, почек, системными коллагенозами, онкопатологией, сахарным диабетом, мерцательной аритмией, бронхиальной астмой.

У всех обследованных больных диагноз был подтвержден данными клинико-инструментального, лабораторного обследования. Наряду с общепринятыми методиками были проведены суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру «Инкарт», эхокар-

* Кафедра госпитальной терапии №2, Дагестанская ГМА

диография (ЭхоКГ) «Toshiba». При ЭхоКГ исследовании изучались следующие параметры: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), диаметр ПЖ в диастолу (ДПЖ), выходной тракт ПЖ, толщина передней стенки ПЖ в диастолу (ТПСПЖ), диаметр легочной артерии (ЛА) и систолическое давление в ЛА (СДЛА). Исследование ФВД проводилось методом спирографии на аппарате «Superspiro» (Micro Medical Ltd) в первой половине дня до приема пациентами пищи. Изучали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), максимальную объемную скорость в момент выдоха (МОС) – МОС 25%, МОС 50%, МОС 75%. Для исключения БА, всем больным на предварительном этапе обследования проводился тест с бронхолитиком вентолин (сальбутамол) на предмет обратимости бронхоспазма. Величина прироста ОФВ1≥15% от должного или ≥200 мл признана маркером положительного бронходилатационного ответа и при получении такого прироста бронхиальная обструкция считалась обратимой [11].

Данное исследование являлось открытым, рандомизированным, сравнительным, в параллельных группах, продолжительностью 12 недель. Исследование было разделено на два последовательных периода. 1 период – вводный период на фоне традиционной схемы терапии ХОБЛ в течение 7 дней. 2 период – период приема бета-блокаторов (12 недель).

Этот этап исследования включал в себя 5 последовательных амбулаторных визитов, во время которых проводились исследования следующих параметров: физикальное исследование, измерение АД, ЧСС, спирометрия, суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру (СМЭКГ), оценка соответствия критериям отбора; заполнение опросников качества жизни EQ-5D, SF-36, выдача пикфлоуметра, дневников самонаблюдения, назначение небиволола (Небилет, «Берлин–Хеми» группа «Менарини»).

Титрование дозы препарата вели на контрольных визитах с дозы 2,5 мг/сут (14 день, через 4-6 недели, через 8-12 недель), во время которых производили клинический осмотр больного, регистрацию ЭКГ с оценкой ЧСС, оценивались показатели ФВД. В случае отсутствия брадикардии, гипотонии, ухудшения бронхиальной проходимости, доза препарата увеличивалась до 5 мг/сут. Повторный полный комплекс обследования, включая холтеровское мониторирование, проводился через 12 недель.

При ХОБЛ осуществление мониторирования состояния больного возможно путем заполнения пациентом опросников. Анализ полученных данных позволяет оценить степень выраженности симптомов ХОБЛ и влияние заболевания на ограничение нормальной жизнедеятельности. В исследовании были использованы опросники общего состояния здоровья - SF-36 (Measures of Sickness short-form general health survey), состоящий из 36 пунктов, отобранных для того, чтобы представить восемь основных шкал (физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье) и опросник по здоровью EQ-5D (EuroQoL).

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft-Russia, USA). Количественные признаки представлялись в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для корреляционного анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, Гамма. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. По тяжести течения ХОБЛ больные были распределены следующим образом (табл. 1)

Таблица 1

Распределение больных по тяжести течения ХОБЛ

Тяжесть течения ХОБЛ	1 группа небилет (n -32)	2 группа контр (n -14)
ХОБЛ легкое течение	3(9,4%)	2 (14,3%)
ХОБЛ средней тяжести	17 (53,1%)	7 (50%)
ХОБЛ тяжелое течение	12 (37,5%)	5 (35,7%)

Базисная терапия ХОБЛ корректировалась в зависимости от состояния и самочувствия пациентов. При ЭКГ мониторировании по Холтеру были выявлены разнообразные по локализации и характеру аритмии (табл. 2).

Таблица 2

Характер нарушений сердечного ритма у больных ХОБЛ в сравниваемых группах до проводимой терапии по данным СМЭКГ

Показатель	1 группа небилет (n=32)	2 группа контр. (n=14)
ЧСС макс	138,32±5,21	140,46±5,32
ЧСС ср	81,5±+1,32	78,4±2,32
Эпизоды синусовой брадикардии	4 (25%)	2 (14,3%)
Эпизоды синусовой тахикардии	9 (56,25%)	8 (57,2%)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	5 (31,25%)	2 (14,3%)
Макс кол-во НЖЭ в час	216,41±1,8	189,09±5,76
Макс кол-во ЖЭ в час	50,05±2,2	42,1±3,6
Кол-во парных НЖЭ	11,2±0,98	12,05±1,21
Кол-во груп НЖЭ	1,89±1,2	2,1±0,8
Пароксизмальная НЖТ	9 (56,25%)	8 (57,2%)
Кол-во НЖЭ по типу бигеминии	2,3±0,8	1,2±0,15
Кол-во НЖЭ по типу тригеминии	0	0
Кол-во един. ЖЭ	447,7±6,4	447,23±3,8
Кол-во парных ЖЭ	21,63±2,8	14,6±3,1
Кол-во груп ЖЭ	1,7±0,86	0
Кол-во ЖЭ по типу бигеминии	6,12±1,1	1,81±1,09
Кол-во ЖЭ по типу тригеминии	0	1,2±1,01
Общее кол-во ЖЭ	477,15±4,21	465,03±2,1

По мере прогрессирования и утяжеления ХОБЛ не только увеличивалось число пациентов с нарушениями ритма сердца, но и возрастала тяжесть выявленных аритмий. Анализ нарушений ритма у больных с ХОБЛ свидетельствует, что у больных преобладают наджелудочковые нарушения ритма, желудочковая экстрасистолия регистрируется преимущественно у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и при развитии хронического легочного сердца. Выявлена четкая прямая корреляционная связь между увеличением желудочковых экстрасистол и тяжестью ХОБЛ ($r=0,06$). Результаты проведенного нами эхокардиографического исследования выявили, что у 65,2% обследованных больных была выявлена легочная гипертензия – СДЛА ≥30 % (33,1±5,1%). У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС наблюдались процессы ремоделирования ЛЖ и ПЖ. У 100 % больных ХОБЛ отмечались признаки гипертрофии ПЖ (0,67±0,1см), увеличение переднезаднего размера ПЖ выявлено у 22% больных (2,65±0,3см).

У больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС необходимо также отметить утолщение стенок ЛЖ – имело место у 48% больных (1,1±0,12 см). Ремоделирование сердца у обследованных больных ХОБЛ в условиях сочетанной патологии происходит по механизмам формирования ХЛС, а также вследствие изменений левого желудочка при сопутствующей гипертонической болезни и ИБС. Прямые и косвенные ЭКГ признаки ХЛС в подобных случаях могут не выявляться. Наблюдающиеся у обследованных параллельное воздействие легочной патологии и ишемии миокарда обусловливают, наряду с гипертрофией и дилатацией правых отделов сердца, гипертрофию и дилатацию левого желудочка, расстройства его диастолической функции, развитие аритмогенного синдрома, тромбоэмболических осложнений.

При проведении корреляционных взаимосвязей между эхокардиографическими показателями и числом нарушений ритма сердца достоверная корреляционная связь была установлена между такими показателями, как СДЛА и суточным количеством наджелудочковых экстрасистол ($r=0,364$, $p<0,05$) (рис 1).

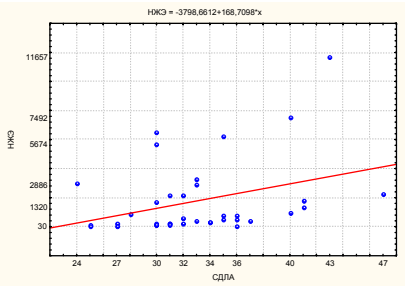


Рис.1 Анализ взаимосвязи количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) и уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у больных ХОБЛ с нарушениями ритма

Одним из важных аспектов работы являлась оценка ФВД до и после лечения. Исходно у пациентов 2-х групп имелись нарушения бронхиальной проходимости. Значение ОФВ1 на момент включения в исследование составило в 1-й группе – 57,2±2,4% от должного, в группе контроля – 58,4±1,2% от должного. Существенных различий между показателями ФВД у больных сравниваемых групп до начала лечения не наблюдалось (табл. 3).

Таблица 3

Исходные показатели ФВД в сравниваемых группах

Показатель ФВД % от долж.	1 группа небилет (n-32)	2 группа контроль (n-14)
ЖЕЛ	74,09±2,5	74,8±9,1
ФЖЕЛ	59,3±2,1	54,2±3,1
ОФВ1	57,2±2,4	58,4±1,2
МОС 25%	50,2±3,1	56,3±3,5
МОС 50%	43,6±1,8	47,4±2,6
МОС 75%	39,9±2,8	38,5±1,7

При клинической оценке переносимости и безопасности применения небилета дозе 5 мг/сут в течение 4-х недель применения у 2 больных 1 группы было отмечено першение в горле, усиление кашля и одышки, в связи с чем эти пациенты отказались от дальнейшего приема препарата и были исключены из дальнейшего исследования. На фоне проводимой терапии у больных сравниваемых групп по данным ФВД были отмечены следующие изменения, представленные в табл.е 4.

Таблица 4

Динамика показателей функции внешнего дыхания в процессе терапии в течение 8 недель

Показатель ФВД % от долж.	1 группа небилет (n -30)		2 группа контроль (n -14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ	74,09±2,5	82,1±1,2*	74,8±9,1	86,7±1,4*
ФЖЕЛ	59,3±2,1	63,0±2,1	54,2±3,1	57,7±0,9
ОФВ1	57,2±2,4	64,1±1,1*	58,4±1,2	69,4±2,3*
МОС $_{25\%}$	50,2±3,1	59,6±2,9*	56,3±3,5	67,3±3,6*
МОС $_{50\%}$	43,6±1,8	47,3±2,0	47,4±2,6	51,2±1,7
МОС $_{75\%}$	39,9±2,8	42,6±1,8	38,5±1,7	41,6±2,1

Примечание:*- p< 0,05

Как видно из табл. 4, на фоне проводимой терапии у больных основной и контрольной групп отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ, показателей ОФВ1 и МОС 25%, проходимость по средним и мелким бронхам достоверно не изменилась. Полученные данные, как и данные полученные другими авторами [12,13], показали, что на фоне терапии небивололом у больных ХОБЛ не наблюдалось ухудшения бронхиальной проходимости, хотя у 2 больных 1 группы в начале исследования и у 1 больного через 6 недель от начала исследования отмечалось усиление кашля и одышки. Средние утренние значения ПСВ за недельный период, предшествующий рандомизации составили: в 1 группе – 257,0±18,5 л/мин; в группе контроля – 259,0±2,9 л/мин. Через 4 недели средние утренние значения ПСВ во всех группах имели тенденцию к росту относительно исходного уровня и составили: в 1 группе – 264,5±19л/мин (p>0,05); во 2 группе – 278,0±2,5 л/мин. На момент завершения исследования средние утренние значения ПСВ во всех группах превышали исходный уровень. Статистически значимый прирост ПСВ был зафиксирован в группе контроля – 278,0±2,5 л/мин (p<0,05).

По результатам СМЭКГ у больных 1 группы отмечалось снижение ЧСС, по сравнению с группой контроля. На фоне приема небиволола регрессировали желудочковые, наджелудочковые экстрасистолы, в том числе наджелудочковая тахикардия. Число наджелудочковой тахикардии уменьшилось в 1 группе с 56,25% до 31,25%, в контроле на 7%. Частота ЖЭ в контрольной группе не изменилась, в 1 группе, принимавших небилет, уменьшилась с 477,15±4,21 до 101,6±2,7 (p<0,05) (табл. 5).

Анализ значений шкал опросника SF-36 не выявил статистических различий в исследуемых группах (p>0,05). В обеих группах был значительно снижен показатель ролевого функционирования (31,3 балла; 37,5 баллов; по группам соответственно), отражающий влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента, что вполне объяснимо имеющейся тяжелой легочно-сердечной патологией. Полученные данные свидетельствуют об эффективности, хорошей переносимости и безопасности применения высокоселективного β-адреноблокатора небиволола при включении его в схему комплексной терапии больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. Назначение небилета в терапевтических дозах в качестве антиаритмической терапии ведет к уменьшению ЧСС, к коррекции нарушений ритма сердца, улучшения качества жизни, что является прогностически благоприятным, отсутствие ухудшений показателей ФВД и клинического течения ХОБЛ расширяет возможности применения препарата при нарушениях бронхиальной проходимости у данной категории больных.

Таблица 5

Характер нарушений сердечного ритма у больных ХОБЛ в 1-й группе до и после проводимой терапии по данным СМЭКГ

Показатель	1 группа небилет (n -30)		2 группа контроль (n -14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС макс	138,32±5,21	119,15±4,32*	140,46±5,32	134,1±2,8
ЧСС ср	81,5±1,32	68,2±2,4*	78,4±2,32	76,2± 3,1
Эпизоды синусовой брадикардии	4 (25%)	2 (12,5%)	2 (14,3%)	-
Эпизоды синусовой тахикардии	9 (56,25%)	4 (25%)*	8 (57,2%)	7(50%)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	5 (31,25%)	3 (18,75%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)
Пароксизмальная НЖТ	9 (56,25%)	5 (31,25%)*	8 (57,2%)	7(50%)
Кол-во НЖЭ по типу бигеминии	2,3±0,8	1,1±0,43	1,2±0,15	1,1±0,18
Кол-во ЖЭ по типу бигеминии	6,12±1,1	2,6±1,3*	1,81±1,09	2,1±1,1
Кол-во ЖЭ по типу тригеминии	0	0	1,2±1,01	1,4±0,7
Общее кол-во ЖЭ	477,15±4,21	101,6±2,7*	465,03±2,1	463,14±3,8

Примечание: *- p< 0,05

При назначении препарата больным ХОБЛ с нарушениями ритма сердца в пожилом и старческом возрасте необходим постоянный контроль за показателями ФВД, также как и необходимость устранения бронхиальной обструкции в соответствии с общепринятыми стандартами и рекомендациями.

Литература

1.*Айсанов З.Р., Калманова Е.Н.* // Справочник поликлинического врача. 2008. № 3. С. 44−48.

2.*Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В.* // Тер. архив. 2008.№ 8. С. 86−89.

3.*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)*.− NHLBI/WHO workshop report. Last updated, 2006

4.*Дворецкий Л.И.* // РМЖ. 2005. Т.13, № 10. С. 672−675.

5.*Buch P., Friberg J., Scharling H. et al.* // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21, № 6. P. 1012–1016.

6.*Чучалин А.Г.* // Пульмонология. 2008. № 2. С. 5−14.

7.*Aronow W.S., Frishman W.H., Cheng-Lai A.* // Cardiology in Rev. 2007. Vol.15. P. 195−215.

.*Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary.* // Eur Heart J. 2006. № 27. P. 1341−1381.

9.*Цветкова О.А., Веселовская М.В.* // Тер. архив. 2007. № 3. С. 25−29.

10.*Кукес В.Г., Остроумова О.Д, и др.* // Тер. архив. 2003. №8. С. 43−47.

11.*Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. М. Спб, 1998.

12.*Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К.* // Бюл. Сиб. отд. РАМН. 2003. Т.3, №109. С. 36-41.

13.*Остроумова О.Д.* // РМЖ. 2004. Т.12, № 12. С. 721–725.

УДК 612.82-5.8:37.03-057.875

ДИНАМИКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ

Л.Т. УРУМОВА*, Н.К. БОТОЕВА**, Л.Г. ХЕТАГУРОВА*

Ключевые слова: эмоциональный экзаменационный стресс,

Проблема здоровья учащейся молодежи является актуальной для общества. Обучение в вузе сопряжено с постоянным умственным и психоэмоциональным напряжением, необходимостью выполнения учебных программ в ограниченные сроки, погоней за рейтингом, гипокинезией и нарушениями режима труда, отдыха и питания. Длительное или частое напряжение гомеостатических систем, особенно в периоды зачетной и экзаменационной учебной деятельности характеризуется повышенными энергетическими затратами, изменениями биоритмов показателей физиологических и психических функций [7,16]. Как

* СОГМА
** УРАН ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-Алания 362019, РСО-Алания. г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел. (факс) 867(2)537335

следствие, развивается напряжение или срыв процесса адаптации, возрастание нервно-эмоциональных нагрузок до уровня психического стресса и патологического десинхроноза, что отрицательно отражается на работоспособности и успеваемости студентов и создает предпосылки для развития различных заболеваний и манифестации скрытых патологических процессов [12,18].

Наиболее полная и оптимальная регуляция деятельности биологической системы, основанная, в том числе, на информационных воздействиях, возможна только через ее единую пространственно-временную организацию. Фундаментальной характеристикой психической деятельности и ключевым механизмом адаптации организма к изменениям внешней среды является пространственно-временная организация биосистем [10,13]. Нарушение временной организации биосистемы – патологический десинхроноз относится к повреждениям регуляции, представляет интеграцию сложных изменений в биосистеме, связанных причинно-следственными связями, является важным объективным критерием уровня здоровья, составляет основу доклинических нарушений здоровья и сопровождает практически все патологические процессы [8,18,19,20].

В условиях эмоционального напряжения психическая адаптация обеспечивается за счет усложнения и перестройки взаимосвязи между структурами головного мозга. Установлено, что эмоциональный стресс сопровождается изменениями биоэлектрической активности головного мозга, проявляющимися на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) перестройкой спектра и когерентности ритмов и межполушарной асимметрии мозга [2,7,14]. Возникновение ЭЭГ-феноменов связано с первичным формированием эмоционального стресса в подкорковых лимбико-ретикулярных и гипоталамических образованиях, являющихся как эмоциогенными зонами головного мозга, так и ритмообразующими структурами [6,12]. Ритмическая смена возбуждения и торможения в коре больших полушарий, ритмоорганизующие структуры подкорковых образований и сенсорные системы обеспечивают пространственно-временную организацию биосистемы [10], отображают комплекс пространственно- временных отношений предметов и явлений в окружающей человека среде – хронотоп [15]. Регуляция восприятия и оценки времени и пространства ведется в условиях изменения уровня активации мозговых структур и перестройки основных ритмов ЭЭГ. Изменения длительности восприятия и оценки временных единиц коррелируют с изменениями спектра основных ритмов ЭЭГ [5,17].

Цель – изучение пространственно-временного восприятия окружающей среды и биоэлектрической активности головного мозга в их корреляционной взаимосвязи с периодами учебной деятельности у студентов с разными уровнями здоровья.

Материал и методы. Обследованы 400 студентов 3-5 курсов СОГМА (2001 -2007 гг.) в возрасте 20-25 лет, в периоды семестровой и экзаменационной учебной деятельности – за 20-30 минут перед экзаменом и через 20-30 минут после экзамена.

На основании анализа результатов биоритмологического исследования студентов распределили на 3 группы или уровня здоровья в зависимости от его качества [18]: уровень здоровья – успешно адаптирующиеся студенты; уровень здоровья – студенты с напряжением адаптации – физиологическим десинхронозом; уровень здоровья – студенты с перенапряжением и срывом адаптации – патологическим десинхронозом – доклиническими нарушениями здоровья. При изучении восприятия хронотопа студентами за единицу времени в его отмеривании была взята «индивидуальная минута» (ИМ), отмериваемая самим человеком в уме [10]. В качестве единицы отмеривания пространства был выбран «индивидуальный дециметр» (ИД), который испытуемый воспроизводит в виде линии на бумаге. В процессе их одновременного отмеривания регистрируют соответственно ИМ хронотопа (ИМХ) и ИД хронотопа (ИДХ). Исследование проводили при открытых глазах (ОГ) и при физиологическом воздействии - закрывание глаз (ЗГ) [4,13].

Параллельно исследовали биоэлектрическую активность головного мозга методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) на компьютерном 8-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-1» фирмы «Нейрософт». ЭЭГ регистрировали от 8 отведений по международной системе «10-20» монополярно с использованием в качестве референта мочку ипсилатерального уха в полосе пропускания 0,5-35 Гц при частоте квантования 256 Гц по стандартной методике. Для дальнейшего анализа использовали по 5 эпох безартефактной ЭЭГ длиной 4 с с вычислением мощности спектра в дельта- (0,5-3 Гц), тета- (4-7 Гц), альфа- (8-12 Гц), бета-1- (13-20 Гц), бета-2- (21-35 Гц) диапазонах частот и последующим логарифмированием для нормализации распределения. Показатели асимметричного распределения спектров мощности ЭЭГ между гомологичными областями коры левого и правого полушарий мозга (Fp1/Fp2, C3/C4, T3/T4, O1/O2) рассчитывали по формуле: (log РПП-log РЛП) [10].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 с использованием методов описательной статистики, t-критерия, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. С помощью ранговой корреляции Спирмена был проведен анализ взаимоотношений между коэффициентами асимметрии (КА) межполушарного распределения спектров мощности ЭЭГ в различных частотных диапазонах, индексами ритмов ЭЭГ и показателями пространственно-временного восприятия хронотопа.

Результаты. Анализ величин интегральных показателей времени и пространства показал различия в периоды семестровой и экзаменационной учебной деятельности в группах лиц с разным уровнем здоровья. При изучении пространственно-временной организации восприятия предметов и явлений окружающей среды (хронотоп) у студентов в период семестровой учебной деятельности установлено, что средние значения отмеривания временных и пространственных единиц («ИМ» и «ИД») составили 58 с и 9,5 см, ИМХ и ИДХ – 59 с и 9,9 см соответственно. Колебания величин этих показателей у отдельных студентов варьировали от 30 с до 75 с и от 4,9 см до 13,0 см соответственно. Выявлена тенденция преобладания величин ИМХ и ИДХ над показателями ИМ и ИД. Следует отметить, что физиологическая нагрузка (закрытие глаз) в этот период обучения не меняла показатели чувства времени (ИМ), но существенно снижала ИД и ИДХ (8,0-8,5 см). При этом доля студентов с недоотмериванием временных единиц (ИМ и ИМХ менее 1 минуты) в период семестровой учебной деятельности составляла 51 %, а с недоотмериванием пространственных единиц (ИД и ИДХ менее 1 дециметра) - 40 %. В период семестра выраженность нарушений хронотопа преобладала у студентов с патологическим десинхронозом. Указанные отличия проявились более существенным недоотмериванием ИМ и ИД (53,5 с и 7,6 см соответственно) относительно студентов с физиологическим десинхронозом (57 с и 9,7 см) и успешной адаптацией (61,8 с и 9,9 см).

Различия показателей отмеривания пространственных единиц ИД при ОГ и ЗГ у лиц с патологическим десинхронозом достоверны ($p<0,01$) сравнительно с первой группой здоровья, а в отдельных случаях и со второй. Преобладание нарушений отмеривания временных и пространственных единиц, т.е., неустойчивости пространственно-временного восприятия реальной среды обитания у студентов с патологическим десинхронозом (доклиническими нарушениями здоровья), свидетельствует о более глубоких нарушениях регуляции у этой группы лиц и/или о перенапряжении механизмов адаптации, их срыве.

В период эмоционального и умственного напряжения перед экзаменом в общем по группе выявлена тенденция к ухудшению пространственно-временного восприятия окружающей среды в сравнении с семестровой учебной деятельностью и уменьшение величины ИМ в 1,2 раза, ИМХ и ИД в 1,1 раза ($p=0,09$) (рис.1).

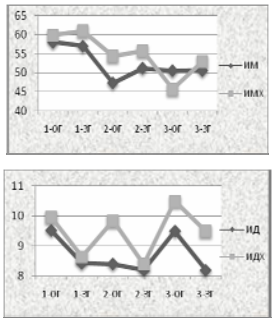


Рис.1. Динамика ИМ-ИМХ и ИД-ИДХу студентов в период семестровой учебной деятельности (1) и период экзаменационной сессии до (2) и после экзамена (3) с открытыми и закрытыми глазами (ОГ, ЗГ)

Нарушения чувства времени (укорочение длительности ИМ до 47 с и ИМХ до 54 с) ярче выражены при открытых глазах.

Физиологическая нагрузка – закрытие глаз способствует возрастанию показателей (до 52 с и 56 с соответственно), т.е., улучшению восприятия времени, что указывает на положительную динамику и успешность компенсаторных механизмов адаптации. По окончании экзамена чувство времени у студентов по обоим тестам не восстановлено. Длительность пространственных единиц хронотопа в тесте с ОГ восстанавливается до нормальных (ИД) и (ИДХ) значений, физиологическая нагрузка (закрытие глаз) способствует снижению ИД и ИДХ. Доля студентов с недоотмериванием временных и пространственных единиц в период экзаменов увеличилась в 1,3 раза и составила 70 % и 50 % соответственно, из чего следует, что в условиях эмоционального и умственного напряжения ухудшилась пространственно-временная организация окружающей среды.

Преобладает вариабельность временных единиц отмеривания хронотопа, т.е. заметнее меняется чувство времени, что согласуется с данными литературы об адаптивной роли временной организации в ее единой пространственно-временной организации [4,13]. После экзамена разница между ИМ и ИМХ в тесте с ЗГ уменьшается до уровня семестровой учебной деятельности, однако, низкие значения показателей сохраняются. Напротив, динамика показателей пространственных единиц хронотопа после экзамена проявилась восстановлением пространственных единиц хронотопа при ОГ. Выявлено более быстрое в сравнении с временными единицами, восстановление пространственных единиц, что находится в соответствии с представлением о важной роли пространственной организации в сохранении гармоничности биосистемы и свидетельствует об успешности ее адаптивных механизмов в ЦНС [4]. При физиологической нагрузке с закрыванием глаз у студентов выявлена тенденция к восстановлению средних значений ИМ и ИМХ и уменьшению средних значений ИД и ИДХ в 1,1 и 1,2 раза соответственно, что, может быть следствием зрительной депривации и подтверждает мнение о важной роли зрительного анализатора в восприятии пространства [4, 13].

Корреляционный анализ результатов выявил качественные и количественные изменения взаимосвязей между показателями пространственно – временного хронотопа у студентов в период экзаменов сравнительно с периодом семестровой учебной деятельности. Показатели временных единиц ИМ и ИМХ и пространственных единиц хронотопа ИД и ИДХ положительно коррелируют между собой в период семестровой учебной деятельности (r+0,332, r+0,554 соответственно) (рис.2).

Перед экзаменом в состоянии эмоционального напряжения установлено ослабление корреляционной взаимосвязи между этими показателями, особенно пространственными (r+0,325, r+0,374 соответственно), в сравнении с периодом семестровой учебной деятельности. После экзамена, напротив, выявилось увеличение коэффициента корреляции между указанными показателями более чем в 2 раза (r+0,751, r+0,915 соответственно), что свидетельствует об усилении внутрисистемных связей временных и пространственных единиц хронотопа после экзамена, т.е., в условиях снижения эмоционального напряжения.

В то же время между показателями единиц отмеривания времени и пространства в составе единого пространственно-временного восприятия хронотопа (ИМ и ИД, ИМХ и ИДХ) в период семестровой учебной деятельности корреляционная связь весьма слабая (r+0,199, r+0,082 соответственно). Перед экзаменом корреляционные взаимосвязи между этими показателями еще больше уменьшились, до отрицательных значений (r-0,371, r+0,160 соответственно) без положительной динамики после сдачи экзамена (r-0,082, r -0,839 соответственно). Полученные результаты являются показателем более слабых межсистемных взаимосвязей в составе единого пространственно-временного восприятия хронотопа сравнительно с внутрисистемными.

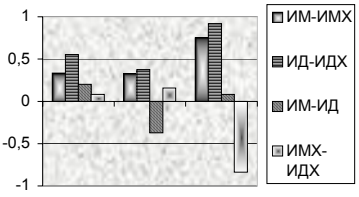


Рис.2. Динамика коэффициента корреляции (r) показателей пространственно-временных единиц хронотопа у студентов-медиков (1 – период семестровой учебной деятельности, 2 – перед экзаменом, 3 – после экзамена)

Исследование хронотопа у студентов показало, что индивидуальные временные и пространственные единицы отмеривания хронотопа характеризуются динамичностью и изменчивостью под влиянием факторов внешней среды (умственного напряжения, закрытия глаз) и в зависимости от уровня здоровья. Выявлено рассогласование изменений пространственных и временных единиц отмеривания хронотопа, что может быть расценено согласно данным литературы как проявление дизрегуляции в восприятии хронотопа [4] и напряжения психической адаптации у студентов. Результаты оценки уровня фоновой биоэлектрической активности головного мозга у студентов выявили отличия спектральных и топологических характеристик ЭЭГ, связанные с периодом учебного процесса и разными уровнями здоровья.

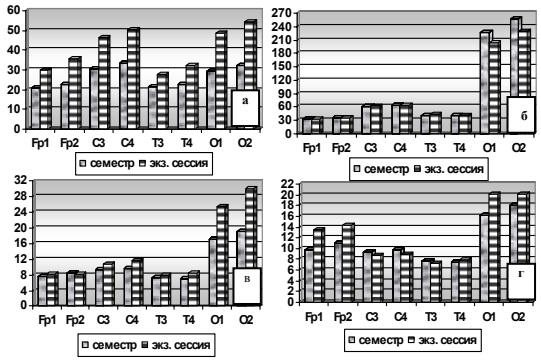


Рис. 3. Динамика мощности ритмов ЭЭГ: Θ (а), α (б), β-1 (в), β-2 (г)в периоды семестровой и экзаменационной учебной деятельности
Примечание: * - $p<0,05$

В период эмоционального напряжения перед сдачей экзаменов у студентов при спектральном анализе ЭЭГ выявлено достоверное (p=0,044) снижение мощности α-ритма в затылочных областях на фоне достоверного увеличения мощности β-1 ритма ЭЭГ в затылочной области и бета-2 ритма в лобной области сравнительно с периодом семестра (рис. 3). Одновременно, выявлено достоверное возрастание мощности Θ-ритма во всех исследуемых зонах. Указанные особенности ЭЭГ в предэкзаменационный период, согласно данным литературы, отражают процессы ирритации коры головного мозга вследствие активации эмоциогенных структур, связанной с повышением уровня психической напряженности при эмоциональном экзаменационном стрессе [1, 2]. Наряду со снижением мощности α-ритма у студентов в предэкзаменационный период выявлено достоверное снижение его частоты в центральных и затылочных областях и тенденция к снижению в остальных зонах, сравнительно с периодом семестра. Анализ когерентности ритмов ЭЭГ у студентов в предэкзаменационный период показал достоверное (p=0,012) снижение межполушарной когерентности в спектре бета-2 ритма между симметричными отведениями правого и левого полушарий.

Снижение межполушарной когерентности ритмов ЭЭГ у студентов перед экзаменом может являться отражением повышения асинхронности в работе функционально связанных групп нейронов, уменьшения стабильности и оптимального уровня взаимоотношений между симметричными зонами головного мозга, способствующих нарушениям в осуществлении высших корковых функций и снижению психической адаптации, вследствие психического напряжения, связанного с экзаменами [6]. Перед экзаменом у студентов выявлена тенденция снижения величины межполушарной асимметрии (МПА) α, Θ, β-1 и β-2 ритмов в центральных, затылочных и височных отведениях ЭЭГ сравнительно с периодом семестра, что свидетельствует о повышении функциональной активности диэнцефальных структур в условиях эмоционального напряжения [3,11].

Исследование межполушарной асимметрии (МПА) индексов α и β- ритмов в правом и левом полушарии установило, что в период семестра среди студентов преобладает доля лиц с правополушарным типом МПА (58,42%), возросшая в период экзаменов до 64,36%. Доминирование правополушарного типа межполушарной асимметрии у студентов является проявлением адаптивных перестроек при эмоциональном напряжении [11]. Сравнительный анализ ЭЭГ показал отличия в группах студентов с разным уровнем здоровья. У студентов с патологическим десин-

хронозом в период семестра выявлена тенденция к снижению мощности α-ритма в затылочных отведениях ЭЭГ, в сравнении со студентами успешно адаптированными и физиологическим десинхронозом. Наряду с этим, у студентов с десинхронозом выявлена тенденция к увеличению мощности β-1 и β-2 ритмов, преимущественно в затылочных отведениях ЭЭГ. Одновременно у студентов с десинхронозом наблюдается тенденция к увеличению мощности Θ-ритма в центральных и затылочных отведениях и дельта-ритма в центральных и лобных отведениях ЭЭГ.

Следовательно, ЭЭГ-корреляты эмоционального напряжения и нарушения регуляторной функции ЦНС доминировали у студентов с патологическим десинхронозом и в предэкзаменационный период. Однако имеются отличия в виде тенденции к увеличению мощности δ-ритма у студентов с патологическим десинхронозом. Корреляционный анализ показал отличия взаимосвязи между коэффициентами асимметрии (КА) межполушарного распределения мощностей основных ритмов ЭЭГ и показателями пространственно-временного восприятия хронотопа в разные периоды учебного процесса.

При анализе взаимосвязей КА мощностей ритмов ЭЭГ с временными единицами отмеривания хронотопа при ОГ в период семестра выявлена достоверная корреляционная связь между ИМ и КА α- ритма (обратная) в височных отведениях ЭЭГ(r -0,37) и КА β-2 ритма, прямая в лобных и обратная в височных отведениях ЭЭГ (r +0,54, r -0,38 соответственно); обратная связь между ИМХ, КА α- ритма (r -0,36) и β-2- ритма (r -0,48) в височных отделах мозга, прямая достоверная связь между ИМХ и КА β-2-ритма в лобных отделах мозга (r +0,44) (рис. 7). В условиях ЗГ, как и при ОГ, отмечена прямая достоверная связь между ИМХ и КА β-2-ритма в лобных отделах мозга (r +0,41) (рис. 4).

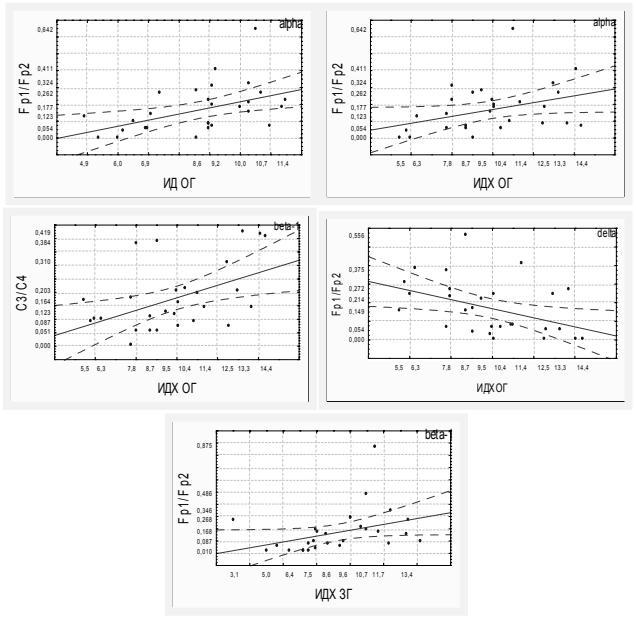


Рис.4. Корреляционные взаимосвязи между логарифмированными КА межполушарного распределения мощности ритмов ЭЭГ и величиной ИМ и ИМХ у студентов в период семестровой учебной деятельности

При изучении взаимосвязей КА мощностей ритмов ЭЭГ с пространственными единицами отмеривания хронотопа (рис.5) при ОГ установлена прямая достоверная корреляционная связь между ИД и КА α- ритма в лобных отделах (r +0,55), ИДХ и КА α- ритма в лобных отделах (r +0,41), ИДХ и КА β-1- ритма в центральных областях (r +0,46), отрицательная связь между ИДХ и КА δ- ритма в лобных отделах (r -0,46). При ЗГ наблюдалась достоверная прямая корреляция между ИДХ и КА β-1 ритма в лобных областях (r +0,54).

В период экзаменов при ОГ выявлена достоверная обратная связь между ИМХ и КА β-2 ритма в лобных областях (r -0,63), ИД и КА δ ритма в височных областях (r -0,63), прямая связь между ИДХ и КА β-1 ритма в центральных областях (r +0,72). В условиях ЗГ достоверная прямая взаимосвязь выявлена между ИМ (ЗГ) и КА δ- (r +0,65) и α-ритмов в центральных областях (r +0,54); ИМХ (ЗГ) и КА α- ритма (r +0,54), между ИДХ и КА β-1 ритма (r +0,79) в центральных отведениях ЭЭГ; обратная взаимосвязь между ИД и КА β-1 ритма в затылочных отведениях ЭЭГ (r -0,57) и КА δ- ритма в височных отведениях ЭЭГ(r -0,55).

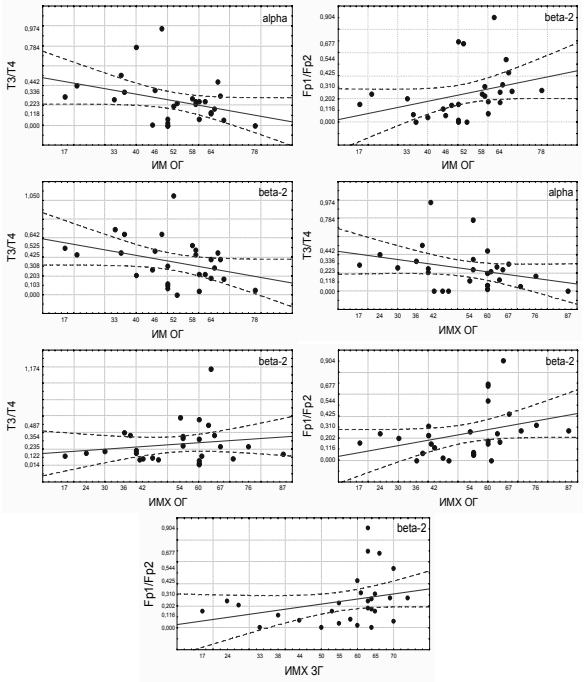


Рис.5. Корреляционная взаимосвязь между логарифмированными КА межполушарного распределения мощности ритмов ЭЭГ и величиной ИД и ИДХ у студентов в период семестровой учебной деятельности.

Корреляционный анализ показал, что в период экзаменов выявлено уменьшение числа достоверных взаимосвязей показателей пространственно-временного восприятия хронотопа с мощностью ритмов ЭЭГ сравнительно с периодом семестровой учебной деятельности. Эти результаты согласуются с уменьшением числа достоверных корреляционных связей между показателями пространственно-временной организации окружающей среды у студентов перед экзаменом и свидетельствуют о напряжении механизмов регуляции вследствие эмоционального напряжения. Однако, наряду с уменьшением количества возросла доля связей с высокими коэффициентами корреляции показателей пространственно-временного восприятия хронотопа и мощностью ритмов ЭЭГ, что можно расценивать как мобилизацию компенсаторных механизмов. В период семестра было установлено доминирование корреляционных связей временных единиц отмеривания хронотопа при ОГ с ритмами ЭЭГ в лобных участках коры мозга, перед экзаменами выявлена перестройка взаимосвязей с возрастанием доли достоверных корреляционных связей пространственных единиц отмеривания хронотопа при ЗГ с ритмами ЭЭГ в центральных областях коры мозга. Одновременно в сравнении с семестром, перед экзаменом уменьшилось количество достоверных взаимосвязей между КА ритмов ЭЭГ с временными и пространственными единицами восприятия хронотопа в условиях ОГ и, напротив, увеличилось число достоверных взаимосвязей между этими показателями в условиях ЗГ. Условия зрительной депривации способствуют уменьшению эмоционального напряжения и, соответственно, компенсаторному росту числа разнонаправленных корреляционных взаимосвязей между исследуемыми показателями. В период семестра уменьшение величин ИМ и ИМХ преобладает у лиц с правополушарным типом МПА (48,11 с и 49,20 с соответственно) сравнительно со студентами с левополушарным типом межполушарной асимметрии (57,14 и 53,86 с соответственно).

Перед экзаменом отмечается изменение взаимосвязей показателей: тенденция укорочения длительности отмеривания временных единиц ИМ и ИМХ преобладает у студентов с левополушарным типом межполушарной асимметрии (50,5 и 54,3 с соответственно) сравнительно со студентами с правополушарным типом МПА (53,3 и 55,3 с соответственно) (рис. 9). По видимому, в период умственного и эмоционального напряжения перед экзаменами наблюдается перестройка межполушарных взаимодействий для успешной реализации компенсаторных механизмов

[3]. Т.о., результаты исследования показали, что в механизмах хроноадаптации студентов к разным периодам учебной деятельности, включая экзаменационный стресс, важную роль играют межсистемные корреляционные взаимосвязи между хрономедицинскими показателями уровня здоровья студентов и спектрально-топологическими характеристиками биоэлектрической активности их головного мозга, их характер и сила в меняющейся динамике учебного процесса. Эта роль возрастает еще более, если по разным сопутствующим дополнительным причинам или новым условиям, например, сбоям информационных сигналов управления в регуляторных системах или формирования патологических систем в условиях болезни, нарушаются или исчезают, меняют характер корреляционные межсистемные зависимости.

Выводы. Выявлена зависимость между спектральными и топологическими показателями ЭЭГ, пространственно-временной организацией восприятия окружающей среды, уровнем здоровья и периодом учебного процесса: развиваются качественные и количественные отличия корреляционных межсистемных взаимосвязей между временными и пространственными единицами восприятия хронотопа и биоэлектрической активностью головного мозга, отражающие особенности механизмов обеспечения психической адаптации. Нарушения ЭЭГ и восприятия хронотопа с их нарушенными корреляционными взаимосвязями преобладают у студентов с патологическим десинхронозом, являются звеньями патогенеза патологических десинхронозов – доклинических нарушений здоровья. Нарушения ЭЭГ и восприятия хронотопа и их корреляционных взаимосвязей существенно преобладают у студентов в период экзаменационного стресса.

Литература

1.*Айдаркин Е.К., Кундупьян О.Л.* // Валеол. 2007. №3. С.303.

2.*Урумова Л.Т. и др.* // Владикавказский медико-биологический вестник – 2007. Т.VI. № 11-12. С.9–16.

3.*Винокур В.А.* // Вест. Рос. АМН. 2005. №10. С. 8–11

4.*Гусев Е.И. , Романов Ю.А., Ефанкина О. Н.* // Ж. неврол. и психиатрии. 2006. № 5. С.42–48.

5.*Джебраилова Т.Д.* //Физиол. чел.1995. Т.21, №4. С. 86–91.

6.*Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография. Руководство для врачей / М.:МЕДпрессинформ, 2004. 368 с.

7.*Киколов А.И.* Умственный труд и эмоции. М.:Медицина. 1978. 366 с.

8.*Комаров Ф.И. и др.* Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека. Л.:Медицина, 1966. 200 с.

9.*Ливанов М.Н.* Пространственная организация головного мозга. М.: Наука, 1972. 181 с.

10.*Моисеева Н.И.* Свойства биологического времени. Фактор времени в функциональной организации живых систем. М., 1982. С.15–19.

11. *Валеев Р.Г.и др.*// Бюл. СО РАМН. 2005. №4 (118). С.46.

12.*Пшенникова, М.Г.* // Патолог. физиол. 2000. №3. С.20–26.

13.*Романов Ю.А., Ефанкина О. Н. , Ириков О.А.* // Мат-лы конф. «Современные наукоемкие технологии». 2005. №2. С.43.

15.*Соколов Е.И., Белова Е.В.* Эмоции и патология сердца / М.: Наука.1983.301 с.

16.*Ухтомский А.А.*// Ж.неврол. и психиатрии.2006.№. С.42.

17.*Федоров Б.М.* Эмоции и сердечная деятельность. М.: Медицина, 1977. 216 с.

18.*Фонсова Н.А., Шестова И.А., Шульговский В.В.* // Ж. высшей нервной деятельности. 1997. Т.47, Вып.1. С. 3–10.

19.*Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д.* Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья. Владикавказ: Проект-Пресс, 2000. 175 с.

20.*Halberg F.* // Ann.Rev. of Physiol. 1969. Vol.31. P.675.

21.*Wever R.A.* //NY: Springer Verlag.1979. 276 p.

УДК 6106.127-002

ФАТАЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

О.С. АВДЕЕВА*, Е.А. БЕЛЯЕВА*, Т. А. ЮНИНА**

Ключевые слова: миокардит, ВИЧ-инфекция

В терапевтическом стационаре сегодня все чаще приходится сталкиваться с ВИЧ-инфицированными пациентами, причиной госпитализации которых становятся пневмонии, гепатиты, инфекционные эндокардиты и другие патологические состояния, обусловленные синдромом приобретенного иммунодефицита. Иммунная беззащитность пациентов обусловлена уникальным свойством вируса: способностью лизировать Т-лимфоциты. Следствием этого становится снижение общего числа Т-лимфоцитов, изменение соотношения «хелперы – супрессоры», угнетение продукции интерферона, интерлейкинов, компонентов комплемента. Нарушение взаимоотношений в системе «возбудитель – макрофаг – клеточные факторы – гуморальное звено» способствует развитию любого из патологических процессов: инфекционного, аутоиммунного, злокачественного с потенциально неблагоприятным течением. ВИЧ представляет собой ретровирус, относящийся к подсемейству лентивирусов. После внедрения вируса в организм ВИЧ-инфекция проходит несколько последовательных стадий: первичная инфекция ВИЧ, сероконверсия, латентный период с наличием или отсутствием генерализованной лимфоаденопатии, стадия ранних клинических проявлений, СПИД и поздняя стадия ВИЧ-инфекции. При этом латентный период может составлять ≥10 лет. Приводим клиническое наблюдение ВИЧ-инфицированного пациента с длительным латентным периодом ВИЧ-инфекции и потенциально летальным течением миокардита с прогрессирующей дилатацией полостей сердца и быстрым развитием фатальной сердечной недостаточности. Больной А., 39 лет, госпитализирован в городской ревматологический центр с диагнозом «лихорадка неясного генеза» и подозрением на инфекционный эндокардит.

Жалобы при поступлении: на одышку при минимальной физической нагрузке (самообслуживании), выраженную слабость, тяжесть в правом подреберье, сердцебиение, периодическое повышение температуры тела до 39°С.

В середине октября 2007 г. производилась санация полости рта, с этого периода стал отмечать повышение температуры до 37,5-38,5 °С с ознобами и потливостью; появление одышки, слабость при незначительной физической нагрузке. Температура тела (на фоне самостоятельного приема терафлю, аспирина, НПВП) временно снижалась до нормальных значений. За медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно, продолжал работать. В дальнейшем, в течение месяца, сохранялась субфебрильная лихорадка, прогрессировала одышка, появилось сердцебиение. В середине января обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, заподозрена двусторонняя пневмония. При обследовании данных за пневмонию не выявлено. Для уточнения диагноза и лечения рекомендована госпитализация, от которой больной отказался.

По поводу бронхита амбулаторно получал амоксициллин, цефазолин в/м. На фоне терапии состояние прогрессивно ухудшалось. Нарастала слабость, одышка. В конце января 2008 г. госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства. На рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) от 26.01.2008 г. – усиление легочного рисунка справа в нижних отделах. Размеры сердца в пределах нормы (рис. 1).

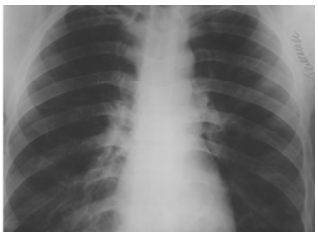


Рис.1 Рентгенография ОГК от 26.01.08.

Рис. 2. Рентгенография ОГК от 05.02.2008

На фоне проводимой терапии (клафоран в/м, эреспал, лазолван, диклофенак в/м) состояние стабилизировалось, одышка

*Тульский государственный университет
**Городской ревматологический центр

немного уменьшилась, температура тела снизилась. Ухудшение состояния 30.01.2008 г.: вновь подъем температуры до 39ºС, появление влажных хрипов в нижних отделах легких с обеих сторон, систолического шума на верхушке сердца, увеличение печени. На рентгенограмме ОГК от 05.02.2008г.: рост поперечного размера сердца, затемнение легочных полей справа в нижних отделах, в верхних отделах слева (рис. 2). В боковой проекции выявлены участки затемнения. Диагностирована двусторонняя пневмония. Назначена терапия: фортум в/в, преднизолон, лазикс, витамины группы В, НПВП. На этом фоне состояние прогрессивно ухудшалось, которое было расценено как сердечно-легочная недостаточность из-за интоксикации и возможных осложнений. Для исключения инфекционного эндокардита проведена Эхо-КГ. На Эхо-КГ от 05.02.2008 г.: аорта не изменена, клапаны визуально тонкие, дополнительных образований нет. Пролапс митрального клапана (ПМК) – 1 ст., без регургитации. Дилатация правых полостей сердца, относительная недостаточность трикуспидального клапана (ТК). Легочная гипертензия умеренная. Несмотря на отсутствие в описательной картине признаков клапанного поражения состояние было расценено как инфекционный эндокардит.

Результаты анализов крови на стерильность, лептоспироз – отрицательные. Данные о заборе крови на ВИЧ, HCVi, HBsAg отсутствуют. Общий анализ мочи (ОАМ) – норма, общий анализ крови (ОАК): Нв – 140,2 г/л, Эр – $4{,}31\times10^{12}$/л, Лейк – $7{,}0\times10^{9}$/л, СОЭ – 16 мм/ч. Биохимический анализ крови – без патологии.

Консультирован ревматологом Клинико-диагностического центра, установлен диагноз: «Лихорадка неясного генеза, септический процесс? Септический эндокардит? Данных за хроническую ревматическую болезнь сердца нет». В связи с подозрением на инфекционный эндокардит 07.02.2008 г. больной переведен в городской ревматологический центр из терапевтического стационара по месту жительства для уточнения диагноза и лечения с направительным диагнозом: «Лихорадка неясного генеза. Инфекционный эндокардит? Сепсис?». Аллергоанамнез: не отягощен. Перенесенные заболевания: простудные, распространенный кариес, пневмония. Туберкулез, сахарный диабет, гепатиты, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, контакт с инфекционными больными – отрицает. Вредные привычки: употребление наркотиков, курение, алкоголь – отрицает.

Состояние при поступлении тяжелое, обусловлено легочно-сердечной недостаточностью. Температура тела 38ºС. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледные, субиктеричные, выраженный акроцианоз. Слизистые бледные. Периферические лимфоузлы: пальпируются подчелюстные, до 1 см в диаметре, безболезненные, не спаяны с подкожной жировой клетчаткой. Грудная клетка обычной формы, перкуторно над легкими легочный звук, справа ниже угла лопатки притупление. Дыхание везикулярное, ослабленное в правой подлопаточной области, влажные хрипы ниже угла лопатки, крепитация в нижних отделах легких с обеих сторон, ЧДД – 30 в мин. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены вправо 1,5 см, влево – до среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке, в проекции ТК, раздвоение второго тона на аортальном клапане (АК), акцент второго тона на легочной артерии (ЛА). ЧСС – 120 в мин, АД 110/70 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 7 см. Край печени мягкий, болезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицателен. Дизурических явлений нет. На основании результатов физикального исследования был установлен предварительный диагноз: Лихорадка неясного генеза, сепсис? Инфекционный эндокардит с поражением трехстворчатого клапана, миокардит? Внебольничная двусторонняя пневмония. ХСН 2Б.

В отделении были проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования.ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 120 в мин., ЭОС – вертикальное положение. Неполная блокада ПНПГ. На рентгенограмме ОГК от 08.02.2008г.: легочные поля с обеих сторон с обширными неоднородными инфильтратами средней интенсивности, сердце расширено влево (рис. 3).

Через 5 дней (13.02.2008 г.) отмечена отрицательная динамика рентгенографии ОГК: прогрессирование инфильтрации легочной ткани, кардиомегалии, усиление сосудистого рисунка (рис 4).

Рис. 3 Рентгенография ОГК от 08.02.2008 г.

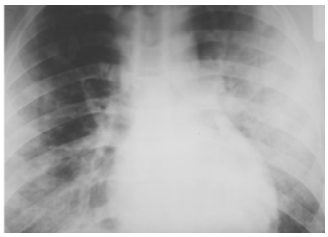


Рис. 4 Рентгенография ОГК от 13.02.2008

Эхо-КГ от 09.02.2008 г: АО – 26,4 мм; раскрытие створок АК – 17 мм; КДР –38,6 мм; КСР – 25,6 мм; ФВ – 63%; ФС –34%; ЛП – 29 мм; ПЗР – 32 мм; МЖП – 8,9 мм; ЗСЛЖ – 9,7 мм; EF – 82 мм/с. Небольшое кол-во жидкости в области верхушки и боковой стенки ПЖ, расширение полости ПЖ, гипертрофии миокарда нет, клапаны тонкие, подвижные, грубых патологических потоков не выявлено. Эхоструктура миокарда неоднородна. УЗИ брюшной полости, почек: умеренная пиелоэктазия обеих почек.

Общий анализ мочи: соответствует норме. Общий анализ крови: Нв – 139г/л, Эр – $5{,}2\times10^{12}$/л, Лейк – $16{,}2\times10^{9}$/л, СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза сыворотки крови – 4,8 ммоль/л, АЛТ – 49,1 ЕД/мл, АСТ – 104,1 ЕД/мл, билирубин общий – 10,47 мкмоль/л, мочевина – 23,3 ммоль/л, креатинин – 166 мкмоль/л, фибриноген – 4000 Ед. Кровь на HbsAg, RW – отрицательный результат. HCVi положителен.

Гепатит С. диагностирован впервые. Посевы крови на стерильность трехкратно дали отрицательные результаты. Кровь на ГЛПС, лептоспироз – отрицательный результат. Посев мокроты на ВК – трехкратно – отрицательный результат.

После проведенной санации полости рта (экстирпации кариозных корней) и на фоне лечения (абактал в/в, метрогил в/в, флюканазол, НПВП, дезинтоксикационная терапия), температура тела нормализовалась. При этом состояние оставалось тяжелым за счет сохраняющейся сердечно-легочной недостаточности. Для поддержания АД на уровне ≥90/60 мм рт. ст. неоднократно вводился дофамин. Учитывая тяжесть состояния и неясный клинический диагноз, состоялся консилиум в составе городских специалистов – кардиолога, ревматолога, пульмонолога. Проводился дифференциальный диагноз между инфекционным эндокардитом, миокардитом, сердечно-легочной недостаточностью на фоне внебольничной пневмонии. В дополнение к анамнезу от родственников больного получены сведения об употреблении пациентом внутривенных наркотических препаратов в возрасте 18-20 лет. Состояние расценено как инфекционный эндокардит (входные ворота – парентеральное введение наркотических веществ, наличие кариозных зубов), токсический миокардит, смешанной этиологии. Было рекомендовано продолжение антибактериальной и дезинтоксикационной терапии.

В дальнейшем на фоне проводимого лечения сохранялась нормальная температура тела, однако нарастала тотальная сердечная недостаточность: появились отеки стоп и голеней, прогрессировала гепатоспленомегалия, сохранялись рассеянные сухие и влажные хрипы в нижних отделах легких. Отмечалась склонность к гипотонии, признаки прогрессирующей интоксикации на фоне интенсивной инфузионной терапии. 19.12.2008 г. в 10.00 ч получены положительные результаты анализа крови на ВИЧ (забор крови производился в ревматологическом отделении). В 13.00 ч. – при нарастании явлений сердечно-легочной недостаточности констатирована смерть. При патологонатомическом исследовании данных за инфекционный эндокардит не получено, отмечалась дилатация всех полостей сердца, диффузные изменения миокарда (инфильтрация и некроз кардиомиоцитов), признаки двусторонней абсцедирующей пневмонии. Нарас-

тание почечной недостаточности было обусловлено падением сердечного выброса и нарушением перфузии почечной ткани.

Особенность данного случая заключается в наличии ВИЧ-инфекции у пациента, не подозревающего о своем заболевании в связи с продолжительным латентным периодом (около 20 лет). Причиной заражения могли послужить несколько эпизодов употребления наркотических препаратов в возрасте до 20 лет. Клиническая картина, развернувшаяся в период с декабря 2007 года по февраль 2008 года, соответствует поздней стадии ВИЧ-инфекции. Несмотря на наличие абсцедирующей пневмонии, септическое состояние и инфекционный эндокардит при патологоанатомическом исследовании не были подтверждены. Причиной смерти пациента стал миокардит, встречающийся в 25-50% случаев при ВИЧ-инфекции и имеющий потенциально неблагоприятное течение с быстропрогрессирующей дилатацией полостей, падением сердечного выброса и прогрессирующей сердечной недостаточностью. Если бы у врачей имелась информация о наличии ВИЧ-инфекции, предупредить или притормозить развитие миокардита теоретически могло бы назначение зидовудина в дозе 600 мг в сутки. Однако на той стадии развития ВИЧ-инфекции, на которой пациент обратился за врачебной помощью, препараты патогенетического действия не принесли бы ожидаемых результатов. В целом назначенное лечение (антибактериальная, дезинтоксикационная, противовоспалительная и др. терапия) было обусловлено ведущими синдромами и направлено на облегчение состояния пациента. Остается неясным факт, почему в течение 20 лет пациенту ни разу ни в одном лечебном учреждении не проведено исследование крови на ВИЧ. В заключение хотелось бы отметить необходимость настороженности в отношении ВИЧ-инфекции у лиц с лихорадкой неясного генеза и с нетипичными для отдельных нозологических форм клиническими проявлениями, независимо от сообщаемых больным анамнестических сведений, которые пациенты могут умышленно скрывать или считать незначимыми для данного эпизода болезни.

Литература

1. *ВИЧ-инфекция*: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский и др; Под ред. В.В. Покровского. – 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 488с.: 73 ил.

2. *Клинические* рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2007. 128с.

3. *Избранные* лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. М.: Литтерра, 2006. 240 с. (Серия «Избранные лекции»).

УДК 616-08-07

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СЕЛЬСКИХ ДОШКОЛЬНИКОВ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Г.Г. ПЕТРОСЯН*

Ключевые слова: физическое развитие, заболеваемость

Физическое развитие детей – один из обобщающих параметров здоровья и индикатор социального благополучия общества. Именно развитие в детском возрасте определяет основные черты здоровья данного поколения, включая потенциальное долголетие и передачу соответствующих качеств в будущем. Уровень и гармоничность физического развития детского контингента – это важные социально-гигиенические показатели [4,6]. Дошкольный возраст обоснованно считается наиболее важным периодом в процессе формирования личности человека. В этом возрасте более интенсивно развиваются различные способности, формируются нравственные качества, вырабатываются черты характера. Именно в данном возрастном периоде закладывается и укрепляется фундамент здоровья и развития физических качеств, необходимых для эффективного участия в различных формах двигательной активности, что, в свою очередь, создает условия для активного и направленного формирования и развития психических функций и интеллектуальных способностей ребенка. Среди различных социальных групп детского населения наиболее подвержены заболеваемости дети, посещающие детские дошкольные учреждения. Именно этот период развития ребенка характеризуется большими структурными преобразованиями органов и систем организма, развитием процессов внутри- и межсистемных взаимодействий [2]. Это период бурного роста, развития и совершенствования всех систем организма, который играет важную роль в формировании здоровья взрослого человека.

Цель исследования – оценка физического развития и определение структуры заболеваемости у детей дошкольного возраста сельской местности Ставропольского края.

Материалы и методы. Было обследовано 930 детей в возрасте от трёх до шести лет, посещающих детские дошкольные учреждения сельской местности Ставропольского края, среди которых было 512 (55%) мальчиков и 418 (45%) девочек. Обследование включало комплексную оценку состояния здоровья с определением уровня физического развития, соматотипа, гармоничности развития, группы здоровья. Оценка проводилась по общепринятым методикам [5]. Анализ особенностей физического развития дошкольников сельской местности Ставропольского края проводился в сравнении с современными общероссийскими параметрами физического развития [3]. Острая и хроническая заболеваемость изучалась путем выкопировки данных из медицинской карты ребенка (ф.026/у), где имелись результаты осмотров узкими специалистами (ЛОР, хирург-ортопед, невропатолог и т.д.). Данные обрабатывались на основании Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). На основании всех вышеуказанных сведений дети распределены по группам здоровья. Результаты обследования обрабатывались с помощью статистических функций компьютерной программы «Microsoft Excel», «Statgraphics».

Результаты. Определение уровня гармонизации физического развития показало, что гармонично развиваются 41,2%, умеренно дисгармонично – 34,5%, дисгармонично – 24,3% дошкольников.

Среди мальчиков гармонично развитых несколько больше, чем среди девочек, а дисгармоничное развитие, напротив, чаще встречается у девочек. Проявлениями дисгармоничности были – дефицит массы тела (43,2%), узкая грудная клетка (37,4%), избыточная масса тела (15,4%) детей. Наибольшее число дисгармонично развитых детей отмечалось в 4 года независимо от пола.

Комплексная оценка состояния здоровья «организованных» дошкольников сельской местности показала, что (табл. 1): детей с первой группой здоровья было 215 (23,1%), второй группой здоровья – 583 (62,7%), третьей группой здоровья – 132 (14,2%). Значимых различий по полу среди детей нет. У мальчиков доля здоровых детей, то есть не имеющих отклонений по всем критериям, составляла 30,8%, у девочек – 31,9%.

Таблица 1

Распределение обследованных детей по группам здоровья

Группа здоровья	Количество детей		Мальчики		Девочки	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Первая	23,1	215	12,8	119	10,3	96
Вторая	62,7	583	30,8	286	31,9	297
Третья	14,2	132	6,5	60	7,7	72

Установлено, что в обеих группах преобладал мезомикросоматотип (у 48,7% мальчиков и 53,4% девочек), а микросоматотип встречался у 24,5% (25,4% мальчиков и 21,8% девочек), что можно расценить как признак децелерационного процесса. Из всех обследованных дошкольников 17,2% было с мезомакросоматотипом и 9,4% с макросоматотипом. Таким образом, в Ставропольском крае наметилась тенденция к увеличению числа миниатюрных детей среди сельских дошкольников.

Дети с 4-й и 5-й группой здоровья не посещают детские дошкольные учреждения и не включены в исследование.

При оценке состояния здоровья «организованных» дошкольников выяснено, что количество детей, имеющих I группу здоровья, уменьшается с возрастом (с 16,4% в 3 года до 7,8% в 6 лет). Более половины детей в каждой возрастной группе (47,9 – 66,8%) имеют те или иные функциональные нарушения (II группу здоровья). Число детей с хронической патологией (III группой здоровья) с 3 до 6 лет увеличивается в 2,6 раза (табл. 2).

Наибольшее число здоровых мальчиков регистрировалось в возрасте 3 и 4 лет (36,1%), наименьшее – в 6 лет (25,4%); та же тенденция наблюдается и у девочек: в 3 и 4 года – 40,2 %, наименьшее – в 6 лет 23,6%. Заболеваемость школьников характеризовалась сочетанностью встречаемой патологии, то есть в каждой возрастной группе было определенное число детей, имевших 2-3

* Ставропольская государственная медицинская академия, г. Ставрополь

функциональных состояния или болезни. По данным наших исследований, наиболее высокий уровень заболеваемости среди сельских дошкольников Ставропольского края приходился на болезни органов дыхания (класс X, J) – 25,3%, в том числе на первом месте хроническая патология ЛОР-органов (хронический аденоидит 13,5%, хронический тонзиллит 12,6%, синусит 9,3%). Высокая ЛОР-заболеваемость дошкольников является одной из причин формирования группы часто и длительно болеющих детей (ЧБД).

Таблица 2

Распределение сельских дошкольников Ставропольского края по группам здоровья

Возраст (годы)	I группа здоровья		II группа здоровья		III группа здоровья		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
3	35	16,4	143	66,8	36	16,8	214
4	27	9,8	163	59,1	86	31,1	276
5	11	4,9	126	57,1	84	38,0	221
6	17	7,8	105	47,9	97	44,2	219

Болезни органов пищеварения (класс XI, K) составляли 17,6% общей заболеваемости. Кариес выявлялся в 29,6%, чаще всего встречающийся в возрасте в 5–6 лет, в некоторых случаях имело место множественное поражение зубов. Дискинезию желчевыводящих путей имели 11,0%, гастрит и/или гастродуоденит – 5,0% дошкольников. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс XIII, M) находились на третьем месте (11,0%). С возрастом ежегодно увеличивалось количество детей с нарушениями осанки, достигая максимума к 6 годам (27,4%). Плоскостопие, плоско-вальгусные и уплощённые стопы диагностировались у 11,0% детей 5-7 лет. Каждый четвертый ребёнок, посещающий детский сад, имел неврологические проблемы. В их число входят: минимальная церебральная дисфункция – 13%, резидуальная энцефалопатия – 7%, энурез – 4%,. Патология нервной системы преобладала над другими в возрасте 2-4 года. Часто встречающимися заболеваниями в каждой возрастной группе были аллергические состояния (15,3%), в структуре которых значительную часть занимала пищевая аллергия.

Структура заболеваемости сельских детей края значительно отличалась от таковой у городских учащихся. Так, первое место у городских дошкольников [2] занимали болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс XIII, M) – 17,2%, второе место – болезни органов дыхания (класс X, J) – 16,3% общей заболеваемости, третье – болезни пищеварительной системы (класс XI, K) – 19,4%. Комплексная оценка физического развития и состояния здоровья сельских дошкольников показала, что 2/3 их развиваются гармонично. Состояние здоровья дошкольников сельских образовательных учреждений не может быть признано удовлетворительным: только каждый 5 ребенок приходит в школу здоровым, почти 40% имеют хроническую патологию. В структуре заболеваемости первые три места занимает патология органов дыхания, пищеварения и опорно-двигательного аппарата, нагрузка на которые в течение обучения очень велика.

Причинами этого являются возросшая социализация, напряжённое течение адаптационных процессов на фоне незавершённого иммуногенеза, физиологической гиперплазии лимфоидной ткани, частой повышенной аллергизации, это говорит о необходимости разработки профилактических мероприятий, предупреждающих хронизацию функциональных отклонений в состоянии здоровья детей дошкольного возраста в период посещения ими детских организованных коллективов.

Литература

1. Доскин В.А.// Морфо-функциональные константы детского организма // Доскин В.А. и др.: Спр-к. М.: Медицина, 1997. 288 с.

2. Евсигнеева Ю.В. // Физическое развитие детей дошкольного возраста г. Ставрополя.Метод. реком. Ставрополь, 2002.23 с.

3. *Кучма В.Р.* Изучение влияния образа жизни на физическое развитие и состояние здоровья школьников / Кучма В.Р., Суханова Н.Н., Кашечкина Н.А., Каретина С.А. // Гигиена и санитария. 1996. № 1. С.27–29.

4. Мазурин А.В., Воронцов И.М. // Пропедевтика детских болезней. СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.

5. *Максимова Т.М.* Комплексная индивидуальная оценка физического развития детей 1-11 лет по единым межгрупповым стандартам / Максимова Т.М., Янина В.Н., Сеглениеце К.Б. и др. // Педиатрия. 1990. №3. С. 56–60.

6. Перевощикова Н.К./ Здоровье детей и реабилитация в условиях дошкольных учреждений: Инф.-метод. письмо. Кемерово, 1996.

УДК 591.436.2: 599.3234 (021)

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИЩИ КАК ФАКТОР ПОСТНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.Ф. СЫЧ, Т.И. КУЗНЕЦОВА, А.В. МЯСНИКОВА*

Изучали морфогенез гепатоцитов печени белых крыс в условиях длительного питания диспергированной пищей, вызывающего гипотрофические изменения гепатоцитов, которые выражаются в уменьшении объема их ядра и цитоплазмы, отмечаемых со 180 по 270 день постнатального онтогенеза.
Ключевые слова: диспергированная пища, гепатоцит, печень.

Исследования последних лет [4,5,7–12] обращают внимание на то, что изменение физических свойств пищи путем ее предварительного измельчения (диспергации) оказывает влияние на морфогенез стенки пищеварительного канала. Структурным преобразованиям подвергаются, в частности, мышечная и слизистая оболочки пищевода [8], тощей [9], и ободочной кишок [11], а также желудка [4,12]. Упомянутые структуры непосредственно воспринимают механические и химические воздействия химуса, поэтому их морфологическая реакция на изменение физических свойств диспергированной пищи исходно представляется более ожидаемой, чем реакция других органов пищеварительной системы, например, застенных пищеварительных желез [10]. Топографические особенности печени, поджелудочной и слюнных желез исключают какие-либо непосредственные влияния на них химуса, и их вовлечение в ответную реакцию организма на питание диспергированной пищей едва ли возможно предположить. Среди застенных пищеварительных желез наибольший интерес представляет печень, т.к. она является самой крупной и многофункциональной железой пищеварительной системы, неотъемлемым звеном многих процессов жизнедеятельности. Участвуя в белковом, углеводном, жировом и других обменах веществ [1,3], печень отличается низким порогом чувствительности к изменениям химических свойств пищи [13–15].

Цель работы – изучение морфологических особенностей постнатального морфогенеза печени белых крыс в условиях длительного питания исключительно диспергированной пищей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 80 самцах белых неинбредных крыс. На 21 сутки постнатального онтогенеза животные были произвольно разделены на опытную и контрольную группы. Животные контрольной группы питались естественной для грызунов пищей, основу которой составляли цельные зерна злаков, крупно нарезанные овощи. Животным опытной группы давали пищу того же состава, но после тщательного механического измельчения с помощью мельницы (зерно), мясорубки и терки (овощи). Рацион питания составляли с учетом пищевой ценности и сбалансированности всех компонентов. Животным обеспечивался свободный доступ к воде и пище в любое время суток. Другие условия содержания крыс были идентичными.

Непосредственным объектом проведенного исследования послужила печень, участки которой брали у контрольных и опытных животных на 21, 120, 180 и 270 сутки. Все болезненные манипуляции с животными проводились согласно приказу №755 от 12 августа 1977г. по МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными». Кусочки печени, размером 5-7 мм, фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего заливали в парафин. Изготовленные с помощью санного микротома МПС-2 срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрию структур печени проводили с помощью компьютерной видеотестсистемы, включающей световой микроскоп «Carl Zeiss», цифровую фотокамеру «Canon» и компьютерную программу денситофотометрии «Mecos-C1». При изучении гистопрепаратов измерялась площадь сечения ядер и цитоплазмы гепатоцитов, а также определялось их ядерно-цитоплазматическое отношение. Полученные морфометрические данные подвергались статистической обработке с использованием критерия Стьюдента, а также с применением компьютерных программ обработки статистических данных «SPSS 13.0 for Windows», «Statistica 6».

Результаты. В период с 21 по 120 сутки постнатального онтогенеза у животных контрольной и опытной групп происходит увеличение среднего значения площади сечения, а следовательно, и объема ядер гепатоцитов. Так, если на 21 сутки этот показатель составляет 26,50±0,27 мкм^2, то к 120 суткам он возрастает до 29,72±1,18 мкм^2 ($p<0,05$) у животных контрольной группы и до

* 432063 г. Ульяновск, ул. Архитектора Ливчака, 2 Ульяновский государственный университет, ИМЭиФК, кафедра общей биологии

28,29±1,3 мкм^2 (p<0,05) у животных опытной группы (рис. 1). При этом различия между показателями 120-суточных животных опытной и контрольной групп несущественны (p>0,05).

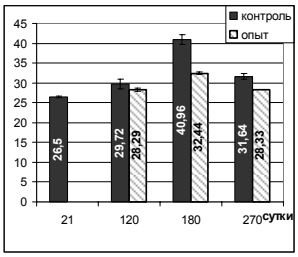


Рис.1. Показатели средней площади сечения ядер гепатоцитов (мкм^2) 21-, 120-, 180-, 270-суточных животных контрольной и опытной групп

В период с 21 по 120 сутки увеличивается объем цитоплазмы гепатоцитов, о котором судили по увеличению среднего значения площади сечения цитоплазмы: если на 21 сутки площадь сечения цитоплазмы составляет 87,12±0,40 мкм^2, то к 120 суткам она увеличивается до 128,27±2,94 мкм^2 (p<0,05) у контрольных животных и до 135,60±2,57 мкм^2 (p<0,05) у животных опытной группы (рис. 2).

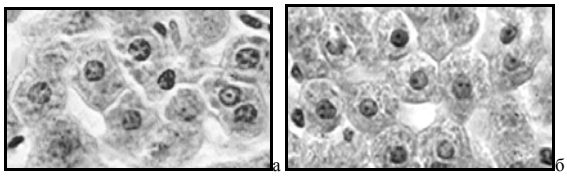


Рис.2. Гепатоциты печени 120-суточных особей контрольной (а) и опытной (б) групп. Окраска гематоксилин-эозином, ×1000

На 120-180 сутки наблюдается наиболее интенсивный рост гепатоцитов, который выражается в значительном увеличении площади сечения (объема) их ядер и цитоплазмы. Однако у животных опытной группы, питающихся диспергированной пищей, рост гепатоцитов в этот период замедляется: у 180-суточных контрольных животных площадь сечения ядер гепатоцитов достигает 40±1,29 мкм^2 (p<0,05), у 180-суточных животных опытной группы – 32,44±0,38 мкм^2 (p<0,05). Спад интенсивности роста в период со 120 по 180 сутки характерен для цитоплазмы гепатоцитов животных опытной группы (рис.3), у которых она растет до 195,16±6,96 мкм^2, тогда как у контрольных 180-суточных животных достигает 231,92±3,27 мкм^2 (p<0,05).

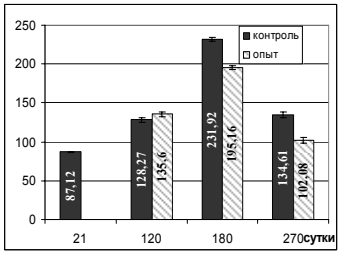


Рис.3. Показатели средней площади сечения цитоплазмы гепатоцитов (мкм^2) 21-, 120-, 180-, 270-суточных животных контрольной (контроль) и опытной (опыт) групп

Уменьшение объема гепатоцитов животных опытной группы взаимосвязано со спадом их функциональной активности и уровня биосинтетических процессов. Различия в объеме ядер гепатоцитов между 180-суточными животными опытной и контрольной групп, позволяют предположить также замедление развития у опытных животных полиплоидии (дву- и многоядерности) гепатоцитов, обычно свойственной этому возрастному периоду [6].

В период со 180 по 270 сутки проявляется обратная тенденция роста гепатоцитов у животных обеих экспериментальных групп: идет уменьшение объема гепатоцитов, при этом у опытных животных атрофические изменения более выражены (рис. 4).

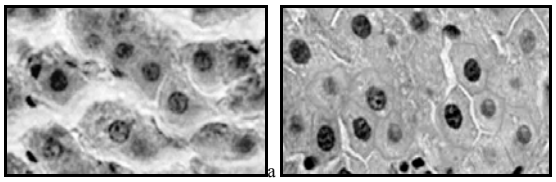


Рис.4. Гепатоциты печени 270-суточных животных контрольной (а) и опытной (б) групп. Окраска гематоксилин-эозином, ×1000

Уменьшается объем ядер гепатоцитов: значения средней площади сечения составляют у 270-суточных контрольных и опытных животных соответственно 31,61±0,72 мкм^2 и 28,33±0,35 мкм^2. Уменьшение объема ядер сопряжено с уменьшением объема цитоплазмы гепатоцитов: площадь ее сечения уменьшается до 134,61±0,72 мкм^2 у 270-суточных контрольных животных и до 102,08±0,61 мкм^2 у 270-суточных опытных животных (табл.).

Наблюдаемая атрофия гепатоцитов 270-суточных особей контрольной группы может быть следствием неизбежных возрастных изменений, связанных со снижением функциональной активности гепатоцитов [2]. У опытных животных, питающихся диспергированной пищей, атрофические изменения гепатоцитов выражены значительнее, чем у контрольных животных, что указывает на более интенсивное протекание возрастной инволюции печени как органа, взаимосвязанной со снижением в ней уровня обменных процессов.

Гепатоциты 21-суточных животных характеризуются наиболее низкой степенью дифференцированности, о чем свидетельствует высокое значение их ядерно-цитоплазматического отношения (30,23±0,2%). Интенсивно протекающая дифференциация гепатоцитов в последующий период (21-120 сутки) приводит к значительному (примерно в 1,5 раза) уменьшению ядерно-цитоплазматического отношения (рис. 5) у животных как контрольной (21,96±2,08%), так и опытной (20,17±0,58%), групп.

Таблица

Морфологические характеристики гепатоцитов белых крыс в норме (контроль) и при питании диспергированной пищей (опыт)

Группа / Показатели	Возраст животных						
	21 сутки	120 сутки		180 сутки		270 сутки	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
S сеч. (мкм^2) ядер гепатоцитов	26,50±0,27	29,72±1,18+	28,29±1,3	40,96±1,29+	32,44±0,38*+	31,64±0,72+	28,33±0,35*+
S сеч. (мкм^2) цитоплазмы гепатоцитов	87,12±0,40	128,27±2,94+	135,60±2,57	231,92±3,27+	195,16±6,96*+	134,61±0,72+	102,08±0,61*+
ЯЦО гепатоцитов (%)	30,23±0,24	21,96±2,08+	20,17±0,58	18,1±0,73	17,96±0,45+	24,16±0,4+	27,72±0,23*+

Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с контрольным значением (p<0,05), + – достоверное отличие по сравнению с предыдущим значением (p<0,05), S-сеч. – площадь сечения, ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение

Наиболее дифференцированными оказываются гепатоциты 180-суточных животных: показатели их ядерно-цитоплазматического отношения у животных контрольной и опытной групп составляют соответственно 18,1±0,73 % и 17,96±0,45%.

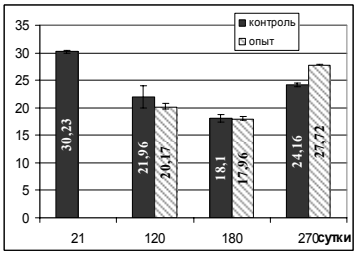


Рис.5. Показатели ядерно-цитоплазматического отношения гепатоцитов (%) 21-, 120-, 180-, 270-суточных животных контрольной (контроль) и опытной (опыт) групп

Торможение роста и наступление атрофических изменений гепатоцитов в период со 180 по 270 сутки проявляется в уменьшении объема их цитоплазмы, обусловливающем, в свою очередь, уменьшение ядерно-цитоплазматического отношения. При этом степень дифференцированности гепатоцитов, обратно пропорциональная значению их ядерно-цитоплазматического отношения, у 270-суточных опытных животных оказывается ниже ($p<0,05$) как по отношению к показателю 180-суточных опытных животных (17,96±0,45%), так и к показателю 270-суточных животных контрольной группы (24,16±0,4%).

Заключение. Изложенные результаты исследования свидетельствуют о том, что длительное питание исключительно диспергированной пищей обусловливает отклонения морфогенеза печени белых крыс, проявляющиеся на 180-е сутки постнатального онтогенеза в гипотрофии ее основных клеток – гепатоцитов. Последняя проявляется в уменьшении ($p<0,05$) в равной степени объемов ядер и цитоплазмы гепатоцитов 180-суточных опытных животных по отношению к животным контрольной группы, при котором степень дифференцированности гепатоцитов не претерпевает существенных изменений.

В последующий период (180-270 сутки) питание диспергированной пищей вызывает усиление возрастных атрофических изменений гепатоцитов, сопровождающихся не только уменьшением объемов их ядер и цитоплазмы, но и снижением степени дифференцированности гепатоцитов. С учетом того, что опытные животные ежесуточно потребляют пищи в 1,6 раза больше, чем контрольные животные того же возраста, можно предположить, что питание диспергированной пищей вызывает системные изменения в организме, при которых имеют место гипофункциональные изменения печени, подтверждаемые гипотрофией (атрофией) клеток ее паренхимы, и нарушение обмена веществ: возникающее переедание ведет не к увеличению, а к уменьшению массы тела, например, у 120-суточных опытных животных на 40%., а у 270-суточных – на 26%, по отношению к контрольным.

Литература

1. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. Рига: Звайгзне, 1975. 470 с.

2. Жукова Н.М., Лебедева Е.А. // Вопросы питания стареющего организма. 1971. Т.96, №3. С. 126–137.

3. Генес С.Г. // Тер. архив. 1977. Т.49. №7. С. 144–150.

4. Келасьева Н.В., и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 30–36.

5. Кондратенко Ю.Н. и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып.1(10). С. 37–41.

6. Рябинина З.А., Бенюш В.А. Полиплоидия и гипертрофия клеток в процессах роста. М.: Медицина. 1973.

7. Санжапова А.Ф и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 56–60.

8.Слесарев С.М. и др. // Морфол. вед-ти. 2006. №1-2. С. 65.

9. Сыч В.Ф. и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 86–89.

10. Сыч В.Ф. и др. // Морфол. вед-ти. 2006. №3. С. 62–65.

11. Сыч В.Ф и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 80–86.

12. Сыч В.Ф и др. // Морфол. вед-ти. 2008. №1-2. С. 107.

13. Тутельян В.А и др. // Вопр. питания. 1999. №5-6. С.26.

14. DeCarli L.M., Ch. S. Lieber // The J of nutrition. 1996. №9. P. 331–336.

15. Rouach H. et al // Hepatol. 1997. Vol.25, №2. P. 351–355.

УДК 616-36-004.4

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Д. В. ИВАНОВ*

Ключевые слова: алкоголь, клеточные технологии

Примерно у 7% всего населения России установлен диагноз алкоголизма, смертность от которого (600–700 тыс. человек в год) связана с самым высоким в мире уровнем потребления крепких алкогольных напитков, в т.ч. – суррогатных. Она покрывает собой большую часть разрыва между рождаемостью и смертностью, обуславливающего депопуляцию России. Алкоголизм приобрел масштаб национальной катастрофы. Поражение внутренних органов и нервной системы при алкоголизме связано с токсическим влиянием ацетальдегида, дефицитом витаминов (особенно группы В), изменением функциональных возможностей ферментных и окислительных систем, нарушением синтеза белка, снижением иммунобиологической реактивности организма. Особенно сильное токсическое действие ацетальдегид оказывает на стенки сосудов (стимулирует развитие атеросклероза), ткани печени (алкогольный гепатит), ткани мозга (алкогольная энцефалопатия). Помимо этого, этиловый спирт увеличивает агрегацию эритроцитов, способствует микротромбозированию, нарушению микроциркуляции крови в органах и тканях организма. Хроническое употребление алкоголя ведет к атрофии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и развитию авитаминоза [1].

Цель исследования – изучение возможности клеточной терапии алкогольного поражения печени.

Объект и методы. Всего наблюдалось 15 человек, из которых 12 – вошли в основную группу и 3 – в контрольную группу. У всех обследуемых отмечалось хроническое поражение печени после длительного злоупотребления алкоголем (стаж не менее 3 лет). Возраст пациентов 52±4 года. Основное требование по включению в группу – прекращение употребления алкоголя. Противопоказаний для проведения лечения с применением клеточных технологий не выявлено. Пациентам основной группы проводилось однократное внутривенное введение *аллогенных* (фетальных) клеток в дозе 100 млн. Все пациенты проходили стандартное обследование на контрольных точках: до введения (P_0) через 1 (P_1), 3 (P_2) и 6 (P_3) месяцев после введения клеток. Все пациенты основной группы дали письменное согласие на проведение клеточной терапии. На биопсию печени дали согласие 2 пациента (1 – контрольной и 1 – основной группы). Основные показатели, которые изучались на контрольных точках: АсАТ, АлАТ, ГГТП, ХЭ, билирубин, общий анализ крови, УЗИ печени (P_0 и через 6 мес.), результаты по опросникам (SF-36, EQ-5).

Всем пациентам проводилось стандартное лечение, включающее элиминацию этиологического фактора, высокоэнергетическую диету с большим содержанием белка, эссенциальные фосфолипиды, витамины группы В. На препаратах, полученных при биопсии, гистологические изменения соответствовали воспалению в отсутствие признаков цирротической трансформации.

Результаты. Наиболее выраженные показатели обследования основной и контрольной группы представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Результаты показателей обследования основной группы

Показатели	P_0	P_1	P_2	P_3
АсАТ	74	48	46	38
АлАТ	52	32	34	28
ГГТП	160	88	64	46
ХЭ	3600	6200	5600	6000
SF36(РН/МН)	40,53/47,16	46,34/72,08	56,77/67,51	56,77/67,51
EQ-5	0,761/60	0,810/80	0,827/80	0,827/80

Примечание: здесь и далее: АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – алнинаминотрансфераза; ГГТП – гаммаглютаминтранспептидаза; ХЭ – холинэстераза; SF36 (РН/МН) – общий опросник здоровья; РН – физическое здоровье; МН – психическое здоровье; EQ-5 – общий опросник качества жизни

Таблица 2

Результаты показателей обследования контрольной группы

Показатели	P_0	P_1	P_2	P_3
АсАТ	83	78	68	48
АлАТ	62	56	44	34
ГГТП	140	134	126	86
ХЭ	3400	4800	5300	5200
SF36(РН/МН)	40,53/47,16	45,83/49,20	46,35/56,86	46,35/56,86
EQ-5	0,761/60	0,707/60	0,707/70	0,707/70

Установлено, что не все пациенты прекратили употребление алкоголя. Лекарственная терапия, проводимая в обоих группах, принесла свой положительный эффект и, была одним из факторов восстановления основных функций печени при элиминации токсического агента. Достоверно отмечено, что скорость наступления и выраженность положительных эффектов преобладали в основной группе, где вводились *аллогенные* клетки. Этот эффект связан со стимуляцией процессов восстановления печени цитокинами и ростовыми факторами, которые в большом количестве присутствуют в клеточной суспензии, полученой из фетальной печени. Наибольшую роль при этом играют несколько росто-

* Тульский государственный университет, Медицинский институт

вых факторов, в частности, *фактор роста гепатоцитов* (HGF), преобразовывающий *фактор роста альфа* (TGFα), *гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста* (HB-EGF). Стимуляторами роста гепатоцитов в культуре являются HGF и TGFα, HGF продуцируется непаренхиматозными клетками в печени и воздействует на гепатоциты с помощью паракринных и эндокринных механизмов. TGFα и HB-EGF относятся к семейству эпидермальных ростовых факторов и воздействуют через рецепторы на окислительное фосфорилирование, ведущее к репликации ДНК. TGFα продуцируется гепатоцитами и осуществляет функционирование через аутокринный механизм, так как гепатоциты продуцируют лиганды и содержат подходящие рецепторы для связывания. HB-EGF связывает начало и прогрессию регенерации печени. Эти три фактора роста оказывают уникальный эффект на репликацию и выживаемость гепатоцитов, а также необходимы для оптимальной регенерации. На фоне восстановления функциональных свойств клеток печени снижается токсическое действие аммиака, меркоптанов и ароматических аминокислот. На фоне снижения интоксикации улучшается психоэмоциональный фон, повышается физическая активность, что отражается на самостоятельной оценке пациентов своего здоровья.

УДК 616.369-002.28

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Д. В. ИВАНОВ*

Ключевые слова: вирусные поражения печени

Подсчитано, что 40% населения земли имели контакт или являются носителями *вируса гепатита В* (ВГБ). В разных регионах мира инфицированность ВГБ колеблется от 0,1% до 20%, в России эта цифра составляет около 3 млн. человек – чуть больше 2%. Такой разброс связан с различием в возрастной инфицированности, которая четко коррелирует с хронизацией процесса. Наибольшее количество инфицированности происходит в раннем возрасте. В развитых странах инфицированность уменьшается, что связано с проведением вакцинации. Однако, имеющиеся сведения из-за бессимптомного протекания ВГБ не достаточно достоверны. По данным инфицирование ВГБ в перинатальном периоде составляет приблизительно 90%, в возрасте от 1 до 5 лет – 20-50%. Ежегодно погибает около 1 миллиона населения планеты от причин, связанных с ВГБ.

В мире насчитывается около 500 млн. инфицированных *вирусным гепатитом С* (ВГЦ). По частоте ВГЦ стоит на первом месте среди всех инфекций, передающихся через кровь. Из них ежегодно умирает 8 – 10 тыс. больных. Большинство трансплантаций печени выполняется также больным ВГЦ. На VIII Всероссийском съезде эпидемиологов особо выделена проблема неуклонного роста ВГЦ в стране, отсутствие соответствующей вакцины, и ВОЗ прогнозирует, что к 2010 г. показатель заболеваемости ВГЦ может утроиться. К тому же в течение длительного времени у большинства инфицированных не отмечается каких-либо симптомов заболевания. Однако более чем у 50% инфицированных ВГС людей в конечном итоге возникает *хронический гепатит С* (ХГЦ). При этом у каждого 5-го из них развивается *цирроз печени* (ЦП), а у каждого 20-го – *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК).

Цель работы – изучение эффективности применения клеточных технологий у больных вирусным гепатитом В и С.

Объект и методы исследования. Были выбраны именно ВГБ и ВГЦ, так как вирус гепатит А очень редко (<2% случаев) переходит в хроническую форму и вызывает ЦП. Вирус гепатита Д, как правило, сопровождает ХГБ. Встречаемость вируса гепатита Е в настоящее время крайне мала. Так как эти вирусы имеют внепеченочные источники локализации, мы не использовали у пациентов *аутологичные* клетки и применяли только *аллогенные* клетки. В качестве *аллогенных* клеток использовались *фетальные* клетки. Материалом для получения клеток служила фетальная печень 2-го триместра гестации. Весь клеточный материал проходил проверку для исключения вирусной, бактериологической и микологической контаминации. В дальнейшем клеточный материал криоконсервировался. Непосредственно перед введением клетки размораживали и проверяли жизнеспособность, которая составляла не менее 92%.

В исследование включены пациенты, которые не могли пройти полностью курс лечения пегилированными интерферонами и прервали его из-за осложнений (депрессии, лейкопении, диспепсии, аритмии, аллопеции). В группе было 25 человек из которых 5 человек (2 женщины и 3 мужчины) – контрольная группа, и 20 человек, из которых 18 мужчин и 2 женщины – основная. Возраст в основной группе составил 43±7 лет. В анамнезе у каждого было ≥2 попыток проведения курса лечения пегилированными интерферонами. 15 пациентов – с ХГЦ, с подтипом 3b, 5 пациентов – с подтипом вируса 1a. Клетки вводили при постоянном мониторинге витальных функций. Осложнений при введении и наблюдении не было. Перед введением клетки реконсервировали, в асептических условиях подготавливали, вводили минимум за месяц до курса противовирусной терапии.

Результаты оценивали ежемесячно. Все пациенты смогли пройти курс противовирусной терапии. Отмены препаратов не понадобилось. Пациентами отмечено, что курс противовирусной терапии они перенесли намного лучше, чем попытки предыдущих курсов. У пациентов с ВГЦ 1a после завершения курса противовирусной терапии в периферической крови при повторных измерениях вирус не обнаруживался, что позволило установить излечение. У больных с ВГЦ (генотип 3b) положительного результата удалось достигнуть у 50%. В ситуации с ВГБ, который протекал совместно с гепатитом Д, излечения не достигнуто, но отмечено выраженное уменьшение синдрома цитолиза.

Результаты проведенной работы объясняются следующими механизмами: *восстановление гепатоцитов*. Длительно существующее инфицирование вирусом гепатоцитов приводит их к гибели, выходу вируса в кровь и внедрение его в новые клетки. Поврежденные клетки заменяются новыми или соединительной тканью. Вводимая суспензия *аллогенных* (фетальных) клеток содержит печеночные прогениторы, которые стимулируют образование и дифференциацию клеток. Интерфероны вырабатываются при повреждении клетки вирусом (защитный механизм). Подразделяются на α, β, λ. Интерферон-β – ключевой компонент семейства интерферонов в клеточной защите против ХГЦ, благодаря паракринному эффекту ограничивает распространение вируса от клетки к клетке. Определяется через 2 недели после инфицирования и держится в течение 2 месяцев.

Стимуляция иммунной системы проходит через опосредованные эффекты. В гетерогенной суспензии находятся гемопоэтические стволовые клетки. Печень выполняет кроветворную и иммунную функцию, стволовые клетки стимулируют активизацию внутренних макрофагов печени, клетки Купфера.

Депонирование в нишах стволовых клеток. Сохранение в нишах прогениторных клеток, присутствующих в суспензии, позволяет перенести курс тяжелой противовирусной терапии.

Каскад ауто- и паракринных эффектов. При запуске данного механизма идет активная борьба между отложением нитей фибрина и резорбцией нитей коллагена. В данном механизме активное участие принимают клетки Ито (звездчатые), а также матриксные металлопротеиназы, цитокины и ростовые факторы.

* Тульский государственный университет, Медицинский институт

УДК 616.153.922

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯХ

Д. В. ИВАНОВ*

Ключевые слова: поражения печени при гиперлипидемиях

Гиперлипидемия (гиперлипопротеинемия, дислипидемия) – аномально повышенный уровень липидов и/или липопротеинов в крови человека. Нарушение обмена липидов и липопротеинов встречается довольно часто в общей популяции. Гиперлипидемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в основном в связи со значительным влиянием холестерина на развитие атеросклероза.

Объект и методы. При отборе пациентов с различными заболеваниями печени (чаще невирусного поражения), сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарными диабетом установлено,

* Тульский государственный университет, Медицинский институт

что у пациентов с высоким содержанием в периферической крови *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП), триглицеридов, *холестерина* (ХС), через определенное время происходили процессы стабилизации данных показателей. В эту группу вошли 54 пациента (9 женщин и 45 мужчин), их средний возраст составил 54±6 лет.

У 49 пациентов проводилось внутривенное введение *аллогенных* (фетальных) клеток в дозе 100 млн., под контролем основных витальных функций, 5 пациентам внутривенно вводились *аутологичные* клетки, полученные при пункции костей таза, с последующими культуральными работами. Количество введенных *аутологичных* клеток было не менее 120 млн. Осложнений при заборе *аутологичных* клеток и после их введения отмечено не было. От всех пациентов получено информированное согласие на применение клеточных технологий в лечении их болезней.

Тестирование пациентов проводилось через месяц после первичного введения клеток (*аллогенных* и *аутологичных*).

Результаты. Отмечено, что у всех пациентов происходило не только снижение уровня ЛПНП, холестерина, но и повышение уровня *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП). В среднем снижение ЛПНП, холестерина в течение первого месяца составляло 14,8%, повышение ЛПВП ≤10%. В дальнейшем группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнялись повторные введения клеток. Достоверно показано, что корректировка дислипидемии происходит в течение первого месяца и наиболее выражена у пациентов с применением *аллогенных*, а не *аутологичных* клеток. После первичного однократного введения эффекты снижения и нормализации дислипидемии длились в течение 3-х месяцев. Затем происходила стабилизация процесса.

Клинический эффект объясняется органотропностью *аллогенных* клеток, способностью их тканеспецифично заселять печень, нормализовать метаболизм ЛПОНП, ЛПНП и ХС повреждённых клеток, а также способствовать восстановлению нормальной рецепции липопротеидов на поверхности гепатоцитов. Другой возможный механизм их действия – неспецифический. Введённые клетки, будучи малодифференцированными, с помощью биологически активных веществ (цитокинов, факторов роста) активизируют собственные эндогенные механизмы регуляции восстановительных процессов в печени, путём регуляции дифференцировки клеток макрофагально-моноцитарного ряда и выделения ими собственных (эндогенных) регуляторных пептидов. Регуляторные свойства *аллогенных* клеток могут быть воспроизведены аутологичными клетками костного мозга, в популяции которых присутствуют плюрипотентные клетки.

Заключение. Клеточные технологии позволяют осуществлять коррекцию дислипидемий различного генеза.

УДК 615.34:599.745, 665.215

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ИЗ ПРИРОДНЫХ ЛИПИДОВ

Г.П. ЛАМАЖАПОВА, С.Д. ЖАМСАРАНОВА, А.Ц. ХАНДАЕВА*

Благодаря широкому использованию биотехнологических подходов при конструировании лекарственных, лечебно-профилактических и косметических средств, современный рынок насыщен различными их формами. Тем не менее, далеко не все задачи решены положительно или с максимальной результативностью. В последнее время широкое распространение получило направление, связанное с конструированием лекарственных средств на основе наночастиц. Одним из представителей нанокапсул, широко применяемых в медицине и фармакологии, являются липосомы как контейнеры для доставки лекарственных средств. Липосомы формируют как из природных, так и синтетических индивидуальных фосфолипидов, а также из смеси фосфолипидов. Имеющиеся методы получения липосом позволяют заключать в полость фосфолипидных везикул водорастворимые лекарственные препараты и встраивать в мембраны липофильные биологически активные вещества [1]. Ранее нами были разработаны способы получения липосомальных структур на основе смеси яичных фосфолипидов [2] и фосфолипидов печени байкальской нерпы [3] с добавлением триацилглицеролов жира нерпы. Экспериментально было показано, что полученные липосомальные средства обладают активностью в отношении иммунной и гепатобилиарной систем организма на фоне их угнетения.

Цель исследования – оценка противовоспалительных свойств разработанных липосом.

Материал и методы. Липосомальные средства готовили из смеси яичных фосфолипидов, а также фосфолипидов печени с добавлением жира байкальской нерпы в концентрации 60% по разработанным способам [2, 3]. Экспериментальная работа выполнена на белых беспородных крысах обоего пола массой 150-250 г. Противовоспалительную активность липосом оценивали в экспериментах, проведенных на белых беспородных крысах с использованием двух моделей острого перитонита. В первом случае острый перитонит вызывали внутрибрюшинным введением крысам 1 мл 0,2% раствора нитрата серебра [4]. Липосомальные средства вводили за 30 минут и через 1 час после инъекции нитрата серебра. Через 3 часа после введения флотогенного агента животных декапитировали. Определяли объем экссудата в брюшной полости. Брыжейку фиксировали смесью Карнуа и окрашивали 0,05% раствором толуидинового синего. Осуществляли подсчет количества дегранулированных тучных клеток в 100 окнах полей зрений при увеличении (7×20). Влияние на сосудистую проницаемость определяли на модели острого перитонита, вызванного введением внутрибрюшинно 5,0 мл 0,05% раствора уксусной кислоты на 0,85% изотоническом растворе хлорида натрия, нагретого до 38°С. Через 30 с в хвостовую вену крыс вводили 0,5 мл 1% раствора метиленового синего [5]. Через 1 час животных декапитировали, собирали перитонеальную жидкость, центрифугировали и определяли интенсивность окраски экссудата фотометрически при длине волны 540 нм. Средства вводили превентивно за 1 час до введения р-ра уксусной кислоты.

В обоих случаях липосомальные средства вводили животным внутрижелудочно в дозе 1.5 мг/кг (в пересчете на жир нерпы). Активность липосомальной формы на основе фосфолипидов печени с добавлением жира нерпы сравнивали с активностью липосом на основе смеси яичных фосфолипидов с добавлением жира нерпы, а также смеси фосфолипидов печени нерпы с добавлением фармакопейного препарата «Рыбий жир». Животным контрольной группы вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Полученные в ходе экспериментов данные статистически обработаны общепринятыми методами с определением средней величины (М) и средней арифметической ошибки (м). Достоверность результатов оценивалась с применением критерия Стьюдента. Различие считали достоверным при вероятности 95% ($P < 0,05$).

Результаты. Критерием развития и выраженности перитонита являлись объем экссудата в брюшной полости и процент дегранулированных тучных клеток в брыжейке. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние липосомальных средств на экссудацию в брюшной полости и дегрануляцию брыжеечных тучных клеток при остром перитоните (n=10)

Группа животных	Объем внутрибрюшной жидкости, мл	Процент дегранулированных тучных клеток
Интактная	Не определяется	8,0±0,2
Контрольная	6,4±0,4*	93,0±1,0*
ЛС из яичных фосфолипидов с жиром нерпы – лс (яф+жн)	3,0±0,5**	32,0±0,03**
ЛС из фосфолипидов печени с жиром нерпы - лс (фн+жн)	1,5±0,5**, ***	36,7±2,5**
ЛС из фосфолипидов печени нерпы с рыбьим жиром - лс (фн+жр)	3,75±0,75**	36,7±1,8**

Примечание: * - достоверное отклонение значения в контрольной группе от значения в интактной группе животных; ** - достоверное отклонение значения в соответствующих группах от значения в контрольной группе животных; ***- достоверное отклонение значения в группе лс (фн+жн) от значения в группах лс (яф+жн) и лс (фн+жр).

*Восточно-Сибирский государственный технологический университет, 670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40В, стр. 1, тел. (3012) 373433, факс (3012) 431415, E-mail: biochim@esstu.ru

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, интраперитонеальное введение животным 0,2% нитрата серебра вызывало резкое увеличение процента дегранулированных тучных клеток в брыжейке на 85% и объема внутрибрюшинной жидкости. При введении крысам липосом наблюдалось улучшение морфологических показателей во всех опытных группах по сравнению с контролем. При этом внутрибрюшинная жидкость имела опалесцирующий оттенок, тогда как у крыс контрольной группы она приобретала буро-красный цвет вследствие присутствия большого количества эритроцитов. Введение липосом из фосфолипидов печени с жиром нерпы сопровождалось четырехкратным уменьшением объема внутрибрюшинного экссудата по сравнению с данными в контрольной группе. У животных, получавших липосомы на основе яичных фосфолипидов, было отмечено двукратное уменьшение объема перитонеального экссудата, а в случае применения комбинации «фосфолипиды печени нерпы + рыбий жир» этот показатель составил 1,7. Наряду с этим, в брыжейке животных во всех опытных группах количество дегранулированных тучных клеток было на одном уровне и достоверно снижалось в среднем на 56,3% по сравнению с контролем.

Результаты исследования по влиянию липосомальных средств на показатели сосудистой проницаемости в брюшной полости опытных животных представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние липосомальных средств на интенсивность окраски внутрибрюшинного экссудата у белых крыс (n=10)

Группы животных	Оптическая плотность, ед.опт.пл.	% по отношению к контролю
Контрольная	0,38±0,03	100
ЛС из яичных фосфолипидов с жиром нерпы	0,24±0,03*	64
ЛС из фосфолипидов печени с жиром нерпы	0,20±0,02*	53,3
ЛС из фосфолипидов печени с рыбьим жиром	0,25±0,03*	67,2

Примечание: * - достоверное отклонение значения в соответствующих группах от значения в контрольной группе животных.

Введение животным всех исследуемых липосом оказывает выраженное сосудоукрепляющее действие, о чем свидетельствует уменьшение интенсивности окраски перитонеального экссудата у крыс опытных групп от 32,8 до 46,7% по сравнению с данным показателем у животных контрольной группы.

Таким образом, полученные данные показали, что исследуемые липосомальные средства обладают выраженными противовоспалительными свойствами, уменьшая отек в брюшной полости и стимулируя грануляцию тучных клеток, а также снижая проницаемость сосудов в брюшной полости. Причем липосомы на основе фосфолипидов печени с добавлением жира нерпы, оказывают более сильное действие по сравнению с липосомами, полученными на основе яичных фосфолипидов, а также по сравнению с липосомами с добавлением рыбьего жира. Наиболее вероятным механизмом защитной реакции организма при поступлении фосфолипидов является их способность восстанавливать мембраны тучных клеток и клеток эндотелия микрососудов, благодаря чему снижается вероятность их деструкции при воздействии агрессивных факторов. С другой стороны, воспаление рассматривается как адаптивная реакция, при которой организм мобилизует специфические и неспецифические факторы защиты.

Для развития воспаления играет важную роль выраженность биохимических изменений в зоне повреждения тканей, в частности, интенсивность образования вазоактивных и хемотаксических веществ, определяющих стереотипный характер сосудистых и тканевых изменений. В связи с этим, вероятно, большая эффективность применения фосфолипидов печени нерпы по сравнению с фосфолипидами яичных желтков связана с тем, что фракционный жирнокислотный состав как печени, так и подкожного жира нерпы характеризуется низким показателем соотношения омега-6/омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (3,03 и 0,77 соответственно) [6, 7], что позволяет соблюдать баланс при ответе организма на воздействия повреждающих факторов. Поскольку происходит изменение содержания относительного количества связанных в мембране омега-3 и омега-6 жирных кислот, изменяется соотношение вырабатываемых медиаторов воспаления – простагландинов. Эйкозаноиды, метаболизированные из омега-3 и омега-6 жирных кислот, обладают противоположным действием. При этом достоинством эйкозаноидов, образуемых из омега-3 жирных кислот, по сравнению с омега-6, является меньшее стимулирование воспалительного ответа. Более того, омега-3 жирные кислоты подавляют выработку провоспалительных эйкозаноидов из омега-6 жирных кислот [8].

Результаты наших исследований согласуются с новой стратегией лечения воспалительных заболеваний, сформулированной Чарлз Сёхан и др. [9, 10]. Сторонники этой стратегии утверждают, что для предотвращения перехода процесса воспаления из острой в хроническую форму в организме происходит переключение синтеза медиаторов с провоспалительных на противовоспалительные, или медиаторы завершения.

Таким образом, разработанные нами липосомальные средства на основе природных липидов можно отнести к противовоспалительным средствам нового поколения, действие которых обусловлено мембранной структурой липосомальных частиц и основано на фармакологическом регулировании стадии завершения воспалительного процесса.

Литература

1.Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Швец В.И. // Вопросы медицинской химии. 1999. № 1. С. 4-11.

2.*Пат. 2153328 РФ.* Способ получения липосом / Тыхеева Н.А., Ламажапова Г.П., Жамсаранова С.Д. // Бюл. № 21. 2000.

3.*Патент 2308940* РФ. Способ получения липосом, обладающих иммунокорригирующим и гепатопротекторным действием / Ламажапова Г.П., Жамсаранова С.Д., Цыренжапов А.В., Николаев С.М. // Бюл. № 30. 2007.

4.Александров П.Н., Сперанская Т.В., Бобков Ю.Г. и др. // Фармакология и токсикология. 1986. №1. С. 84-86.

5.Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. М., 1989. 45 с.

6.*Кабирова И.Р.* Характеристика и промышленное использование печени байкальской нерпы на пищевые цели: Дис…канд. тех. наук. Улан-Удэ, 2005.

7.Раднаева Л.Д., Пестерева О.В., Чиркина Т.Ф., Аверина Е.С., Бодоев Н.В. // Химия в интересах устойчивого развития. 1999. №7. С. 713–717.

8.Vaugn D.M., Reinharr G.A., Swaim S.F. // J. Vet Intern Med. 1994. Vol. 8. P. 188.

9.Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D., Gilroy D.W., Haslett C, O'Neill L.A., Perretti M., Rossi A.G., Wallace J.L. // FASEB J. 2007. Vol. 21. P. 325–332.

10.Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. // Nat Rev Drug Discover. 2004. Vol. 3(5). P. 401–416.

УДК 616.711.9; 616.71-018.3-002

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАТОРНОГО ЭТАПА ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА С МИОФАСЦИАЛЬНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ ПОЯСНИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В.В. МАКЕЕВ, Л.В. КУДЕЛЬКИНА, Г.Н. ПРИБЕЖИЩАЯ*

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром

Миофасциальный болевой синдром (МФБС) являются довольно частой патологией, диагностируется в 30-93% случаев среди пациентов, проходящих лечение у врачей различных специальностей [15]. МФБС возникает вследствие дисфункции нейромоторного аппарата мышцы и определяется как скелетно-мышечный болевой синдром с острым или хроническим течением, сопровождающийся патологическими моторными, сенсорными и психовегетативными проявлениями [2,9,15]. МФБС может быть как первичным заболеванием, являющимся причиной местных или регионарных болевых синдромов, так и вторичным, возникшим вследствие развития иного патологического процесса [10].

Главной задачей лечения спондилогенного МФБС является достижение лечебного эффекта при минимальном использовании лекарственных средств, способами максимально приближенными к физиологическим [3,7,9]. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось создание схем восстановительного лечения без применения лекарственных средств, с максимальным использованием санаторно-курортных факторов курорта Сочи.

* НИИ нейроортопедии и восстановительной медицины (г. Сочи)

Методика исследования. Под нашим наблюдением за период с 2002 по 2008 годы было 572 больных спондилогенным поясничным МФБС II стадии, разделенных на две равноценные группы: контрольную (278 человек – 157 женщин и 121 мужчина) и основную (284 человека – 158 женщин и 126 мужчин). Средний возраст больных 36,4±13,6 года. Длительность последнего обострения была от 7 дней до 2 месяцев. Разделение больных по стадиям проводилось в соответствии с критериями, предложенными Г.А. Иваничевым, В.В. Барташевич [2,7,8]. Обследование проводилось методами вертеброневрологии и мануальной терапии [8,9,10,12,14]. Болезненные миофасциальные уплотнения выявлялись методом кинестезической пальпации [8,9]. Триггерный феномен обнаруженных миофасциальных триггеров диагносцировался при наличии отраженной спонтанной или вызванной боли, появлении локального судорожного ответа при поперечной пальпации триггерного пункта [7,8].

Рентгенография шейного отдела позвоночника выполнялась в соответствии со стандартными принципами диагностики дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника [13]. Для оценки статической составляющей динамического двигательного стереотипа организма был использован метод компьютерной оптической топографии [11]. Исследование проводилось на аппаратно-программном комплексе «Супер-М» (Москва). Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [4]. Количественная и качественная оценка депрессивных состояний проводилась по шкалам самооценки W. Zung [4]. Уровень личностной и реактивной тревоги оценивали методом Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.А. Ханина [4]. Уровень нервно-психического напряжения при стрессовых состояниях (слабый, средний, высокий) определяли по методике Т.А. Немчина [4]. Состояние самочувствия пациентов оценивали методом описательных определений боли [4] по десятибальной ранговой шкале. Вегетативный профиль обследуемых больных изучали согласно рекомендациям А.М. Вейна [5]. С целью углубленного исследования функции вегетативной нервной системы и функциональной активности сердца применялся метод спектрального анализа ритма сердца (САРС) [1], проводившийся на аппаратно-программном комплексе фирмы «Нейрософт» (Иваново).

Массаж проводился по классическим методам [6], включались наиболее значимые для конкретного больного регионы (8-12 сеансов). Мануальная терапия шейного МФБС включала постизометрическую релаксацию с использованием дыхательных и глазодвигательных синергий [8], ритмическую, толчковую, позиционную мобилизацию и мобилизацию ротацией в положении лежа, мобилизационно-манипулятивные и мышечно-энергетические техники [8,12,14]. Упражнения лечебной физической культуры (ЛФК) проводились после устранения функциональных мышечных и связочных блоков, купирования болевого синдрома.

Лечение больных контрольной группы включало мануальную терапию, массаж, медикаментозную симптоматическую терапию. Пациенты этой группы процедуры талассотерапии проводили по собственному желанию бессистемно. Планирование лечебной тактики больным основной группы проводилось с установкой на достижение лечебного эффекта без применения медикаментов, с максимальным использованием санаторно-курортных факторов курорта Сочи и кроме массажа и мануальной терапии включало авторские схемы аэро-, бальнео-, гелио- и талассотерапии. Назначение солнечных ванн пациентам с МФБС поясничной локализации основывалось в период проведения настоящего исследования на индивидуальных особенностях течения изучаемого заболевания у конкретного пациента, а также на биологическом лечебном эффекте ультрафиолетовой радиации с учетом теплового ингредиента длинноволновой части солнечного спектра. Одним из основных ингредиентов санаторно-курортного лечения больных с МФБС поясничной локализации за счет специфики нейротропных компонентов являлась бальнеотерапия с использованием минеральной воды природных источников Волконского месторождения. Бальнеотерапия применялась в виде общих ванн из природных минеральных источников (скважина № 84-М Волконка – минеральная вода малой минерализации, гидрокарбонатно-хлоридная натриевая, щелочная, борная, с повышенным содержанием фтора) Лазаревского района при температуре 37-38^{0}С, продолжительностью 6,8,10,12,15,20 мин. с нарастающим итогом, через день, 10-12 ванн на курс лечения.

Морские процедуры по степени охлаждающего эффекта и лечебному воздействию классифицировались в зависимости от температуры на: теплые (температура воды 25°С и выше); умеренно теплые (температура воды 20-24°С); прохладные (температура воды 18-19°С); холодные (температура воды 16-17°С). Морские процедуры пациентам с выраженной вегетативной дисфункцией назначались в следующих формах: обтирания морской водой; влажные укутывания в климатопалатах простынями, пропитанными подогретой морской водой; окунания в море; морские купания на естественных лечебных пляжах (в теплое время года) или в открытом бассейне с подогретой морской водой (в зимний период). Морские купания проводились в первые 1-4 дня по режиму слабого воздействия теплые (температура 20-24°С; 2-5 мин.), в последующие дни – по режиму умеренно-интенсивного воздействия (теплые – 15-20 мин.; умеренно-теплые – 5-15 мин., прохладные – 1-3 мин.). Использовались авторские методики дозированной талассотерапии: теплые купания: по I режиму – 5-12 мин.; по II режиму – 12-25 мин.; по III режиму – 15-40 мин.; умеренно-теплые: по I режиму – 1-4 мин.; по II режиму – 3-10 мин.; по III режиму – 5-20 мин.; прохладные: по I режиму – 1-3 мин.; по II режиму – 2-5 мин.; по III режиму – 4 -10 мин.

Воздушные ванны, оказывающие выраженное психотерапевтическое действие, включались в комплекс терапии как один из основных компонентов лечения больных с МФБС поясничной локализации. В условиях приема воздушных ванн мы проводили занятия ЛФК – кинезиотерапию. В комплекс аэротерапии включались утренняя гигиеническая гимнастика, гимнастика на берегу моря, а также свободные игры на воде, лечебная гребля, дозированная ходьба по маршрутам различной степени тяжести, ЛФК на свежем воздухе в парковой зоне (по щадяще-тренирующему режиму воздействия). Режим №1 (слабое воздействие) использовался на начальных этапах восстановительного лечения, сон на свежем воздухе в одежде назначался по режиму №2 (умеренно интенсивного воздействия), который в завершающей фазе лечения (при благоприятных метеоусловиях) расширялся до режима №3 (интенсивного воздействия). Длительность воздушных ванн регулировалась в рамках настоящего исследования в соответствии с классической систематизацией врачебных прописей аэротерапевтических процедур по различным режимам воздействия.

Эффективность лечебных мероприятий оценивалась по результатам динамического клинико-инструментального обследования, которое проводилось всем больным в конце курса лечения и через 6, 12 и 36 месяцев после его окончания.

Статистическая обработка вели общепринятыми методами.

Результаты. В результате исследования установлено, что у больных МФБС поясничной локализации основной группы, после проведенного лечения наблюдалось уменьшение болевого синдрома, оцениваемого по ВАШ (с 7,48±1,06 до 1,68±0,47), в контрольной группе этот показатель был достоверно хуже (с 7,42±1,03 до 3,32±0,94 соответственно). У больных основной группы после лечения патобиомеханические показатели были достоверно ниже, чем у больных контрольной группы. Так интегральный патобиомеханический показатель у больных основной группы был 3,6±0,31, патобиомеханический показатель позвоночника 2,3±0,33; патобиомеханический показатель конечностей 2,78,3±0,32. Для контрольной группы эти показатели составили – 7,42±1,12; 4,91±1,10 и 7,33±1,32 соответственно. Лечебный эффект сопровождался устранением дисфункции пораженных позвоночно-двигательных сегментов и коррекцией неоптимального двигательного стереотипа.

Среди больных основной группы, прошедших курсы авторской программы восстановительной терапии и активно выполнявших рекомендации по профилактике обострений, число пациентов, выработавших оптимальный двигательный стереотип возросло на 17,4–87,6%, контрольной – на 17,3–56,4%. Диагностированы варианты перехода патологического двигательного стереотипа в оптимальный. У больных МФБС основной группы смена этапов двигательного стереотипа препятствовала формированию перегрузок в интактных отделах опорно-двигательного аппарата. Статистически достоверно ($p<0,05$) улучшился сон, настроение и самочувствие при оценке по ВАШ. По данным психологического тестирования, больных основной группы уровень депрессии по шкале Zung W. снизился до 42,4±10,1 балла. Уровень нервно-психического напряжения, изучаемого по методике Т.А. Немчина (1983), уменьшился до средних величин. Показатель уровня реактивной тревоги составил 31,2±3,17 балла, личностной – 33,1±3,22 балла. ($p<0,05$ по сравнению с уровнем до начала лечения).

Улучшилось функциональное состояние вегетативной нервной системы. До лечения при САРС у больных поясничным МФБС доминировали VLF волны (28,7±2,81) при снижении мощности HF (11,6±1,69), увеличении LF (24,6±2,34) и уменьшении тотальной мощности спектра TP (63,9±6,16). После лечения у больных минимизировались проявления синдрома вегетативной дистонии. Произошло улучшение колебательной структуры вегетативной регуляции сердца за счет нормализации VLF-волн (20,8±2,34), роста мощности HF (22,3±2,37), уменьшения LF (19,8±2,11) и повышения показателя TP (74,7±7,34). Среди пациентов основной группы отмечено снижение числа больных с частыми обострениями. В контрольной группе частота обострений, в сравнении с начальным периодом, не изменилась. В основной группе индекс здоровья, указывающий на число пациентов, не обращавшихся за медицинской помощью, возрос с 25,3% до 77,6%. Число больных с длительностью последней ремиссии свыше 6 месяцев возросло до 67,7%. В контрольной группе динамика индекса здоровья увеличилась с 25,7% до 66,4%. Анализ отдаленных результатов показал, что в основной группе ремиссия составила 384,3±49,8 дней, а в группе сравнения показатель был достоверно ($p<0,05$) ниже – 237,6±42,1. Заболеваемость по анализу обращаемости у пациентов основной группы снизилась с 39,3 до 18,9 на 100 работающих; сократилось число случаев с временной утратой трудоспособности с 2,9 до 1,5 на 100 работающих; уменьшилось число дней нетрудоспособности с 22,4±4,43 до 11,3±1,94 дней ($p<0,05$). Срок временной утраты трудоспособности одного случая сократилась с 22,2±1,72 до 11,3±1,12 дня ($p<0,05$).

Выводы. Комплексное восстановительное лечение больных спондилогенным поясничным МФБС, включающее на санаторном этапе реабилитации авторские методы аэро-, бальнео-, гелио- и талассотерапии, эффективно в коррекции алгических, двигательных и психо-вегетативных проявлений изучаемого заболевания и может быть рекомендовано к широкому применению в санаторно-курортных учреждениях российского Причерноморья.

Литература

1. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г.* // Функц. диагн.2004. №2.С. 89–94.
2. *Барташевич В.В., Иваничев Г.А.* // Мануал. тер. 2005. №3. С.48–55.
3. *Барташевич В.В., Айрапетян Т.А., Перевертов Ю.Г. и др.* // Бюл. экспер. биол. 2007. Пр.№ 3. С. 75–78.
4. *Белова А.Н., Щепетова О.Н.* Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации.М., 2002.
5. *Вегетативные* расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М.Вейна. М., 2003.
6. *Дубровский В.И. Дубровская А.В.* Леч. массаж. М., 2001.
7. *Иваничев Г.А., Старосельцева Н.Г.* Миофасциальный генерализованный болевой (фибромиалгический) синдром. Казань, Йошкар-Ола., 2002.
8. *Иваничев Г.А.* Мануальная медицина. М., 2003.
9. *Иваничев Г.А.* Мышечно-фасциальная боль. Уфа, 2007.
10. *Попелянский Я.Ю.* Ортопедическая неврология (вертеброневрология). М., 2003.
11. *Сарнадский В.Н., Фомичев Н.Г., Вильбергер С.Я.* Метод компьютерной оптической топографии для определения нарушения осанки и деформации позвоночника. Новосибирск, 2003.
12. *Ситель А.Б.* Мануальная терапия. М., 2008.
13. *Юмашев Г. С., Фурман М.Е.* Остеохондрозы позвоночника. М., 1984.
14. *Maigne R.* Diagnostic et traitement des douleurs communes d′origine rachidienne. Paris, 1989.
15. *Simons D.G.* // J. Electromyography and Kinesiology. 2004. Vol. 14. P. 95–107.

УДК 615.839; 616.711.9

ВЗАИМОСОЧЕТАНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ХОДЬБЫ И ТАЛАССОПРОЦЕДУР В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА

В.В. МАКЕЕВ*

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, кинезотерапия

Рассматривая вопрос об использовании климатоусловий приморской курортной зоны Кубани для реализации больным остеохондрозом позвоночника талассопроцедур, следует подчеркнуть, что толкование понятийного термина «талассотерапия» как лечения морским климатом и купаниями в сочетании с солнечными и воздушными ваннами широко встречается в отечественной специальной литературе [2,3]. Однако ряд отечественных и зарубежных авторов [1,4–7] включают в понятие талассотерапии еще и ландшафтотерапию, назначаемую по особым врачебным методикам в приморских здравницах. Это позволило в рамках исследования проводить назначение индивидуальных режимов пребывания на свежем воздухе в одежде (в покое и в движении) изучаемому контингенту больных.

Единица «КЛО» в ходе организации климатолечения рассчитывалась по методике В.И. Сырмолотова и соавт. как показатель потери тепла со всей поверхности тела человека, равная 6,5 Вт/м, что помогало конкретному пациенту сделать выбор адекватной одежды сообразно со шкалой, характеризующей теплоизоляционные качества различных видов одежды (табл. 1). Врачебное психотерапевтическое воздействие использовалось для пациентов с остеохондрозом позвоночника при организации еще одной аэротерапевтической процедуры, связанной с длительным пребыванием на свежем воздухе в покое, которую условно квалифицировали термином «дневной сон в климатопалате под влиянием гипносуггестии». В этих же климатопалатах использовались детензор-матрацы. Разработки особой методологии врачебных назначений потребовало пребывание изучаемого контингента больных на свежем воздухе в движении из-за опасности вызвать перегрев или переохлаждение) этих больных при процедурах кинезотерапии, ближнем туризме, при спортивных или оздоровительных играх. Термином «*кинезотерапия*» обозначался комплекс физической нагрузки, рекомендованной для изучаемых пациентов, в который включались утренняя гигиеническая гимнастика, гимнастика с использованием открытых водоемов, а также свободные игры на воде, лечебная гребля, дозированная ходьба по маршрутам различной степени тяжести, лечебная гимнастика на свежем воздухе (по щадяще-тренирующему режиму воздействия).

К этой же группе аэропроцедур относились врачебные прописи для данной категории больных маршрутов ближнего туризма, которые также классифицировались по нагрузочным режимам. Основное количество пациентов с остеохондрозом позвоночника (М 42.1 по МКБ-Х) постепенно переводилось для выполнения процедур УГГ с объемом и интенсивностью упражнений, соответствующим тренирующему режиму. Групповой или индивидуальный методы проведения УГГ включали: ходьбу простую, усложненную, т.е. перемежающуюся с невысокими прыжками или бегом медленным темпом (не более 30-40 шагов в минуту); упражнения для мышц шеи; упражнения для мышц рук и плечевого пояса; упражнения для мышц спины и торса (наклоны вперед, в стороны, назад, вращение корпуса вокруг вертикальной оси); упражнения для мышц ног; игровые упражнения с мячом; ходьба по затухающему ритму; расслабляющие дыхательные упражнения; отдых после упражнений утренней гигиенической гимнастики.

Таблица 1

Показатели теплоизоляционных качеств различных видов одежды в климатических условиях курортов российского Причерноморья

Наименование одежды	Единицы КЛО
Шорты, трусы, рубашка с коротким рукавом (без майки).	0,25
Брюки, трусы, майка, рубашка с коротким рукавом	0,67
Обычный легкий деловой костюм, хлопчатобумажное белье	1,0
Теплая одежда, включая пиджак, жилет, шерстяное платье и т.д.	1,95
Утепленная одежда (теплый плащ, пальто и т.д.)	4,5

В комплексе восстановительных процедур воздушные ванны подразделялись в рамках настоящего исследования:

– ***в зависимости от значений ЭЭТ*** на теплые (ЭЭТ >23°С), индифферентные (ЭЭТ равна 21-22°С), прохладные (ЭЭТ равна 17-20°С), умеренно-холодные (ЭЭТ равна 15-16°С);

– ***по аэродинамическому воздействию*** на аэростатические (при штиле), слабодинамические (при скорости ветра 1 м/с), среднединамические (при скорости ветра 1-4 м/с), сильнодинамические (при скорости ветра более 4 м/с);

– ***по гигрометрическим условиям*** на сухие (при относительной влажности <55%), умеренно сухие (при относительной влажности воздуха 56-70%), влажные (при относительной влажности 71-85%) и сырые (при относительной влажности >85%).

При этом следует отметить, что продолжительность воз-

* НИИ нейроортопедии и восстановительной медицины (г. Сочи)

душных ванн регулировалась в рамках настоящего исследования в соответствии с классической систематизацией врачебных прописей аэротерапевтических процедур по различным режимам воздействия. В частности, режим №1 (слабое воздействие) использовался на начальных этапах восстановительного лечения. Кроме этого, режим слабого воздействия для приема воздушных ванн рекомендовался тем пациентам, у которых наличествовали признаки снижения иммунного статуса. В случае хорошей клинической эффективности и переносимости назначенных процедур указанные пациенты постепенно переводились на режим №2 (умеренно-интенсивного воздействия), а при выписке из базы исследования (в случае позитивной динамики клинико-морфологических и функциональных характеристик, включая гормональный, иммунный и психофизиологический статус) подобные пациенты переводились на режим №3 (интенсивного воздействия) аэротерапевтических процедур. Корректировка длины пешеходных трасс, включая маршруты дозированной ходьбы, проводилась по формуле, предложенной Э. Симиу и Р. Сканланом (1994), которая учитывает энергозатраты организма при пешеходной нагрузке: $R = R1 \times Э \times H \times T \times A$, где: R – оптимальный выбор радиуса пешеходной доступности (до 4° уклона); R1 – радиус пешеходной доступности (в зависимости от величины уклона); Т – индекс комфортности биоклиматических показателей пешеходной зоны; Э – эквивалент энергозатрат на преодоление пешеходной тропы определенного радиуса доступности; Н – соотношение наибольшей скорости отдельных порывов ветра (м/с) и частоты повторения этих порывов (час/год) в данной местности; А – угол наклона пешеходной тропы.

Таблица 2

Таблица критериев оптимального выбора пешеходных зон для различных контингентов больных

Радиусы пешеходной доступности в районах дислокации здравниц для изучаемых контингентов больных	Индекс комфортности биоклиматических показателей пешеходной зоны	Величина уклона ландшафта местности, где дислоцируются здравницы-базы исследования	Эквивалент энергозатрат (кал/км) пациентов при пешеходных прогулках или дозированной ходьбе	Соотношение наибольшей скорости отдельных порывов ветра (м/с) и частоты повторения этих порывов (час/год)
R1	T	A	Э	H
Значение показателя =1,0 R1.1 повышенной сложности	Значение показателя =1,0 Т1 крайне неблагоприятный биоклиматический фон	Значение показателя =1 А1 Уклон выше 12º	Значение показателя =1 Э1 Энергозатраты до 2000 кал/км	Значение показателя =1 Н1 Ветер 25-30 м/с; частота повторов до 1000 час/год
Значение показателя =0,9 R1.2 сложный	Значение показателя =0,9 Т2 неблагоприятный биоклиматический фон	Значение показателя =0,9 А2 Уклон 10-11º	Значение показателя =0,9 Э2 Энергозатраты до 1000 кал/км	Значение показателя =0,9 Н2 Ветер 20-25 м/с; частота повторов до 800 час/год
Значение показателя =0,8 R1.3 относительно сложный	Значение показателя =0,8 Т3 относительно неблагоприятн. биоклиматич. фон	Значение показателя =0,8 А3 Уклон 7-9º	Значение показателя =0,8 Э3 Энергозатраты до 500 кал/км	Значение показателя =0,8 Н3 Ветер до 15 м/с; частота повторов до 500 час/год
Значение показателя =0,7 R1.4 относительно доступный	Значение показателя =0,7 Т4 относительно благоприятн. биоклиматический фон	Значение показателя =0,7 А4 Уклон 5-6º	Значение показателя =0,7 Э4 Энергозатраты до 300 кал/км	Значение показателя =0,7 Н4 Ветер до 10 м/с; частота повторов до 300 час/год
Значение показателя =0,6 R1.5 доступный	Значение показателя =0,6 Т5 благоприятн. биоклиматический фон	Значение показателя =0,6 А5 Уклон 4º и менее	Значение показателя =0,6 Э5 Энергозатраты до 50 кал/км	Значение показателя =0,6 Н5 Ветер до 6 м/с

Как видно из данных табл. 2, расчет зоны комфорта на пешеходных тропах проводился по достаточно большой группе показателей. При этом в указанных пешеходных зонах вычислялся показатель Н, характеризующий соотношение наибольшей скорости отдельных порывов ветра (в м/с) к частоте повторения этих порывов, исчисляющихся количеством часов за год (час/год). Для изучаемых больных показатель Н рекомендовался в значениях Н3 (ветер до 15 м/с; частота повторения этих порывов ветра до 500 час/год) и Н4 (ветер до 10 м/с, частота повторения подобной силы ветра до 300 час/год). При подобных показателях эквивалент энергозатрат больных при пешеходных прогулках или дозированной ходьбе был значителен и составлял от 300 до 500 кал/км. Поэтому пешеходные зоны для этих больных, характеризующиеся энергозатратами Э3 (до 500 кал/км), рекомендовались только тем группам пациентов, которые находились на тренирующем режиме двигательной активности, а для рекреантов, находившихся на щадяще-тренирующем режиме двигательной активности, рекомендовались пешеходные зоны, характеризующиеся показателем Э4 (эквивалент энергозатрат до 300 кал/км). Для лиц, находящихся на щадящем режиме двигательной активности, рекомендованы зоны пешеходных прогулок с эквивалентом энергозатрат Э5, т.е. до 50 кал/км. Именно эти зоны отличались низким углом наклона троп – от 4° и менее.

В общей системе восстановительного лечения в здравницах особое место отводилось авторским схемам сочетанного назначения морских процедур и лечебной физкультуры в форме физических упражнений в воде. Подобная процедура выполнялась в акватории лечебного пляжа здравницы (в летнее время при температуре морской воды не ниже 23º) либо в закрытом бассейне при неблагоприятных погодных условиях.

Методика назначения процедур изучаемому контингенту пациентов была следующей: после разминочного свободного плавания (не чаще 20 гребков в мин., по режиму умеренно-интенсивного воздействия, т.е. при тёплых морских купаниях общей продолжительностью 5-8 минут) выполнялся комплекс ЛФК-упражнений, направленных на увеличение подвижности и вытяжение позвоночника. Для локального растяжения поясничного отдела в воде выполняли поворот туловища на 90º (вправо-влево) в медленном темпе и сгибание позвоночника в поясничном отделе (наклоны вперед-назад, в стороны). Для растягивания позвоночника пациенту предлагалось энергично грести руками при фиксации ног у бортика бассейна (стремясь отплыть от него). Общее время подобной процедуры не превышало 20 минут при названной температуре воды и проводились они в дни, свободные от общих минеральных ванн. Лечебная гимнастика, проводимая в условиях ЛФК-кабинета, базировалась на 2 видах упражнений, вытягивающих позвоночник в виде: а) упражнений вытягивающего характера на наклонной плоскости в положении «лежа» или на гимнастической стенке (с провисанием); б) упражнений со свешенным с края кушетки корпусом (при медленном повороте таза путем попеременного закидывания левой и правой ноги), а также при сгибании туловища стоя на четвереньках и переменным подтягиванием одной из согнутых ног к животу.

Системное использование предложенных восстановительных технологий позволило провести сравнительный анализ динамики регенерации объема движений и оценки болевого синдрома у больных с названной формой дорсопатий по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с расчетом индекса боли по Дартмутской анкете, что представлено в табл. 3.

Таблица 3

Динамика ряда клинико-функциональных показателей у больных остеохондрозом позвоночника до и после восстановительного лечения на курортах Краснодарского края

Перечень клинико-функциональных показателей у больных названными дорсопатиями (М 42.1 по МКБ-Х) в 2004-2009 годах	Больные остеохондрозом позвоночника, проходившие восстановительное лечение в санаториях Лазаревского р-на курорта Сочи	
	Основная группа (n=279)	Контрольная группа (n=279)
Боль по визуально-аналоговой шкале, см	8,24 ± 0,12* / 3,68 ± 0,07**	8,28 ± 0,18* / 5,42 ± 0,14**
Боль в покое, баллы.	1,5 ± 0,05* / 0,3 ± 0,01*	1,6 ± 0,03* / 1,2 ± 0,02**
Ограничение объема движений (градусы).	17,7 ± 0,127* / 4,1 ± 0,110*	17,2 ± 0,112* / 8,3 ± 0,117*
Время прохождения 30 м (в спортивном зале) в с	26,1 ± 0,5* / 13,6 ± 0,1**	26,0 ± 0,2* / 19,5 ± 0,1*

Примечание: в числителе – до лечения, в знаменателе – после лечения * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$

Обсуждая данные табл. 3, следует констатировать, что у изучаемых больных основной группы наблюдения после лечения снизились не только боли, но и в значительной степени восстановилось имевшее место ранее ограничение объема движений (в градусах) в пораженных отделах позвоночника, а также значительно уменьшилось время, затрачиваемое этими больными на преодоление 30 м. спортивного зала (в сек). Что касается пациен-

тов контрольной группы наблюдения, то после лечения динамика аналогичных клинико-функциональных показателей у них после лечения в тех же санаториях, но по ординарным методикам, не была столь существенной (как в основной группе больных), хотя и имела позитивную направленность.

Выводы: Системное использование предложенных методик позволило констатировать, что у изучаемых больных основной группы наблюдения после лечения в 2004-2009 годах в санаториях Лазаревского района курорта Сочи снизилась с исходного уровня 8,24±0,12 до уровня 3,68±0,07 ($p<0,001$) интенсивность болевого синдрома, определяемого по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с расчетом индекса боли по Дартмутской анкете, а также произошла регенерация объема движений (в градусах) в пораженном отделе позвоночника в 2,07 раза шире, чем у пациентов контрольной группы наблюдения, лечившихся в этих же здравницах по тривиальным методикам.

Литература

1. *Бобровницкий И.П.* Организационно-методические аспекты оздоровления на курортах // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. М., 2001. С. 35.

2. *Боголюбов В.М.* Медицинская реабилитация. М. – Пермь: ИПК «Звезда», 1998. Т.1, Т.2, Т.3. 1950 с.

3. *Васильева Л.Ф.* // Мануальная тер. 2002. № 4. С. 11–12.

4. *Винокуров Б.Л.* Стратегия медико-экономического развития курортных регионов в системе обеспечения здоровья населения Российской Федерации. СПб.: ГУЭиФ, 1998. 241 с.

5. *Стрельцова Е.Н., Кубалова М.Н., Голубенко Т.А.* // Актуальные проблемы восст. мед., курорт. и физиотер.: Мат-лы межд. конгр. «Здравница-2001». РНЦ ВмиК МЗ РФ, 2001. С. 186.

6. *Lewit K.* Manipulative therapy in Rehabilitation of the locomotor system. Butterworth., Heinemann 2003. 346 p.

7. *Silverman E.D., Laxer R.M., Greenwald M. et al*. Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. Arthr. and Rheum. 1990; 33: 1015–1022.

УДК 615.47;612.82-02;613.1.08-053.2

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ У ПОДРОСТКОВ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

А.В. ГРИБАНОВ, М.Н. ПАНКОВ, А.Н. ПОДОПЛЕКИН[*] [**]

Ключевые слова: психоактивные вещества, подростки

В России отмечается рост злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) [3]. Возрастной период 10–17 лет признан самым опасным с точки зрения вовлечения в систематическое употребление ПАВ, поскольку данный критический период имеет ряд особенностей, которые увеличивают риск развития зависимости: любопытство, желание испытать новые ощущения, недостаточная способность прогнозировать последствия, наступающие после приема психоактивного вещества [1]. При этом часто подростковое поведение характеризуется окружающими как «незрелое», не соответствующее возрасту [4, 9, 12], а несамостоятельность, безынициативность, ведомость облегчают вовлечение в группировки, субкультура которых подразумевает употребление алкоголя и наркотиков [8, 11]. Высокий риск формирования зависимости обусловлен также стремлением снизить интенсивность болезненных переживаний из-за своей несостоятельности в жизни, в учебе, в отношениях с окружающими [10, 13].

Психоактивные вещества самым негативным образом влияют на центральную нервную систему (ЦНС), вызывая ее значительные функциональные изменения; таким образом, исследования динамики функционального состояния ЦНС, у подростков, употребляющих ПАВ [2], представляются актуальными. Несмотря на признаваемую приоритетность, электрофизиологические исследования центральной нервной системы подростков, употребляющих ПАВ, весьма немногочисленны. В особенности это касается оценки интенсивности протекающих энергетических процессов, которые свидетельствуют о функциональной активности мозга. Исследование церебрального энергетического метаболизма возможно с помощью позитронно-эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии, метода резонансного клиренса, при этом необходимо отметить, что подобные методики достаточно трудоемки, дорогостоящи и не могут быть широко использованы для экспресс-оценки. В этой связи особую актуальность приобретает метод регистрации уровня постоянных потенциалов (УПП), позволяющий достоверно оценивать функциональную активность головного мозга и его отдельных областей в реальном масштабе времени [6].

Исследования показывают, что постоянные потенциалы (ПП), как разновидность сверхмедленных физиологических процессов (СМФП) головного мозга, возникают в результате суммации мембранных потенциалов нервных и глиальных клеток, а также разности потенциалов на мембранах гематоэнцефалического барьера (ГЭБ. Генерация мембранных потенциалов требует энергозатрат, идущих на совершение работы против электрохимического градиента потенциалобразующих ионов, поэтому параметры уровня постоянных потенциалов (УПП) связаны с церебральными энергозатратами и позволяют оценивать их интенсивность [5, 6]. УПП отражает деятельность нейрофизиологических механизмов стационарного назначения, которые поддерживают церебральный гомеостаз в норме и, в частности, регулирует функциональную межполушарную асимметрию.

Цель работы – установление особенностей взаимоотношений постоянных потенциалов отделов головного мозга с учетом клинических проявлений формирующейся зависимости у подростков, употребляющих психоактивные вещества.

Материал и методы. С целью изучения психофизиологических особенностей, сопровождающих формирование патологической зависимости при употреблении ПАВ, и характера распределения уровня постоянных потенциалов головного мозга у подростков, употребляющих ПАВ, было проведено обследование детей обоих полов в возрасте от 11 до 16 лет, родившихся и проживающих в г. Архангельске. В исследовании приняло участие 315 человек, которые были разделены на две группы: подростки, употребляющие ПАВ, (n = 130), и контрольная группа (n=185). В свою очередь, все обследованные были разделены на три возрастные группы: 11–12, 13–14, 15–16 лет. Достоверных ($p>0,05$) половых отличий в каждой группе выявлено не было.

Для регистрации, обработки и анализа УПП головного мозга применялся аппаратно-программный диагностический комплекс «Нейроэнергометр-03». Использование специальных методов анализа и топографического картирования УПП позволяет производить оценку функциональной активности головного мозга и его отдельных областей [5]. УПП регистрировался монополярно помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов «EE-G2» (активные) и «ЭВЛ-1-М4» (референтный) и усилителя постоянного тока с входным сопротивлением 10 Мом. Референтный электрод располагали на запястье правой руки, активные – вдоль сагиттальной линии – в лобной, центральной, затылочной областях, а также в правом и левом височных отделах (точки Fz, Cz, Oz, Td, Ts по международной системе «10–20%»). При экспериментальном измерении осуществлялся постоянный контроль значений кожного сопротивления в местах отведения УПП, которое не превышало 30 кОм. Информацию об истинном значении УПП головного мозга получали благодаря автоматическому вычитанию из суммарных регистрируемых значений потенциалов межэлектродной разности потенциалов. Анализ УПП производился путем картирования полученных с помощью монополярного измерения значений УПП и расчета отклонений УПП в каждом из отведений от средних значений, зарегистрированных по всем областям головы, при котором появляется возможность оценки локальных значений УПП в каждой из областей с исключением влияний, идущих от референтного электрода. Полученные характеристики распределения УПП сравнивались со среднестатистическими нормативными значениями для определенных возрастных периодов, встроенных в программное обеспечение комплекса «Нейроэнергометр-03».

Результаты. Наше исследование показало, что у употребляющих ПАВ подростков суммарные энергозатраты (SUM) оказались достоверно выше (на 15% в сравнении с контрольной группой) в возрастной группе 11–12 лет; в группе 13–14 лет они превышают контроль на 4,5%; а в группе 15–16 лет – ниже контроля на 5,5%. Таким образом, наибольшее негативное влияние

[*] Институт развития ребенка Поморского университета имени М.В. Ломоносова, 163045, Архангельск, проезд Бадигина, д.3
Тел.: (8182)240-906; т./факс: (8182)213-871 E-mail: icd@pomorsu.ru

[**] Работа выполнена при поддержке аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 гг.)», регистрационный номер: 2.2.3.3/438.

на функциональную активность головного мозга ПАВ оказывают в младшем подростковом возрасте (рис.).

В начальном периоде употребления ПАВ центральная нервная система реагирует на становящуюся регулярной интоксикацию значительным функциональным напряжением. В возрасте 13–14 лет, когда регулярность приема ПАВ становится стабильной, функциональное напряжение головного мозга выражено в меньшей степени. Далее, к возрасту 15–16 лет, на фоне регулярной интоксикации, развивается угнетение энергетического метаболизма головного мозга.

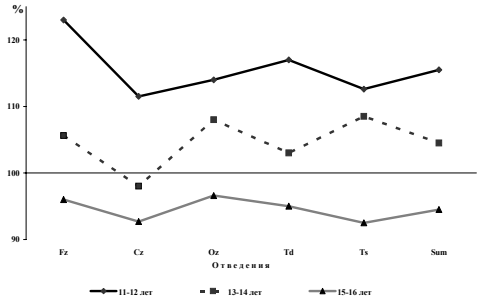


Рис. Профиль распределения уровня постоянных потенциалов головного мозга у подростков 11–16 лет, употребляющих ПАВ (за 100% приняты данные контрольной группы). Fz – лобное отведение, Cz – центральное отведение, Oz – затылочное отведение, Td – правое височное, Ts – левое височное,Sum – суммарное значение УПП

Кроме того, полученные данные указывают также на определенное нарушение принципа «куполообразности» распределения УПП головного мозга у подростков, употребляющих ПАВ. Во всех возрастных группах у подростков прослеживается снижение УПП в сравнении с контрольной группой в центральных отделах головного мозга, причем наибольшее снижение наблюдается в первой и второй возрастных группах (54 и 64% соответственно). Употребление ПАВ ведет к относительному угнетению функциональной активности центральных отделов головного мозга и подкорковых структур. В возрасте 11–14 лет такая диспропорция выражена значительно, и даже к возрасту 15–16 лет, когда идет снижение функциональной активности головного мозга по всем показателям УПП, эти нарушения сохраняются.

Выявлены и нарушения межполушарной асимметрии энергозатрат (Td–Ts). В группе подростков 13–14 лет, употребляющих ПАВ, в сравнении с контрольной группой показатель межполушарной асимметрии говорил о преобладании у них активности левого полушария. Иная картина у подростков 11–12 и 15–16 лет: у них этот показатель значительно отличается от такового у контрольной группы, что свидетельствовало о преобладании активности правого полушария у подростков, употребляющих ПАВ, и о возможном наличии различной степени выраженности нарушений в сфере эмоционального контроля.

Таблица 1

Показатели уровня постоянных потенциалов (в мВ) у подростков (средний возраст – 13,5 лет), употребляющих ПАВ, в зависимости от вида веществ (M±m)

Показатели	Алкоголь и никотин (n=44)	Алкоголь, никотин и летучие ПАВ (n=84)
Fz	27,07 ± 2,71	34,29 ± 1,27***
Cz	30,99 ± 2,82	41,64 ± 1,14***
Oz	29,71 ± 2,75	41,23 ± 1,19***
Td	29,92 ± 2,86	40,60 ± 1,15***
Ts	28,55 ± 2,82	40,54 ± 1,10***
Sum	146,25 ± 13,70	198,28 ± 5,43***
Xcp	29,25 ± 2,74	39,66 ± 1,08***
Fz-Xcp	-2,17 ± 0,60	-5,37 ± 0,60***
Cz-Xcp	1,75 ± 0,61	1,98 ± 0,36
Oz-Xcp	0,46 ± 0,57	1,56 ± 0,41
Td-Xcp	0,67 ± 0,51	0,93 ± 0,44
Ts-Xcp	-0,70 ± 0,48	0,88 ± 0,38**

Примечание. * достоверность отличий между группами: ** – P<0,01; *** – P<0,001

В последние годы большое распространение среди подростков получило употребление летучих наркотически действующих веществ (ЛНДВ) – ингалянтов. Наиболее часто употребляемыми представителями этого класса веществ являются различные органические растворители (летучие ароматические углеводороды): синтетические клеи, бензин, ацетон, пятновыводители, этиловый эфир, хлороформ, поливинилхлоридная пленка (вдыхаются продукты горения), лаки, краски, аэрозоли и др. Ингаляционные средства бытовой химии представляют наибольшую опасность, т.к. они вызывают значительные патологические изменения внутренних органов и систем. ЛНДВ оказывают опьяняюще-токсический эффект при массивном поступлении в организм, что приводит к быстрому формированию зависимости, токсическому поражению органов и тканей организма. По токсичности и быстроте разрушения организма ЛНДВ превосходят любые наркотики, у детей-токсикоманов очень быстро возникает отставание в интеллектуальном и физическом развитии в сравнении со сверстниками. При изучении характера изменений УПП у употребляющих ПАВ подростков в зависимости от вида и характера употребляемых веществ выявлено, что применение ингаляционных средств бытовой химии оказывает значительно более неблагоприятное воздействие на функциональное состояние головного мозга (табл. 1).

При употреблении ингаляционных ПАВ происходит значительное повышение общего энергетического обмена мозга, ухудшение энергообеспечения лобных отделов и повышение активности подкорковых структур мозга. Эти данные подтверждают, что ингалянты являются высокоактивными химическими структурами, они изменяют функциональное состояние биологических мембран, оказывают токсическое действие, влияют на соотношение биохимических субстратов и вызывают нарушения на молекулярном и системном уровнях [7]. Снижение энергообеспечения лобных отделов головного мозга по сравнению с другими отделами сопровождается нарушениями внимания и поведения. С целью изучения клинических особенностей, связанных с формированием зависимости у подростков, употребляющих ПАВ, из группы всех обследованных было выборочно обследовано 55 подростков, имеющих проявления дефицита внимания и гиперактивности (средний возраст – 13,9±0,3 лет), проживающих в г.Архангельске, злоупотребляющих ЛНДВ и состоящих на контроле у подросткового нарколога.

По нашим данным, средний возраст при первом употреблении ПАВ составляет 11,2±0,3 лет, а средний возраст, при котором ПАВ принимаются регулярно – 12,5±0,3 лет. Эти два показателя отражают высокую прогредиентность формирования зависимости. Период между первым употреблением ПАВ, протекавшим с опьяняющим токсическим эффектом, и последующим регулярным приемом составляет менее полутора лет. Сформированная регулярность приема (1–3 раза в неделю) говорит о возникшей зависимости. Пристрастие к ингалянтам становится явным и очевидным, к этому времени подросток уже наблюдается у нарколога. Отмечается отставание по уровню знаний в сравнении со сверстниками; в среднем оно составляет 2 класса (учебных года).

Большая часть обследованных (60%) признали потребность в ежедневных ингаляциях ЛНДВ, в т.ч. – в ежедневных неоднократных. В группе обследованных, вдыхающих пары ЛДНВ не каждый день (40%), количество ингалирующих достаточно часто и регулярно – 1–3 раза в неделю, значительно превышает количество употребляющих ПАВ реже одного раза в месяц.

Таблица 2

Показатели уровня постоянных потенциалов (в мВ) у подростков (средний возраст – 13,5 лет), употребляющих ингалянты, в зависимости стажа приёма веществ (M±m)

	1 гр., 0–6 мес. (n=43)	2 гр., 6–12 мес. (n=22)	3 гр., >12 мес. (n=19)
Fz	34,29 ± 1,70	32,41 ± 3,16	36,50 ± 1,98*
Cz	40,86 ± 1,74	41,28 ± 2,41	**43,80 ± 1,50*
Oz	40,69 ± 1,69	40,58 ± 2,86	*43,19 ± 1,61**
Td	39,64 ± 1,80	40,80 ± 2,20	*42,56 ± 1,80
Ts	39,66 ± 1,61	40,19 ± 2,44	*42,95 ± 1,55*
Sum	195,13 ± 7,96	195,21 ± 12,31	*209,00 ± 7,30**
Xcp	39,04 ± 1,59	39,04 ± 2,46	*41,80 ± 1,45**

Примечание. * достоверность отличий между группами: *– P < 0,05; ** – P < 0,01.* слева – 1 и 3 группы, * справа – 2 и 3 группы

Эти данные также подтверждают высокую прогредиентность развития клиники зависимости: за сравнительно небольшой период, до полутора лет, частота приема ПАВ возрастает и становится ежедневной более чем у половины обследованных. При высокой прогредиентности клиники важно отметить тотальную анозогнозию, выявленную на фоне признаваемого пристрастия к употреблению ЛДНВ. Наряду с такой особенностью, как высокая прогредиентность, в формировании зависимости при употреблении ПАВ-ингалянтов необходимо отметить и наличие «скрытого

периода», в течение которого компенсаторные механизмы организма обеспечивают нормальное функциональное состояние органов и систем, в том числе, нормальное функциональное состояние головного мозга. Проведенный анализ показателей УПП с учетом длительности употребления ингаляционных ПАВ (стаж ингалирования ЛНДВ – до полугода, до года, более года) выявил особенности энергетического метаболизма (табл. 2).

При стаже употребления летучих ПАВ до 6 месяцев или до одного года не выявлены достоверные отличия в показателях УПП, но прослеживается тенденция к усилению функциональной активности головного мозга и повышению энергозатрат в подкорковых структурах. При употреблении данных веществ более одного года наблюдается достоверное повышение показателей по всем отделам головного мозга. На фоне этого происходит инверсия межполушарных отношений с повышением активности правого полушария, что связано с продолжающимся развитием стресса и нарастанием функционального напряжения.

Заключение. Употребление подростками ПАВ, особенно в младшем и среднем подростковом возрасте, сопровождается развитием функционального напряжения головного мозга, и нарушением принципа «куполообразности» распределения уровня постоянных потенциалов. Снижается энергообеспечение лобных отделов головного мозга по сравнению с другими отделами. Инверсия межполушарных отношений с ростом активности правого полушария способствует развитию аффективной симптоматики и высокой эмоциональной лабильности. Клинически нарушения церебрального энергетического метаболизма у лиц, употребляющих токсические вещества, сопровождаются нарастающей галлюцинаторно-аффективной симптоматикой, которая доминирует в картине развивающейся токсикомании. Одним из факторов лечебно-профилактической помощи подростку, употребляющему ПАВ, является медикаментозная терапия, нормализующая церебральный энергетический метаболизм.

Литература

1.*Киржанова В.В.*, *Муганцева Л.А.* // Наркология. 2003. №6. С. 2–6.

2.*Методические* рекомендации по выявлению лиц, предрасположенных к употреблению наркотических средств /Под ред. В.Ф. Егорова, В.В. Куликова. М., 2000. 13 с.

3.*Неверов В.Н.* // Экология человека. 2002. №1. С. 9–11.

4.*Полунина А.Г., Давыдов Д.М., Брюн Е.А.* // Психологический журнал. 2006. Т. 27, № 1, С. 81–88.

5.*Фокин В.Ф., Пономарёва В.Н.* // Вестник РАМН. 2001. №8. – С. 38–43.

6.*Фокин В.Ф.* Энергетическая физиология мозга /В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева. М.: Антидор, 2003. С. 136–137.

7.*Чернобровкина Т.В., Аркавый И.В.* // Наркология. 2002. №6. С. 31–39.

8.*Чутко Л.С.* Синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков /Л.С. Чутко, А.Б. Пальчик, Ю.Д. Кропотов. СПб: ИД СПбМАПО, 2004. 112 с.

9.*Johann M., Bobbe G., Laufkotter R. et al.* // Psychiatr. Prax. 2004. Vol.. 31 (Suppl 1). P. 102–104.

10.*Kashdan T.B., Vetter C.J., Collins R.L.* //Addictive Behaviors. 2005. Vol. 30. P. 259–269.

11.*Kuperman S., Schlosser S.S., Kramer J.R. et al.* // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. P. 2022–2026.

12.*Rosier M., Retz W., Retz-Junginger P. et al.* // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2004. Vol. 254(6). P. 365–371.

13.*Weiss J.W., Mouttapa M., Chou Ch.P. et al.* // J. of Adolescence. 2005. Vol. 28. P. 49–62.

УДК: 616-006-329: 617-089.168.1-06

ВЛИЯНИЕ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И МЕТОДИКА ИХ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ЭЗОФАГОПЛАСТИКЕ, ВЫПОЛНЕННОЙ ПО ПОВОДУ РАКА ПИЩЕВОДА

А.Г. КАВАЙКИН, Д.А. ЧИЧЕВАТОВ*

Ключевые слова: лимфодиссекция, эзофагопластика, рак

Послеоперационные бронхолегочные осложнения (БЛО) – общая проблема всех внутригрудных вмешательств в торакальной, в том числе пищеводно-желудочной хирургии [9]. После эзофагэктомии, выполненной по поводу рака пищевода (РП), БЛО наблюдаются у 13,7-53,0% больных, а летальность от них составляет 40,0-64,0% [6; 7; 8]. По данным Z. Atkins и соавторов [3] самым частым БЛО является пневмония. По наблюдениям Я.Н. Шойхета и соавторов [2] у больных с гастроэзофагеальным раком (ГЭР) пневмония диагностирована у 7,9%. S.H. Bailey и соавторы [4] регистрируют ее у 21,0% больных с РП.

БЛО зависят от типа операции, общего статуса, степени истощения пациента, [10; 14] и главное - функции легких пациента по данным спирометрии [8]. Пациенты, имеющие объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) менее 65 % имеют самый большой риск развития БЛО [11]. В свою очередь БЛО сами могут способствовать прогрессированию острой дыхательной недостаточности (ОДН). Одной из причин ОДН является нарушение бронхиального дренажа из-за скопления мокроты в просвете дыхательных путей [12]. Скопление секрета в просвете дыхательных путей приводит к вентиляционным нарушениям, обусловленных бронхоспазмом, а в последующем ателектазом легочной паренхимы. По данным P. Bonde и соавторов [5], осложнения, связанные с задержкой секрета, развиваются у 30,0%, летальный исход наступает у 4,67% больных. Факторами риска развития осложнения авторы считают курение, хронический бронхит и хроническую обструктивную болезнь легких в анамнезе, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь, снижение $ОФВ_1$ менее 50% и отсутствие региональной анастезии. Немаловажным фактором в развитии БЛО является объем выполняемой медиастинальной лимфодиссекции [7]. A. Paul и соавторы [13] в эксперименте доказали увеличение вязкости слизи при денервации и деваскуляризации бронхов при медиастинальной лимфодиссекции.

Для санации трахеобронхиального дерева и стимуляции продуктивного кашля [1, 5] предлагают использовать многократную санационную бронхоскопию или микротрахеостомию.

Цель исследования – изучение влияния объема медиастинальной лимфодиссекции на развитие бронхолегочных осложнений у больных оперированных по поводу рака пищевода и разработка эффективных мер профилактики этих осложнений.

Материал и методы. В торакальном отделении ООД г. Пензы лечением РП и ГЭР занимаются с 1994 г. За это время (1994-2007 гг.) оперировано 128 больных: 107 (83,59%) мужчин и 21 (16,41%) женщина в возрасте от 33 до 77 лет. У 95 (74,22%) больных диагностирован первичный РП, у 33 (25,78%) – ГЭР. I стадия заболевания отмечена у 6 больных (4,69%), II стадия – у 44 (34,38%), III стадия – у 53 (41,41%), IV стадия – у 25 больных (19,53%). Всем больным выполнены первичные операции с доступом к внутригрудному отделу пищевода в правой (82,03%) или левой (17,97%) плевральной полости. Для восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после удаления пищевода наиболее часто как пластический материал использовался желудок – 102 (79,69%) больных. При этом пластика целым желудком по типу операции Льюиса выполнена у 76 больных, операции Гарлока – у 11, операции типа Бакулева с анастомозом на шее – у 6, пластика желудком после его проксимальной резекции – 9. Пластика узким желудочным стеблем использовалась у 3 больных (2,34%). Тонкокишечная пластика применена у 15 больных (11,72%), толстокишечная пластика – у 8 (6,25%). Комбинированные вмешательства выполнены у 35 (27,34%) больных. При локализации опухоли в желудке с переходом на пищевод, как правило, выполняли стандартную лимфодиссекцию в объеме D2, согласно классификации JRSGC, дополненную удалением параэзофагеальных, парааортальных и бифуркационных лимфоузлов (30,47% больных). При РП стандартом считали выполнение лимфодиссекции в объеме 2F (16,41%), однако при локализации опухоли в нижнегрудном отделе (50,78%), предполагая агрессивное влияние лимфодиссекции на послеоперационные дыхательные осложнения, не удаляли левосторонние паратрахеальные и трахеобронхиальные лимфоузлы (2S). При локализации опухоли в верхнегрудном отделе пищевода и формировании анастомоза на шее выполнялась лимфодиссекция в объеме 3F (2,34%).

С целью профилактики легочных осложнений обусловленных ослаблением кашлевого рефлекса со скоплением мокроты в дыхательных путях, развитие ателектаза легкого и как следствие послеоперационной пневмонии для естественного способа очищения дыхательных путей (стимуляция кашля) и принудительного искусственного туалета трахеи и бронхов (аспирация из дыхательных путей) с 1999 года нами предложена и применяется

* 440071, Пенза, Пр. Строителей, 37-А, МУЗ ООД, торакальное отделение, Тел. (8412) 478698, E-mail: oncology@sura.ru

методика управляемой катетеризации и пролонгированной аспирации трахеи и бронхов под контролем фибробронхоскопии, выполняемая в первые сутки после операции (удостоверение на рацпредложение №29, выданное БРИЗом ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава 14.12.06 г.). Существенным недостатком, на наш взгляд, известной методики чрезкожной микротрахеостомии является невозможность вести эффективную аспирацию и туалет дыхательных путей. Слепое катетеризирование трахеи более широким катетером не всегда обеспечивает попадание катетера к обтурированному бронху на стороне операции. Проведение санационной бронхоскопии ограничено из-за сложности процедуры, а выполнение трахеостомии не целесообразно из-за травматичности и возможности выполнения менее инвазивных вмешательств.

Методика управляемой катетеризации трахеи и бронхов. Сущность метода заключается в следующем. Больной лежит на спине с запрокинутой головой (под плечи подложен валик). После обработки передней поверхности шеи, обкладывания бельем и местной анестезии остроконечным скальпелем по средней линии проводится разрез мягких тканей и трахеи. Разрез проводится в месте наиболее близкого прилежания трахеи к коже. Перешеек щитовидной железы определяется пальпаторно и отодвигается вверх или вниз. В образовавшуюся рану трахеи каудально изогнутым зажимом Бильрота или через троакар соответствующего диаметра вводится полихлорвиниловый катетер 4-6 мм в диаметре с дополнительным перфорационным отверстием на конце. Вскрытие просвета трахеи скальпелем является обязательным, поскольку существенно облегчается момент трахеоцентеза. Под контролем фибробронхоскопа конец катетера подводится в нужный отдел трахеобронхиального дерева. Катетер фиксируется к коже прошивной лигатурой непосредственно у разреза и дополнительно пластырем к передней грудной стенке с целью избежания его натяжения и перегиба. Накладывается ассептическая повязка. Введение лекарственных растворов в катетер и аспирацию мокроты из трахеи и бронхов осуществляется каждые 2 часа. Допустимо проведение постоянной вакуум-аспирации путем подключения катетера к аспиратору. Длительность катетеризации трахеи или бронхов индивидуальна и определяется характером мокроты и способностью больного к самостоятельному кашлю. По достижении эффекта катетер удаляется.

Статистический анализ полученных результатов, факторов развития БЛО и методики их профилактики проведен с помощью компьютерной программы «SPSS 13.0.» SPSS Inc.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде БЛО наблюдались у 39 (30,47%) больных. Из них первичная пневмония была диагностирована у 21 больного (53,85%).

С целью уточнения факторов развития пневмонии в статистический анализ были включены 18 переменных (в скобках указаны возможные значения) упоминаемых в литературе как возможные факторы развития БЛО:

1) пол (мужской, женский),
2) возраст,
3) стадия заболевания (I, II, III, IV),
4) наличие ИБС (да, нет),
5) наличие хронического бронхита (да, нет),
6) объем медиастинальной лимфодиссекции (>2S, <2S),
7) локализация анастомоза (правая плевральная полость, левая плевральная полость, шея),
8) наличие нарушений функции внешнего дыхания по данным спирографии,
9) курение (да, нет),
10) комбинированность операции в плевральной полости (да, нет),
11) длительность ИВЛ,
12) наличие гнойного бронхита в послеоперационном периоде (да, нет),
13) наличие послеоперационной пневмонии (да, нет).

Из перечисленных факторов 13-й является исследуемой зависимой переменной. Смысл анализа сводился к оценке вклада каждого из 1-12 факторов в значение 13-го. Следует отметить, что факторы 1, 4-7, 9-10, 12-13 рассматривались как номинальные переменные, фактор 3 – как порядковая переменная, факторы 2, 8, 11 – как интервальные переменные.

Регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) путем пошагового выключения переменных выявил, что статистически значимо отличаются от 0 только коэффициенты регрессии 8-й, 9-й и 12-й переменной – наличие нарушений функции внешнего дыхания по данным спирографии (p=0,050), курение (p=0,038) и развитие послеоперационного гнойного бронхита (p=0,000). Точность статистического прогноза развития острой пневмонии, построенного на основании данной регрессионной модели, составила 75,0%. При дальнейшем анализе выявленных значимых предикторов путем составления таблиц сопряженности было установлено, что различия были связаны только с развитием послеоперационного гнойного бронхита (χ^2, p=0,000) и нарушениями выявленными при спирографии, преимущественно обструктивного характера (χ^2, p=0,013). Действительно, при появлении гнойного бронхита послеоперационная пневмония развилась у 54,30% пациентов, тогда как без его проявлений только у 19,50%. При нарушении вентиляции обструктивного характера, выявленных при спирографии - у 51,70% больных, при нормальной вентиляции – у 26,30% больных. Сочетание указанных факторов значительно увеличивает соотношение больных с диагностированной пневмонией до 81,30% (χ^2, p=0,000). Поскольку была установлена связь развития пневмонии при явлениях гнойного бронхита, были оценены предикторы его развития. С этой целью в статистический анализ были включены те же переменные с исключением 13-й переменной (наличие послеоперационной пневмонии), а зависимой переменной являлся 12-й фактор (наличие явлений гнойного бронхита). Регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) путем пошагового исключения переменных выявил, что статистически значимо отличаются от 0 коэффициент регрессии 6-й, 8-й и 10-й переменной – объем медиастинальной лимфодиссекции (p=0,000), обструктивные нарушения при спирографии (p=0,011) и комбинированность операции в грудной клетке (p=0,046).

Непараметрические методы оценки показали, что в развитии гнойного послеоперационного бронхита играют роль только выполнение медиастинальной лимфодиссекции (χ^2, p=0,000) и обструктивные нарушения вентиляции, выявленные при спирографии (χ^2, p=0,017). При выполнении медиастинальной лимфодиссекции в объеме более 2S явления гнойного бронхита наблюдались у 48,30% пациентов, тогда как при лимфодиссекции меньшего объема только у 7,70%, при нарушении вентиляции – у 55,20%, при нормальной вентиляции – у 30,3% больных. При сочетание данных факторов явления гнойного бронхита зарегистрированы у 66,70% больных (χ^2, p=0,002). Установлена достоверная статистическая связь между развитием явлений гнойного бронхита, объемом медиастинальной лимфодиссекции и нарушением вентиляции обструктивного характера оперированных.

Можно заключить, что выполнение медиастинальной лимфодиссекции при операциях выполненных по поводу РП и ГЭР на фоне нарушения вентиляции обструктивного характера приводит к развитию гнойного бронхита, который, в свою очередь, способствует развитию послеоперационной пневмонии, причем разница в длительности течения пневмонии при развитии гнойного бронхита является статистически значимой (χ^2, p=0,000).

Поскольку и в развитии послеоперационного гнойного бронхита и в развитии послеоперационной пневмонии одинаково значимо играют роль вентиляционные нарушения обструктивного характера, была сделана попытка установить наиболее значимые показатели, определяемые при спирографии. Был определен значимый единственный показатель одинаковый как для развития пневмонии (t-test, p=0,025), так и для гнойного бронхита (t-test, p=0,049) - объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$). Сравнение средних значений выборок производилось по t-test для двух независимых выборок (тест Стьюдента на равенство средних), поскольку обе выборки подчиняются нормальному распределению (тест Колмогорова-Смирнова на нормальное распределение p=0,200). Для оценки применяемой управляемой катетеризации и пролонгированной аспирации секрета из трахеи и бронхов под контролем фибробронхоскопии проведен статистический анализ ее эффективности. Мы установили значимое различие в длительности течения эндобронхита при выполнении катетеризации трахеи (χ^2, p=0,000). Результаты подтверждаются показателями динамического снижения осложнения по годам. Начиная с 1999 г. (внедрение в практику методики управляемой кататеризации трахеи) идет снижение числа послеоперационных пневмоний, прежде всего за счет первичной пневмонии, с последующим исключением ее регистрации за последние 2 года (χ^2, p=0,000).

Таким образом, в развитии пневмонии после операций выполненных по поводу рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода важную роль играют возникающие в послеоперацион-

ном периоде явления гнойного бронхита на фоне обструктивных нарушений вентиляции, причем, чем длительнее протекают эти явления, тем вероятнее возникновение пневмонии. Причиной возникновения гнойного бронхита может служить объем медиастинальной лимфодиссекции более 2S. Одним из основных методов лечения гнойного бронхита и профилактики острых пневмоний, является своевременная кататеризация и санация трахеи и бронхов, снижающая период течения гнойного бронхита.

Литература

1. *Демин Д.И., Уразов Н.Е., Гафаров Р.Ф. и др.* // Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов. Ростов-на-Дону, 2005. С. 257–258.
2. *Шойхет Я.Н., Нечунаев В.П., Лазарев А.Ф. и др.* // Мат-лы IX Рос.о онкол.конгресса. М., 2005. С. 185.
3. *Atkins B.Z., Shah A.S., hutcheson K.A. et al.* Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 78. P. 1170–1176.
4. *Bailey S.H., Bull D.A., Harpole D.H. et a*l. // Ann Thorac. Surg. 2003. Vol. 75. P. 217–222.
5. *Bonde P., McManus K., McAnespie M., McGuigan J.* Lung surgery: identifying the subgroup at risk for sputum retention // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002. Vol. 22. P. 18–22.
6. *Dumont P., Wihlm J.M., Yentz J.G. et al.* // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1995. Vol. 9. *P. 539-543.*
7. *Ferguson M.K.* Preoperative assessment of pulmonary complication risk // Chest. 1999. Vol. 115 (1). P. 58–63.
8. *Ferguson M.K., Durkin A.E.* Preoperative prediction of the risk of pulmonary complication after esophagectomy for cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002. Vol. 123. P. 661–669.
9. *Griffin S.M., Shaw I.H., Dresner S.M.* // J. Am. Coll. Surg. 2002. Vol. 194. P. 285–297.
10. *Kempainen R.R., Benditt J.O.* // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. Vol. 13. P. 105–115.
11. *Mackenzie D.J., Popplewell P.K., Billingsley K.G.* // Critical Care Nurse. 2004. Vol. 24. P. 16-29.
12. *Matsubara T.* Pneumonia after esophagectomy // Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1996. Vol. 97 (6). P. 437–441.
13. *Paul A., Marelli D., Shennib H. et al.* Mucociliary function autotransplanted, allotransplanted, and sleeve resected lungs // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989. Vol. 98. P. 523–528.
14. *Watson C.B.* Respiratory complications associated with anesthesia // Anesth. Clin. North. A. 2002. Vol. 20. P. 275–299.

УДК 615.036.8

НЕЙРОСЕТЕВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ФИКСИРОВАННЫМИ И НЕФИКСИРОВАННЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ

Г.Г. ГРИНШКУН, Г.С. МАЛЬ*

Ключевые слова: фиксированные комбинации препаратов

Артериальная гипертензия (АГ), характеризующаяся наличием повышенного давления в артериях, является основным фактором риска ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности. Возникает необходимость своевременной диагностики и лечения данной патологии. У многих АГ протекает в рамках так называемого метаболического синдрома, в которое вкладывают понятие комбинации нескольких признаков: сочетание абдоминального (висцерального) ожирения с АГ, нарушениями липидного и углеводного обмена.

Метаболический синдром (МС) – это собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний или патологических состояний, проявляющихся метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинонорезистентность и гиперинсулинемия. МС сопутствует АГ в 80% случаев [1]. Распространенность МС составляет 30-40% среди лиц среднего и старшего возраста. Ситуация особенно характерна для нашей страны в связи со значительной распространенностью рассматриваемого синдрома (около 20% населения) и высокими показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Связующим звеном между инсулинорезистентностью и кардиоваскулярными заболеваниями является эндотелиальная дисфункция, под которой понимают нарушение баланса физиологических регуляторных механизмов и биологических активных молекул, обеспечивающих гомеостаз и тонус сосудов [3].

Учитывая, что АГ с МС сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью, актуальной является проблема своевременной диагностики и лечения. Выбор антигипертензивного препарата должен быть сфокусирован не только на эффективном снижении АД, но и учитывать возможное влияние на метаболические процессы.

Согласно исследованиям, проводимым под руководством И.Е. Чазовой, в настоящее время применяется семь основных групп антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью, а именно: диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, α- адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты имидазолиновых рецепторов [4]. Во многих случаях для лечения АГ и МС осуществляется переход от низкоэффективной монотерапии к комбинированной терапии, составляющими которой являются некоторые из отмеченных групп препаратов. При этом данные препараты составляют фиксированные и нефиксированные комбинации. Применение антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия дает возможность не только обеспечивать достижение целевого уровня АД, но и свести к минимуму побочные эффекты [5]. В числе метаболически нейтральных активных веществ следует отметить эпросартана мезилат, периндоприл третбутиламиновую соль, индапамид. Данные вещества представлены в нефиксированных и фиксированных комбинациях лекарственных средств, таких как теветен, арифон ретард, теветен плюс, нолипрел форте. При этом эффективность большинства возможных комбинаций до сих пор не подтверждена на экспериментальном и формальном уровнях.

Прогнозирование фармакологической эффективности лечения АГ с МС фиксированными и нефиксированными комбинациями препаратов возможно на основе применения различных математических методов и информационных технологий. Исследования в области информатизации и искусственного интеллекта свидетельствуют, что для эффективного решения задач такого типа целесообразно использовать технологии нейросетевого анализа данных. При таком подходе создается специализированное алгоритмическое и программное обеспечение для компьютерной техники, позволяющее решать различные интеллектуальные задачи, в число которых можно включить и проблему подбора фиксированных и нефиксированных комбинаций препаратов для эффективного лечения больных АГ с МС. Таким образом, использование нейросетевых технологий может позволить прогнозировать фармакологическую эффективность различных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Цель исследования – оценка возможности прогнозирования с помощью нейросетевых технологий фармакологической эффективности фиксированных (теветен плюс, нолипрел форте) и нефиксированных (арифон ретард, теветен) комбинаций антигипертензивных препаратов с целью оптимизации лечения больных АГ с МС и повышения комплаенса.

Объект и методы. В исследование включено 120 некурящих женщин в постменопаузе в возрасте от 40 до 59 лет с АГ I или II степени и МС. Критерии включения пациентов в исследование: исходное содержание ХС >5,0 ммоль/л, гипергликемия натощак ≥6,1ммоль/л (ВНОК, 2008) [6]. Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационных признаков (возраст, степень АГ, применяемые комбинации препаратов). Обследование включала: определение степени АГ, выявление МС. Для верифицирования использовались критерии (ВНОК, 2008) [6]; исследование антропометрических данных (рост, масса тела). Масса тела измерялась с точностью до 0,1 кг, рост – с точностью 0,5 см; проведение биохимических исследований крови, в т.ч., исследование ренин-ангиотензиновой системы; параметрических и непараметрических статистических методов и электронной таблицы Excel; прогнозирование фармакологического эффекта применения фиксированных и нефиксированных комбинаций с использованием с разработанной нейросетевой компьютерной системы прогнозирования (НКСП).

Искусственные нейронные сети (ИНС) широко применяются в разных областях науки и производства, однако в медицине подобные сети используются пока недостаточно часто. Обладание такими свойствами, как сбор информации или анализ и принятие решения, если оно требуется, позволяет применять аппарат искусственных нейронных сетей в медицине для реше-

* Курский ГМУ, каф. клин. фармакологии, Курск, 305004, ул. К.Маркса д.3

ния проблем, связанных с подбором средств лечения, способствуя повышению эффективности терапии.

Искусственные нейронные сети представляют собой информационные структуры, лежащие в основе функционирования некоторых компьютерных программ. Такие сети состоят из простых однотипных элементов (нейронов), связанных между собой определенным образом, функциональные возможности которых аналогичны большинству элементарных функций биологического нейрона. Каждый нейрон характеризуется своим текущим состоянием (возбужден или заторможен). Наглядно ИНС можно представить в виде ориентированного графа, вершины которого будут соответствовать нейронам, а дуги, соединяющие вершины, – синаптическим связям или весам. ИНС обладают рядом ценных свойств, в числе которых способность обучаться, дообучаться, анализировать поступающую информацию, обрабатывать большой объем данных, представленных в разных шкалах, отсеивать ненужную информацию, делать прогноз, параллельно обрабатывать сигналы, благодаря объединению числа нейронов в слои. В связи с этим выделяют различные классификации ИНС, модели которых способны решать различные задачи.

Большинство моделей ИНС при решении любой задачи необходимо обучить, то есть определенным образом настроить весовые коэффициенты. В общем случае обучение – такой выбор параметров сети, при котором сеть лучше всего справляется с поставленной проблемой. Обучение нейронной сети – это задача многомерной оптимизации, и для ее решения существует множество алгоритмов. После обучения ИНС может решать поставленные задачи, такие, например, как анализ фармакологических показателей антигипертензивных препаратов и их комбинаций. Первые модели нейроподобных сетей были физическими и основывались на электронных моделях нейронов [7, 8]. Американский нейрофизиолог Ф. Розенблатт развил идею формального нейрона, введя в нее способность связей к модификации, что сделало ИНС обучаемой. Эта модель была названа персептроном Розенблатта (система для распознавания образов) [9]. Как пример можно привести вариант однослойной ИНС (рис. 1), применение которой возможно для определения эффективности фиксированных и нефиксированных комбинаций препаратов для лечения больных АГ с МС.

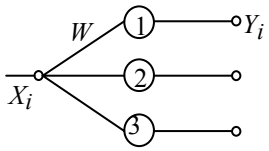


Рис. 1. Однослойная искусственная нейронная сеть

На n входов поступают исходные сигналы (в нашем случае это n показателей, полученных в результате обследований пациентов, принимающих те или иные группы антигипертензивных препаратов), проходящие по синапсам на 3 (или более) нейрона, образующие единственный слой этой ИНС и выдающие три (или более) выходных сигнала (ответа). В зависимости от того, какой ответ получен, прогнозируется степень коррекции показателей по результатам антигипертензивной терапии.

Число нейронов и слоев ИНС для анализа результатов применения различных комбинаций антигипертензивных препаратов определяется, исходя из сложности задачи, количества исследуемых данных для обучения сети, требуемого числа входов и выходов сети, имеющихся ресурсов: памяти и быстродействия компьютерной техники, на которой обрабатывается ИНС.

В связи с развитием компьютерных технологий большинство ИНС реализуются на компьютерах. При этом ИНС, как правило, представляет собой массив синаптических весов, находящийся на жестком диске или в оперативной памяти компьютера (хранение ИНС). В ходе работы программы на входные нейроны через входные синапсы подается вектор входных сигналов, представляющий набор чисел. Такими числами могут служить показатели (номера диапазонов показателей), получаемые в ходе клинических исследований. Затем этот сигнал начинает распространяться по всем связям между нейронами, изменяясь при прохождении через каждый нейрон согласно его схеме функционирования. В итоге после 1-го прохода выходные нейроны выдают определенные сигналы. В рамках настоящего исследования ими являются числовые величины, позволяющие судить о соответствии прогнозируемых показателей реальным значениям, определяемым в ходе терапии больных АГ с МС фиксированными и нефиксированными комбинациями препаратов. На основе этих величин прогнозируется их фармакологическая эффективность.

В результате анализа нейросетевых технологий в качестве модели ИНС был выбран персептрон Розенблатта, а в качестве подхода к обучению ИНС – алгоритм конкурентногообучения [10]. С учетом этого специалистами Курского государственного университета совместно с сотрудниками Курского государственного медицинского университета была разработана специализированная «Нейросетевая компьютерная система прогнозирования (НКСП)». Встроенные в это программное средство ИНС, модуль ее построения, обработки и обучения позволяют проводить проверки соответствия предполагаемых диапазонов значений показателей действительным значениям, определяемым в ходе проведения клинических и биохимических исследований. На основании рекомендаций, выдаваемых НКСП, делается прогноз фармакологической эффективности антигипертензивной терапии.

Протокол исследования. 1. В течение первых четырех недель наблюдения (I-II точка) отменялись все виды медикаментозной терапии (отмывочный период). 2. После скрининга по таблицам случайных чисел проводилась рандомизация пациентов по стратификационным признакам – возрасту пациентов, степени АГ, назначенному варианту антигипертензивного вмешательства (I группа – теветен плюс, II группа – нолипрел форте, III группа – теветен и арифон ретард). 3. Начиная с 9 недели, использовалась комбинированная терапия в соответствии с выбранными для каждой группы пациентов комбинациями антигипертензивных препаратов. Все препараты в группах назначались по 1 таблетке в сутки утром, независимо от приема пищи. Анализ результатов осуществлялся в течение 16 недель (II – IV точки). 4. Всем пациентам рекомендовалась диета №10, по показаниям – гипохолестериновая. 5. Контроль за клиническим и биохимическим статусом пациентов осуществлялся в I – IV точках исследования.

Результаты. В результате проведенной работы на основе клинических и биохимических исследований определялись и прогнозировались (при помощи аппарата ИНС) показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), уровня глюкозы крови, липидного профиля: общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности. Кроме того, исследованию подвергалось состояние ренин-ангиотензиновой системы [11].

Диапазон изменений САД ограничивался показателями в 140 и 190 мм. рт. ст. Для использования и обучения ИНС значения САД оформлялись в 5 групп градацией по 10 мм. рт. ст. Аналогично диапазон изменений ДАД – 90-115 мм. рт. ст. был разделен на 5 групп по 5 мм. рт. ст. По данным физикальных исследований с помощью НКСП составлялась и обучалась ИНС. Ее использование позволило прогнозировать, что снижение САД и ДАД будет иметь место во всех группах пациентов, вне зависимости от вида комбинации антигипертензивных препаратов, возраста и уровня АГ (снижение САД на 12,8-14,1%, ДАД на 11,8-13,0%). Однако, степень снижения САД и ДАД по группам варьировалась (рис. 2).

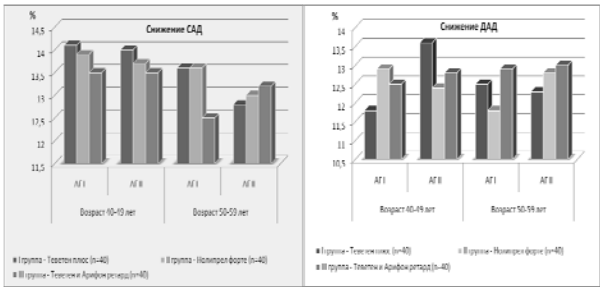


Рис. 2. Прогнозирование снижения САД и ДАД с помощью ИНС у больных АГ с МС при использовании фиксированных и нефиксированных комбинаций

Использование ИНС позволяет прогнозировать больший гипотензивный эффект фиксированных комбинаций препаратов (теветен плюс или нолипрел форте) для женщин с АГ I и II в возрасте 40-49 лет (снижение САД до 14,1%, ДАД до 13,%) по сравнению с применением нефиксированной комбинацией тева-

тена и арифона ретард. С увеличением возраста пациентов и уровня АГ большая эффективность, наоборот, прогнозируется для нефиксированных комбинаций препаратов. Так, для женщин с АГ II в возрасте 50-59 лет, принимающих комбинацию теветена и арифона ретард, прогнозируется снижение САД на 13,2% и ДАД на 13,0%, что превышает аналогичные показатели для фиксированных комбинаций (САД на 12,8% и ДАД на 12,3%).

Существуют и прогнозы, полученные с помощью ИНС, построенной и обученной в НКСП. Все они представляют интерес. У больных, принимающих теветен плюс (фиксированная комбинация препаратов), не прогнозируется изменения уровня глюкозы в плазме крови [12]. При этом для данной группы пациентов характерно снижение уровня ангиотензина и ренина крови (на 2,9% и 1,9%, соответственно). В группе женщин, принимающих нолипрел форте (фиксированная комбинация препаратов), прогнозируется снижение на 11,2% уровня глюкозы в плазме крови. Для больных, принимающих нефиксированные комбинации препаратов (теветен и арифон ретард), ИНС выдает прогноз о снижении на 2,4% уровня глюкозы в плазме крови, е прогнозируется уменьшение показателей ХС ЛПНП (на 1,3%), ангиотензина и ренина крови (на 2,1% и 2,4%, соответственно). Прогнозируемые изменения метаболического статуса говорят об органопротективном действии фиксированных и нефиксированных комбинаций, что вносит вклад в комплаентность лечения.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало возможность применения нейросетевых технологий для прогнозирования фармакологической эффективности использования фиксированных и нефиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (на примере теветена плюс, нолипрела форте, теветена и арифона ретард) в лечении больных АГ с МС, что может обеспечить адекватный выбор препаратов при коррекции АГ, способствуя комплаентности лечения.

Литература

1. *Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В.* Гиперхолестеринемия и аретериальная гипертония. // Сердце. 2006. Т.5, №4. С. 172–174.
2. *Карпов Р.С.* // Бюл. Сиб. медицины. 2003, №3. С. 13–29.
3. *Cersosimo E., Defronzo E.A.* //Diabets Metab Res Rev. 2006. № 22(6). P. 423–36.
4. *Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е.* // Consilium Medicum. 2004. Т.6, №5. С. 320–324.
5. *Кобалава Ж.Д.* // Клин. фармакол. и тер.2001, №10(3). С. 1–5.
6. *Национальные* клин. рекоменд. М.: ВНОК. 2008. 512 с.
7. *McCulloch W.S., Pitts W.* // Bull. Mathematical Biophysics. 1943.Vol. 5. P. 115–133.
8. *Маккалох Дж., Питтс У.* Логические исчисления идей, относящихся к нервной деятельности. М.: ИЛ. 1956. 78 с.
9. *Розенблатт Ф.* Принципы нейродинамики: Персептроны и теория механизмов мозга. М.: Мир. 1965. 321 с.
10. *Круглов В.В., Борисов В.В.* Искусственные нейронные сети. Теория и практика. М.: Горячая линия-Телеком. 2001. 382 с.
11. *Гриншкун Г.Г.* // Врач-аспирант. Воронеж: Научная книга. – 2009, № 3(30). С. 193–201.
12. *Гриншкун Г.Г., Маль Г.С., Кутузова В.С.* // Профилактика забол. и укрепл-е здоровья. М.: МЕДИ Экспо. 2009, №2. С. 40.

УДК 616-053.4-616.233

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.

Е. В. ГАМИЕВА, В. В. ЛАЗАРЕВ*

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети

Первое место в патологии детей по-прежнему принадлежит острым респираторным заболеваниям (ОРЗ), составляющим 80-90% всех регистрируемых инфекционных заболеваний. Данное обстоятельство усугубляется тем, что нередко респираторные заболевания у детей раннего возраста сопровождаются бронхообструктивным синдромом, который со временем может приобрести рецидивирующее течение [1,2]. Бронхообструктивный синдром (БОС), или синдром бронхиальной обструкции – это симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Клинические проявления БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, часто развивается малопродуктивный кашель. При выраженной обструкции могут появиться шумный выдох, увеличение частоты дыхания, развитие усталости дыхательных мышц и снижение парциального давления кислорода.

Синдром бронхиальной обструкции часто встречается у детей, особенно у детей первых трех лет жизни. На возникновение и развитие его оказывают влияние различные факторы и, прежде всего, респираторная вирусная инфекция. При этом частые респираторные инфекции в конечном итоге могут стать ведущим фактором в формировании рецидивирующего БОС и, возможно, бронхиальной астмы [3]. У детей раннего возраста предрасполагающими анатомо-физиологическими факторами к развитию БОС являются наличие гиперплазии железистой ткани, секреция преимущественно вязкой мокроты, относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладких мышц, низкая коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, особенности строения диафрагмы. Среди факторов окружающей среды, которые могут приводить к развитию БОС, особо важное значение придается неблагоприятной экологической обстановке и пассивному курению в семье. Несмотря на то, что термин «бронхообструктивный синдром» не является самостоятельным диагнозом, он отражает патофизиологические процессы, лежащие в основе развития данного синдрома: воспаление, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция слизи, бронхоспазм [4].

Вопросы лечения бронхообструктивного синдрома у детей с ОРЗ разработаны недостаточно полно и представляют определенную сложность в виду раннего возраста основного контингента больных и невозможностью в связи с этим использования многих медикаментозных препаратов, а также с частой рефрактерностью к проводимой терапии. В связи с этим большой интерес представляет применение квантового излучения (в частности лазерного), а так же рефлексотерапии в сочетании с бактериальными иммуномодуляторами вакцинного действия. Указанные методы неинвазивны и достаточно эффективны.

Цель исследования – обоснование дифференцированного применения лазерного и светодиодного воздействия в сочетании с рефлексотерапией и иммуномодуляторами вакцинного действия в комплексной терапии бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями.

Материалы и методы. Обследовано 50 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с острым БОС лёгкой и средней степени тяжести на фоне острого респираторного заболевания проходившие лечение на базе Республиканской детской клинической больницы и детской поликлиники №4 г.Владикавказа. Помимо общеклинических вели иммунологические исследования: определение субпопуляции лимфоцитов с использованием моноклональных антител, иммуноглобулинов классов A,G,M,E методом радиальной иммунодиффузии по Mancini, фагоцитарной активности нейтрофилов с эритроцитарным диагностикумом из шигелл Зоне, процента фагоцитирующих клеток, фагоцитарного индекса, индекса завершенности фагоцитоза, содержания иммунных комплексов. Больных с острым БОС (50 детей) методом случайной выборки разделили на две идентичные группы.

Дети первой группы $Л_1$ (контрольной, n=25) получали базисную терапию: по показаниям использовались противовирусные препараты (интерферон, свечи с виферoном, ремантадин, арбидол), отхаркивающие и муколитические средства, β2-агонисты короткого действия, антихолинергические препараты, теофиллины короткого действия и их сочетание, антигистаминные препараты I и II поколения, противовоспалительные средства. Ингаляционная терапия проводилась при помощи небулайзера комбинированным препаратом «Беродуал».

У больных второй группы $Л_2$ (n = 25) лечение проводилось согласно оригинальной методике (5), включающей, помимо базисной терапии, ежедневное, начиная с первого дня заболевания, сочетанное применение бактериального иммуномодулятора ИРС-19 в возрастной дозировке в терапевтическом режиме, массажа при помощи игольчатого валика по меридиану V, цуботерапии посредством аппликации специальных шариков на корпоральные (Gi4, E 36, VC 22, VG 14, V12, V13, P1) и аурикулярные (29, 31, 55, 60, 101) точки, а также чрезкожное воздейст-

* Северо-Осетинская ГМА, РСО-Алания, 362025, г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40, тел/факс (867) 53-03-97

вие низкоинтенсивным лазерным излучением с помощью аппарата «Матрикс» мощностью 5 Вт, длиной волны 0,89 мкм, частотой следования импульсов 80 Гц, перемещая лазерную излучающую головку ЛО1 на расстоянии 0,5 см от поверхности кожи на области проекции вилочковой железы, надпочечников, главных бронхов на уровне Th3-Th6 и локтевого сосудистого пучка по 1 минуте на каждое поле. Курс лечения составлял 8-10 дней.

Эффективность лечения оценивали по критериям: по динамике основных симптомов БОС; по анализу катамнеза; по иммуномодулирующему эффекту проводимой терапии.

Клиническое наблюдение за детьми обеих групп показало, что у детей группы $Л_2$ основные клинические симптомы БОС при ОРЗ купировались по сравнению с контрольной группой достоверно раньше ($p<0,05$): явления дыхательной недостаточности - на 1,3 суток, кашель – на 7,5 суток, свистящие хрипы не прослушивались с 3,8 суток. Среднее пребывание детей группы $Л_2$ в стационаре сократилось на 3,2 койко-дня. По катамнестическим данным установлено, что у детей основной группы в течение года после лечения частота рецидивов БОС при респираторных заболеваниях уменьшалась на 52%. Течение инфекции было более легким и в 66% случаев не было бронхиальной обструкции.

Таблица

Сравнительный анализ показателей иммунного статуса в результате лечения

Показатели иммунограммы	Группы больных			
	Группа $Л_1$ (n = 25)		Группа $Л_2$ (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$CD3^+$ %	62,4 ± 2,9	62,8 ± 1,4	64,2 ± 2,8	69,8 ± 1,4 *
$CD4^+$ %	16,2 ± 0,8	18,1 ± 0,7	18,1 ± 0,7	19,1 ± 0,8
$CD8^+$ %	13,7 ± 0,7	14,1 ± 0,7	14,2 ± 0,08	16,9 ± 0,6 *
ЗГЗ %	27,2 ± 0,3	28,1 ± 0,4	31,2 ± 0,3	23,2 ± 0,3 *
IgA мг/л	0,65 ± 0,03	0,66 ± 0,01	0,71 ± 0,02	1,71 ± 0,01 *
IgM мг/л	2,35 ± 0,5	2,28 ± 0,01	2,25 ± 0,03	2,26 ± 0,03
IgG мг/л	11,8 ± 0,24	11,7 ± 0,3	12,01 ± 0,24	11,8 ± 0,23
ЦИК ед.оп.	0,14 ± 0,03	0,09 ± 0,4 *	0,15 ± 0,02	0,075 ± 0,01 *
ФЧ %	31,4 ± 1,5	30,2 ± 0,7	31,2 ± 1,9	36,4 ± 0,4 *
ФИ отн. ед.	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,75 ± 0,1
ИЗФ	0,8 ± 0,03	0,75 ± 0,02	0,8 ± 0,02	0,85 ± 0,01
* P< 0,05 – при сравнении с результатами до лечения				

Результаты иммунологических исследований (табл.) выявили в группе $Л_2$ статистически значимое повышение после лечения процента Т- и В-лимфоцитов, концентрации сывороточного IgA, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), активацию поглотительной способности нейтрофилов. В контрольной группе было обнаружено только снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Применение лазерного излучения в сочетании с рефлексотерапией и бактериальными иммуномодуляторами вакцинного действия в лечении бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями является патогенетически обоснованным и высоко эффективным методом лечения. Это позволяет рекомендовать его к широкому использованию в педиатрической практике.

Литература

1. *Учайкин В.Ф.* Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: ГОЭТАР, 1998. 700 с.

2. *Таточенко В.К.* Иммунотерапия// В кн.: Практическая пульмонология детского возраста. М., 2000. С.63.

3. *Катлуков В.К., Бычков В.А., Кузьменко Л.Г.и др.* // Педиатрия. 2006. №5. С.42-47.

4. *Федосеев Г.Б.* Механизмы обструкции бронхов. СПб: Медицинское информационное агенство, 1995. 336С.

5.*Патент № 2322964* /Гамиева Е.В. и др. Способ лечения бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями // Бюл.№ 12 от 27.04.2008. 2008.

УДК 618.3-071.6-073.96:681.31

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

Г.В. ГУДКОВ, М.А. ПЕНЖОЯН*

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма плода, масштабный анализ энтропии, аппроксимированная энтропия.

Для измерения сложности физиологических процессов, представимых в виде временных рядов (вариабельность сердечного ритма, электроэнцефалограмма и пр.), широко используются алгоритмы, основанные на вычислении их энтропии [1, 2]. На информативность данного показателя для установления различий между состояниями здоровья и болезни указывают [3, 4, 5]. Однако в традиционном применении, непосредственное использование энтропии часто ведет к ошибочным заключениям потому, что понятие классической энтропии и концепция физиологической сложности процесса не имеют прямого соответствия [1].

Общепринятое определение сложности отсутствует. Интуитивно, сложность ассоциируется со значимым структурным богатством, связанным с присутствием отдаленной корреляции на протяжении многочисленных пространственно-временных масштабах (фрактальностью). Ни полностью регулярные сигналы (например, периодические), для которых значение энтропии минимально, ни полностью непредсказуемые (например, белый шум), для которых энтропия максимально высокая не являются сложными процессами, т.к. они имеют простое описание.

Например, значение энтропии временного ряда межударных интервалов при фибрилляции предсердий намного выше, чем для синусового ритма здорового человека, поскольку первый в большей степени непредсказуем. С другой стороны, в норме, сердечный ритм имеет намного более сложную корреляционную структуру, чем в условиях данной патологии. В такой ситуации использование показателя классической энтропии для характеристики физиологической сложности процесса неприемлемо и ведет к ошибочным заключениям. Эта несогласованность может быть связана с тем фактом, что широко используемые традиционные методы определения энтропии основаны на анализе временного ряда с позиции единственного масштаба, без учета мультимасштабных, фрактальных свойств, характерных для физиологических систем управления [6, 7].

Цель исследования – разработка метода мультимасштабного анализа энтропии (MSE-анализ – multiscale entropy analysis) применительно к анализу вариабельности сердечного ритма плода для прогнозирования перинатальных исходов.

Методы исследования. Для достижения цели исследования с применением новых методов анализа кардиоритмограмм нами было обследовано 520 беременных с различным функциональным состоянием плода, начиная со сроков гестации 30-32 недели, среди которых 120 – составили группу контроля, а остальные 400 пациенток – основную (ретроспективную) группу.

Контрольная группа была сформирована из здоровых беременных среднего возраста 25,7±3,18 лет, проходящих антенатальный скрининг в 3-м триместре. У этих беременных перед родами состояние доношенного плода (39,8±1,03 недель) расценивалось как нормоксическое, дети родились с оценкой по шкале Апгар ≥8 баллов и массой тела 3242,5±196,2 г., также отмечалось благоприятное течение раннего неонатального периода.

Беременные основной группы поступали на госпитализацию в отделение патологии беременности в сроках гестации 30-32 недели. Возраст беременных варьировался в пределах 19-34 лет (26,1±5,34 лет). У всех пациенток по результатам комплексного обследования была выявлена хроническая внутриутробная гипоксия плода разной степени выраженности, в зависимости от тяжести которой, а также исхода беременности (при ретроспективном анализе) они были подразделены на три подгруппы: 1-я подгруппа основной группы включала 200 беременных с субкомпенсированным состоянием плода, позволяющим пролонгировать беременность до доношенного срока и родивших детей с признаками легкой дизадаптации в виде тремора конечностей, замедленной прибавки массы тела, акроцианоза и др.; 2-я подгруппа основной группы включала 150 беременных также с субкомпенсированным состоянием плода на момент госпитализации, которое по мере прогрессирования беременности (более 2-х недель) осложнилось декомпенсацией адаптационных резервов по типу угрожающего или критического состояний, что требовало экстренного родоразрешения с рождением детей в состоянии средней тяжести; 3-я подгруппа основной группы состояла из 50 беременных, исходно поступивших с декомпенсированным функциональным состоянием плода по типу угрожающего, либо критического, что требовало экстренного решения вопроса о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности и

* Краевой Перинатальный центр МУЗ ГБ № 2 «КМЛДО» г.Краснодар

родивших детей в тяжелом состоянии, либо они погибли анте-, интранатально или в первые 7 суток жизни.

Из исследования были исключены беременные с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией, прерыванием беременности у которых была угроза жизни или здоровью матери, пациентки с маркерами наследственной или хромосомной патологией у плода, беременные с патологией плаценты (отслойка) и/или пуповины (обвитие, узел) и те, у которых дезадаптация плода была связана с патологическим течением родового акта. Среди осложнений в течении настоящей беременности в основной группе наиболее часто встречался гестоз разной степени тяжести, причем его манифестация до средне-тяжелых форм отмечалась у 98 (24,5%) беременных. Другие осложнения были представлены, угрозой прерывания беременности (19,5%), АБ0 или Rh сенсибилизацией (11,5%), анемией беременных (12,3%), урогенитальной инфекцией (6,8%), пиелонефритом (7,0%).

В основной группе у 220 (55,0%) женщин роды произошли в срок, у 161 (40,3%) – в 33-36 недель, и у 19 (4,8%) – в 32-33 недели. Самостоятельно родили 158 (39,4%) женщин, с помощью кесарева сечения – 242 (60,5%). Среди показаний к оперативному родоразрешению в 220 (55,0%) случаях они были связаны с состояниями плода (прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода), в 137 (34,3%) – с состояниями матери (с нарастанием тяжести гестоза при неподготовленных родовых путях) и в 146 (36,5%) – с сочетанными показаниями как со стороны матери, так и плода. Оценка состояния новорожденных основной группы в первые минуты жизни по шкале Апгар у 51 (12,8%) женщин составила 8-10 баллов, у 260 (65,0%) – 7 баллов, у 80 (20,0%) – 5-6 баллов и у 9 (2,3%) – 4 балла и менее. Два плода погибли антенатально, 1 – интранатально, 1 – на 5-е сутки после рождения. У 42 (10,5%) новорожденных установлена гипотрофия, причем у 22 (5,5%) II-III степени, у 39 (9,8%) – внутриутробная пневмония, из них у пяти – в сочетании с омфалитом и гнойным трахеобронхитом. Масса детей при рождении колебалась от 953 до 4060 г. и составила в среднем по основной группе 2486±719 г.

Антенатальная кардиотокография (КТГ) плода осуществлялась при помощи фетального монитора «Corometrics-120», подключенного к центральной станции в условиях нестрессового теста с продолжительностью записи не менее 60 минут. Анализу подвергались только те участки записи, в которых доля артефактов была менее 5%. Регистрацию КТГ производили в положении женщины на спине или на боку. Для расчета сложности временного ряда кардиоинтервалов использовался алгоритм расчета аппроксимированной (*ApEn*) энтропии [5, 8, 9], реализованный на базе программного пакета «Matlab 6.5». Входными аргументами для вычисления *ApEn* являлись цифровые отсчеты исходного временного рядя междударных интервалов (*HR*), а также два параметра – *m* и *r*. Параметр *m* характеризует размерность вложения восстановленного аттрактора [2], а *r* – является пороговым критерием позволяющим рассматривать два произвольных вектора точек аттрактора одинаковыми (фильтрующий фактор). При расчете *ApEn* использовалось значение *m* = 2, что позволяло интерпретировать *ApEn* как различие вероятностей обнаружить сходные векторы точек аттрактора при размерностях вложения *m* = 2 и *m* = 3 соответственно с толерантностью, задаваемой параметром *r*, равным 20% от величины стандартного отклонения ряда [3, 5]. Высокая степень регулярности временного ряда дает низкие значения *ApEn,* так как естественно ожидать, что вероятность встретить сходные векторы при размерности равной 2 почти равна таковой при размерности, равной 3.

Как и энтропия Колмогорова – Синая оценки энтропии, предложенные S.M. Pincus [2] (*ApEn*) функционально зависят от одного шага дифференцирования, т.е. отражают меру неопределенности нового очередного отсчета, который мы прогнозируем по предшествующей истории процесса. Иначе говоря, это вид энтропии описывает меру потери информации на каждом последующем шаге относительно предыдущего. По этой причине такие параметры не могут быть адекватно применимы к анализу явлений, имеющих в своей структуре долговременную корреляцию.

Для преодоления этих трудностей был предложен прием, составляющий суть метода масштабного анализа энтропии (Multiscale Entropy Analysis – MSE) [6, 7], где в качестве меры энтропии на разных масштабах представления исходного временного ряда кардиоинтервалов использовался параметр *ApEn*. Метод MSE включал две последовательно выполняемые процедуры: процесс дробления (грануляции) исходного временного ряда – усреднения данных на непересекающихся сегментах, размер которых (окно усреднения) увеличивался на единицу при переходе на следующий по крупности масштаб; вычисление на каждом из масштабов показателя *ApEn* с построением графика. Схематическая иллюстрация процесса дробления (грануляции) исходного временного ряда для масштабов 2 и 3 показана на рис. 1.

Процесс дробления (грануляции) заключался в усреднении последовательных отсчетов ряда в пределах не перекрывающихся окон, размер которых – τ увеличивается при переходе от масштаба к масштабу. Каждый элемент гранулированного временного ряда $y_j^{(\tau)}$ определялся в соответствии с выражением:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \cdot \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i \quad , 1 \le j \le N/\tau,$$

где τ характеризует масштабный фактор. Длина каждого гранулированного ряда зависит от размера окна и равна N/τ. Для масштаба, равного 1, гранулированный ряд просто тождественен оригинальной последовательности кардиоинтервалов. Для каждого из гранулированных временных рядов кардиоинтервалов вычислялась величина *ApEn*, а полученные значения затем графически отображались как функция масштаба грануляции.

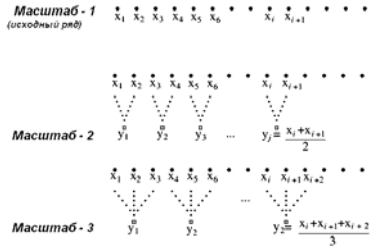


Рис. 1. Схематическая иллюстрация процесса дробления (грануляции) исходного временного ряда для масштабов 2 и 3.

Результаты MSE-анализа кардиоритмограмм здоровых плодов контрольной группы в сравнении с динамикой *ApEn* для некоррелированного белого шума демонстрирует рис. 2. Как можно видеть, на масштабе 1 наиболее высокое значение *ApEn* было получено для белого шума, чем для сердечного ритма плода, представляющего собой сильно коррелированный 1/f-шум (1,93 против 0,58±0,18 соответственно). Значения энтропии для серии гранулированных рядов, получаемых из исходных временных рядов сердечного ритма плода после небольшого роста (до 6-го масштаба), далее почти не изменялись. В противоположность этому, энтропия гранулированных вариантов белого шума монотонно снижалась, причем на масштабах >8 становилась меньше соответствующих значений для сердечного ритма. В отличие от заключения о величине энтропии при одномасштабном анализе результат поведения энтропии при MSE-анализе согласуется с тем фактом, что сердечный ритм плода в норме сохраняет корреляционные свойства на многих масштабах и поэтому имеет более высокую внутреннюю сложность, чем белый шум.

В контроле в процессе последовательного укрупнения масштаба энтропия возрастала, а затем по мере роста масштаба она стабилизировалась, колеблясь на одном уровне *ApEn*≈1. Используя эту выборку здоровых плодов в качестве обучающей, мы определили и обозначили диапазон физиологических значений энтропии для разных масштабов. Верхняя и нижняя границы этого диапазона определяли как отклонения от среднего на величину двух стандартных отклонений (±2*SD*). Индивидуальные кривые значений энтропии с видом зависимости от масштаба как на рис. 2, которые попадали в пределы физиологического диапазона считались принадлежащими временным рядам с физиологической вариабельностью сердечного ритма плода.

При прогностически благоприятном исходе внутриутробной гипоксии плода (1-я подгруппа) значение *ApEn* на первом масштабе (т.е. для исходного временного ряда сердечного ритма) было достоверно выше (p<0,05) относительно контроля – 0,897±0,22 против 0,58±0,18 соответственно (рис. 3).

При увеличении масштабного фактора динамика энтропии стабилизировалась примерно на одних и тех же значениях, причем если в контрольной группе величина *ApEn* колебалась на уровне 1,08±0,15, то в 1-й подгруппе – на достоверно более высоких цифрах –1,55±0,18 (p < 0,05). Таким образом, в данных наблюдениях (контроль и 1-я подгруппа), сохранялась однотип-

ная динамика величины *ApEn* – характерное насыщение после небольшого роста, но отмечалась достоверное количественное различие величины энтропии после её стабилизации на больших масштабах. Принципиально другими были результаты MSA-анализа во 2-й и 3-й подгруппах основной группы.

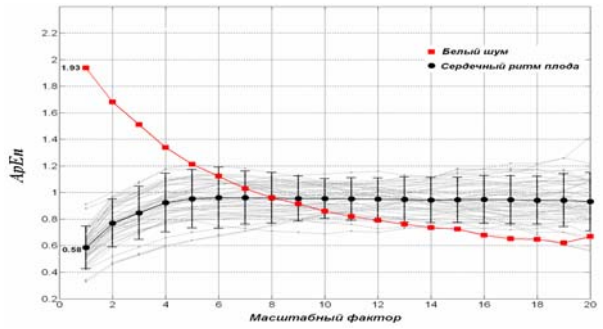


Рис. 2. Результаты MSE-анализа в виде зависимости средних значений *ApEn* от масштаба для сердечного ритма здоровых плодов контрольной группы (круглые маркеры) и некоррелированного белого шума (квадратные маркеры) с указанием погрешности в виде двух стандартных отклонений. Тонкими линиями показаны индивидуальные зависимости *ApEn* от масштабного фактора для каждого наблюдения в контрольной группе.

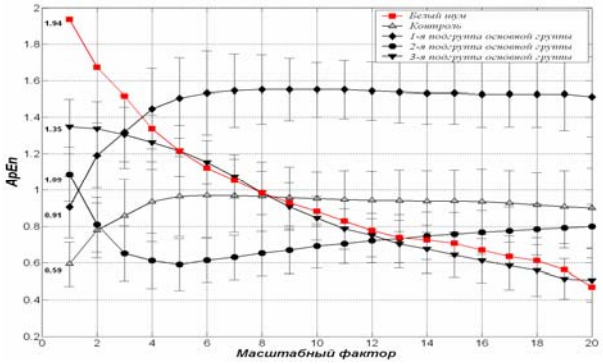


Рис. 3. Результаты MSE-анализа в контроле и основной группе в виде динамики средних значений *ApEn* для сердечного ритма плода с различным прогнозом исхода беременности и некоррелированного белого шума (квадратные маркеры) с указанием погрешности в виде двух стандартных отклонений

Общим для них было то, что при масштабном факторе, равном 1, величина *ApEn* принимала максимально высокие значения (1,09±0,18 и 1,35±0,18 соответственно) но далее, с ростом масштаба, поведение энтропии имело противоположную тенденцию. Во 2-й подгруппе на мелких масштабах (до 5-го) энтропия резко снижалась (с 1,09 до 0,6), а затем монотонно увеличивалась (с 0,6 до 0,8), однако находясь при этом на всем протяжении ниже соответствующих значений энтропии у здоровых плодов контрольной группы. В 3-й подгруппе исходно высокое значение энтропии (1,35±0,17) прогрессивно снижалось, причем начиная с 4-го масштаба динамика снижения была неотличима от соответствующего поведения энтропии для белого шума. Этот результат позволял предполагать, что у плодов 3-й подгруппы в основе временной динамики сердечного ритма доминирует случайная структура. При масштабе=1 имело место самое плохое разделение между подгруппами основной группы, а именно этот масштаб используется традиционнопри анализе значений энтропии.

Основой для применения MSA-анализа является тот факт, что сложные физиологические системы управления обычно демонстрируют поведение не имеющее тривиального описания в виде крайних вариантов динамики по типу строго регулярного процесса, либо по типу полной случайности. Напротив, в понятие физиологической сложности процесса вкладывается смысл такой его динамической организации, при которой имеет место пространственная и временная мультимасштабность, т.е. фрактальность, обусловленная присутствием отдаленной корреляции. Данные свойства колебательных процессов игнорируются при обычных способах вычисления энтропии, что делает MSA-анализ более адекватным методом для изучения физиологической сложности фрактальных процессов. Полученные результаты MSE-анализа согласуются с концепцией, о том, что наибольшая сложность сердечного ритма характерна для здоровых плодов и плодов с относительно благоприятным прогнозом жизнеспособности (1-я подгруппа). Результат MSE-анализа сердечного ритма здоровых плодов показал рост энтропии на мелких масштабах со стабилизацией на постоянном уровне при укрупнении масштаба.

Для всех случаев патологической динамики сердечного ритма плода значения энтропии выходили за границы физиологического диапазона как в сторону больших, так и меньших значений, однако на 1-м масштабе они достоверно превышали соответствующую величину в контрольной группе. В динамике патологического поведения энтропии по мере роста масштабного фактора была установлена одна из трех возможных ситуаций: а) исходно высокая энтропия на мелких масштабах монотонно увеличивалась, выходя по мере роста масштаба на постоянный уровень, достоверно превышающий физиологический (1-я подгруппа); б) исходно повышенная энтропия на мелких масштабах несколько снижалась, а затем монотонно увеличивалась, но, находясь на всем протяжении ниже нижней границы физиологического диапазона (2-я подгруппа); в) максимально высокая энтропия на мелких масштабах прогрессивно снижалась подобно поведению, свойственному для белого шума (3-я подгруппа).

При анализе рис. 3 можно заключить, что наибольшая степень различий в значениях энтропии между подгруппами и контролем отмечается при масштабе крупности равном 5. На более крупных масштабах энтропия сердечного ритма у здоровых плодов была существенно выше, чем у плодов 2-й и 3-й подгруппы. Кроме того, как видно из полученных данных, дискриминация подгрупп и контроля по величине энтропии на экстремальных масштабах становилась крайне затруднительной, несмотря на то, что их сердечные ритмы сильно отличались по структуре свой вариабельности. Физиологическая сложность динамической организации сердечного ритма плода фундаментально связана с мощностью его адаптационных возможностей и является следствием мультимасштабной организации нормально функционирующих регуляторных систем. Напротив, в состоянии внутриутробного страдания деятельность регуляторно-адаптационных систем демонстрирует патологическую вариабельность сердечного ритма плода, которая утрачивает свойство отдаленной корреляции. Последняя является неотъемлемым атрибутом структурной сложности или фрактальности, обеспечивающей информационное богатсво физиологических процессов.

Литература

1. *Goldberger A.L., Peng C.K., Lipsitz L.A.* // Neurobiol. Aging. 2002. Vol. 23. P. 23–26.
2. *Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M. et al.* // PNAS. 2002. Vol. 99. Suppl. 1. P. 2466–2472.
3. *Lake D.E., Richman J.S., Griffin M.P. et al.* // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Corp. Physiol. 2002. Vol. 283. № 3. P. 789–797.
4. *Pincus S.M.* Assessing serial irregularity and its implications for health // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 954. P. 245–267.
5. *Richman J.S., Moorman J.R.* // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000. № 278. Vol. 6. P. 2039–2049.
6. *Nikulin V.V., Brismar T.* // Phys. Rev. Lett. 2004. №. 92. Vol. 8. P. 89–93.
7. *Costa M., Goldberger A.L., Peng C.K.* Multiscale entropy analysis of biological signals // Phys Rev E. 2005. 71:021906.
8. *Pincus S.M.* // Chaos. 1995. Vol. 5. P. 110–117.
9. *Pincus S.M.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. P. 2297–2301.

УДК 616-002.44-089.163

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПОДГОТОВКИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

О.Б. НУЗОВА*

Ключевые слова: трофические язвы нижних конечностей

Актуальной проблемой современной хирургии в силу целого ряда причин является лечение трофических язв нижних конечностей. Постоянное внимание к этой проблеме объясняется большой распространенностью трофических язв нижних конечностей, отсутствием тенденции к снижению заболеваемости, длительностью и упорством течения, склонностью к рецидивам,

* Кафедра факультетской хир.Оренбургской ГМА e mail: orgma@esoo.ru

стойким ограничением трудоспособности, частой инвалидизацией больных [3,8]. Романовский с соавт. [6] считают, что трофические язвы являются серьезной медико-социальной проблемой, которую нужно решать только комплексно, сочетая современные хирургические, терапевтические и лазерные технологии в лечении. Проблема управляемой регенерации трофических язв остается до сих пор важной и недостаточно изученной.

Лишь при наличии точных представлений о диапазоне гисто- и органотипических свойств пораженных структур, тонких механизмах взаимодействия клеточных элементов тканей, участвующих в репаративном процессе, можно разработать высокоэффективные способы лечения. Поэтому важен поиск новых способов местного лечения трофических язв, оказывающих многонаправленное воздействие. Этим требованиям отвечает ранозаживляющий препарат – милиацил, обладающий антимикробным, противовоспалительным и стимулирующим репаративную регенерацию тканей действием. Это обусловлено наличием в нем ряда биоактивных соединений: ненасыщенные жирные кислоты, токоферолы, каротиноиды каротины, ксантофилы, стероиды – милиацин, эргостерин, ситостерин [4]. Разносторонним воздействием обладают и физические методы воздействия, в том числе и лучи лазера, магнитотерапия. По мнению [2], лазерное излучение инфракрасного диапазона спектра в комплексном лечении посттромбофлебитической болезни нижних конечностей, осложненной вазотрофическими язвами оказывает благоприятное действие на процессы микроциркуляции, транскапиллярный обмен, метаболизм в тканях, перекисное окисление липидов.

В результате использования этого фактора лечения у больных уменьшается патологическая проницаемость капилляров в 2 раза по сравнению с исходными значениями. При этом в 1,5 раза увеличивается окислительно-восстановительный потенциал в пораженных тканях, на 20% перекисное окисление липидов, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. А.М. Светухин, Ю.А.Амирасланов [7] указывают, что эффект магнитотерапии обусловлен непосредственным бактериостатическим воздействием на возбудителя, стимуляцией отторжения некротических тканей, улучшением микроциркуляции, оптимизацией процессов регенерации тканей, повышением оксигенации тканей, благотворным влиянием не нейроэндокринные адаптивные процессы, стимуляцией иммунобиологической активности организма, повышением эффекта медикаментов на организм.

Цель исследования – определение клинической эффективности местного сочетанного применения милиацила и магнитолазеротерапии в комплексном предоперационном лечении больных трофическими язвами нижних конечностей.

Материалы и методы. Клинические исследования охватывают 89 больных (67 женщин и 22 мужчин) с трофическими язвами различного генеза. Возраст больных колебался от 31 до 72 лет. Больные были разделены на 4 репрезентативные группы. Первая контрольная группа включала 22 больных с трофическими язвами, леченных местно в предоперационном периоде в первые 7-10 дней до очищения язв от гнойно-некротических масс 1% раствором диоксидина, а затем облепиховым маслом. У 20 пациентов 2-й контрольной группы в комплексном предоперационном лечении язв применили местно милиацил, у 21 больного 3-й контрольной группы – милиацил и лазерное излучение и у 26 больных основной группы – милиацил и магнитолазеротерапию.

У части больных каждой группы произведена предоперационная подготовка язв к аутодермопластике, у части – к аутодермопластике и операции на венах и у части после заживления язв комплексной консервативной терапией к хирургическому вмешательству на венах. Аутодермопластика выполнялась марочным методом по Янович – Чайнскому – Девису. Операции на венах заключались в иссечении варикозно расширенных поверхностных вен и разобщении поверхностной и глубокой систем.

Всем больным при поступлении в стационар удаляли патологически измененные ткани по окружности язвы и под ней. Ежедневно удаляли рыхлые гнойно-некротические ткани. Поверхность язвы обрабатывали 3% раствором перекиси водорода.

Больным основной группы ежедневно дистанционно проводили сеанс магнитолазеротерапии, затем на язвы накладывали повязки с милиацилом. Для магнитолазеротерапии использовали аппарат магнитолазерного локального воздействия «Изель-2» с длиной волны 0,85 мкм, плотностью мощности оптического излучения 2,4 мВт/см^2. Магнитная индукция в мТл: на рабочей поверхности не менее 40, на боковой поверхности ≤5. Продолжительность воздействия – 5 минут. Пациентам 3-й контрольной группы перед наложением повязки с милиацилом производили ежедневно сеанс лазеротерапии. Лазерное излучение выполняли дистанционно с помощью полупроводникового инфракрасного лазера с длиной волны 0,8-0,88 мкм, общей мощностью излучения не менее 10 мВт, частотой 50 Гц на аппарате АМЛТ-10-01. Продолжительность сеанса лазеротерапии 3 мин. Длительность курса (лучи лазера или магнитолазеротерапия) до 20 дней. Общее лечение было аналогичным (противовоспалительные, десенсибилизирующие, спазмолитические и сосудорасширяющие средства, антиагреганты, венотонизирующие и ангиопротекторы, стимулирующие репаративную регенерацию тканей, витамины группы В, токоферол, аскорбиновая кислота и др.). Оценка результатов лечения больных основной и контрольных групп производилась на основании изучения общего состояния пациентов и данных местного течения процесса.

Состояние больных исследовали с помощью таких показателей, как самочувствие, сон, аппетит, инструментально-лабораторных данных: общей термометрии, ЭКГ, клинических анализов крови и мочи, биохимических исследований крови.

Местное течение патологического процесса контролировали по клиническим признакам – срокам исчезновения инфильтрации и гиперемии краев язвы, характеру и количеству раневого содержимого, срокам очищения язв от гнойно-некротического содержимого, срокам появления грануляций, краевой эпителизации и заживления. Измеряли площадь трофических язв (планиметрия), выполнялось ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (эхосканер Diasonics Gateway-Fx).

Исследования состава микрофлоры трофических язв проводили у всех больных основной и контрольных групп по общепринятой методике (Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985). Производился забор материала методом мазков с последующей его бактериоскопией и бактериологическим исследованием на средах: 5% кровяной агар, сахарный бульон, тиогликолевая среда. На основании этих методов устанавливалась видовая принадлежность флоры. Для определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам использовали метод бумажных дисков. В качестве критериев, указывающих на возможность выполнения аутодермопластики, применяли такие данные, как удовлетворительное общее состояние, нормализация температуры и состава периферической крови, исчезновение отека и гиперемии кожи вокруг язвы, их полное очищение от некротических тканей и наличия сочных, зернистых грануляций. Первая перевязка в области донорского участка кожи проводилась на 6-7 сутки, в последующем – 2 раза в неделю.

Первая перевязка реципиентного участка выполнялась на 2 сутки. Затем перевязки делали 2 раза в неделю. В основной и 2-й и 3-й контрольных группах перевязки делали с милиацилом, больным первой контрольной группы – с облепиховым маслом.

Приживление пересаженных аутотрансплантатов оценивали по общепринятой схеме [5], согласно которой выделяют три группы клинических исходов: 1 группа – хорошие результаты; приживление кожных трансплантатов составляет 80-100%; 2 группа – удовлетворительные результаты; приживление кожных трансплантатов менее 80%; 3 группа – неудовлетворительные результаты; полный некроз кожных трансплантатов. Все данные, полученные в результате исследования, обработаны с использованием параметрических методов вариационной статистики, в соответствии с рекомендациями Е.В.Гублера, А.А.Генкина [1].

Результаты. Сравнительный анализ эффективности различных методов местного лечения в комплексной предоперационной подготовке больных с трофическими язвами позволил сделать заключение о том, что милиацил и лазерное излучение могут быть успешно применены. У больных третьей контрольной группы продолжительность предоперационного лечения (5,3±0,3 дней) перед аутодермопластикой меньше, чем у пациентов второй контрольной группы (7,1±0,5 дней), у которых использовали милиацил и пациентов первой контрольной группы (11,5±0,6 дней), леченных местно 1% раствором диоксидина и облепиховым маслом ($p<0,05$). Применение милиацила и лучей лазера оказалось успешным и лиц, у которых после приживления аутотрансплантатов, выполнены операции на венах. Операции на венах после аутодерамопластики произведены у больных 3-й контрольной группы через 7,7±0,4 дней, т.е. в сроки более короткие, чем у пациентов 2-й контрольной группы – через 8,5±0,3 дней и 1-й контрольной группы – через 8,9±0,6 дней, ($p<0,05$).

Сроки консервативного лечения трофических язв до выполнения операции на венах нижних конечностей были меньше (p<0,05) у больных 3-й контрольной группы (15,4±0,7 дней) по сравнению с 2-й (20,6±0,9 дней) и 1-й (32,4±0,8 дней) контрольных групп.

Самые благоприятные результаты предоперационного лечения установлены у больных основной группы при применении милиацила и магнитолазеротерапии. В среднем сроки подготовки язв к окончательному методу их закрытия – аутодермопластике у больных этой группы (3,9±0,4 дней) меньше, чем у пациентов контрольных групп (p<0,05). Оно было наиболее эффективным и у больных, у которых после приживления аутотрансплантатов произведены оперативные вмешательства на венах нижних конечностей. Операции на венах после аутодермопластики выполнены у больных этой группы через 6,2±0,5 дней. Эти сроки достоверно меньше, чем у пациентов первой, второй и третьей контрольных групп (p<0,05). Продолжительность консервативного лечения трофических язв перед операциями на венах нижних конечностей у больных основной группы (11,7±0,5 дней) также меньше таковой пациентов контрольных групп (p<0,05). Хорошие результаты приживления кожных трансплантатов установлены у всех больных основной, 2 и 3 контрольных групп и удовлетворительные у пациентов 1- контрольной группы, в предоперационном лечении язв которых применяли 1% раствор диоксидина, а затем облепиховое масло. Полного отторжения кожных лоскутов как у больных основной, так и контрольных групп нет. Нагноение в области донорского участка кожи не было у пациентов основной и контрольных групп. Сроки пребывания в стационаре больных, в комплексном лечении которых входили аутодермопластика, у пациентов основной группы (12,9±0,6 дней) меньше (p<0,05), чем у больных первой (33,2±1,0 дней), второй (22,4±1,0 дней) и третьей (16,2±0,6 дней) контрольных групп.

Длительность стационарного лечения больных, в лечении которых применяли аутодермопластику и операции на венах нижних конечностей, у пациентов основной группы (20,5±0,5 дней) меньше (p<0,05) по сравнению с аналогичными больных первой (34,6±1,3 дней, второй (27,1±0,5 дней и третьей (24,6±0,6 дней) контрольных групп. Сроки стационарного лечения больных, у которых наступило заживление язв под воздействием комплексной консервативной терапии и в последующем, у которых выполнены оперативные вмешательства на венах нижних конечностей, также меньше (p<0,05) пациентов основной группы (21,4±0,9 дней), чем у больных первой (44,2±1,4 дней), второй (32,4±1,3 дней и третьей контрольных групп (26,3±0,5 дней). Сочетанное местное использование милиацила и физических методов, особенно магнитолазеротерапии приводит по данным проведенных нами исследований к снижению бактериальной обсемененности, быстрому завершению стадии воспаления, стимулирует процессы репаративной регенерации тканей, обеспечивает сокращение сроков предоперационного лечения трофических язв. Установленный положительный эффект обусловлен взаимопотенцирующим действием милиацила и физических методов воздействия. Высокая эффективность использования милиацила и магнитолазеротерапии подтверждена морфофункциональным изучением течения раневого процесса и в опыте на 54 беспородных крысах. У 18 крыс основной серии применяли милиацил и магнитолазеротерапию. В первой контрольной серии (18 крыс) лечение не велось, во второй контрольной серии (также 18 крыс) использовали только милиацил. Самые благоприятные результаты выявлены у крыс основной серии (сроки лечения раневого процесса – 6,9±0,3 дней). При этом сроки заживления ран у крыс 1-й контрольной серии – 22,8±0,8 дней, у животных 2-й контрольной серии – 11,0±0,3 дней.

Выводы. Милиацил и магнитолазеротерапия могут быть успешно применены для подготовки больных с трофическими язвами нижних конечностей к хирургическим вмешательствам (аутодермопластике, операциям на венах нижних конечностей). В среднем сроки подготовки трофических язв к аутодермопластике (окончательному методу их закрытия) меньше, чем при использовании 1% раствора диоксидина и облепихового масла в 2,9 раза, только милиацила – в 1,8 раза, милиацила и лучей лазера – в 1,3 раза. Сроки стационарного лечения больных, в комплексном лечении которых применена аутодермопластика, меньше в основной группе по сравнению с 1,2 и 3 контрольными группами в 2,5; 1,7 и 1,2 раза. Сочетанное местное использование милиацила и магнитолазеротерапии позволяет сократить продолжительность пребывания в стационаре пациентов, в комплексное лечении которых входит аутодермопластика и операции на венах нижних конечностей, в 1,7 раза в сравнении с таковыми при применении 1% р-ра диоксидина и облепихового масла, в 1,3 раза – при лечении язв милиацилом и 1,2 раза – милиацилом и лазерным излучением. Сроки предоперационной подготовки больных основной группы к оперативным вмешательствам на венах нижних конечностей меньше, чем у больных контрольных групп в 2,7; 1,7 и 1,3 раза, а сроки пребывания их в стационаре также меньше, чем у пациентов контрольных групп в 2; 1,5 и 1,2 раза. Применение милиацила и магнитолазеротерапии для предоперационного лечения трофических язв позволяет благодаря сокращению сроков лечения получить значительный экономический эффект. Сочетанное использование милиацила и физических методов хорошо переносится больными, осложнений не наблюдали.

Литература

1.*Гублер Е.В., Генкин А.А.* Применение параметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л., Медицина,1973,141 с.

2.*Жуков Б.Н., Лысов Н.А., Богуславский Д.Г.* // Мат-лы 2-й конф. ассоциации флебологов России. М.а,1999,С.10.

3.*Любарский М.С. и др.* //Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН.Иркутск,2001.3(17).Т. 1.С.112–115.

4.*Нузов Б.Г.* Стимуляция репаративной регенерации тканей. М.,Медицина,2005,165 с.

5.*Петров В.И.* Свободная пересадка кожи. Показания и техника. Л., Медицина,1964,146 с.

6.*Романовский А.В., Садов С.В., Шульман Я.Г.* //Мат-лы Всерос. конф. хирургов. Пятигорск,2001,С.106–107.

7.*Светухин А.М., Амирасланов Ю.А.* Гнойная хирургия: современное состояние проблемы. М.: Триада-Х, 2004, С.622–640.

8.*Тебердиев Ю.Б., Арутюнян Р.Х., Попов А.В.* // Мат-лы Всерос. конф. хирургов. Пятигорск, 2001, С.110.

УДК 616-006.363

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА ДИНАМИКУ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

И.Н. ПЯТАКОВА, В.М. ЖЕНИЛО*

Ключевые слова: миома матки, адекватная анестезия

В структуре гинекологической заболеваемости миомы матки в настоящий момент занимают второе место после воспалительных процессов [1]. В настоящий момент есть основания утверждать, что развитие миомы матки сопровождается изменениями иммунного статуса женщин [2, 3, 19]. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. Операционный стресс индуцирует дезорганизацию функций ЦНС, нейроэндокринной и иммунной систем. Их дискоординация приводит к гиперпродукции медиаторов воспаления (цитокинов, эйкозаноидов), активных кислородосодержащих метаболитов, стрессовых гормонов, кининов и др., обусловливая проявление общей (системной) воспалительной реакции [16, 6, 4]. Системная воспалительная реакция организма связана также с дисбалансом про- и противовоспалительных медиаторов [17]. Значимая роль в ее развитии отводится клеткам-продуцентам медиаторов агрессии, таким как активированные нейтрофилы, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки [18].

При выбросе в системный кровоток большого количества провоспалительных медиаторов (интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)) развивается острофазовая реакция, которая контролируется эндогенными антагонистами, такими как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО, получившими название антивоспалительных медиаторов [11, 7]. За счет поддержания баланса между про- и антивоспалительными медиаторами создаются предпосылки для уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. Однако при выраженном воспалении некоторые цитокины (ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-

* Ростовский ГМУ, г. Ростов-на-Дону

6, ИЛ-10) могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации повреждающих эффектов и развития синдрома моно- и полиорганной дисфункции [13, 11, 7]. Провоспалительные цитокины вызывают «кислородный взрыв» эндотелиальной клетки, который на фоне истощения антиоксидантной системы ведет к активации ПОЛ и альтерации сосудистого эндотелия [5, 9]. Нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия, интоксикация, вызванная выбросом медиаторов, попадающих в кровоток, служат основой возникновения окислительного стресса [12, 20, 21].

Ранний послеоперационный период также характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), которые являются ключевыми факторами в развитии РДСВ, ДВС-синдрома и обусловливают раннюю летальность [14, 22]. Стресс – реакция иммунной системы ведет к многообразным метаболическим нарушениям, развитию синдрома гиперметаболизма, снижению толерантности к инфекции, более медленному заживлению ран [8–10]. В связи с изложенным, актуальным является вопрос о включении в план анестезиологической защиты от операционного стресса у больных миомой матки препарата, способного обеспечить взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем. Целью нашего исследования явилась разработка оптимального варианта анестезиологического пособия на основе изучения влияния рекомбинантного интерлейкина-2 человека на цитокиновый баланс у гинекологических больных во время анестезии и в послеоперационном периоде.

Методы. Исследования проведены в условиях рандомизации у 38 больных с одинаковой хирургической патологией, находившихся в клинике гинекологии Рост ГМУ с диагнозом: миома матки, осложнённая выраженным болевым синдромом. Все пациентки соответствовали II–III группе анестезиологического риска по классификации ASA. Количество больных в исследуемых группах было достаточным для статистического анализа. Для определения уровня цитокинов (интерлейкина-1β, рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-4, фактора некроза опухолей) в сыворотке периферической крови пациенток применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных моноклональных антител и коньюгата стрептавидин-пероксидазы. Использовали набор реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург). Кровь у обследуемых женщин забиралась из локтевой вены в стерильные центрифужные пробирки и немедленно центрифугировалась при 3 000 об/мин в течение 7-8 минут. Отбиралась сыворотка и не позднее 10 минут от забора крови помещалась в морозильную камеру с температурой ниже минус 20º С. Анализ сыворотки производили на автоматическом анализаторе «ALISEI» (Италия).

Определение показателей цитокинового баланса осуществляли на следующих этапах исследования: 1 – за сутки до оперативного вмешательства (полученные данные принимались за исходные); 2 – спустя 3 часа после наиболее травматичного этапа операции; 3 –на третьи сутки после оперативного вмешательства. По принципу подхода к лечению все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 19 пациенток, которым проводилось лечение в соответствии с клинико-диагностическими стандартами, принятыми в гинекологии. Пациентки получали антибактериальную терапию (амоксиклав в сочетании с препаратами метронидазола или цефалоспорины II-III поколения совместно с препаратами метронидазола или фторхинолоны), витаминотерапию, гемостатические препараты, анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, антикоагулянты (клексан, фраксипарин) по показаниям, а также инфузионную терапию. Вторую группу составили 19 больных, которым дополнительно к описанному лечению вводился рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) за 24 часа до операции в виде внутривенной инфузии 1 мг препарата, разведенного в 400 мл физиологического раствора с добавлением 4-8 мл 10% раствора альбумина в течение 4-6 часов со скоростью 1-2 мл / мин. Контролем служили показатели 11 здоровых доноров. У всех 38 больных, участвовавших в исследовании, при поступлении в хирургический стационар шло определение степени тяжести по шкале APACHE III (система тяжести состояния и прогноза).

При анализе параметров гомеостаза по данной шкале установлено, что в удовлетворительном состоянии были 20 пациенток (52%), а со средней степенью тяжести – 18 (48%). По шкале APACHE III удовлетворительное состояние соответствовало 9-11 баллам, средняя степень тяжести – 11-25 баллам. В предоперационном периоде больным средней степени тяжести проводилась наряду с клиническими и лабораторными исследованиями дополнительная подготовительная терапия с участием специалистов (по показаниям после проведенной терапии, по стандартам «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения при заболеваниях органов сердечно-сосудистой системы, пищеварения, сосудистой патологии нижних конечностей», Ростов-на-Дону, 2004). Премедикация 1-й и 2-й групп не отличалась. За 12 ч до операции больным внутримышечно вводили 1,0 мл 1% раствора димедрола и 2 мл 0,5% раствора диазепама. Премедикация I проводилась за 1–1,5 ч до оперативного вмешательства (внутримышечное введение 2,0 мл 0,5% раствора диазепама и 1,0 мл 1% раствора кеторола). Премедикацию II выполняли на операционном столе (в/в введение атропина – 5–7 мкг/кг, димедрола – 0,15 мг/кг, диазепама – 0,15 мг/кг и промедола – 0,2–0,3 мг/кг).

Общая анестезия у больных обеих групп осуществлялась следующим образом. С целью прекураризации внутривенно вводили ардуан в дозе 15-20 мкг/кг, затем переходили к индукции тиопенталом натрия – 4–5 мг/кг (в среднем – 250–300 мг) либо пропофолом – 1,5 мг/кг в сочетании с кетамином – 1,5 мг/кг, после чего на фоне тотальной миоплегии дитилином в дозе 15–30 мг/кг выполняли оротрахеальную интубацию и перевод больной на ИВЛ воздушно-кислородной смесью (FiO_2 – 0,5) в режиме умеренной гипервентиляции. Перед кожным разрезом вводили фентанил в дозе 5 мкг/кг и дроперидол в дозе 0,1–0,2 мг/кг. Анестезию поддерживали тиопенталом натрия в дозе 0,7-1,5 мг/кг каждые 30–40 мин, либо пропофолом (1 мг/кг), либо сочетанием пропофола с кетамином – 0,75 мг/кг (но не более 100 мг за 2-3 ч анестезии). Миоплегию поддерживали дробным введением ардуана в общепринятых дозах. В качестве наркотического анальгетика использовали фентанил (2,5–3 мкг/кг/ч).

Статистическая обработка результатов велась с определением средней арифметической и ошибки средней. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (Statsoft 6.0). Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента и Вилкоксона после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие достоверности $p<0,05$.

Таблица 1

Показатели цитокинового баланса у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров (M±m)

Критерий	Контроль (n=11), пг/мл	Показатели на разных этапах исследования (n=19) пг/мл		
		I	II	III
Интерлейкин - 1β (ИЛ-1β)	69,4±3,17	137,28±4,01*	206,97±11,17**	178,75±12,3**
Рецепторный антагонист интерлейкина-1 (ра-ИЛ-1)	425,7±13,7	99,43±3,82*	120,9±3,09*	108,26±3,1*
Интерлейкин-4 (ИЛ-4)	3,5±0,23	14,02±1,14*	10,4±1,02*	4,96±0,1**
Фактор некроза опухолей (ФНО-α)	2,45±0,1	1,80±0,10	4,09±0,1**	4,19±0,1*

Примечание: * - уровень значимости $p\leq 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров; ** - уровень значимости $p\leq 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования

Результаты. Анализ полученных данных показал наличие у больных с миомой матки дисбаланса цитокиновой регуляции. Исходно у пациенток отмечался высокий уровень провоспалительного цитокина – интерлейкина-1β. Его уровень вдвое превышал показатели доноров (на 97,8%). Следует отметить, что при этом уровень ФНОα был ниже, чем у доноров на 26,54%. Подобные изменения в провоспалительном звене цитокиновой регуляции привели к увеличению выработки клетками ИЛ-4. Его уровень по сравнению с показателями в контрольной группе был выше втрое (на 293,16%). Обращает на себя внимание отсутствие компенсаторного увеличения уровня ра-ИЛ-1. Напротив, уровень этого цитокина у больных с миомой матки был ниже такового у доноров на 76,65% ($p\leq 0,05$). Такой характер цитокинового статуса говорит о хроническом характере патологического процесса. К тому же, учитывая низкий уровень ФНОα и высокий уровень ИЛ-4, можно предполагать дефицит эндогенного ИЛ-2, обеспечи-

вающего баланс между провоспалительным и противовоспалительным звеньями цитокиновой регуляции (табл. 1, рис. 1).

При анализе динамики показателей цитокинового баланса у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия установлено, что операционный стресс привел к росту содержания в крови уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α на втором этапе исследования по сравнению с исходным уровнем на 50,69% и на 127,22% соответственно ($p \leq 0,05$). Одновременно происходило незначительное нарастание уровня ра-ИЛ-1 на 21,62% ($p \leq 0,05$). Компенсаторного увеличения уровня противовоспалительного ИЛ-4 у лиц исследуемой группы на втором этапе исследования по сравнению с исходными показателями не наблюдалось, а отмечалось его достоверное снижение ($p \leq 0,05$) на 25,82%.

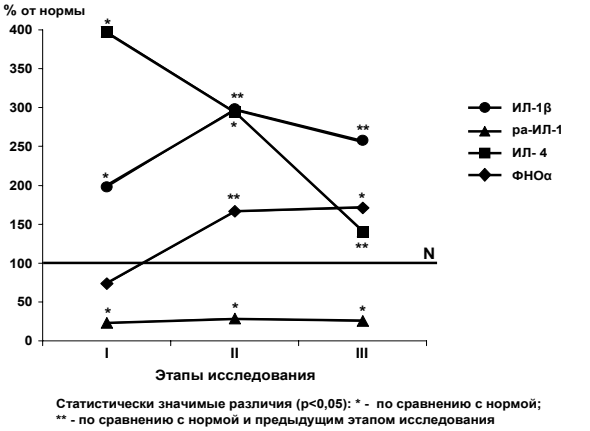


Рис. 1. Динамика изменения уровня интерлейкинов у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров

На третьем этапе исследования происходило незначительное снижение содержания ИЛ-1β на 13,60 % ($p \leq 0,05$) на фоне динамического уменьшения уровней ра-ИЛ-1 на 10,48%, и ИЛ-4 на 52,31% ($p \leq 0,05$). Уровень ФНОα оставался высоким и превышал показатели доноров в 1,5 раза и исходный показатель на 132,78% ($p \leq 0,05$). Установлено, что на заключительном этапе исследования уровень ИЛ-1β на 30,2% достоверно превышал исходный показатель в исследуемой группе, что было в 2,5 раза выше показателей у доноров. Сохранялся также низкий уровень ра-ИЛ-1, его содержание было на 74,58% ниже показателей не оперированных женщин контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень Ил-4 в послеоперационном периоде достоверно не отличался от значений в контрольной группе. Таким образом, выявленный дисбаланс цитокиновой регуляции у больных с миомой матки сохранялся на всех этапах исследования. Динамическое увеличение уровней провоспалительных цитокинов не приводило к эффективному росту содержания их антагонистов (рис. 1). В ходе проведенного исследования выявлено, что в группе гинекологических больных, оперированных с использованием рекомбинантного интерлейкина-2, изменялись показатели цитокинового баланса. Нами было проведено исследование уровня цитокинов в крови 19-ти больных с миомой матки. Контролем служили результаты исследований сыворотки крови 11 здоровых доноров.

У пациенток с миомой матки, оперированных на фоне разработанного анестезиологического пособия, отмечался исходно высокий уровень интерлейкина-1β и интерлейкина-4 по сравнению с показателями доноров. Уровень главного провоспалительного цитокина превышал показатели в контрольной группе на 37,33% ($p \leq 0,05$). Как и в группе больных, не получавших рекомбинантный интерлейкин-2, исходный уровень интерлейкина-4 был выше почти вдвое (на 85,55%), чем показатели у доноров. В сравнении с 1-й группой больных, цитокинотерапия привела к снижению исходного уровня интерлейкина-1β на 30,58%, а уровня интерлейкина-4 – на 53,28% ($p \leq 0,05$). Содержание рецепторного антагониста интерлейкина-1β было ниже, чем в контрольной группе на 68,24%, но выше, чем у пациентов 1-й группы на треть (36,00%), ($p \leq 0,05$). Уровень фактора некроза опухолей достоверно не отличался от показателей доноров (табл. 2, рис. 2).

Таким образом, очевидно влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на цитокиновый баланс на первом этапе исследования. Исходное повышение уровней интерлейкина-1β и интерлейкина-4 по сравнению с контрольной группой, как и у больных первой группы исследования, вместе нормальным уровнем фактора некроза опухолей говорят о наличии хронического патологического процесса сопряженного с дисбалансом иммунной и цитокиновой регуляции. Экзогенный интерлейкин-2 снижает исходный уровень противовоспалительного интерлейкина-4 до того предела, который способен тормозить чрезмерную выработку опухольнекротизирующего фактора в ответ на цитокинопосредованную стимуляцию. Несмотря на уменьшение уровня интерлейкина-4, содержание интерлейкина-1β у пациентов второй группы ниже, чем в первой. Это достигается за счет увеличения содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1, блокирующего его действие за счет сродства к одним и тем же рецепторам.

Таблица 2

Показатели цитокинового баланса у гинекологических больных на фоне разработанного анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров (M± m)

Критерий	Контроль (n=11), пг/мл	(n=19), пг/мл		
		I	II	III
Интерлейкин - 1β (ИЛ-1β)	69,40±3,17	95,31±6,85*	166,18±8,10**	107,1±7,8**
Рецепторный антагонист интерлейкина-1 (ра-ИЛ-1)	425,72±13,57	135,23±9,48*	205,24±11,43**	182,3±6,31*
Интерлейкин-4 (ИЛ-4)	3,53±0,23	6,55±0,33*	11,35±0,54**	13,36±0,5*
Фактор некроза опухолей (ФНО-α)	2,45±0,11	2,20±0,07	1,94±0,06	1,71±0,12

Примечание: *- уровень значимости $p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров; **- уровень значимости $p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования

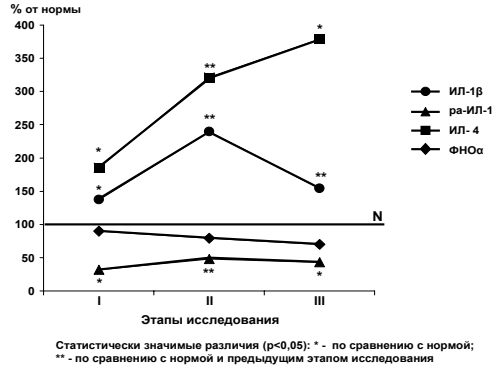


Рис. 2. Динамика изменения уровня интерлейкинов у гинекологических больных на фоне разработанного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров

Оперативное вмешательство вызывало изменение цитокинового баланса на всех этапах исследования (табл. 2, рис. 2). Отмечался рост содержания интерлейкина-1β на втором этапе исследования на 74,35% ($p \leq 0,05$). На заключительном этапе происходило уменьшение этого показателя на 45,54% ($p \leq 0,05$). Т.е. содержание этого цитокина в раннем послеоперационном периоде приближалось к таковому у доноров, превышая его лишь в 1,5 раза (на 54,35%), ($p \leq 0,05$), в отличие от больных первой группы, у которых содержание этого цитокина неуклонно росло на всех этапах исследования и превышало донорские показатели в послеоперационном периоде в 2,5 раза. Параллельно с указанными изменениями происходил рост содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1β на 51,77% ($p \leq 0,05$) на втором этапе исследования. В послеоперационном периоде содержание этого цитокина достоверно не изменялось, и было выше аналогичного показателя у больных первой исследуемой группы почти в 2 раза.

Уровень интерлейкина-4 увеличился на 73,28% во время общей анестезии и операции ($p \leq 0,05$) и сохранялся высоким в послеоперационном периоде, превышая содержание у больных, оперированных на фоне стандартного варианта анестезии, на 169,35% и уровень в контрольной группе в 3,8 раза ($p \leq 0,05$).

Уровень фактора некроза опухолей на фоне мощного ингибирующего действия противовоспалительных цитокинов достоверно не изменялся у пациентов на фоне разработанного варианта анестезии и был таким же, как в контрольной группе. В ходе работы установлено, что включение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплекс анестезиологического пособия способствует формированию прямой достоверной корреляции между уровнем интерлейкина-1β и его рецепторным антагонистом на всех этапах исследования, а также между этими цитокинами и уровнем интерлейкина-4. Между опухольнекротизирующим фактором и интерлейкином-4 отмечена обратная зависимость.

Включение рекомбинантного интерлейкина-2 в план анестезиологического пособия приводит к изменению цитокиновой регуляции течения процессов адаптации в ответ на операционный стресс. Цитокинотерапия с использованием ронколейкина сохранила физиологическую реакцию организма на операционную травму в виде увеличения содержания интерлейкина острой фазы воспалительной реакции (интерлейкина-1β) – как необходимого компонента для нормального функционирования иммунной системы, обеспечивающего кооперацию между макрофагами и лимфоцитами-хелперами. При этом в раннем послеоперационном периоде отмечено быстрое снижение его концентрации на фоне роста активности противовоспалительных цитокинов. Важным является факт сохранения низкой концентрации опухольнекротизирующего фактора на всех этапах исследования на фоне разработанного варианта анестезии, в то время как у пациентов первой группы даже после окончания операционной агрессии на фоне истощения резервов интерлейкинов-антагонистов его уровень превышает в 1,5 раза показатели у доноров.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что у больных с миомой матки содержание некоторых цитокинов отличается от такового в крови здоровых доноров. Отмечается увеличение в 2 раза содержания в плазме крови главного цитокина острой воспалительной реакции – ИЛ-1β. Длительное наличие патологического процесса привело к истощению компенсаторных возможностей организма, что проявилось снижением выработки основного его антогониста- раИЛ-1. Косвенным подтверждением эндогенного дефицита ИЛ-2 у больных с миомой матки в наших исследованиях являются низкий уровень ФНОα и высокое (более чем в 3 раза) содержание ИЛ-4. Операционный стресс способствовал активации провоспалительного звена цитокиновой регуляции. Подобные результаты были также получены в исследованиях других авторов [13, 7, 11]. Одновременно прогрессировал дефицит раИЛ-1 и ИЛ-4, сохранявшийся и после оперативной травмы. Дисбаланс цитокиновой регуляции в послеоперационном периоде, выражающийся в снижении синтеза противовоспалительных цитокинов, являлся следствием депрессивного действия операционного стресса на приспособительные реакции организма.

Исходная иммунологическая компрометированность таких пациентов, а также выявленные на всех этапах исследования нарушения эндогенной регуляции, объясняет необходимость использования в качестве компонента анестезии препарата, способного оптимизировать течение адаптационных процессов в целом. В этой связи представляют интерес цитокиновые препараты, способные восполнять эндогенный дефицит регуляторных молекул и воспроизводя их эффекты.

В наших исследованиях включение в план анестезиологического обеспечения оперативного вмешательства по поводу миомы матки рекомбинантного ИЛ-2 привело нормализации цитокиновой регуляции адаптационных процессов за счет нормализации баланса между провоспалительными (ИЛ-1β и ФНОα) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, раИЛ-1). Это факт представляет особый интерес в связи с тем, что цитокины выполняют функцию медиаторов и регуляторов деятельности иммунной системы, обеспечивая ее адекватный ответ на травму.

Проведенное исследование выявило эффективность использования рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексе анестезиологического пособия для улучшения течения адаптационных процессов у больных с миомой матки во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде.

Литература

1.*Адамян Л.В.* // Акушер. и гинекол. 1990. № 9. С. 55–57.

2.*Акуленко Л.В., Манухин И.Б., Шабалина Н.В. и др.* // Проблемы репродукции. 2000. Т.6, №1. С. 14–19.

3.*Вихляева Е.М.* Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с., ил.

4.*Григорьева Е.Г., Коган А.С.* Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск: Наука, 2000.

5. *Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е.* Хирургический сепсис. СПб.: М., 2001. 350 с.

6.*Гостищев В.К.,Страчунский А.С., Алексеев А.А.* Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. М., 1997.

7.*Здирук С.В.* Влияние общей и спинномозговой анестезии на систему цитокинов у больных эндомитриозом: Дис…канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2007. С.75.

8.*Кузин М.И.* // Хирургия. 2000. №2. С. 54–59.

9.*Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В. и др.* Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. СПб., 2001. 72 с.

10.*Останин А.А., Черных Е.Р.* Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций: Пос. для врачей. СПб., 2001. 28 с.

11.*Павленко В.Л.* Оптимизация иммуннотерапии при минно–взрывной и сочетанной травмах у детей: Дис…канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2007. С.62–66.

12.*Саприн А.Н., Калинина Е.В.* //Успехи биол. химии. 1999. Т. 39. С. 289–326.

13.*Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. и др.* // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. – Т. 137, №6. – С. 646–649.

14.*Фрейдлин И.С., Назаров П.Г.* // Вестник РАМН. 1999. № 5. С. 28–32.

15.*Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др.* // Мед. иммунол. 2001. Т. 3, № 3. С. 415–429.

16.*Шах Б.Н.* Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении больных с острым разлитым перитонитом: Дис… канд. мед. наук. Л., 1990.

17.*Шляпников С.А.* // Consilium medicum, Интенсивная терапия. 2002. Т.4, №1. С. 14–16.

18.*Du X., Williams D.A.* // Blood. 1997. Vol. 89, №11. P. 3897–3908.

19.*Felderbaum R.E., Reissman T. et al.* Assist. Reprod. Genet. 1996. №13. P. 216–222.

20.*McCoroi J.M.* The evolution of free radicals and oxidative stress //Am. J. Med. 2000. Vol. 108. P. 652–659.

21.*Motoyama T., Okamoto K., Kurita J.* // Crit. Care. Med. 2003. Vol. 31. P. 1048–1052.

22.*Thomson A.W.* Ed. The Cytokine Handbook. 1991.

УДК 616-07

ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ И ДРУГИХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

С.Н. ПАНЮШКИН, В.К. ПАРФЕНЮК*

Ключевые слова: алкоголь, психоактивные вещества

ВОЗ отмечает как новую тенденцию на наркотической сцене все чаще регистрируемое сочетанное употребление ПАВ [1,3,13]. Психоактивные вещества – это химические соединения, способные вызывать зависимость от них (аддиктивную болезнь), и включают наркотики, токсические вещества, психотропные вещества, алкоголь, табак [11]. Все они при приеме внутрь вызывают острую интоксикацию, сходную с алкоголем, хотя отравления некоторыми из них явно отличаются. Среди ПАВ выделяют наркотические вещества, список которых утверждается Постановлением Правительства РФ [14]. ПАВ, не отнесенные к списку наркотиков, обычно называют токсическими. Для констата-

* 410002, г.Саратов, ул. Артиллерийская, д.2 Саратовский военно-медицинский институт

ции злоупотребления такими веществами введено дополнительное понятие – токсикомании. В российской психиатрии традиционно зависимость от алкоголя и табака не относится к наркоманиям. Эти два вещества также не включены в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю. Острые химические отравления составляют огромную часть современных болезней, которые при тяжелых формах от начала и до конца протекают как шоковая реакция и ведут к высокой летальности [2, 5, 7]. Выявление злоупотребления сочетания ПАВ представляет значительные трудности. Осложняет диагностику их чередование с алкоголем на фоне общей наркотизации организма курением. Следует отметить, что клиника политоксикоманий относится к числу малоизученных вопросов [4,17,20]. Высокая распространенность злоупотребления ПАВ среди призывников привела к тому, что сегодня проблема выявления начальных проявлений политоксикоманий вышла за рамки психиатрии и стала общемедицинской. В этой связи основная тяжесть по раннему распознаванию и лечению таких расстройств ложится не на психиатров, к которым, учитывая сложившийся в нашей стране менталитет, обращается ограниченное число пациентов, а на врачей соматического профиля, особенно терапевтов.

Повреждение сочетанием ПАВ встречается значительно чаще, чем диагностируется [21]. Это объясняется тем, что их проявления нередко не доминируют, а «тонут» в тяжелой клинической картине острого периода химической болезни (потеря сознания, эмоциональный стресс и т.д.). Трудности диагностики связаны с тем, что функции ЦНС, надпочечников, гипоталамуса, сердца, почек, легких тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из этих органов не может не оказывать влияние на состояние остальных, и в итоге – на функциональное состояние пострадавшего организма в целом. Поэтому на практике почти не встречается изолированных нарушений функций органов, а имеет место нарушение функций ЦНС в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряженных функций [6,8–10,15]. В результате возникают затруднения в диагностике первопричины, обусловившей развитие острой интоксикации в токсикогенной фазе химической болезни.

Цель исследования – разработка комплексного клинико-лабораторного критерия дифференциации острых отравлений при сочетанном употреблении алкоголя и других ПАВ у лиц призывного возраста в токсикогенной фазе химической болезни.

Материалы и методы. При проведении исследования использовалась классификация наркотических (психоактивных) средств по И.Н. Пятницкой [16], в соответствии с которой все наркотические средства по своему воздействию на ЦНС разделялись на: седативные препараты (опиатные наркотики и снотворные барбитуратной группы); стимулирующие (эфедрин, фенамин и пр).; психоделические препараты (ЛСД, препараты конопли и другие галлюциногены). Данный выбор обусловлен тем, что при поступлении больного в стационар у него уже, как правило, развивается клиническая картина отравления с психопатологической симптоматикой по одному из трех вышеуказанных классов.

В исследование включались пациенты, с острым отравлением ПАВ в токсикогенной фазе. Критериями включения больных в исследование являлись: коматозное состояние; запах алкоголя в выдыхаемом воздухе и подтверждение его наличия аппаратным методом; наличие в крови алкоголя; наличие ПАВ в слюне и моче. Концентрация алкоголя в крови определялась экспресс-методом (тест-полоски Alcoscan), в воздухе – на аппарате Alcotest 6510. С целью идентификации наркотических веществ в слюне и моче использовались иммуно-хроматографические тест-системы NarcoScreen и NarcoChek.

Обследовано 167 пациентов с направительным диагнозом острой алкогольной интоксикации тяжелой степени, которые составили основную группу обследованных. В I подгруппу основной группы включено 35 лиц с острой алкогольной интоксикацией тяжелой степени, во II – 30 отравленных алкоголем в сочетании со стимулирующими наркотиками (эфедрон, кокаин, амфетамин и т.д.); в III – 40 пациентов с отравлениями алкоголем в сочетании с седативными препаратами медицинского (барбитураты, бензодиазепины и т.д.) и немедицинского (опиаты, героин и др.) назначения; в IVподгруппу основной группы включено 27 пациентов с отравлением алкоголем и психодислептическими наркотиками (ЛСД, мескалин, каннабиоиды и др.).

Все обследованные – лица мужского пола, в возрасте 18-27 лет, с высокой степенью никотиновой зависимости (по тесту Фагерстрема) и наличием опасного потребления наркотиков и ПАВ по опросникам AUDIT и DUDIT.

Контрольная группа – 35 здоровых лиц, адекватных по полу, возрасту, не курящих, проживающих в том же районе города, обратившихся в наркологический кабинет за документами, подтверждающими отсутствие какого-либо наркологического заболевания (не состоящие на «Д» учете и профилактическом учете в наркобольнице). В процессе обследования оценивались: анамнестические данные, включая изучение обстоятельств отравления; данные объективного осмотра; результаты химических исследований на содержание яда в крови, слюне, моче; клинико-лабораторные показатели; физико-химические показатели жидкостей внутренней среды; интегральные показатели: SOFA и шкала комы Глазго. С целью определения статистической значимости межгрупповых различий средних значений использован однофакторный дисперсионный анализ по программе Statistica 7.0. [11]. Результаты исследования отражены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты оценки клинико-лабораторных, физико-химических и интегральных параметров у обследованных лиц

Параметр n	Контроль n=35	Чистый алкоголь n=35	Стимулир.+ алкоголь n=30	Психо-дислептики + алкоголь n=27	Седатив. + алкоголь n=40
Систолическое АД (мм рт.ст.)	107-117	114,8-120,6	136,2-161,8	119,2-149,1	119,6-127,6
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	70-80	68,9-75,4	90,2-103,1	69,6-93,7	74,2-80,2
Пульс(уд./мин.)	65-85	75,3-98,5	98,0-142,0	97,2-114,2	80,6-91
ИК	-5 – +5	8,8-25,3	5,3-53,5	9,2-33,9	0,5-12,7
Эритр. ($\times10^{12}$/л)	3,5-4,3	4,6-5,1	3,8-5,4	4,5-4,9	4,7-5,0
Гемогл. (г/л)	120-135	139,9-159,9	123,8-163,2	137,5-154,2	151-59,6
ЦП	0,9-1	0, 9-0,9	0,86-1,1	0,93-0,95	0,9-0,98
Лейкоциты ($\times10^9$/л)	4,5-6,5	7,1-11,2	7,6-14,7	7,9-11,5	10,9-15,0
Тромбоциты ($\times10^9$/л)	180-280	226,1-279,7	200,3-360,0	190,7-282,2	223,4-266,0
СОЭ (мм/ч)	2-5	2,6-5,0	3,0-18,6	1,9-9,8	3,5-6,1
SaO_2 (%)	97-99	97,5-99	96,9-99,8	97,8-98,8	85,1-95
Глюкоза (ммоль/л)	3,7-4,9	5,0-5,8	5,1-6,7	4,6-7,3	5,5-6,4
Мочевина (ммоль/л)	3,2-7,4	2,9-4,3	3,1-6,3	2,3-4,8	3,7-4,9
Креатинин (мкмоль/л)	53-74	66,4-82,7	61,4-103,5	60,2-79,0	76,7-90,1
Общ белок (г/л)	63-82	73,3-79,7	69,9-80,1	70,9-80,4	74,4-79
K^+ (ммоль/л)	4-5	4,0-4,4	4,0-5,2	3,5-4,7	3,9-4,5
Na^+ (ммоль/л)	142,1-144,3	138,7-149,4	133,5-140,4	133,2-145,6	139,8-143,1
Ca^+ (ммоль/л)	2,15-2,35	2,1-2,3	1,4-3,0	2,2-2,4	2,16-2,3
ПТИ (%)	70-105	89-101,6	88,4-95,3	85,5-96,2	92-97,4
Фибр (г/л)	2-4	2,8-3,7	11,8-22	2,9-3,7	2,9-3,4
Осмолярность (теор.) (мосм/л)	285-310	278,8-300,5	268,5-282,9	267,6-292,8	281,6-288,2
Осмолярн. (измерен.) (мосм/л)	280-305	318-334	331-339	319-334	309-321
Осмол. разница (абс.числа)	‹ 10	33,5-39,2	56,1-62,5	39,5-51,6	27,4-32,8
Белок мочи (г/л)	0	0,03- 0,4	0,2-0,9	0,2-0,4	0,24-0,52
Шкала ЛАЗГО (баллы)	15	8-10	13-15	10,4-14,8	10-12
SOFA (баллы)	0	1-2	0-1	1-2	2-3
Зрачки (мм)	4-5	2,7-3,4	2,8-4,5	1,9-7,6	2,4-2,9
ЧДД (в 1 мин.)	17-20	16-17	16-19	16-21	13-16

Дисперсионный анализ результатов исследования позволил выделить ряд показателей демонстрирующих статистически значимые межгрупповые различия (табл. 2).

Таблица 2

Результаты однофакторного дисперсионного анализа

	SS	MS	SS	MS	F	p
АДс	1817,9	605,9	38031,4	231,8	2,6	0,05
АДд	891,2	297,1	18810,5	114,6	2,6	0,05
ЧСС	8000,2	2666,7	70454,3	429,5	6,2	0,0005
ИК	5524,7	1841,5	83352,9	508,2	3,6	0,014
ЦП	0,04	0,01	0,6	0,004	3,2	0,024
Na	266,0	88,6	2380,3	22,4	3,9	0,010
Глазго	73,9	24,6	1644,0	10,0	2,5	0,05
ЧДД	105,6	35,2	2245,5	13,7	2,6	0,05

Анализ результатов показывает, что острое отравление ПАВ ведет к изменениям центральной гемодинамики, вегетативного равновесия, изменениям гематологических показателей, водно-электролитным нарушениям, которые кореллируют с изменениями в функционировании центральной нервной системы. При этом в генезе нарушений функций центральной нервной системы особое значение играют нарушения осмолярности плазмы крови [18,19]. Для исследования межгрупповых различий величины осмолярности плазмы крови был проведен дисперсионный анализ. Величины уровня значимости (p) межгрупповых

различий показателя осмолярности плазмы, полученные с использованием теста Ньюмана – Кейлса (Newman – Keuls test), представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты межгрупповых сравнений осмолярности плазмы

Группы	Контроль (1)	Алкоголь (2)	Алкоголь + седативные (3)	Алкоголь + Стимулир. (4)	Алкоголь + психоделики (5)
1	-	0,0115	0,0046	0,0057	0,0014
2	0,0115	-	0,0057	0,0303	0,0029
3	0,0046	0,0057	-	0,0103	0,0014
4	0,0057	0,0303	0,00103	-	0,0017
5	0,0014	0,0029	0,0014	0,0017	-

Анализ результатов свидетельствует о том, что по ряду гомеостатических показателей (систолическое и диастолическое АД, ЧСС, ЧДД, индекс Кердо, цветовой показатель, Na^+, осмолярность плазмы крови, шкала комы Глазго) картина отравления ПАВ различных групп имеет значимые различия друг с другом, в том числе с контролем. Основываясь на данных о статистически значимых различиях по ряду исследуемых показателей, было получено решающее правило дифференциации отравлений ПАВ. Используя канонический анализ, нами рассчитаны пять линейных дискриминантных функций (ЛДФ), объясняющих 91,5% дисперсии экспериментальных данных: ЛДФ №1 (здоровые лица):

$$-557{,}592+0{,}639\times АДс+0{,}928\times АДд-1{,}061\times ЧСС+1{,}436\times ИК+47{,}024\times ЦП-4{,}642\times Na^{+}+5{,}508\times Осмол.+2{,}149\times Глазго+0{,}092\times ЧДД$$

ЛДФ №2 (чистый алкоголь):

$$-517{,}316+0{,}559\times АДс+0{,}075\times АДд-0{,}283\times ЧСС+0{,}735\times ИК+46{,}241\times ЦП-3{,}221\times Na^{+}+4{,}756\times Осм+1{,}353\times Глазго+0{,}355\times ЧДД$$

ЛДФ №3 (алкоголь+стимулирующие):

$$-510{,}883+0{,}703\times АДс-0{,}063\times АДд-0{,}143\times ЧСС+0{,}645\times ИК+44{,}707\times ЦП-3{,}338\times Na^{+}+4{,}711\times Осм+1{,}661\times Глазго+0{,}443\times ЧДД$$

ЛДФ №4 (алкоголь+седативные):

$$-508{,}648+0{,}628\times АДс+0{,}021\times АДд-0{,}228\times ЧСС+0{,}645\times ИК+50{,}131\times ЦП-3{,}239\times Na^{+}+4{,}707\times Осм+1{,}575\times Глазго+0{,}032\times Чдд$$

ЛДФ №5 (алкоголь+галлюциногены):

$$-514{,}422+0{,}448\times АДс-0{,}077\times АДд+0{,}076\times ЧСС+0{,}497\times ИК+44{,}183\times ЦП-3{,}278\times Na^{+}+4{,}723\times Осм+1{,}601\times Глазго+0{,}497\times ЧДД$$

При диагностике вида ПАВ производится сравнение значений ЛДФ друг с другом, при этом максимальное значение соответствующей ЛДФ определяет класс ПАВ.

Выводы. Ранний период острых отравлений сочетанием ПАВ (токсикогенная фаза) сопровождается изменениями показателей сердечно-сосудистой системы, вегетативного равновесия, гематологических показателей, водно-электролитного баланса, ассоциируясь с нарушением функциональной активности центральной нервной системы, демонстрируя системный характер поражения внутренних органов, то есть явлениями, характерными для шока. Клинико-лабораторно-биохимические проявления острого периода химической болезни, если они не перекрыты доминирующей картиной шока, разнообразны.

Независимо от различий в этиологии токсических процессов, приведших в остром периоде отравления к шоковому состоянию, последние при всех сочетанных поражениях ПАВ представляются сходными по содержанию клинических проявлений в отношении ведущих синдромов и отчетливо различаются по отдельным лабораторно-биохимическим показателям. Предложен новый математический критерий дифференциации отравлений сочетанием ПАВ у больных в токсикогенной фазе болезни.

Литература

1. *Бабаян Э.А.* Наркомании и токсикомании: Рук-о по психиатрии / Под ред. Г.В.Морозова. В 2-х тт. М.: Медицина, 1988

2. Бабаян Э.А. Гонопольских М.Х. Наркология: Учеб.пос. 2-е изд. Медицина, М., 1990

3. *Бежлибник – Батлер К.З., Джефриз Дж.Дж.* Клинический справочник психотропных лекарственных препаратов. 15 изд. Хогриф, 2005.

4. *Бехтель Э.Е.* Донозологические формы злоупотребления алкоголем. М.: Медицина, 1986.

5. *Билибин Д.П. Дворников В.Е.* Патофизиология алкогольной болезни и наркоманий. М.: Изд-во УДН, 1991.

6. *Бокий И.В., Усатенко М.С., Трюфанов В.Ф.* Использование анализа активности алкогольдегидрогеназы и липидного состава крови в качестве дополнительных критериев для диагностики острой и хронической интоксикации алкоголем. Метод. реком. Л., 1985.

7. *Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А. с соавт.,* Острые отравления алкоголем и его суррогатами. СПб.: Лань, 2000.

8. *Бородкин Ю.С., Бокий И.В., Усатенко М.С. и др.* Активность алкогольдегидрогеназы сыворотки крови человека и животных при острой и хронической алкогольной интоксикации // Фармакол. и токсикол. 1985.

9. *Бородкин Ю.С., Усатенко М.С., Петрова М.А. и др.* Биохимические маркеры алкоголизма // VIII Сов.-итал. симп. нейропсихофармакологии / Под ред. А.В. Вальдмана. Л.-М., 1990.

10. *Мансурова И.Д., Олимова С.О.* Активность ферментов, метаболизирующих этанол, и содержание малонового диальдегида при хронической алкогольной интоксикации // Докл. АН Тадж. ССР. 1985.

11. *Медик В.А., Токмачев М.С.* Математическая статистика в медицине // Учебное пособие. М.: Финансы и статистика. 2007

12. *Международная* классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания но диагностике. СПб.: Оверлайд, 1994.

13. *Наркоситуация в вузе:* Оценка и мониторинг: Уч. пос. / И.Н. Гурвич, А.А. Березников, Ю.В. Гранская и др.; Под ред. И.Н. Гурвича. СПб., 2005. 368с

14. *Перечень* наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ., утв. Постановлением Правительства РФ № 681 от 30 июня 1998

15. *Петрова М.А., Усатенко М.С., Ерышев О.Ф. и др.* Активность ферментов и концентрация липидов в крови больных алкоголизмом в различные периоды заболевания // Профилактика рецидивов при алкоголизме и наркоманиях / Под ред. М.М. Кабанова. СПб.: ПНИ им. В.М.Бехтерева, 1991.

16. *Пятницкая И.Н.* Наркомании. М.: Медицина. 1997

17. *Чучалин А.Г., Сахарова Г.М, Новиков К.Ю.* Практическое руководство по лечению табачной зависимости. М. 2001

18. *Чернобрывкина Т.В.* Лабораторная диагностика как инструмент в решении задач профилактики и клинической наркологии (энзимодиагностика наркологических заболеваний): пос. для врачей. М.1999.

19. *Чернобрывкина Т.В.* Лабораторная диагностика сопутствующей соматической патологии при наркотизации у подростков: пос. для врачей. М.2002.

20. *Шабалина В.В.* Зависимое поведение школьников. СПб.: Медицинская пресса, 2001. 176с.

21. *Шабанов П.Д.* Основы наркологии. – СПб.: Лань, 2002.

УДК 612.816.1

ПРИМЕНЕНИЕ СОПРЯЖЕННОЙ МНОГОКАНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОСТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ БИМАНУАЛЬНОЙ ПРОИЗВОЛЬНОЙ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

И.В. МИХАЙЛОВ, П.В. ТКАЧЕНКО*

Ключевые слова: электронейромиография, нервно-мышечная стимуляция

К улучшению техники выполнения двигательного действия приводит не само по себе упражнение, а коррекция неточностей, их осмысливание и исправление ошибок в повторных попытках. Именно в этом смысле надо понимать высказывание Н.А. Бернштейна, что «упражнение есть повторение без повторения». Осознание неточностей и ошибок в двигательных действиях является на первой стадии обучения обязательным условием, так как в противном случае повторное выполнение действий может лишь закреплять ошибку и усугублять ее вследствие забывания эталонов [5]. Поскольку автоматизация действий не связана с необходимостью их анализа, резко сокращается время выполнения самого действия. Сокращает это время и предвосхищение каждого последующего движения, когда последующее движение готовится во время окончания предыдущего [5, 7]. В исследованиях H. Hummelsheim (1999) показано, что для регулярной двигательной тренировки, может быть использована нервно-мышечная стимуляция под контролем электронейромиографии [8]. Однако Klose (1999) при сравнении эффективности физических упражнений и нервно-мышечной стимуляции с электронейромиографической биологической обратной связью в функциональном восстановлении не выявил явных различий между этими методами [9].

Использование искусственно создаваемых с помощью электростимулятора воздействий на активные элементы двигательного аппарата приводило к усилению его естественных действий и повышению спортивного результата. В сочетании с другими, специально сконструированными условиями выполнения спортивного упражнения этот метод позволял показывать результаты, превышающие мировые достижения. При этом среди основных

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

показаний к применению электростимуляции является тренировка мышц с целью повышения их физической выносливости и обучение двигательным навыкам [5, 7, 8]. По некоторым данным существует возможность целенаправленного изменения характеристик и результативности спортивных упражнений вследствие применения стимуляционной активизации мышц непосредственно во время выполнения движений. Кроме того, после подачи стимуляционных сигналов на мышцы наблюдаются положительные следовые явления, выражающиеся в сохранении лучших качественных показателей движения по сравнению с исходными данными. Экспериментальные исследования показали, что использование приема стимуляционной активизации мышц во время движения в процессе тренировки спортсменов позволяет сократить сроки становления сложного двигательного навыка, повышая тем самым эффективность тренировочного процесса.

Методики электростимуляции нервно-мышечного аппарата разрабатывались в основном для проведения восстановительного лечения при различных заболеваниях центральной и периферической нервных систем (постинсультные параличи и парезы и др.) [1, 2, 4, 6]. При стимуляции антагонистов спастических мышц, снижается возбудимость спинальных мотонейронов и улучшается супраспинальная регуляция двигательного акта [6]. Электростимуляция улучшает регуляцию двигательного акта и мышечного тонуса, изменяет взаимоотношения между синергистами и антагонистами при выполнении произвольных движений, возникающие сокращения становятся более адекватными при этом наблюдается прирост значений электронейромиографических показателей [4, 6, 7]. В процессе двигательной реабилитации лиц с частично утраченной вследствие травм или заболеваний двигательной функцией с помощью тренажерных устройств создаются условия для полноценного выполнения естественных движений в полном объеме, что как бы возвращает человека в его здоровое «двигательное прошлое». В этом случае происходит многократная воспроизводимость двигательных заданий в искусственных условиях в формах и объемах, близких к показателям прежнего здорового состояния. Это указывает на принципиальную возможность восстановления двигательного потенциала.

Многоканальная электронейромиостимуляция имеет ряд преимуществ по сравнению с одноканальной методикой. Она позволяет тренировать несколько групп мышц, что повышает эффективность воздействия. Первые положительные сдвиги появляются после 3-5 процедур, улучшаются объем и координация движений [6, 7]. Однако ввиду необходимости разработки и внедрения новых методов освоения спортивных движений, реабилитации больных неврологического и травматологического профилей, профессионального отбора в специальностях, требующих сложнокоординированных движений, применение электростимуляции требует дальнейшего углубленного изучения, в том числе как способа, влияющего на характеристики бимануальной активности при выполнении двигательных задач различной степени сложности [7]. В ряде работ произведены попытки раскрыть вопрос о характере влияния сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции (СМЭНМС) на координацию движений у практически здоровых людей. Пятикратное применение СМЭНМС не вызывает статистически значимых изменений в миографической картине мышц предплечий рук у испытуемых мужского пола, а у испытуемых женского пола отмечается усиление коэффициента симметрии разгибателей на фоне отсутствия иных достоверных различий [7].

Электростимуляция выполнялась лишь с целью изменения сенсорного притока к центральным структурам нервной системы и усиления энергообеспечения стимулируемых мышц. Вопрос о возможностях СМЭНМС, применяемой в синергетическом режиме с основной двигательной программой, в режиме формирования условного рефлекса остается недостаточно изученным. При условии электростимуляции в режиме формирования условно-рефлекторных связей путем сочетания произвольного движения с подкреплением работающих мышц электрическими импульсами, следует ожидать относительно устойчивых перестроек во взаимодействии центров, участвующих в регуляции координации произвольных движений, и, соответственно, получить прогнозируемые изменения как в виде изменения миографической картины, так и показателей бимануальной координации.

Цель – изучение возможности подобных перестроек.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 испытуемых (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 18 до 20 лет. Выбор объекта для исследования был продиктован относительной однородностью выборки. Испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие во всех сериях исследования, согласно требованиям и рекомендациям, предъявляемым к биомедицинским исследованиям с участием человека международными и Российскими этическими комитетами.

Уровень координации произвольных целенаправленных сложноскоординированных движений рук оценивался методом суппортметрии. Последовательно предлагались простое и сложное задания, выполняемые под контролем зрения и слуха. Оценивались время на контуре задания (ВНК), время вне контура задания (ВВК), общее время выполнения задания (ОВ) как сумма двух предыдущих, количество ошибок, сходов с контура (КО), скорость прохождения контура (СК) и скорость реакции при исправлении ошибки (СР). Кроме того, рассчитывался интегральный показатель координации (ИПК) на основе регистрируемых временных и количественных характеристик суппортметрии [7]. Регистрация биоэлектрической активности мышц предплечий, участвующих в осуществлении бимануальной координации, реализовывалась на нейромиоанализаторе НМА-4-01 «НЕЙРОМИАН» (производства НПКФ «Медиком МТД» г. Таганрог) и соответствующего программного обеспечения. Использовались стандартные поверхностные биполярные электроды с войлочными прокладками, смачивающимися гипертоническим раствором, что обеспечивало оптимальную электропроводность. Электроды накладывались на двигательные точки мышц сгибателей и разгибателей предплечья. Выбор мышц был продиктован выполняемыми ими функциями при осуществлении движений рук. Электроды фиксировались эластичными резиновыми лентами, обеспечивающими плотное равномерное прилегание к поверхности кожи, перед исследованием обрабатываемой спиртом. Заземляющий электрод накладывался на плечо. Регистрировались и анализировались максимальная амплитуда (МА), частота (Ч), площадь (П), средняя амплитуда (СА) миографического ответа, коэффициент симметрии (КС) мышц сгибателей и разгибателей и коэффициент реципрокности (КР) справа и слева

Сопряженная многоканальная электронейромиостимуляция проводилась с использованием стимулятора «АВИСТИМ». Использовались разработанные нами стимулирующие электроды («Электроды для сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции», патент РФ на полезную модель, № 63229), которые накладывались в проксимальной и дистальной трети ладонной и тыльной поверхностей предплечья на двигательные точки соответствующих сгибателей и разгибателей. Заземляющий электрод фиксировался на нижней трети голени. В местах фиксации электродов кожа обрабатывалась спиртом. Уровень индивидуальной электрочувствительности оценивался посредством, предложенного нами устройства (Электростимулирующее устройство для диагностики уровня поражения периферических нервов и мышц «ЛАХЕСИС», патент РФ на полезную модель, №72850). Сила тока подбиралась во время сеанса до появления безболезненного сокращения стимулируемых мышц [1, 6, 7].

Испытуемым давалась установка на работу мышц в ритме, задаваемом электрическими импульсами. Испытуемым проведено 5 сеансов стимуляции длительностью 15 минут каждый. Частота модуляций 100 Гц, период следования пачек 16±4,8 с, длительность серии импульсов на выходах каналов 4±1,2 с.

На основе моделирования типовых движений рук и биомеханической особенности вовлечения мышечных групп в реализацию двигательной задачи при прохождении контуров суппортметрии, стимулирующие импульсы подавались на мышцы в следующей последовательности: 1 канал (2 активных электрода) – m. flexor carpi radialis справа, m. extensor carpi ulnaris слева; 2 канал (2 активных электрода) – m. flexor carpi radialis слева, m. extensor carpi ulnaris справа; 3 канал (3 активных электрода) – m. flexor pollicis longus справа, m. abductor pollicis brevis справа, m. flexor digitorum superficialis слева; 4 кнала (3 активных электрода) – m. flexor digitorum superficialis справа, m. flexor pollicis longus слева, m. abductor pollicis brevis сплева

Стимуляция велась в режиме выработки условного рефлекса. Двигательные задания выполнялись после каждого курса сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции. Все исследования были проведены при прочих равных условиях.

При анализе полученных результатов вычислялись средние величины характеристик (М) и их ошибки (m). Статистическая значимость различий параметров определялась с помощью кри-

терия Стьюдента, а также непараметрических статистических критериев. Использовался программные пакеты MS Excel 2003 и STATISTICA 6.0. Все первичные данные перед статистической обработкой были проверены на нормальность распределения и равенство генеральных дисперсий.

Результаты. При сравнении средних значений показателей ЭНМГ в группе испытуемых мужского пола, зарегистрированных в исходном состоянии и на фоне применения сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции с последующим выполнением заданий суппортметрии было установлено увеличение частоты импульсации, максимальной и средней амплитуды на 45,32 % ($p<0,05$), 63,1 % ($p<0,05$) и на 58,4 % ($p<0,05$) соответственно у мышц-сгибателей слева. Кроме того, отмечено увеличение частоты сигнала на 44,25 % ($p<0,05$), зарегистрированной у мышц-сгибателей справа и площади ответа у мышц-разгибателей слева на 26,29 % ($p<0,05$). А также наблюдалось увеличение коэффициента реципрокности слева на 52,70 % ($p<0,05$).

В группе испытуемых женщин применение СМЭНМС не вызвало статистически значимой динамики биоэлектрической активности нервно-мышечного аппарата. При рассмотрении изменений средних значений уровня координации произвольной двигательной активности рук в группе испытуемых мужского пола в исходном состоянии и на фоне стимуляции (табл. 1) установлено, что при выполнении 1-го задания для показателей: ИПК, СК, КО и ОВ максимум различий между 1-м и 5-м сеансами стимуляционной тренировки достигается к последнему постепенно увеличиваясь от сеанса к сеансу по отношению к первому.

При изменении ВНК, ВВК и СР обнаружены иные закономерности. Время нахождения маркера на контуре задания достигает максимального роста после 4-го сеанса, снижаясь после 5-го. Достоверное увеличение средних значений времени нахождения маркера вне контура по отношению к таковому после 1-го сеанса стимуляции выявлена лишь после 2-го и 5-го сеансов так же, как и у СР, имеющим достоверное отличие между 4-й и 5-й стимуляционной тренировкой. При выполнении второго, сложного двигательного задания у шести показателей сдвиг в процентах по отношению к 1-му упражнению достигает максимума после 5-го.

Таблица 1

Значения сдвига показателей координации движений рук у мужчин в зависимости от сложности выполняемого задания в течение 5 сеансов стимуляции, %

	Первое задание, сравниваемые пары упражнений						
	1-2	2-3	3-4	4-5	1-3	1-4	1-5
ОВ	20,892[1]	-	-	-	43,216[3]	48,141[2]	50,936[2]
ВНК	-	-	-	-	25,761[3]	33,124[2]	32,654[2]
ВВК	37,690[3]	-	-	-	-	-	93,956[3]
КО	35,103[1]	-	-	-	74,138[3]	82,759[3]	83,931[3]
СК	19,048[1]	18,710[3]	-	-	34,194[1]	41,714[1]	43,333[1]
СР	7,006[1]	-	-	70,021[3]	-	-	77,229[1]
ИПК	49,611[1]	-	-	-	69,019[2]	72,823[2]	73,706[2]
	Второе задание						
ОВ	30,622[3]	-	-	-	46,970[1]	52,751[1]	58,826[1]
ВНК	25,762[3]	-	-	-	31,017[2]	36,514[2]	38,723[1]
ВВК	-	-	-	-	66,470[2]	72,597[1]	83,399[1]
КО	-	-	-	-	53,190[3]	54,843[3]	72,463[1]
СК	29,762[2]	19,231[3]	-	-	43,269[1]	47,788[1]	55,639[1]
СР	-	-	-	-	-	48,436[1]	43,581[2]
ИПК	-	-	-	34,756[3]	68,286[2]	69,458[1]	74,702[1]

Примечание: [1] - данные достоверны при $p<0,001$; [2] - данные достоверны при $p<0,01$;[3] данные достоверны при $p<0,05$; недостоверные различия не приведены

Скорость реакции достигает максимальных значений после четвертого сеанса стимуляционной тренировки и снижается после пятого. При выполнении испытуемыми мужского пола второго задания на фоне применения СМЭНМС наиболее полно наблюдаемые изменения характеризуют ИПК и ВВК. Время нахождения маркера на контуре задания является показателем, претерпевающим менее значимые изменения. При сравнении характеристик суппортметрии первого и второго заданий после последовательного выполнения всех пяти упражнений и, соответственно, пяти процедур СМЭНМС, установлено, что средние значения времени выполнения задания статистически выше при прохождении контура 2-го задания для 1-го ($p<0,05$), 3-го, 4-го ($p<0,01$), и пятого ($p<0,05$) сеансов стимуляционной тренировки соответственно. Значения времени пребывания маркера на контуре в зависимости от сложности выполняемого двигательного задания достоверно не различаются между собой.

Значения времени пребывания маркера вне контура закономерно выше при выполнении второго, сложного задания. После первого сеанса стимуляционной тренировки ($p<0,05$), третьего ($p<0,001$), четвертого и пятого ($p<0,01$) соответственно. Число ошибок достоверно выше при выполнении 2-го задания: после 1-го ($p<0,05$), 3-го, 4-го ($p<0,001$) и 5-го ($p<0,05$) сеансов стимуляции соответственно. Значения скорости выполнения задания в динамике применения стимуляции значимо выше при выполнении 1-го, более простого задания суппортметрии: после 1-го ($p<0,001$), 2-го ($p<0,01$), 3-го, 4-го и 5-го сеансов ($p<0,001$). Скорость реакции достоверно выше при выполнении 2-го задания только после 1-й ($p<0,05$) и 5-й ($p<0,01$) процедур.

Интегральный показатель координации, рассчитанный после выполнения 1-го задания суппортметрии имеет более высокое значение на фоне 1-й ($p<0,05$), 3-й, 4-й ($p<0,001$) и 5-й ($p<0,05$) процедур, по сравнению со вторым заданием.

При изучении влияния сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции на уровень координации произвольной двигательной активности рук в группе испытуемых женского пола установлено, что при выполнении первого задания параллельно с длительностью стимуляционной тренировки наблюдалось и изменение всех показателей суппортметрии с достижением максимума различий, относительно первоначальных значений, для показателей: ОВ, КО и ИПК после 4-го упражнения, с последующим незначительным снижением уровня различий после 5-го упражнения. Для ВВК, однако, максимум процентной разницы приходится на пятое упражнение, а для СК нехарактерно снижение данного значения от максимума в четвертом упражнении к пятому. При анализе динамики процентного сдвига в скорости реакции не выявлено статистически значимых различий между 1-м и 4-м упражнением. Значение ВНК за все 5 упражнений достоверных изменений не претерпело (табл. 2).

В динамике выполнения второго задания на фоне стимуляции в изменении основных показателей суппортметрии выявлена иная закономерность. У показателей ОВ, ВВК, СК, ИПК резко увеличивается разница значений от второй процедуры к третьей, т.е. уже после третьего сеанса СМЭНМС суммация эффекта стимуляции достаточна для качественного изменения указанных показателей, даже по отношению ко второй процедуре. За исключением ВНК у всех показателей суппортметрии отмечен максимум процентного сдвига после пятого стимуляционного упражнения, по отношению к первому. Время нахождения маркера на контуре достигает своего минимума по отношению к первому после четвертой процедуры, после пятой процентный сдвиг уменьшается и становится минимальным во всём динамическом ряду. При выполнении женщинами второго задания в процессе СМЭНМС установлено, что более полно изменениям подвержено время вне контура задания. Значения СР и ВНК являются менее динамичными в течение всех 5 стимуляционных упражнений. При анализе различий средних значений показателей 1-го и 2-го заданий суппортметрии выявлено, что ОВ при выполнении 1-го задания достоверно имеет более низкие значение после 1-й ($p<0,01$), 2-й ($p<0,05$) и 4-й ($p<0,05$) стимуляционной тренировки, по сравнению со 2-м заданием

Таблица 2

Значения сдвига в % показателей координации движений рук у испытуемых женского пола в зависимости от сложности выполняемого задания в течение пяти сеансов стимуляции

Первое задание							
	1-2	2-3	3-4	4-5	1-3	1-4	1-5
ОВ	-	-	-	-	34,769[2]	39,942[1]	39,314[2]
ВНК	-	-	-	-	-	-	-
ВВК	-	-	-	-	72,105[2]	84,913[1]	91,511[1]
КО	-	-	60,827[3]	-	58,422[2]	83,713[1]	83,156[1]
СК	23,810[3]	-	-	-	35,484[1]	42,029[1]	42,029[1]
СР	39,764[3]	-	-	68,482[3]	35,958[2]	-	78,740[1]
ИПК	-	-	-	-	86,273[2]	88,829[1]	88,745[1]
Второе задание							
ОВ	-	34,642[3]	-	-	53,340[1]	57,036[1]	59,892[1]
ВНК	-	-	-	-	35,350[3]	38,840[3]	34,289[3]
ВВК	-	52,976[3]	-	-	68,417[1]	72,285[1]	81,349[1]
КО	-	-	-	-	51,999[2]	60,641[1]	74,323[1]
СК	-	32,558[2]	-	-	50,000[1]	51,685[1]	55,208[1]
СР	-	-	-	-	24,691[2]	23,086[2]	40,741[2]
ИПК	-	50,684[3]	-	-	50,371[2]	52,785[1]	56,584[1]

Особенностью значения времени нахождения маркера на контуре задания является отсутствие статистически значимых различий данной характеристики суппортметрии между первым и вторым заданием в динамике всех пяти сеансов. Средние значения ВВК при выполнении второго задания статистически значимо выше значений, наблюдаемых при выполнении первого зада-

ния, что является закономерным с учетом его сложности. Так, после 1-го сеанса стимуляции различия достоверны при ($p<0,001$), 2-го, 3-го ($p<0,01$), 4-го ($p<0,001$) и 5-го ($p<0,05$) соответственно. Количество ошибок, так же, выше при выполнении второго задания: после 1-го стимуляционного упражнения и 2-го при ($p<0,001$), 3-го ($p<0,05$), 4-го ($p<0,001$) и 5-го при ($p<0,05$) соответственно. При выполнении первого задания выявлены статистически значимо более высокие значения СК, по сравнению со 2-м заданием после 1-го, 2-го ($p<0,001$), 3-го ($p<0,01$), 4-го ($p<0,001$) и 5-го ($p<0,01$) сеансов стимуляции.

Скорость реакции простого и сложного заданий статистически значимо различаются ($p<0,05$) только после второй и пятой ($p<0,01$) процедур, во всех остальных случаях достоверно обоснованной разницы не выявлено. Значения интегрального показателя координации выше при выполнении первого задания во всех пяти сравниваемых упражнениях с аналогичной достоверностью. Таким образом, в группе испытуемых женского пола при выполнении заданий суппортметрии, несмотря на минимально достоверные отличия, наиболее сложным является второе задание. При прохождении трека этого контура выявлены более высокие значения основных характеристик координации (ВВК, КО), с закономерным снижением значений расчетных показателей (ИПК и СК). Нельзя не отметить нивелирование различий между первым и вторым заданием, в значении ОВ после пятого упражнения. Примечательно, что большая часть суппортметрических показателей претерпела статистически значимые изменения после третьей процедуры СМЭНМС при выполнении как простого, так и сложного суппортметрического задания.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что сопряженная многоканальная электронейромиостимуляция у мужчин приводит к увеличению частотно-амплитудных характеристик биоэлектрической активности преимущественно мышц левой руки. В аспекте усиления реципрокности ведущая роль в постстимуляционном периоде также принадлежала левой руке, что согласуется с данными полученными ранее [7]. Рассмотрение динамики показателей уровня бимануальной координации показало, что пятикратное использование предложенного способа электростимуляции не вызывало перестроек во взаимоотношениях нервных центров иннервирующих заинтересованные мышцы. Это может свидетельствовать о большей устойчивости системы и её меньшей пластичности в отношении электровоздействия с периферических рецепторов. Данный факт служит объяснением меньшего уровня координации у женщин как первоначально, так и на фоне СМЭНМС. Следовательно, в течение пяти двигательных упражнений происходят лишь процессы настойки и сонастройки соответствующих нервных центров [1, 3, 7].

Полученные результаты отличаются от картины описанной при проведении стандартной сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции [2, 7]. Отмечено, что изменения периферического нервно-мышечного аппарата мужчин выражены более значимо, чем у испытуемых женского пола.

Установлено, что наиболее выраженные изменения при выполнении простого задания в группе мужчин в процессе СМЭНМС и двигательной тренировки, наблюдаются в количестве ошибок и времени пребывания маркера вне контура задания, т.е. характеристик дефекта выполнения двигательного задания [7]. Значения времени пребывания маркера на контуре задания менее остальных показателей суппортметрии подвержено изменениям. При выполнении второго задания, по сравнению с первым, наблюдались статистически значимые более высокие значения общего времени выполнения задания, времени пребывания маркера вне контура и большее количество ошибок.

Вышеуказанные значения оказали непосредственное влияние на производные от них показатели – ИПК и СК, значения которых закономерно выше при выполнении первого, простого задания. Значения скорости реакции больше при выполнении сложного задания. Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий в значениях времени нахождения маркера на контуре задания и нивелирование различий в ряде показателей во втором упражнении. Это свидетельствует о том, что группе испытуемых мужского пола при выполнении заданий суппортметрии на фоне применения процедур СМЭНМС наиболее сложным является второе задание, ввиду наибольших числовых значений характеристик координации (ОВ, ВВК, КО), и более низкого уровня расчетных показателей (ИПК и СК), по сравнению с первым заданием, что подтверждается нашими предыдущими работами [7]. Большая часть суппортметрических показателей претерпела статистически значимые изменения уже после 2-й процедуры СМЭНМС при выполнении простого задания, и после 3-й процедуры при выполнении сложного задания. ИПК, как основной показатель суппортметрии, после третьей процедуры СМЭНМС увеличился более чем втрое, по сравнению с фоновыми значениями, как при выполнении простого, так и сложного задания. Подобного эффекта ранее обнаружено не было. Можно предположить, что повышение эффективности бимануальной координации обусловлено особенностью стимуляции с учетом биомеханики выполнения двигательного задания.

У испытуемых женщин, в отличие от мужчин, наиболее полно изменения при выполнении первого задания в процессе использования СМЭНМС наблюдаются в динамике значений ИПК и ВВК. Наименее выражены изменения во времени пребывания маркера на контуре задания. Установленные факты позволяют утверждать, что уровень скоординированности сложных бимануальных движений рук у испытуемых женского пола под воздействием СМЭНМС первоначально значительно повышается, что наиболее ярко проявляется при выполнении первого, простого, задания. Однако впоследствии система, координирующая выполнение двигательной задачи, переходит в состоянии дисбаланса. Установленные факты могут говорить о большей реактивности ответа на процедуры стимуляции у женщин. Уровень бимануальной координации на фоне стимуляции не достигает значений, полученных в группе испытуемых мужского пола.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение, что описанный способ сопряженной многоканальной электронейромиостимуляции с учетом биомеханики предполагаемой двигательной задачи, в относительно короткие сроки приводит к значительному повышению уровня бимануальной координации человека, по сравнению с описанными стандартными приемами СМЭНМС. Следовательно, описанный нами способ стимуляции можно классифицировать как двигательно-модулирующий и являющийся более эффективным по сравнению с используемыми ранее схемами.

Литература

1. *Багель, Г.Е.* Электростимуляции и электродиагностика синусоидальномодулированными токами при центральных, смешанных и периферических парезах . М., 1983. 163с.
2. *Боброва, Н.А.* Электростимуляция скелетных мышц как способ предупреждения последствий гипокинезии: Автореф. дис. … к. м. н. М., 1987. 22с.
3. *Гехт, Б.М.* Теоретическая и клиническая электромиография. Л.: Наука, 1990. 230с.
4. *Ласков, В.Б.* // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1987. №13.. 62-63.
5. *Ратов, И.П.* Двигательные возможности человека. Минск, 1994.116с.
6. *Сидорова, С.А.* Сопряженная многоканальная электронейромиостимуляция в восстановительном лечении больных постинсультными парезами 14.00.17 нормальная физиология, 14.00.13 нервные болезни: Автореф. дис…к.м.н. Курск, 1997. 21с.
7. *Ткаченко, П.В.* Функциональные взаимоотношения характеристик компонентов сенсомоторной сферы и произвольной двигательной активности: автореф. дис…к. м.н. Курск, 2004. 21 с.
8. *Hummelsheim, H* // Curr Opin Neurol.1999. Vol.12, № 6. P.697–701.
9. *Klose K.J.* // Arch Phys Med Rehabil. 1999. Vol. 71, №9. P.659–662.

УДК 615.471:617.7

МЕТОДИКИ ДИАГНОСТИКИ И ЧАСТИЧНОЙ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ТРЕНИРОВКИ И СТИМУЛЯЦИИ ЕГО СЕНСОМОТОРНОЙ РЕАКЦИИ

Е.П. ПОПЕЧИТЕЛЕВ*

Ключевые слова: сенсомоторная реакция, тренировка

Постановка задачи. Сенсомоторная реакция (СМР), выступая в качестве универсального показателя общего состояния центральной нервной системы человека и его способности к

* Санкт-Петербургский электротехнический университет

быстрому и адекватному реагированию на неожиданное изменение внешней среды, широко используется в разного рода комплексах оценки состояния человека. Известный физиолог З. Экснер, впервые употребивший выражение «*время реакции*», определил его как «*время, необходимое для того, чтобы сознательным образом отвечать на какое-нибудь впечатление*» [1]. Современные возможности по изменению модальности «впечатлений», на которые может реагировать испытуемый, превращают измерение времени сенсомоторной реакции (ВСМР) в универсальный метод оценки его психологического состояния, пригодный для решения различных прикладных задач. Однако внутренние механизмы, определяющие ВСМР человека, дают возможность воздействовать на нервную систему таким образом, чтобы добиться у человека состояния, в котором его поведение будет наилучшим образом соответствовать условиям выполнения поставленных перед ним задач. Заранее зная о возможности попадания человека в условия, требующих быстроты реакции и точных действий, от которых могут зависеть жизни людей, можно еще до возникновения такой обстановки подготовить человека к подобному развитию событий [2]. Особенно актуально это для тех, кто, по долгу службы, часто попадает в такие ситуации. В первую очередь это спасатели и пожарные, пилоты и водители транспортных средств, специальные отряды силовых подразделений, операторы на опасных производствах и другие профессии, где человек попадает в подобные условия.

На функциональное состояние таких специалистов влияют факторы, сопровождающие их деятельность. К ним следует отнести физическую нагрузку, умственное напряжение, гипокинезия, однообразный труд с постоянной концентрацией внимания (монотония) и др. Перечисленные факторы приводят к утомлению, нервно-эмоциональному напряжению, ошибкам в работе, снижению качества деятельности, вплоть до отказа от нее, что совершенно недопустимо, т.к. последствия такого отказа могут быть катастрофическими. Поэтому в практической психофизиологии часто используется анализ временных изменений ВСМР, позволяющий отслеживать изменения текущего состояния человека. Этому помогают программно-аппаратные средства, существенно расширяющие возможности исследований индивидуальных особенностей сенсомоторной активности человека.

Биофизические основы возникновения и управления сенсомоторной реакцией. Сенсомоторная активность является одной из основных врожденных индивидуально-типологических характеристик каждого индивидуума, одной из обобщенных характеристик состояния человека-оператора. Методы регистрации ВСМР, с одной стороны, привлекают специалистов своей объективностью, универсальностью, метрической строгостью, которые нужны при решении различных задач, с другой стороны – отталкивают неоднозначностью, спорностью и противоречивостью получаемых данных. Выбор стимулов, способных изменить состояние нервной системы, можно провести, основываясь на механизме распространения нервных импульсов по нервам.

Характеристики двигательных реакций на сенсорное воздействие используются в основном в двух направлениях [3]. Во-первых, они нашли применение для оценки функционального состояния организма при целенаправленном поведении в условиях различной степени вероятности воздействия среды; а во-вторых – для определения признаков индивидуальности, возможности предсказания индивидуального поведения человека в экстремальной ситуации, успешности обучения и прогнозирования приобретения профессиональных навыков, оценки типологических особенностей высшей нервной деятельности человека.

В работах первого направления латентный период рассматривается как результирующий показатель сразу нескольких основных свойств нервной системы, обеспечивающий выполнение данного двигательного акта, что не дает оснований считать его показателем отдельных (например, подвижности нервных процессов) типологических особенностей ВНД. В связи с этим можно отметить, что *величина латентного периода* простой двигательной *реакции* является *показателем* текущего *функционального состояния организма* и служит объективным критерием его оценки. Наиболее противоречивыми являются данные, полученные в работах второго направления. Ряд авторов считают, что латентный период простой реакции детерминирован врожденными особенностями ВНД и поэтому может служить индикатором свойств основных нервных процессов. Например, у испытуемых с ВСМР менее 0,20 с были условно отнесены к подвижному типу ВНД, а свыше 0,20 с – к инертному типу. Здесь ВСМР применяется как индикатор типологических свойств нервной системы и как показатель развития психомоторики. На основании такой классификации даже делаются выводы о профессиональной пригодности человека. При этом авторы, изучающие зависимость ВСМР от свойств личности, затрагивают в основном ее психобиологическую основу: свойства нервных процессов, темперамент, нарушения нервной системы и др.

Чтобы лучше понять возможности этих методов по частичной коррекции текущего состояния человека, необходимо разобраться в причинах возникновения и факторах, влияющих на двигательные реакции. ВСМР представляет собой гетерогенную сумму длительности различных психофизиологических процессов, связанных как с восприятием сенсорной информации, так и с внутренней организацией ответной реакции – сенсорной обработкой сигнала, принятием решения и активацией двигательных нейронов [3]. Эксперименты, связанные с определением вероятности ошибок различения человеком сигналов разной физической природы, позволили обозначить границы адекватного использования методов регистрации ВСМР. Для решения психофизических и психофизиологических задач зона «латентных сомнений» (а именно эта зона связана с вероятностью обнаружения сигнала) ограничена, с одной стороны, пороговой зоной, показателем которой является уровень совершаемых испытуемым ошибок, а с другой стороны, несокращаемым минимумом, т.е. предельно коротким временем СМР, достаточным для распознавания сигналов при наибольших объективных различиях в них [2]. Именно в этой области время сенсомоторной реакции нельзя считать адекватным показателем способности к различию.

На величину ВСМР влияет множество факторов: модальность и интенсивность стимулов, степень готовности испытуемого к восприятию раздражителя, тренированность, различные фармакологические вещества, кислородное голодание, утомление. В последнее время накоплен фактический материал, позволяющий оценить влияние генотипических и средовых факторов на показатели ВСМР. При этом в ряде работ учитывались степень устойчивости или диапазон изменений ВСМР в тестах, что позволяет использовать это параметр в качестве показателя наличия двигательного стереотипа и его направленного изменения.

На качество тестирования влияют многие параметры организации самого тестового исследования: последовательность стимулов (одной или разных модальностей, с измененными или одинаковыми характеристиками, и т.п.); постоянный или варьируемый временной интервал их предъявления; вероятность появления стимула той или иной модальности; руководящий принцип для принятия решений [4], пользуясь которым испытуемый выполняет тестовое задание (например, реакция только на стимул одного типа, выбор одного стимула из серии предъявляемых, реакция на разное местоположение стимула, его форму и другие параметры); вид ответного действия – т.н. «тестовая реакция» [4] (нажатие или отпускание кнопки и др.) и другие характеристики.

Известны данные, свидетельствующие о генетическом влиянии на ВСМР, когда звуковые сигналы разной интенсивности подавались в случайном порядке, и об отсутствии генетического влияния на время реакции при упорядоченном следовании звуковых сигналов (от меньшего к большему), но с разными интервалами между стимулами [5,6]. Аналогичные результаты получены и при изменении тестовой реакции – замене обычного нажатия на кнопку в ответ на воздействие на движение, требующее сгибания руки в предплечье ладонью вверх (когда кнопка находилась вне поля зрения). В последние годы ВСМР стало активно использоваться в психологии как показатель скорости переработки информации. Так как ВСМР определяется субъективным различием между стимулом и окружающим фоном, то двигательные реакции позволяют вести исследования др. показателей личности. Например, известны методы оценки степени субъективного различия при исследованиях цветового зрения, восприятии фигур, размеров, пространственного положения, скорости перемещения (на характеристиках тестовых сюжетов строятся психодиагностические тесты [7]), субъективных характеристик восприятия акустических или тактильных тестов и т.п.

Время реакции используется и при оценке работы наблюдателя в психофизических ситуациях обнаружения и различия слабых сигналов, т.е. в «пороговых» ситуациях. Здесь обнаружены разные зависимости времени реакции и от интенсивности входного сигнала, и от его вероятностных характеристик.

Таким образом, ВСМР, вероятности ответов разного рода и их взаимосвязи используются, когда изучается (или используется в рабочих условиях) сенсорная способность человека, чувствительность его систем, а также там, где они являются отчетными или эталонными: в дифференциальной психологии, психофизиологии и в физиологии сенсорных систем. Рассмотренные показатели используются и в исследованиях работы человека-оператора: в ситуациях с сигналами малой вероятности; напряженного наблюдения в условиях монотонной работы, т.е. в таких задачах, которые связаны с деятельностью людей и т.п.

Наряду с оценкой текущего состояния человека большое значение для повышения качества и надежности работы человека приобретают методы коррекции этого состояния в реальном масштабе времени непосредственно в процессе его деятельности. Такие методы должны быть направлены на приведение психофизического состояния человека-оператора к некоторому оптимальному уровню, который позволял бы ему продолжать работу с минимальным риском для него и окружающих.

Скорость распространения нервных импульсов по мембране нервной клетки может составлять >100 м/с [5], но реально скорость прохождения импульса намного ниже. Это связано с тем, что для передачи потенциала, распространяющегося по мембранам нейронов, от одной нервной клетки к другой через синапс, необходимы физические и химические реакции, время протекания которых на порядок больше времени распространения потенциала по мембране клетки. Следовательно, основное время прохождения нервного импульса составляет время реакций, протекающих в синапсах, и сокращение времени сенсомоторной реакции можно добиться путем уменьшения таких задержек. Для этого необходимо стимулировать протекание достаточно сильных нервных импульсов в течение некоторого времени. Предположительно, в результате такой стимуляции при прохождении каждого нового нервного импульса будет наблюдаться выброс новой порции медиатора в межнейронное пространство, и с каждым новым импульсом концентрация выделенного медиатора будет увеличиваться. Результат такого воздействия должен проявляться в уменьшении времени, потраченного на передачу нервного импульса от одного нейрона к другому. После окончания подобной стимуляции эффект будет наблюдаться еще в течение некоторого времени, пока концентрация медиатора в межнейронном пространстве вновь не снизится до исходного уровня. Для сокращения ВСМР можно попробовать воздействовать на время задержки в синоптических передачах.

Опираясь на вышеизложенное предположение, можно сформулировать требования к предъявляемым «энергетическим» стимулам. Они должны: быть как можно более простые, так как их основная задача – возбудить нервную систему человека, перевести ее в более активное состояние; воздействовать на как можно большее количество рецепторных клеток, которые будут передавать нервные импульсы дальше по цепочке; иметь большую интенсивность, способствуя усиленному выделению медиатора. При сильном воздействии на мембранах нервных клеток возникают более высокие потенциалы, способные передать возбуждение на большее число клеток, имеющих контакт с данным нейроном. Наиболее эффективным воздействием для стимулирования СМР будут комбинированные полимодальные стимулы достаточно большой интенсивности.

Для достижения устойчивого сокращение ВСМР на определенный вид воздействия целесообразно использовать систематические воздействия, связанные с реально возможными событиями. Если интенсивность таких воздействий не слишком большая, то при долгих и регулярных тренировках в нервной системе постепенно должны проходить изменения, способствующие более быстрому проведению нервных импульсов. Изменения эти будут выражаться в перестройке связей нейронов по пути следования нервных импульсов от рецептора, воспринимающего данный раздражитель. Межнейронное расстояние в синапсах будет становиться меньше, а их площадь – больше, результатом чего будет более быстрая передача нервного импульса от одного нейрона к другому. Полная коррекция и восстановление состояния человека в процессе трудовой деятельности, скорее всего, невозможна. Реализация полного комплекта реабилитирующих мероприятий требует большого объема технических средств, подключение которых исключено вне лабораторных условий. В то же время методики управления ВСМР можно приспособить для частичной коррекции исходного состояния, дополняя средства измерения ВСМР средствами «энергетического раздражения» нервной системы человека. В ряде случаев такая коррекция оказывается достаточной для обеспечения нормальной работы человека на более продолжительный срок.

Подходы к управлению временем сенсомоторной реакции. Если на величину ВСМР влияет состояние нервной системы человека, то управление временем сенсомоторной реакции возможно при ее принудительном возбуждении, а для этого значение имеет правильный подбор раздражителей. В известной литературе в качестве физиологически обоснованных воздействий на нервную систему при регистрации вызванных потенциалов [8] (но не для управления ВСМР) предлагается использовать ряд вариантов «энергетических раздражителей». Термин «энергетический» использован для того, чтобы отличить стимуляцию нервной системы от сенсорной стимуляции. В качестве таких возбуждающих воздействий предлагается использовать: слабые электрические токи, энергетическое световое или звуковое воздействия без токсичных реакций и болевых ощущений пациента.

Для исследования зрительных ответов в качестве раздражителя используют электронную вспышку, дающую короткое и интенсивное излучение: интенсивность вспышки составляет 0,2÷0,4 Дж, а длительность ~150 мс. Фотовспышку располагают на расстоянии 20÷30 см от лица пациента. Для слухового анализатора различают 3 разных верхних порога для чистых тонов: порог неприятного ощущения, порог осязания и порог боли. Эти пороги мало зависят от частоты воздействующего тона и лежат на уровнях 110, 132 и 140 дБ над уровнем интенсивности в $2 \cdot 10^{-5}$ Н/м^2. Верхние пороги для широкополосных шумов составляют 90, 112 и 120 дБ соответственно. Для формирования электрокожного раздражения подаются электрические импульсы длительностью 0,1÷1,0 мс, амплитуда подбирается индивидуально и зависит от сопротивления кожи и чувствительности. После достижения порога напряжение растет до четкого ощущения типа покалывания. Раздражение не должно носить болевого характера и достигать порога мышечного сокращения. Раздражающие электроды помещают на ладонной поверхности, предплечье, на месте кожной проекции срединного или лучевого нерва.

Каждый из раздражителей может быть использован и для управления ВСМР, так как он оказывает стимулирующее воздействие на все нервную систему и может повлиять на величину этого параметра. Это позволяют определить ориентировочные технические характеристики таких раздражающих воздействий. Но эффект их использования для стимуляции ВСМР может быть оценен после выполнения исследований по управлению сенсорной чувствительностью. Такая работа выполняется совместно с физиологами и специалистами в области психологии труда.

Техническая реализация тренажера-стимулятора ВСМР. Для реализации методики измерения ВСМР и частичной коррекции состояния человека необходим измеритель ВСМР, совмещенный с устройствами «энергетического стимулирования ВСМР» (рис.). Известные программы сенсомоторных тестов и методик оценки сенсомоторных реакций человека, основанные на формировании простых и сложных тестов слуховой и зрительной модальности (одно- и многопараметрических по содержанию), требуют применения достаточно мощных ПЭВМ. В «полевых» условиях их трудно применять, поэтому необходим портативный переносной прибор, которым можно предъявлять многопараметрические тесты разной модальности и производить обработку результатов. Он, конечно же, должен иметь подключение к базовой ЭВМ для дополнительной обработки и ведения базы данных.

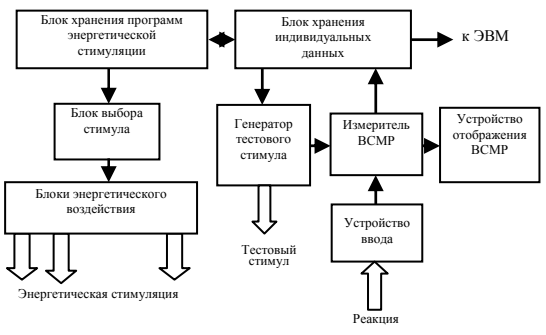


Рис. Структурная схема

Измерительная и программная часть тренажно-стимулирующего комплекса ТС-ВСМР-01 может быть выполнена, например, на базе КПК. Она должна обеспечивать: формирование зрительных, слуховых и тактильных тестов для измерения сенсомоторной реакции разной модальности (генератор тестового стимула на ресурсах КПК); программный способ формирования комплекса энергетических воздействий трех модальностей, для организации управления сенсомоторной реакцией (блок хранения программ энергетической стимуляции в памяти КПК, дополняется внешними блоками энергетического воздействия); статистическую обработку результатов тестирования (измеритель ВСМР и программа обработки на базе КПК); контроль обработки данных (блок хранения индивидуальных данных на базе КПК); отображение данных (устройство отображения ВСМР на экране КПК).

В качестве тестовых стимулов можно использовать все известные варианты тестовых воздействий, которые можно воспроизвести на КПК. В программе энергетического стимулирования предусматриваются стимулы трех модальностей: зрительной: цветовые (яркостные) вспышки при регулировке интенсивности и продолжительности; слуховой: чистый тон или комбинация звуков при регулировке интенсивности и частоты; электрической: два электрода, устанавливаемые в области ладони.

Литература

1. *Макаренко Н.В.* Психофизиологические функции человека и операторский труд. Киев: Наукова Думка, 1991.

2. *Психофизика* сенсорных и сенсомоторных процессов. М.: Мир, 1984.

3. *Время* сенсомоторной реакции человека в современных психофизических исследованиях / Ендриховский С.Н. и др. // Сенсорные системы. Т.10, №2. 1996.

4. *Попечителев Е.П., Гигаури Н.К.* Методы получения диагностической информации при исследовании функций зрения человека. Деп. ВИНИТИ № 4826-В87 от 07.07.87, 1987.

5. *Ендриховский С.Н.* Компьютерные методы исследования зрительной системы в современной психофизике и психофизиологии // Вестник МГУ. Сер. 14. Психология. №1. 1993.

6. *Иванченко С.Н., Малых С.Б.* Природа изменчивости скоростных характеристик сенсорных реакций в различных экспериментальных условиях // Вопросы психологии, №6,1994.

7. *Попечителев Е.П.* Биотехнические измерительно-вычислительные системы с тестовыми воздействиями // Известия ГЭТУ. Вып. 478. 1995.

8. *Иваницкий А.И.* Мозговые механизмы оценки сигналов. М.: Медицина, 1986.

УДК 618.5-089.888.61:612.11:618.14-005.1

ВЛИЯНИЕ УПРАВЛЯЕМОЙ ГЕМОДИЛЮЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ ПРИ ПЛАНОВОМ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ

В. Н. СЕРОВ, О. В. РОГАЧЕВСКИЙ, О. Н. КУЧЕРОВА*

Ключевые слова: управляемая гемодилюция, родоразрешение

Кровотечения во время и после операции кесарева сечения остаются одной из основных организационных, клинических и социальных проблем, что связано с увеличением частоты выполнения данного оперативного вмешательства. Частота кровотечений во время и после операции кесарева сечения составляет 2,2% [1]. Основной проблемой является возмещение факторов свертывания крови и её глобулярного объема, потерянных во время кровотечения [2]. Громадный опыт использования донорской крови выявил серьезные её недостатки, далеко небезопасно переливание и свежезамороженной плазмы [1]. К методам бескровной хирургии, принцип которой – сберечь как можно больше крови человека, оказавшегося на операционном столе, относятся аутоплазмодонорство, гиперволемическая и нормоволемическая гемодилюции, интраоперационная реинфузия крови [3].

Наиболее экономически выгодным, безопасным и легко выполнимым методом кровесбережения является управляемая гемодилюция [4]. Управляемая гемодилюция (УГ) – комплекс методических приемов, направленных на создание дозированного разведения крови в определенный период времени. Применение этой уникальной методики хотя и приводит к анемии легкой или средней степени, но при этом происходит снижение вязкости крови, сохраняется тканевая перфузия, и в результате во время операции имеет место меньшее снижение абсолютного числа эритроцитов. Данный метод можно рассматривать как аутогемодилюцию, т.е. естественный процесс восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК) при невосполненной или незамещенной острой кровопотере организма [5].

Гемодилюция может быть нормоволемической (НГ) и гиперволемической (ГГ). НГ – одномоментное замещение забранной цельной крови пациента равным объемом плазмозаменителя, при этом сохраняется и поддерживается исходный (нормальный) объем циркулирующий крови, в котором лишь временно уменьшается объем и концентрация клеток крови, с последующей реинфузией крови в конце операции. ГГ направлена на увеличение внутрисосудистого циркулирующего объема крови выше нормы за счет избыточного переливания плазмозаменителей под контролем гемодинамики и центрального венозного давления без одновременного забора крови, тем самым также снижая потерю эритроцитов во время операции [7,9,10].

Показаниями к проведению гемодилюции являются: предполагаемая интраоперационная кровопотеря более 20% ОЦК при предлежании плаценты, преждевременной отслойки плаценты, миоме тела матки, рубце на матке; при гестозе, при антенатальной гибели плода, при хрон. ДВС-синдроме, при отягощенном трансфузиологическом анамнезе, при отказе пациентки от трансфузии препаратов донорской крови. Противопоказаниями являются: анемия ниже 100 г/л, заболевания миокарда и коронарных сосудов, НК II – III степени, гипертензия выше 180 мм рт. ст., гипопротеинемия меньше 60 г/л [6,7,8,10]. В настоящее время одной из актуальных проблем является внедрение методов УГ в акушерскую практику [1,2,7].

Цель исследования – изучение влияния управляемой гемодилюции на показатели красной крови при плановом абдоминальном родоразрешении.

Объекты и методы. Нами обследовано 90 женщин, относящихся к группе высокого риска по развитию интраоперационного кровотечения, родоразрешенных оперативным путем в плановом порядке на базе ГУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» (СККПЦ) в 2007 – 2008 гг. Показаниями к операции явились: полное предлежание плаценты (33,3%), миома тела матки (22,2%), рубец на матке после операции кесарева сечения (11,1%), беременность после ЭКО и ПЭ (11,1%), многоплодная беременность (11,1%), гестоз (5,6%), крупный плод (5,6%). Все пациентки были родоразрешены в плановом порядке путем операции кесарева сечения по методике Stark, в 20% случаях объем был расширен до миомэктомии, и в 12% – до надвлагалищной ампутации матки.

Все женщины, участвующие в исследовании, были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, массе тела, паритету, характеру перенесенных заболеваний, течению данной беременности, объему оперативного вмешательства группы. Средний возраст женщин в группах составил 30,9±1,2 года, масса тела, в среднем, равнялась 77,4±2,85 кг. Основную группу составили 60 беременных, родоразрешенных путем плановой операции кесарева сечения, которым в качестве кровесберегающей методики применяли УГ. Эта группа была разделена на две самостоятельные подгруппы по 30 человек. В 1А подгруппе в качестве кровесберегающей методики использовали гиперволемическую гемодилюцию (ГГ), в 1Б подгруппе – нормоволемическую гемодилюцию (НГ). В контрольную группу вошли 30 беременных, родоразрешенных путем кесарева сечения без применения методов гемодилюции.

В нашем исследовании УГ проводилась путем сочетанной инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов: 6% раствора гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) и физиологического раствора. Объем растворов для проведения ГГ составил, в среднем, 1372±125 мл, инфузия 6% ГЭК проводилась в дозе 15 мл/кг со скоростью 30 мл/мин. При проведении НГ объем забора крови в среднем составил 465±64 мл с синхронным введением равного объема 6% ГЭК. Реинфузия аутокрови после хирургического гемостаза. Объем эксфузии рассчитывали по формуле [1,5]:

$$V=P\,(Ht\,и - Ht\,к),$$

где V – объем извлекаемой крови, P – масса тела (кг), Ht и – гематокрит исходный, Ht к – гематокрит конечный.

Эффективность кровесберегающих методик оценивали с учетом интраоперационной кровопотери, по объему использованных препаратов донорской крови, а также путем динамиче-

* НЦАГиП им. Ак. В.И.Кулакова, Москва, ул. Ак.Опарина, 4; Ставропольский краевой клин. перинатальный центр Ставрополь, ул. Ломоносова, 44

ского определения параметров гемодинамики, свертывающей системы крови, гематокрита, гемоглобина, эритроцитов, биохимических констант крови, параметров кислородного баланса. Исследование показателей красной крови, результаты которого представлены в данной статье, проводили перед операцией, интраоперационно (после гемодилюции, на высоте кровопотери, после реинфузии), в 1 и 5 сутки после операции. Измерения вели с помощью счетчика форменных элементов крови фирмы «Coulter» модель АсТ-10. При анализе полученных результатов были применены методы описательной статистики (вычисление средних значений для каждого показателя с определением границ доверительного интервала), статистическое сравнение показателей между группами проводилось с помощью критериев Вилкоксона и Манна-Уитни, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы «Statistica 6.0».

Результаты. При сравнении предоперационных показателей гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p>0,05$). Значения исследуемых показателей в подгруппе 1А представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели красной крови при проведении ГГ (подгруппа 1А)

Показатель	До операции	После ГГ	На высоте кровопотери	1 сутки после операции	5 сутки После операции
Hb, г/л	113,5±1,8	93,2±2,3	89,0±2,4	96,4±2,8	108,7±2,3
Ht, %	35,3±1,3	29,0±1,4	26,8±0,8	28,6±1,4	32,8±2,4
Эр-ты, 10^{12}/л	4,2±0,8	3,3±0,1	3,0±0,3	3,2±0,3	3,89±0,1
Тр-ты, 10^9/л	315,7±58,1	301,3±24,6	279±22,3	298,5±15,7	304,8±22,1

После проведения ГГ выявлено снижение гемоглобина на 17,9%, гематокрита на 17%, эритроцитов на 21,5%, тромбоцитов на 5,6% по сравнению с исходными значениями данных показателей. На высоте кровопотери наблюдалось дальнейшее их снижение. Минимальные интраоперационные величины гемоглобина и гематокрита составили 81 г/л и 26,4% соответственно.

По сравнению с исходными значениями исследуемых параметров, на высоте кровопотери имело место снижение гемоглобина на 21,6%, гематокрита на 24,1%, эритроцитов на 28%, тромбоцитов на 12,5%. В 1 сутки после операции было выявлено повышение значений исследуемых показателей (увеличение гемоглобина, в среднем, на 7,7%, гематокрита на 6,3%, эритроцитов на 6,6%, тромбоцитов на 6,4% по сравнению с результатами интраоперационной оценки на высоте кровопотери). В конечном итоге, на 5-е сутки имело место снижение гемоглобина, в среднем, на 4,3%, гематокрита на 7,1%, эритроцитов на 7,3%, тромбоцитов на 5,5% по отношению к исходным значениям; статистически значимых различий между исходными и конечными значениями исследуемых показателей не установлено. Средняя кровопотеря составила 722±12 мл. Средняя длительность операции – 37,6±3,3 минуты. Среднее количество перелитой донорской крови и ее компонентов: в одном случае было использовано 450 мл свежезамороженной плазмы при надвлагалищной ампутации матки по поводу истинного приращения плаценты.

Значения исследуемых показателей в подгруппе 1Б представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели красной крови при проведении НГ (подгруппа 1Б)

	До операции	После НГ	На высоте кровопотери	1 сутки после операции	5 сутки после операции
Hb, г/л	114,9±3,6	99,3±2,8	93,8±3,7	103,0±1,8	110,3±1,6
Ht, %	35,5±0,7	30,7±1,1	28,9±0,8	31,2±0,3	33,6±1,3
Эр-ты, 10^{12}/л	4,02±0,7	3,45±0,6	3,23±0,4	3,53±0,5	3,86±0,3
Тр-ты, 10^9/л	319,7±23,6	302,0±13,5	288,2±17,4	300,5±14,2	308,3±22,2

После проведения НГ выявлено снижение гемоглобина на 13,6%, гематокрита на 14,1%, эритроцитов на 14,2%, тромбоцитов на 5,6% по сравнению с исходными значениями данных показателей. На высоте кровопотери наблюдалось дальнейшее их снижение. Минимальные интраоперационные величины гемоглобина и гематокрита составили 85,8 г/л и 27,9% соответственно. По сравнению с исходными значениями исследуемых параметров, на высоте кровопотери имело место снижение гемоглобина на 18,4%, гематокрита на 23,7%, эритроцитов на 20%, тромбоцитов на 9,8%. В 1 сутки после операции было выявлено повышение значений исследуемых показателей с последующей положительной динамикой в ходе наблюдения (увеличение гемоглобина, в среднем, на 9,9%, гематокрита на 7,4%, эритроцитов на 8,4%, тромбоцитов на 8,1% по сравнению с результатами интраоперационной оценки на высоте кровопотери). В конечном итоге, на 5 сутки произошло снижение гемоглобина, в среднем, на 4%, гематокрита на 5,4%, эритроцитов на 5,6%, тромбоцитов на 4,5% по отношению к исходным значениям; статистически значимых различий между исходными и конечными значениями исследуемых показателей не установлено. Средняя кровопотеря составила 733,3±12,6 мл. Средняя длительность операции составила 34,2±1,3 минуты. Препаратов донорской крови перелито не было ни в одном случае. Средний объем эксфузированной крови составил 465±12 мл. Значения исследуемых показателей в контрольной группе представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели красной крови в контрольной группе

Показатель	До операции	На высоте кровопотери	1 сутки после операции	5 сутки После операции
Hb, г/л	114,3±2,2	107,7±3,2	97,6±2,5	101,2±2,1
Ht, %	36,1±0,4	29,6±1,1	30,4±0,7	31,1±1,5
Эр-ты, 10^{12}/л	4,1±0,5	3,2±0,6	3,4±0,2	3,5±0,4
Тр-ты, 10^9/л	315,2±15,4	298,4±21,1	303,5±11,1	306,8±13,6

Минимальные интраоперационные величины гемоглобина и гематокрита составили 105,7 г/л и 29,6% соответственно. В 1 сутки снижение показателей гемоглобина на 14,8%, гематокрита на 15,8%, эритроцитов на 17,1%, тромбоцитов на 5% от исходных значений. Снижение исследуемых параметров к 5 суткам по отношению к исходным значениям для гемоглобина составило, в среднем, 11,3%, для гематокрита – 15,9%, для эритроцитов – 15%, для тромбоцитов – 3,5%. повышается на 3% гематокрита на 5,3%, эритроцитов на 2,9%, тромбоцитов на 3%. Сравнение исходных и конечных значений гемоглобина, гематокрита эритроцитов посредством критерия показало, что различия между этими показателями статистически значимы (для гемоглобина $p=0,03$, для гематокрита $p=0,02$, для эритроцитов $p=0,03$). Средняя кровопотеря составила 738±9,6 мл. Средняя длительность операции составила 40,6±8,2 минуты. Свежезамороженная плазма использовалась в 10 случаях (33%), в объеме от 250 мл до 800 мл.

При сравнительном анализе исследуемых параметров в основных подгруппах статистически значимых различий между ними не выявлено. Интраоперационное содержание гемоглобина, эритроцитов гематокрита было достоверно ниже в основных подгруппах, тогда как конечные значения данных показателей в них были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

При относительно равнозначной кровопотере в основной и контрольной группах снижение глобулярного объема при проведении УГ происходит за счет кровезаменителей. Несмотря на снижение концентрации гемоглобина и незначительное снижение кислородной емкости крови при УГ, нормальный газообмен в тканях поддерживается за счет увеличения количества эритроцитов, проходящих через сосуд в единицу времени и интенсивной работы всех четырех гемов молекул гемоглобина (а не одного, как в норме) [1,7,10]. Более того, аутокровь при НГ обеспечивает поступление в кровоток полноценных эритроцитов, тромбоцитов, факторов свертывания, которые компенсируют их потери в операционной ране [5]. На микроциркуляторном уровне доставка кислорода растет за счет повышенной скорости движения эритроцитов, снижения диффузной потери кислорода в артериолах и уменьшения артериовенозного шунтирования. Это способствует быстрому восстановлению параметров периферической крови и благоприятному течению послеоперационного периода [7,10]. Принципиальным является сокращение применения донорской крови и ее препаратов в случае проведения УГ. Это обеспечивает отсутствие риска посттрансфузионных реакций и осложнений, передачи гемотрансмиссивных инфекций и опасности аллоиммунизации. Методы УГ позволяют уменьшить абсолютную операционную кровопотерю, тем самым доказав экономический эф-

фект, связанный с уменьшением и отказом от применения препаратов донорской крови, способствуют восстановлению параметров периферической крови и благоприятному течению послеоперационного периода. Разработка программы использования и внедрения гемодилюции при плановом абдоминальном родоразрешении в акушерском стационаре любого уровня позволит снизить акушерскую кровопотерю, предотвратив тем самым материнскую заболеваемость и смертность.

Литературы

1. *Абубакирова А. М., Кулаков В. И., Серов В. Н., Баранов И. И., Федорова Т. А., Сидельникова В. М., Конбос М.* Методы сбережения крови в акушерско-гинекологической практике. // Вестник службы крови России. 2000. № 1. С. 11–14.

2. *Зильбер А.П.* Кровопотеря и гемотрансфузии. Принципы и методы бескровной хирургии. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 1999. 120 с.

3. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Антонов А.Г., Макацария А.Д., Баранов И.И., Федорова Т.А.* Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 2001. 336 с.

4. *Н.В.Леменева, В.С.Сорокин, А.Ю.Лубнин.* Кровесберегающие методики в детской нейроанестезиологии. // Анест. и реан. 2008. № 2. С.22–27.

5. *О.В.Рогачевский, Т.А. Федорова.* Современные технологии кровесбережения в акушерстве.// Акуш. и гин.- 2008. №3. С. 34-38.

6. *Т.А.Федорова, Ф.Ф.Рагимов.* Современные технологии кровесбережения при абдоминальной гистерэктомии. // Анест. и реан. 2007. №6. С.48–51.

7. *В.С.Ярочкин, В.П.Панов.* Острая кровопотеря. М., 2004. С.362.

8. *Van der Linden P.*// J.of Anaestesiologi. 2001. V.18. P.495.

9. *Weiskopf R.B.* // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicin. 2001. V.3. P.24.

10. *V.Winter, J. Gille, A. Richter*. Preoperative hypervolemic hemodilution with 6 % HES 130/0, 4 as a way of reducing needs for donor blood transfusion. // Анест. и реан. 2006. С. 43 – 48.

УДК 616.91:616.831.4-092.4

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЭРО-ГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА

Л.С. БЫХАЛОВ, А.В. СМИРНОВ, А.М. БУТЕНКО, М.В. ШМИДТ, В.Ф. ЛАРИЧЕВ, А.Я. ПОЧЕПЦОВ, Н.В. ХУТОРЕЦКАЯ*

Ключевые слова: эксперимент, аэрогематический барьер

Существуют данные, свидетельствующие о наличии у вируса Западного Нила (ВЗН) не только нейротропного но и висцеротропного действия. ВЗН способен инфицировать эндотелиоциты и паренхиматозные клетки сердца, легких, печени, почек [1,6]. В 2002-2005г. появились сообщения о заражении лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) пациентов при переливании крови и трансплантации органов [3,4,6]. Серологические и клинические исследования показывают, что реципиенты с трансплантированными органами имеют в 40 раз больший риск для нейроинфекций после ЛЗН по сравнению с общей популяцией [4]. После трансплантации инфицированной ВЗН печени и легких помимо лихорадки, нарушения сознания и неврологической симптоматики отмечалось развитие респираторного дистресс-синдрома в первом случае, а также фиброза легких и диспноэ во втором [6].

В работах отечественных ученых показано наличие вируса в тканях легких умерших от ЛЗН пациентов [2,1], однако особенности морфологических изменений в легких в зависимости от стадии инфекционного процесса остаются мало изученными.

Цель работы – выявление особенностей ультраструктурных изменений легких при опытном воспроизведении ЛЗН.

Объекты и методы. Моделирование ЛЗН проводилось в лаборатории арбовирусных инфекций (зав. лаб. проф. А.М. Бутенко) ГУ НИИ вирусологии РАМН им. Д.И. Ивановского. В работе использовали белых мышей-самцов массой 10±2 г в возрасте 30 суток, которые были заражены вирусом Западного Нила (ЗН), астраханский штамм (Астр 901), подкожно в разведении 10^{-2} 0,3 мл (10 животных). Заболевших животных с выраженной клинической симптоматикой ЛЗН забивали на 7 сутки (7 животных) под эфирным наркозом в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Контролем служили мыши-самцы (10 животных), которым подкожно вводили 0,3 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Фиксацию кусочков легкого для электронно-микроскопического исследования размером до 1 $мм^3$ вели в течение 12 ч. в 4% растворе параформа на 0,1М какодилатном буфере с постфиксацией в течение 2 ч. в 1% р-ре тетраокиси осмия на 0,1М какодилатном буфере (pH = 7,4) при +4°С [5]. После промывки в нескольких порциях раствора какодилатного буфера материал подвергали дегидратации в спиртах возрастающей концентрации и заливали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы толщиной 50-90 нм получали на ультрамикротоме LKB-8800 и монтировали на медные сетки. После контрастирования в 2,5% р-ре уранилацетата на 50о этаноле в течение 40 мин и 0,3% растворе цитрата свинца в течение 20 мин срезы изучались в электронном микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении 60 кВ. Фотодокументирование вели с использованием фотопластинок «Для ядерных исследований». Электронные микрофотограммы изготавливали на фотографической черно-белой бумаге «Унибром 160 БП».

Результаты. При моделировании ЛЗН путём подкожного введения вируса ЗН белым беспородным мышам, начиная с 5-6 суток, обнаруживались клинические симптомы заболевания, которые достигали значительной выраженности к 7 суткам. Отмечалась гипертермия, снижение аппетита, парезы и параличи конечностей, у части животных наблюдались подёргивания и судороги мышц. В тяжёлых случаях отмечено нарастание общемозговой симптоматики, развитие глубокой мозговой комы.

В эндотелии капилляров межальвеолярных перегородок у животных с клиникой ЛЗН на 7 сутки эксперимента обнаруживается увеличение количества выпячиваний складок люминальной поверхности. Толщина цитоплазмы эндотелиальных клеток значительно варьирует с участками утолщения и истончения. В цитоплазме выявляются многочисленные пиноцитозные пузырьки. В отдельных эндотелиоцитах отмечаются признаки выраженного отёка цитоплазмы с образованием больших вакуолей с содержимым низкой электронной плотности. Митохондрии клеток выглядят набухшими, округлыми. Обнаруживается очаговый лизис крист митохондрий. Ядра отдельных эндотелиальных клеток приобретают неровные контуры. Обнаруживаются небольшие участки инвагинаций ядерной оболочки. Структура хроматина отличается от контроля и характеризуется наличием гетерохроматина в периферических отделах ядра в виде крупных глыбок, прилежащих к внутренней ядерной мембране. Обнаруживаются небольшие участки свободного гетерохроматина, расположенного в виде островков в центральной части ядра. Ядрышко не визуализируется. Базальная мембрана местами разрыхлена и фрагментирована. Имеются очаги отека по обеим сторонам кнаружи от базальной мембраны.

В цитоплазме респираторных эпителиоцитов выявляются везикулы диаметром <0,3 мкм с содержимым низкой электронной плоскости. Редкие митохондрии имеют овальную форму со слабовыраженными признаками отека. Наблюдается образование множества цитоплазматических отростков в просвете альвеол. Отмечается большое число эндосом, сконцентрированных в люминальной части цитоплазмы. Большие эпителиоциты характеризуются кубической формой, наличием округлого ядра с умеренным содержанием гетерохроматина и большого числа пластинчатых телец в электронноплотной цитоплазме. Имеется дегрануляция пластинчатых телец ряда клеток в просвете альвеол. Часть осмиофильного материала в пластинчатых тельцах отличается повышенной электронной плотностью, их ламеллы подвергаются разволокнению и гомогенизации. В цитоплазме имеется образование единичных вакуолей с содержимым низкой электронной плотности. Отмечаются крупные митохондрии с признаками отёка и очаговым лизисом крист. Часть микроворсинок на люминальной поверхности фрагментирована (рис.1).

В межальвеолярных перегородках и в просветах альвеол выявляются альвеолярные макрофаги. В их цитоплазме обнаруживается большое число фагосом и остаточных телец. Наблюдается расширение цистерн эндоплазматического ретикулума.

В ряде участков межальвеолярных перегородок обнаруживается близкое расположение альвеолярных макрофагов и повре-

* Кафедра патанатомии ВолГМУ, Лаборатория морфологии и иммуногистохимии ГУ ВНЦ РАМН и Администрации Волгоградской области, ГУ НИИ вирусологии РАМН им. Д.И. Ивановского

жденных эндотелиоцитов. В области контакта отмечается очаговая деструкция базальной мембраны, резко выраженный отек цитоплазмы эндотелиоцитов со смещением органелл в периферические и центральные отделы клетки с образованием кластеров. В ряде эндотелиоцитов в области контакта имеется повреждение плазматической мембраны. Подобные изменения в виде выраженного отека в цитоплазме, сопровождающиеся смещением органелл, очагового повреждения плазматической мембраны и органелл, обнаруживаются и в прилежащих к макрофагам респираторных эпителиоцитах (рис.2).

Рис.1 Альвеолоцит II типа. Единичные вакуоли в цитоплазме. Осмиофильный материал в пластинчатых тельцах отличается повышенной электронной плотностью, ламеллы подвергаются разволокнению и гомогенизации. Электронная микрофотограмма. Ув.×10 000.

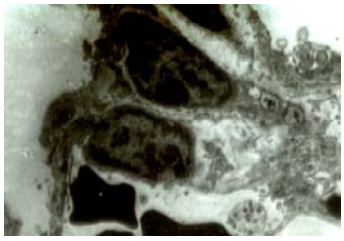


Рис.2. Выраженные дистрофические изменения в эндотелиоците и альвеолоците контактирующих с альвеолярным макрофагом. Электронная микрофотограмма. Ув.×10 000.

При электронно-микроскопическом исследовании ультраструктурных элементов эндотелиоцитов и респираторных эпителиоцитов вне областей контактов с альвеолярными макрофагами выявлены менее выраженные признаки повреждения.

Таким образом, при экспериментальном воспроизведении ЛЗН, в период развернутых клинических проявлений менингоэнцефалита, в легких мышей обнаружены признаки повреждения различных компонентов аэро-гематического барьера. Наблюдаемые изменения косвенно подтверждаются наличием смешанного серозно-геморрагического экссудата у лиц, умерших в аналогичный период ЛЗН [1]. Наиболее явные ультраструктурные изменения отмечаются в эндотелиоцитах капилляров межальвеолярных перегородок и респираторных эпителиоцитах, которые обусловлены и прямым цитопатическим действием ВЗН, и цитотоксическими влияниями активированных альвеолярных макрофагов. Подобная точка зрения основывается на способности вирусов активировать альвеолярные макрофаги, которые оказывают повреждающее действие на клетки эндотелия сосудов и респираторного эпителия за счет выработки протеаз и оксидантов [7].

Выводы. На 7 сутки опытного моделирования ЛЗН путём подкожного введения ВЗН (штамм 901 Астр 0,3 мл) в разведении 10^{-2} обнаруживается клиника менингоэнцефалита. Комплекс ультраструктурных изменений в межальвеолярных перегородках говорит о вовлечении респираторных отделов легких в патологический процесс в период клинических проявлений ЛЗН. Выявленные в дромальный период обратимые и необратимые ультраструктурные изменения в эндотелии капилляров межальвеолярных перегородок и респираторных эпителиоцитах связаны с цитопатическим действием ВЗН, а такжезависят от воздействия альвеолярных макрофагов на эти элементы альвеолярной стенки, что может способствовать усилению экссудативных явлений и нарушению целостности межальвеолярной перегородки.

Литература

1. *Григорьева Н.В.* Патоморфология органов и систем при лихорадке Западного Нила (клинико-экспериментальное исследование): Дис. д-ра мед. наук. Волгоград, 2005. 42с.

3. *Писарев В.Б. и др.* // Архив патол. 2004. №5. С.15–18.

4. *Iwamoto M., Jernigan D.B., Guasch A., et al.* // N. Engl. J. Med. 2003. № 348. P.2196–2203.

6. *Kumar D., Drebot M.A., Wong S.J., et al.* // Am. J. Transplant. 2004. №4. P.1883–1888.

7. *Pealer L.N., Marfin A.A., Petersen L.R., et al.* // N. Engl. J. Med.2003. №349. P.1236–1245.

8. *Teperman, L. W., Diflo, T., Fahmy, A., et al.* // MMWR. 2005. № 5. P. 1–3.

9. *Farley K.S., Wang L., Mehta S.*// Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2009. №296(3). P.480–488.

УДК 616.248

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИМ ЗОНАМ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ ДАГЕСТАНА

З.А. НАДИРОВА, Т.А. ГАДЖИЕВА, ДЖ. Г. ХАЧИРОВ, С.Б. БАШИРОВА*

Ключевые слова: бронхиальная астма, климатические зоны

Бронхиальная астма (БА) – одно самых распространенных заболеваний многофакторного генеза, которое является социально-экономическим бременем для общества и ухудшает качество жизни пациентов [2,8]. Наиболее важной эпидемиологической характеристикой этой нозологии является рост заболеваемости на фоне ухудшения качества окружающей среды [5,4,8]. Количество и интенсивность воздействия на человеческую популяцию экологических факторов, обладающих аллергенными свойствами, растёт, биологические последствия их воздействия аккумулируются и на определённом этапе, в том числе и в отдалённые сроки, реализуются в очерченные клинические синдромы. Заболеваемость БА в значительной степени, может служить биологическим индикатором качества экосистемы [1].

Важнейшую роль факторов окружающей среды в развитии БА подтверждают и клинико-эпидемиологические исследования, проведённые под эгидой ВОЗ в различных регионах мира, в том числе и в России: ISSAC у детей и ECRHS у взрослых [2]. Исследования по программе ECRHS, проведённые более чем в 40 странах мира, включая Россию, выявили существенные различия в распространённости БА не только между странами, но и между отдельными территориями в пределах одной страны. Полученные данные позволили расширить наши представления о механизмах развития болезни и факторах риска её развития.

Особую значимость эпидемиологические исследования приобретают в регионах, где на небольшой территории имеются существенные различия климатогеографических и экологических характеристик. К таким регионам относится и один из субъектов РФ – Республика Дагестан (РД). Уникальные природно-климатические характеристики РД, особенности ландшафта с колебаниями высоты над уровнем моря по отдельным территориям (от минус 26 до 3000 м и более) генерируют неповторимое сочетание экзогенных факторов риска, воздействующих на популяцию на равнине, в предгорье, горах, севере и юге республики. Клинико-эпидемиологические исследования с использованием стандартных методов диагностики и применением единого методологического подхода в РД не велись. Актуальность исследования распространённости симптомов БА в Дагестане определяет и то, что в 2002 г. в республике в структуре общей заболеваемости болезни органов дыхания вышли на 1-е место, а смертность от них почти в 2 раза выше, чем по всей России [3].

Цель работы – изучение распространённости симптомов БА по природно-климатическим зонам сельской местности РД.

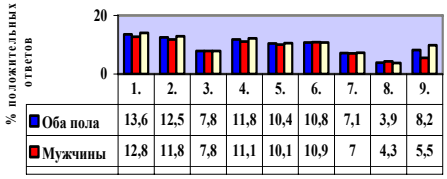
Материал и методы. Распространённость симптомов БА изучена методом анкетного скрининга по методике международного исследования астмы и аллергии у взрослых – European Community Respiratory Health Survey. Анкетирование было проведено во взрослой популяции сельских жителей старше 18 лет, проживающих в разных природно-климатических зонах сельской местности РД. Использована русифицированная версия анкеты ECRHS, которая была дополнена перечнем вопросов о частоте и длительности курения, воздействии экофакторов риска заболевания и профессиональной деятельности респондентов.

* Дагестанская государственная медицинская академия

Анкетирование было проведено методом случайной выборки одновременно по 6 природно-климатическим зонам – равнинной, предгорной, горной, северной, центральной и южной. Опрос населения проводился с мая по декабрь 2004 г. Всего дизайн исследования предполагал анкетирование 4000 сельских жителя в возрасте 18 лет и старше, получены 3154 анкеты, пригодные для обработки. Процент отклика составил 79,5%. По половому признаку респонденты распределились следующим образом: мужчины – 1209 (38,3%), женщины – 1945 (61,7%). Средний возраст анкетированных составил 45,3±0,3 лет. Исходя из результатов анкетного скрининга была сформирована группа респондентов, положительно ответивших хотя бы на один из вопросов – 1236 чел. (мужчин 521, женщин 715).

Респонденты, ответившие на вопросы анкеты, были распределены на 7 возрастных групп – 18-29 лет; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70 лет и старше и 20-44 лет. Возрастная группа 20-44 лет была включена в исследование в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного сообщества по проведению эпидемиологических исследований – 7 возрастная группа (зрелый возраст) [Janson J., 1999]. Результаты анкетирования вводились в компьютерную базу данных, для чего была разработана специальная компьютерная программа ввода. Анализировались ответы респондентов на каждый из девяти основных вопросов анкеты, а также на дополнительные вопросы по выборке в целом, по возрастным группам, по полу, по природно-климатическим зонам.

Результаты. На рис. 1. продемонстрирована частота положительных ответов респондентов обоего пола на вопросы анкеты. Частота положительных ответов на вопросы анкеты по всей выборке колебалась от 3,9% (вопрос №8 «Приём противоастматических средств») до 13,6% (вопрос №1 «Затруднённое или свистящее дыхание в течение последнего года»). Положительный ответ на вопрос №2 «Свистящее дыхание с чувством нехватки воздуха» по частоте положительных ответов занял второе место (12,5% опрошенных); третье место по частоте утвердительных ответов (11,8%) занял вопрос №4 «Просыпались ли с чувством тяжести в грудной клетке по ночам». Реже всего респонденты отвечали на вопрос №8 «Приём противоастматических средств» – 3,9% опрошенных.



	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Оба пола	13,6	12,5	7,8	11,8	10,4	10,8	7,1	3,9	8,2
Мужчины	12,8	11,8	7,8	11,1	10,1	10,9	7	4,3	5,5

Рис. 1. Частота положительных ответов респондентов на вопросы анкеты ECRHS в зависимости от пола (%)

Примечания: 1. Было ли у Вас затруднённое или свистящее дыхание в течение последнего года? 2. Было ли у Вас чувство нехватки воздуха при появлении свистящего или затруднённого дыхания? 3. Было ли у Вас затруднённое или свистящее дыхание без предшествующей простуды? 4. Просыпались ли вы с чувством тяжести в грудной клетке в течение последнего года? 5. Просыпались ли вы от затруднённого дыхания в течение последнего года? 6. Просыпались ли вы от приступа сильного кашля в течение последнего года? **7**.Были ли у Вас приступы удушья в течение последнего года? 8. Принимаете ли вы постоянно препараты для лечения астмы (ингаляторы, аэрозоли или таблетки)? 9. Есть ли у Вас аллергические заболевания носа, включая аллергию на пыльцу растений?

Приведенные данные говорят о высокой распространённости симптомов БА в с/м РД. Так, распространённость свистящего дыхания по выборке в целом составили 13,6%. Частота ответов на вопрос анкеты «Говорил ли Вам врач, что Вы страдаете БА?» (диагностированная астма) по результатам анализа всего массива анкет составила 3,9% (у мужчин 4,3%; у женщин 3,6%). Процент положительных ответов на данный вопрос анкеты (3,9%) практически совпал с процентом положительных ответов на вопрос анкеты «Страдает ли кто-либо из членов семьи БА?» – 3,7%.

Женщины чаще положительно отвечали на вопросы анкеты, за исключением вопроса №4 о частоте приступов сильного кашля по ночам в течение последнего года и вопроса №8 о частоте приёма противоастматических средств. Однако статистическая достоверность преобладания частоты положительных ответов у женщин по результатам анализа всего массива данных отмечалась только на вопрос анкеты №9 (p=0,000) о наличии аллергических заболеваний носа, включая поллиноз.

Сравнительный анализ распространённости симптомов БА у мужчин и женщин по возрастным группам показал, что в возрасте 50-59 и 60-69 лет женщины чаще отмечали распространённость симптомов БА, чем мужчины. Так, на вопрос анкеты №1 о наличии свистящего дыхания в возрасте 50-59 лет положительно ответили 19,8% женщин и только 13,9% мужчин (p=0,093); в возрасте 60-69 лет – 16,9 и 24,7% (p=0,077) соответственно. В литературе много внимания уделяется роли пола в развитии различных нозологий и, в частности, БА. Преобладает мнение, что риск развития БА у женщин выше, чем у мужчин. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о более высокой распространённости симптомов БА в женской популяции старшего возраста (50-59 и 60-69 лет) (p<0,05).

Результаты проведенного скрининга свидетельствуют и о том, что популяционная частота симптомов БА растет по мере увеличения возраста. На вопрос о наличии свистящего дыхания в возрасте 18-29 лет отвечали положительно 5% женщин, а в возрасте 60-69 лет – 24,7%, т.е. почти в 5 раз чаще; затруднённое дыхание по ночам отмечали 3,8% опрошенных женщин в возрасте 18-29 лет и 19,5% – в возрасте 60-69 лет (больше в 5,1 раза); приступы удушья – 1,5% женщин в возрасте 18-29 лет и 12,1% – в возрасте 60-69 лет (больше в 8 раз). Наибольшая частота положительных ответов на вопросы анкеты у женщин пришлась на возраст 60-69 и 70 лет и старше, за исключением ответа на вопрос № 9 о наличии аллергического ринита (АР). Распространённость АР у женщин была наибольшей в возрасте 18-29 лет – 11,2% и в возрасте 40-49 лет – 12,6%. В целом по выборке распространённость АР составила 8,2%, что ниже данных о распространённости данной нозологии в большинстве стран Европы, где распространённость колеблется от 10 до 32% [2].

Наибольшая частота распространённости симптомов БА у мужчин также пришлась на нетрудоспособный возраст: 60-69 лет и 70 лет и старше. В этом возрасте мужчины больше жаловались на наличие свистящего дыхания (16,9% в возрасте 60-69 лет и 21,5% – в возрасте 70-лет и старше) и тяжесть в грудной клетке по ночам (15,8 и 22,4% соответственно).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют, что распространённость симптомов БА выше в старших возрастных группах, хотя интерпретация полученных данных затруднена в связи с тем, что в пожилом возрасте часто развиваются сходные симптомы, связанные с сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и естественными возрастными изменениями респираторной функции [10]. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного сообщества (ЕРС) и экспертов Gina при изучении эпидемиологии БА особое внимание следует уделить населению зрелого возраста (20-44 года) [2]. Учитывая эти рекомендации, в настоящей работе были проанализированы ответы респондентов анкеты в возрасте 20-44 лет (1630 анкет, из них 537 мужчин и 1093 женщины). Средний возраст респондентов анкеты данной возрастной группы составил 33,3±0,5 лет. Результаты анкетирования свидетельствуют, что в возрасте 20-44 лет частота распространённости симптомов БА была ниже, чем по выборке в целом. Исключение составляет процент положительных ответов на вопрос о наличии симптомов аллергического ринита, включая аллергию на пыльцу растений, на него ответило на 8,5% больше участников анкетирования в возрасте 20-44 лет.

Мужчины в возрасте 20-44 г. отвечали положительно чаще на большинство вопросов анкеты, чем женщины, хотя гендерные различия в распространённости симптомов БА в данной возрастной группе не имели статистической достоверности. Исключение составляли ответы респондентов о симптомах АР, на который статистически достоверно чаще положительно отвечали женщины (10,7%). Фрагментом эпидемиологического скрининга при БА, проводимого зарубежными учёными, является оценка распространённости «current asthma» – текущей астмы [2]. Этот термин применяется в эпидемиологических скрининговых исследованиях, а распространённость «текущей» астмы рассчитывается как процент положительных ответов респондентов на вопрос о наличии приступов удушья или о приёме противоастматических средств. Распространённость «текущей» БА при анализе всего массива анкет составила 8,0% (7,9% у мужчин и 8,0% у женщин). В группе 20-44 лет распространённость «текущей» астмы составила 4,7% (5,0% у женщин и 4,5% у мужчин).

Интересно отметить, что при достаточно высокой распространённости «текущей» астмы в РД (7,9% у мужчин и 8% у женщин) распространённость «диагностированной астмы», определяемой по частоте положительных ответов респондентов

на вопрос: «Говорил ли Вам врач, что Вы страдает БА?» составила только 3,9%. Это расхождение – низкого уровня диагностики заболевания в сельской местности РД. Проведенная в настоящем исследовании оценка распространённости как отдельных симптомов БА, так и «текущей» астмы по данным анкетного скрининга по программе ECRHS, свидетельствует о том, что реальная эпидемиологическая ситуация с распространённостью заболевания в РД сопоставима с распространённостью БА в некоторых развитых странах. При определении распространённости традиционным методом на основании статистических отчётов органов практического здравоохранения распространённость БА в РД составляет 389,4 на 100 тыс. взрослого населения, что в процентах составляет 0,39%. Показатель статистической распространённости БА в РД составляет только 8,3% от показателя распространённости диагностированной астмы по данным проведенного скрининга, т.е. занижен более чем в 10 раз.

Результаты исследований, проведенных по программе ECRHS в разных странах мира, свидетельствуют о значимых географических различиях в распространённости симптомов БА не только между разными странами, но и между отдельными территориями одной и той же страны [6,7,9]. Учитывая природно-климатические особенности РД, была проведена оценка распространённости симптомов БА по природно-климатическим зонам с/м республики, которые существенно различаются не только по природно-климатическим характеристикам, но и по степени воздействия на популяцию экзогенных (в том числе и антропогенных) факторов риска заболевания. Результаты анкетирования взрослого населения с/м РД по природно-климатическим зонам оси восток-запад (равнина, предгорье, горы) с доверительными границами (ДГ) (при 95% достоверности) представлены в табл. Как видно из приведенных данных, распространённость большинства симптомов БА была статистически достоверно больше на территории равнины с/м РД в сравнении с горами. Например, распространённость симптома свистящего дыхания на территории равнины на 19,3% превышала распространённость свистящего дыхания у жителей предгорья и на 33,7% – у жителей гор. На 40,2% чаще при сравнении с взрослым населением предгорья жители равнины отмечали приступы удушья, на 48,1% чаще принимали противоастматические препараты.

Таблица

Распространённость симптомов БА (в %) по природно-климатическим зонам оси восток-запад сельской местности РД (результаты анкетного скрининга по программе ECRHS)

Вопросы анкеты	Итого по РД	Равнинная	Предгорная	Горная
Свистящее дыхание	13,6 (12,4-14,8)*	16,6 (14,4-18,9)	13,4 (11,3-15,6)	11,0 (9,3-12,9)
Свистящее дыхание с чувством нехватки воздуха	12,5 (11,3-13,7)	16,6 (14,4-18,9)	11,0 (9,1-13,1)	10,0 (8,3-11,8)
Свистящее дыхание без предшествующей простуды	7,8 (6,9-8,7)	10,0 (8,2-11,8)	7,1 (5,6-8,8)	6,4 (5,1-8,0)
Тяжесть в грудной клетке по ночам	11,8 (10,7-12,9)	15,6 (13,5-17,9)	11,1 (9,2-13,2)	8,8 (7,3-10,6)
Затруднённое дыхание по ночам	10,4 (9,3-11,5)	13,3 (11,3-15,4)	10,0 (8,2-12,0)	8,2 (6,7-9,9)
Сильный ночной кашель	10,8 (9,8-12,0)	13,2 (11,2-15,3)	9,3 (7,6-11,3)	10,1 (8,4-12,0)
Приступы удушья	7,1 (6,2-8,0)	9,7 (7,9-11,5)	5,8 (4,4-7,4)	6,0 (4,7-7,5)
Приём противоастмат. средств	3,9 (3,3-4,7)	5,4 (4,1-6,8)	2,8 (1,8-4,0)	3,7 (2,6-4,8)
Аллергический ринит	8,2 (7,2-9,2)	12,7 10,8-14,9)	6,3 (4,8-7,9)	5,6 (4,3-7,0)
Текущая астма	8,0 (0,4-35,0)	10,3 (0,9-34,9)	6,9 (1,2-35,6)	6,9 (1,1-34,1)

* Доверительные границы

Распространённость «текущей» БА на равнине составила 10,3%, что на 33% превышает распространённость «текущей» астмы в предгорье и горах. Исключение составлял вопрос о частоте приступов кашля по ночам и о приёме противоастматических средств. Частота положительных ответов на эти вопросы выше на равнине, но без статистической достоверности (p>0,05).

Сравнительный анализ распространённости симптомов БА между предгорьем и горами показал, что распространённость «текущей» астмы по этим природно-климатическим зонам была практически одинаковой: 6,9% в предгорье (ДГ:1,2-35,6) и 6,9% в горах (ДГ:1,1-34,1). Взрослые жители горной природно-климатической зоны в сравнении с жителями предгорной на 8% чаще отмечали жалобы: сильный ночной кашель, на 3,3% чаще приступы удушья, на 24,3% чаще принимали противоастматические средства, но различия без статистической достоверности.

Природно-климатические характеристики по оси север-юг в РД, особенно на равнине, имеют не менее значимые особенности, чем по оси восток-запад. Климат полупустынь умеренного пояса на севере республики переходит к климату степей субтропического пояса на юге, существенные различия имеют гидрографическая сеть, растительный мир.

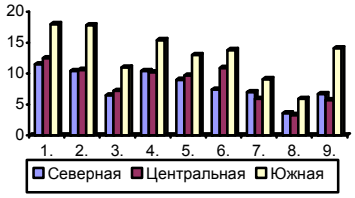


Рис.2. Распространённость симптомов БА (в %) по природно-климатическим зонам оси север-юг сельской местности РД

Если по оси восток-запад распространённость практически всех симптомов БА была выше на равнине, то по оси север-юг – на территории южной природно-климатической зоны РД (рис.2.). Распространённость свистящего дыхания на юге РД на 37% статистически значимо больше, чем на севере; приступов удушья на 23,1% (P<0,05), тяжесть в грудной клетке по ночам отмечается чаще на 32,5% (P<0,05). Наиболее значимые различия отмечались при ответе на вопрос анкеты о частоте распространённости аллергического ринита. На этот вопрос взрослые жители юга республики отвечали положительно на 52,5 % чаще жителей севера.

Значимо большая распространённость симптомов БА отмечается на территориях равнинной и южной природно-климатических зон Дагестана. Результаты клинико-эпидемиологического исследования, проведенного по программе международного исследования ECRHS в с/м Дагестана, позволили сделать следующие выводы. Во взрослой популяции сельских жителей РД, по данным анкетного скрининга (ECRHS), отмечается распространённость симптомов БА, сопоставимая с распространённостью в странах-участниках исследования ECRHS.

Статистически большая распространённость симптомов БА имеется у взрослых жителей равнинной и южной природно-климатических зон. Особенности распространённости симптомов БА по природно-климатическим зонам с/м РД подтверждают роль факторов окружающей среды в развитии заболевания.

Литература

1. *Антонов В.Б.* // Клин. медицина. 1993. № 36. С. 5–19.
2. *Глобальная* стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы//Пересмотр 2002 / Пер. с англ. М.: Атмосфера 2002.
3. *Заболеваемость* населения России в 2003 г. (статист. матлы). Ч. I. М.. 2004.С. 40–41.
4. *Мизерницкий Ю.Л.*// Пульмонол. 2002. Т.12, №1. С.56–62.
5. *Хаитов Р.М.* // Иммунология. 1998. №3. С 4–9.
6. *Marks G.B.* // Int. J. Epidemiology. 2001. № 30. P.179–180.
7. *Marks G. B. et al.*// Med. J of Australia. 2005. Vol. 183, №9. P. 445–446.
8. *Masoli M. et al.* // Allergy. 2004. Vol. 59. P.469–478.
9. *Janson, C. et al.* //Eur Respir J. 2001 Vol.18, №3. P. 598.
10. *Janssens J.P. et al.* // Eur. Respir. J. 1999. Vol.13. P.197.

УДК 612.352.14

ТЕЧЕНИЕ ОТМОРОЖЕНИЯ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В.Н. МОРОЗОВ, А.А. ХАДАРЦЕВ, Ю.В. КАРАСЕВА, В.Н. ДАРМОГРАЙ, В.И. МОРОЗОВА, А.С. ГАЛЬЦЕВ, А.В. ХАПКИНА*

Ключевые слова: отморожение, алкогольная интоксикация

Котельников В.П. [6] указывает, что прием алкоголя является ведущим в развитии отморожения. Автор указывал, что среди мужчин этот процент был равен 51,7%, а среди женщин процент отморожений, полученный в пьяном состоянии, был еще выше. Майзель А.И. [7] отмечает, что подавляющая часть отмо-

* Тульский мединститут, Рязанская областная клиническая больница

рожений наступает в состоянии алкогольного опьянения. Об этом же свидетельствуют данные [6,8]. Большинство больных, поступающих в клиники с отморожением, в пьяном состоянии спали на улице, и естественно, при этом имели значение такие факторы, как повышенная теплоотдача, неподвижность и часто отсутствие защитных свойств одежды. В связи с этим мы провели исследование на крысах, которые подвергались вначале токсическому действию алкоголя, а затем у них вызывалось отморожение. Материалы и методы исследования: Эксперименты проведены на 120 крысах, массой 190-210 гр., содержащихся на стандартной диете. Эксперименты проводились с крысами, получавшими течение 2 месяцев 10% раствор алкоголя (не пившие животные выбраковывались). У животных исследовалось состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови, а также обмен биологически активных аминов по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы «Labsistems» (Финляндия), и Olympia (Япония) с использованием реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия), и реактивов фирмы «Dia Sys» (Германия), а также стандартными наборами реактивов фирмы «Lahema» (Чехия). В экспериментах на крысах рассчитывался коэффициент *активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА) следующим образом:

$$КАСПА = \frac{A_{ат-Ш} + A_{аоа} + C_{ах} + C_{IgM}}{C_{\alpha 2-мг} + C_{мда} + C_{ад} + C_{IgA}},$$

где $A_{ат-ш}$ – активность антитромбина Ш в %; $A_{аоа}$ – общая антиокислительная активность плазмы в %; $C_{ах}$ – концентрация ацетилхолина в крови в нмоль/л; – катехоламины в мкг/л; C_{IgA} – концентрация иммуноглобулинов А в мкмоль/л. C_{IgM} – концентрация иммуноглобулинов М в крови; $C_{\alpha 2-мг}$ – концентрация α_2-макроглобулина в мкмоль/л; $C_{мда}$ – концентрация малонового диальдегида в мкмоль/л; $C_{ад}$ – концентрация адреналина в крови.

Полученные данные вычислялись путем расчета t-критерия Стьюдента на ЭВМ типа IBM PC/XT с использованием прикладных программ для обработки медико-биологических исследований «Statgraphics 2.6». Результаты экспериментов с крысами, получавшими в течение 2 месяцев 10% раствор алкоголя 3 мг/100 гр. веса тела, приводящем к алкогольной интоксикации, вызывали отморожение IV с явлениями мутиляции на 1-2 дни наблюдения, в контроле мутиляция отмечалась на 5-6 сутки. Данные о состоянии крови приведены в табл.

Как видно из табл., уровень гидроперекисей липидов в мозге достоверно повышен и к концу второго месяца употребления алкоголя он возрос с 41,5±1,92 нмоль/1 гр. липидов до 76,3±2,42 нмоль/1 гр. липидов, что связано с нарушением обмена пуриновых мононуклеотидов. В нормальных условиях стрессовая реакция (в том числе и прием алкоголя) ведет к снижению выработки АТФ митохондриями за счет снижения кровообращения через мозг, компенсаторному усилению в тканях гликолиза, выходу во внеклеточное пространство лактата. Лактат обеспечивает расщепление АТФ до аденозина, оказывающего сосудорасширяющее действие. В результате этого усиливается кровоток, в ткани поступает больше кислорода, и нормализуется энергетический статус. Сыграв свою роль, аденозин захватывается клетками, где включается в АТФ. При длительном приеме алкоголя эти процессы нарушаются вследствие резкого снижения концентрации кислорода и возрастания уровня катехоламинов в крови, концентрация адреналина увеличивается с 1,58±0,13 нмоль/л до 5,38±0,11 нмоль/л и норадреналина с 4,15±0,25 нмоль/л до 8,79±0,15 нмоль/л). Аналогичное происходит и в структурах подбугорья. Особенно резко снижается концентрация ГАМК, которая повышает адренергическую активность мозга.

По данным [11], высокие концентрации катехоламинов повреждают клетки, стимулируют распад гликогена, гликолиз и накопление лактата в крови и тканях, что подтверждается нашими данными (концентрация лактата выросла с 0,510±0,02 нмоль/л до 590,0±0,01 нмоль/л). Очень большие концентрации лактата (до 0,8 нмоль/л) могут вызвать повреждение клеток и отек мозга. Этому же способствует и увеличение гидроперекисей липидов.

Изменение в обмене биоактивных аминов способствует и изменению антисвертывающего потенциала крови. Концентрация антитромбина-III резко уменьшается с 90,5±1,36% до 52,9±1.5% с одновременным снижением концентрации гепарина с 0,50±0,03 Ед/мл до 0,20±0,01 Ед/мл. Как видно из табл., длительное употребление этанола сопровождается включением кататоксических программ адаптации с резкой активацией оксидантных, свертывающих и иммунных механизмов крови и головного мозга. которые усугублялись последующим отморожением задних конечностей.

Таблица

Состояние биологически активных аминов, жирового и углеводного обменов у крыс с хронической алкогольной интонсикацией (2), отморожением через 4 часа на фоне алкогольной интонсикации(3),через 1 сутки (4), отморожение через 2 суток на фоне алкогольной интоксикации (5), отморожение через 5 суток (6), на фоне алкогольной интоксикации,контрольные исследования (1)

Параметры	1	2	3	4	5	6
Артериальное давление	102,0±1,01	110,0±2,52	120,0±5,06*	112,0±3,11*	115,0±2,13*	105,0±3,12 105,0±3,12105,0± 3,12105,0±3,12105,0± 3,12
Ацетилхолин в гипоталамусе, нмоль/г	8,6±0,16	5,8±0,12*	4,8±0,12*	4,4±0,16*	4,01±0,29*	6,1±0,08*
Норадреналин в гипоталамусе, нмоль/г	0,59±0,02	0,95±0,03*	0,53±0,04	0,48±0,03*	0,27±0,01*	0,94±0,01* 0,94±0,01*
ГАМК гипоталамуса, мкг/г	410,0±13,7	219,0±15,8*	219,0±15,8*	130±14,4*	130±14,4*	200,0±12,9* 200,0±12,9*
Гидроперикиси мозга, нмоль/1гр липидов	41,5±1,92	76,3±2,42*	87,0±3,16*	90,0±0,96*	79,6±3,87*	72,0±2,2472,2±2,24 72,2±2,24*
Супердисмутаза мозга, ОЕ /1 мг белка/мин	7,35±0,12	6,22±0,14*	5,42±0,14*	5,0±0,12*	4,9±0,09*	6,2±0,12*
Каталаза мозга, ед./1 мг белка/мин	0,230±0,01	0,172±0,01*	0,127±0,04*	0,103±0,01	0,100±0,02*	0,157±0,03*
Глютатионпероксидаза, нмоль/1 мгб/мин	6,28±0,16	5,15±0,13*	5,52±0,14*	4,8±0,05*	5,0±0,10*	5,34±0,15*
Глютатионредуктаза, нмоль/1 мгб/мин	7,95±0,61	6,23±0,54*	5,12±0,48	4,87±0,10	5,4±0,12*	7,45±0,10*
Ацетилхолин крови, нмоль/л	95,6±2,50	48,5±7,4*	46,5±1,74*	40,8±1,43*	36,8±4,11*	97,5±4,32*
Адреналин в крови, нмоль/л	1,58±0,13	5,38±0,11*	4,06±0,32	5,69±0,25*	6,45±0,36*	1,53±0,23*
Норадреналин крови, нмоль/л	4,15±0,25	8,79±0,15*	9,32±0,23*	7,67±0,26*	6,20±0,71	4,25±0,37*
Серотонин крови, мкмоль/л	0,39±0,02	0,12±0,03*	0,15±0,02*	0,10±0,02	0,12±0,04*	0,36±0,03*
Кортизон, нмоль/л	58,8±3,25	97,2±2,84*	91,7±1,52*	105,4±5,12*	121,0±6,7*	65,0±8,6*
Время свертывания крови, с	135,5±5,4	35,6±2,13	21,3±3,86*	32,6±2,85*	43,1±3,18*	157,8±4,87
Фибриноген, мкмоль/л	10,5±0,12	10,7±0,04	9,0±0,21*	10,7±0,17	11,7±0,18*	10,8±0,16
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,25±0,01	0,66±0,01*	0,54±0,02	0,41±0,01*	0,49±0,02*	0,28±0,03
Продукты деградации фибрина/фибриногена, нмоль/л	43,5±3,22	96,9±6,82*	78,9±5,17*	53,8±4,4*	144,3±4,8*	42,6±4,28
Концентрация гепарина, Е/мл	0,50±0,03	0,20±0,01*	0,31±0,02*	0,40± 0,01*	0,30± 0,01*	0,60± 0,01*
Антитромбин III, %	90,5±1,36	52,9±1,52*	61,7±1,46*	71,6±2,17*	68,6±1,30*	92,5±3,20
Активность плазмина, мм²	11,0±0,63	5,0±0,08*	5,8±0,74*	5,5±0,80*	6,8±0,37*	8,0±0,63*
α_2-макроглобулина, мкмоль/л	3,8±0,11	6,70±0,13*	5,87±0,16*	4,53±0,14*	6,44±0,21*	3,43±0,18
α_1-антитрипсина в, мкмоль/л	36,6±1,45	72,1±1,28*	67,8±2,31*	58,1±1,51*	0,51±1,21	37,3±1,70
Гидроперекиси, ОЕ/мл	1,31±0,07	2,31±0,06*	2,40±0,13*	3,90±0,05*	2,10±0,03*	1,40±0,06
МДА, мкмоль/л	0,65±0,06	1,40±0,09*	1,21±0,05*	0,98±0,04	0,84±0,03*	0,60±0,03*
АОА плазмы, %	25,5±1,40	17,0±1,51*	12,3±1,51*	22,1±0,74	14,8±1,16*	28,5±0,76*
Каталаза крови, мкат/л	12,0±0,57	7,0±0,58*	5,7±0,42*	5,56±0,49*	4,89±0,63*	10,7±0,34*
Супероксиддисмутаза ОЕ/ 1 мг белка эритроцитов.	2,35±0,02	2,0±0,01*	1,80±0,03*	1,70±0,02*	1,50±0,03*	2,55±0,01*
Иммуноглобулины G, мкмоль/л	54,0±2,01	78,7±2,24*	75,0± 2,1*	79,0±1,43*	68,2±1,87*	51,0±2,18*
Иммуноглобулины А, мкмоль/л	6,5±0,20	8,3±0,11*	7,6± 0,11*	7,2± 0,12*	6,8±0,10*	6,2± 0,15
Иммуноглобулины М, мкмоль/л	0,59±0,02	0,5± 0,01*	0,4± 0,01*	0,32±0,02*	0,48±0,03*	0,53± 0,01*
Лактатдегидрогеназа Е/л	560,0±21,8	680,0±22,7*	990,0±38,5*	1487±89,7*	1880±149,7*	540± 59,1
Креатинфосфокиназа Е/л	1020,0±90,5	2100±72,8*	1950,0±87,9*	2320±279*	2960±178*	1110±198*
КАСПА	1,0±0,01	0,44±0,01*	0,31±0,01	0,30±0,01*	041±0,02*	0,96±0,02
Количество животных	20	20	20	20	20	20

* – достоверное различие p< 0,05 с контролем

Характерным было увеличение свободно-радикальных процессов в структурах мозга, что проявлялось увеличением концентрации ГП мозга с 41,5±1,92 до 76,3±2,42 нмоль/1 г липидов, а после введения отморожениям ростом до 78,7±1,12 нмоль/1 г липидов через 4 ч., до 80,0±1,54 нмоль/1 г липидов и через 5 суток до 85,0±1,75 нмоль/1 г липидов с уменьшение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы мозга), что сопровождается уменьшением концентрации ацетилхолина через 4 ч. после криотравмы, с увеличением его концентрации в дальнейшие сутки наблюдения, Концентрация же норадреналина изменялась в противоположном направлении со снижением его в гипоталамусе и одновременным снижением оксидантных и свертывающих активностей крови, а также и иммуноглобулинов крови. Резко повышалась в крови концентрация адреналина, норадреналина, и кортизона. Реципрокно снижалась концентрация ацетилхолина и серотонина, что характерно для повышения нейроиммунологических механизмов организма.

Следовательно, у животных с хронической алкогольной интоксикацией и последующим отморожением задних конечностей доминируют катаболические программы адаптации, проявляющиеся психоэмоциональным напряжением, сочетающимся с изменением концентрации биологически активными аминами в крови. Состояние вегетативного статуса крыс при длительном приеме алкоголя с последующим отморожением задних конечностей, отражается на функциональном состоянии организма, который оценивается по состоянию адаптивных программ, показателем которых является КАСПА. Данный коэффициент объективно отражает степень активности СПА и КПА. У здоровых животных он составляет, в среднем 1,0-1,05. Увеличение концентрации ГАМК в гипоталамических структурах также является индикатором включения СПА. Крысы, в течение месяца получавшие алкоголь, настолько к нему привыкали, что поставленные поилки с водой ими отвергались. Необходимо отметить, что в свете представлений о трансдукторной функции клеточной мембраны в реализации нейрогормональных воздействий и данных о роли липидного матрикса плазматической мембраны в процессе информации регуляторными пептидами [1], значимость перекисного окисления липидов выходит за рамки локальных эффектов и включает его в механизмы контроля со стороны СПА и КПА. В свою очередь, такие регуляторные медиаторы как гормоны, биогенные амины могут ингибировать или активировать свободнорадикальные процессы [2–5,9–10], что также указывает на тесную связь ПОЛ с адаптивными системами.

Катаболины способствуют активации катаболических программ адаптации с поддержанием энантиостатических механизмов, проявляющихся депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммуногенеза. Поэтому, и меняется коэффициент КАСПА у крыс с длительным получением алкоголя с 1,0±0,01 до 0,44±0,01 и с последующем нанесение криотравмы снижается еще сильнее, что сказывается на состоянии тканей задних лапок крыс. Если у крыс не получавших алкоголь отморожение задних лапок крыс сопровождалось отморожением 11-111 степени с мутиляцией конечностей на 5-10 день наблюдения, то у крыс, получавших предварительно алкоголь отморожение было 111-1V степени и мутиляция конечностей у них наблюдалась на 1-2 сутки.

Возникало усиление иммуногенеза, проявляющееся увеличением концентрации иммуноглобулинов G и A с одновременным снижением концентрации иммуноглобулинов M. При удалении некротических тканей показатели вегетативного статуса возвращались к исходным величинам. Следовательно, изменения, возникающие в организме при нанесении криотравмы на фоне алкогольной интоксикации можно представить себе как переходный процесс, в результате которого организм переходит на новое стационарное состояние, обеспечивая энантиостаз с некоторыми изменениями в структурно-системных уровнях организма. В момент нанесения криотравмы отмечается торможение всех обменных процессов с прекращением кровообращения в зоне действия низких температур. Депрессия антиоксидантных механизмов крови, прежде всего, сказывается на состоянии липидных мембран практических всех тканей организма. Катаболические программы реализуется в условиях целостного организма опосредованно – также через мембранные системы клеток. Жирнокислотный состав органов и тканей модифицируется введением синтоксинов или катаболинов, которые в условиях целостного организма обеспечивают обновление мембран, их текучесть, и тем самым – обеспечивают липидное окружение жизненно важных интегральных белков и функций органов и систем под влиянием различных раздражителей. В организме, наряду с оксидазным четырехэлектронным восстановлением кислорода на цитохромоксидазе дыхательной цепи, постоянно реализуется оксигеназный путь, активность которого зависит от катаболинов. При реализации этого пути происходит восстановление кислорода и соответственно образуются его активные свободно-радикальные формы: анион радикал-супероксид, перекись водорода, и гидроксильный радикал. Эти активные формы кислорода атакуют ненасыщенные жирно-кислотные остатки фосфолипидов, причем кислород включается в молекулу окисляемого субстрата, и образуются гидроперекиси фосфолипидов, по которым весь процесс обозначен как перекисное окисление липидов (ПОЛ). Гидроперекиси фосфолипидов, возникающие при активации катаболических программ адаптации, – нестойкие соединения, при распаде которых возникают эффекты, модифицирующие липидный слой мембран, и в частности уменьшение содержания ненасыщенных жирных кислот в липидном окружении жизненно важных мембранно-связанных белков; при этом могут образовываться каналы кальциевой проницаемости, так называемые перекисные кластеры. Под влиянием ПОЛ происходит также лабилизация лизосом с освобождением фосфолипаз, что и сопровождается соответствующими изменениями и в антисвертывающем потенциале крови. Алкогольная интоксикация сопровождается депрессией антисвертывающих механизмов крови, напрямую зависящая от повышения активности перекисного окисления липидов, приводящая к тромбозу сосудов, подверженных криовоздействию. Следовательно, предварительная алкогольная интоксикация, изменяя реактивность адренореактивных структур мозга, сопровождается быстрым включением катаболических программ адаптации, направленных на быстрое удаление криоповрежденных тканей и восстановлением энантиостаза. Чрезмерная активация катаболических программ адаптации может приводить к развитию шоковой реакции с явлениями коагулопатии потребления Ш стадии. Для предупреждения развития сильных крионекрозов в условиях алкогольной интоксикации необходимо снижать активность катаболических программ адаптации введением естественных синтоксинов (веществ активирующих синтоксические программы адаптации с реципрокным торможением катаболических, например фитоэкдистероидов).

Литература

1. *Арчаков А.И.* Оксигеназы биологических мембран. М.: Наука, 1983. 357 с.

2. *Барабой В.А.* // Валеол. Спб.: Наука, 1993. С. 107–114.

3. *Владимиров Ю.А.* Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов.- Пат.физиол. 1989. №4. С. 7–14.

4. *Гальцев А.С.* Коррекция программы адаптации в управлении системными эффектами алкоголя: Автореф. дис…канд. мед. наук. Тула, 2005. 19 с.

5. *Гальцев А.С.* Коррекция программы адаптации в управлении системными эффектами алкоголя. Автореф. канд. дисс Тула. 2005. 25 с.

6. *Котельников В.П.* Отморожения. М.: Медицина. 1988. 255 с.

7. *Майзель А.Б., Кутихин Г.И.* Наш опыт лечения отморожений конечностей // Материалы научной конференции. Тюмень, 1967. С. 161.

8. *Морозов В.Н.* Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции. Автореф. дис. докт. мед. наук. Тула, 1999. 45 с.

9. *Морозов В.Н., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., и др.* Влияние фитоэкдистероидов на антиоксидантную систему организма при длительном применении алкоголя // Межвузовский сб. научных трудов с международным участием «Современные вопросы фармакогнозии». Ярославль: ЯГТУ, 2004. С. 211–221.

10. *Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В. и др.* Депрессия синтоксических программ адаптации, как одна из причин развития патологических процессов. Тула: Изд-во ТулГУ, 2005. 215 с.

11. *Laborit H.* Stress and cellular function – Philadelphia; Montreal. 1959. 260 p.

УДК 616-098:591:11

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ, АЛАНИНАМИНТРАНСФЕРАЗЫ И АСПАРТАТЕМИНОТРАНСФЕРАЗЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЫШЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДЕЛЬТА-ЭНДОТОКСИНА *BACILLUS THURINGIENSIS*

М.С. ФЕКЛИНА, Д.В. КАМЕНЕК, Э.К. ЮНУСОВА, Л.К КАМЕНЕК*

Ключевые слова: лактатдегидрогеназа, аланинаминтрансфераза

В настоящее время широко распространены препараты, содержащие спорово-кристаллические комплексы *Bacillus thuringiensis*, занимающие до 90-95% мирового рынка биоинсектицидов [1]. С развитием генной инженерии стали создаваться трансгенные растения, модифицированные геном токсинообразования. Такие растения уже производятся генно-инженерными фирмами в промышленных масштабах. Разработаны новые препараты на основе очищенного от спор и других балластных веществ и предварительно активированного эндотоксина [9, 10]. Уникальная избирательность взаимодействия дельта-эндотоксина с мембранами клеток насекомых дает возможность использовать его для защиты сельскохозяйственных растений и леса от листогрызущих насекомых-вредителей. Существуют данные о безвредности дельта-эндотоксина для млекопитающих, основанные на изучении его прямой токсичности. Попадая в организм животного, дельта-эндотоксин может всасываться в кишечнике и, в первую очередь, имеет возможность взаимодействия с элементами крови. При длительном воздействии токсических веществ в концентрациях, не вызывающих внешне обнаруживаемого эффекта, могут выявляться скрытые изменения ряда биохимических показателей системы крови, которая является чувствительным индикатором, отражающим состояние организма в целом. Метаболизм клетки включает множество разветвленных ферментативных реакций, которые формируют отдельные циклы: гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и т.д. При интоксикации накапливаются промежуточные и конечные продукты обмена, оказывающие деструктивное действие на важные системы организма [2].

Сопряженные химические реакции, протекающие в живом организме, и активность ферментов, катализирующих их, характерны почти исключительно для внутриклеточной среды. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрасфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) сыворотки крови являются ферментами, которые способны выходить в межклеточное пространство в результате нарушений целостности клеточных мембран [4]. В этом случае на основании результатов анализов внеклеточных жидкостей (особенно плазмы или сыворотки крови) можно сделать заключение о характере изменений, происходящих внутри клеток разных органов и тканей. Поэтому исследования выше перечисленных ферментов являются важным лабораторным тестом, позволяющим выявить нарушение в работе органов на ранних стадиях токсикации [3].

Цель работы – изучение влияния концентрации дельта-эндотоксина *B. thuringiensis subsp. kurstaki*, который используется в защите растений, на активность ЛДГ, АсАТ, АлАТ.

Материалы и методы. В исследованиях использовали полугодовалых белых беспородных мышей – самок со средним весом 30±2 граммов. Животным в течении 4 недель дважды в неделю перорально вводили препарат в дозах– 100, 50 или 25 мг на кг массы животного, что составило 0,003, 0,0015 или 0,00075 мг на особь, соответственно. В эксперименте использовавали 360 животных, разделенных на 4 группы, три опытные и одна контрольная. Контрольным животным токсин не вводили. Материалом для исследования служила сыворотка крови. Забор крови для оценки активности проводили еженедельно путем декапитации животных, для усыпления животных использовали эфир.

Сыворотку крови получали методом отстаивания цельной крови и ретракции кровяного сгустка с последующим центрифугированием. Центрифугирование сыворотки проводили при скорости 3000 об/мин в течение 10 мин [7]. Определение активности ферментов проводили в присутствии восстановленной формы кофермента НАДН. В качестве субстрата для определения ЛДГ использовали пируват, АсАТ - L-аспарагиновую кислоту, АлАТ – L-аланин. Инкубационная смесь для определения ЛДГ содержала 2,7 мл 100мМ трис буфера (рН 7,4); 0,1 мл сыворотки; 0,1 мл 23 мМ пирувата натрия; 0,1 мл 5 мМ НАДН. Инкубационная смесь для определения АсАТ содержала 1 мл 80 мМ фосфатного буфера (рН 7,4); 0,1 мл сыворотки; 2 мл 200мМ L-аспарагиновой кислоты, 0,02 мл α-кетоглутаровой кислоты; 0,05 мл 18мМ НАДН. Инкубационная смесь для определения АлАТ содержала 1 мл 80мМ фосфатного буфера (рН 7,4); 0,1 мл сыворотки; 2 мл 500 мМ L-аланина, 0,02 мл α-кетоглутаровой кислоты; 0,05 мл 18мМ НАДН. Для определения активности ферментов инкубационную смесь помещали в кварцевые кюветы толщиной в 1 см и оценивали скорость окисления НАДН, спектрофотометрически по убыли величины оптической плотности при длине волны 340 нм [8]. Активность ферментов измеряли в нмоль/(с·л), но для удобства активность выражали в %, принимая контроль за 100%, чтобы исключить изменения, связанные с внешними воздействиями на организм животного.

Данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Таблица 1

Влияние дельта-эндотоксина на активность лактатдегидрогеназы в крови лабораторных мышей

Сутки	Изменение активности ЛДГ,% в зависимости от дозы токсина, мг/кг			
	Контроль (без токсина)	25	50	100
1	100	103±9	103±15	100±13
7	100	103±11	100±0,11	99±9
14	100	79±8	94±7	91±12
21	100	96±10	93±12	92±21

Примечание: ···-$p \le 0{,}001$ при n = 10, где n – число повторностей

Результаты. Анализ данных указывает на отсутствие существенных изменений активности ЛДГ в сыворотки крови животных во всех исследуемых дозах на протяжении всего эксперимента. Однако прослеживается устойчивая тенденция к снижению активности данного фермента к окончанию эксперимента с увеличением дозы дельта-эндотоксина. На наш взгляд, подобно снижение может быть связано с усилением аэробности условий, которое вызвано действием дельта–эндотоксина. В литературе данный факт описан, как эффект Пастера.

Таблица 2

Влияние дельта-эндотоксина на активность аспартатаминотрасферазы в крови лабораторных мышей

Сутки	Изменение активности АсАТ, % в зависимости от дозы токсина, мг/кг			
	Контроль (без токсина)	25	50	100
1	100	103±7	102±5	119±14
7	100	107±2	103±3	97±4
14	100	99±2	98±2	97±3
21	100	103±8	108±6	99±5

Примечание: ···-$p \le 0{,}001$ при n = 10, где n – число повторностей

В активности АсАТ также не было отмечено достоверных изменений во всех исследуемых дозах на протяжении всего эксперимента.

Таблица 3

Влияние дельта-эндотоксина на активность аланинаминотрасферазы в крови лабораторных мышей

Сутки	Изменение активности АлАТ, % в зависимости от дозы токсина, мг/кг			
	Контроль (без токсина)	25	50	100
1	100	98±10	106±4	109±23
7	100	118±5	133±13	130±11
14	100	97±13	111±12	91±22
221	100	100±11	96±12	98±8,8

Примечание: ···-$p \le 0{,}001$ при n = 10, где n – число повторностей

Также отсутствуют достоверные изменения для всех исследуемых дозах на протяжении всего эксперимента в активности АлАТ. во всех исследуемых дозах на протяжении всего опыта.

Таким образом, не отмечено существенных изменений активности ЛДГ, АсАТ и АлАТ в сыворотки крови животных для всех исследованных доз на протяжении всего эксперимента. Следовательно, можно констатировать, что в таких количествах дельта-эндотоксин не вызывает разрушения клеток и органов и тканей. Наши результаты подтверждаются ранее полученными данным, согласно которым не было установлено непосредственного токсического эффекта дельта-эндотоксина в высоких дозах

*

(1000, 500 и 250 мг на кг массы животного) in vitro на клетки крови. Токсин также не оказывал влияния на жизнеспособность эритроцитов периферической крови животных [7]. Угнетающее действие B. thuringiensis in vivo в очень высоких дозах связано, вероятно, с неспецифической реакцией организма на чужеродный белок, способный проникать в кровоток. В малых дозах дельта-эндотоксин не влияет на состояние организма, в средних дозах обладает некоторым иммуностимулирующим действием, а в больших угнетает иммунную систему организма [8][*].

Литература

1.*Харвуд К. Р.* Бациллы. Генетика и биотехнология. М.: Мир. 1992. 530 с.

2.*Новожилова О.С.* Автореф. дис… канд. биол. наук. Уфа., 2007., 122 с.

3.*Бочкарева А.В., Зимин Ю.В., Хомутов А.Е.* // Биология.2008, №5, 86–88 с.

4.*Северина, Г.А. Кочетова, М.* Функциональная активность ферментов и пути ее регуляции / Под. ред. С.Е. Северина, Г.А. Кочетова. М.: Изд-во МГУ.1981. 180 с.

5.*Бардюкова Т.В., Зайцев С.Ю., Максимов В.И.* //Ветеринарная медицина//.2006, №2. С. 28.

6.*Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. М; 1987, 197 с.

7.*Феклина М. С.* Действие дельта-эндотоксина на активность клеток периферической крови *in vivo* и *in vitro* / М. С. Феклина, Д. В. Каменек, Э. К. Юнусова, Л. К. Каменек , УлГУ. Ульяновск, 2008. 17 с. Деп. в ВИНИТИ 12.05.08 №407.В2008.

8.*Феклина М. С.* Изменение активности клеток крови под действием дельта-эндотоксина *Bacillus thuringiensis* / Л. К. Каменек, Э. К. Юнусова, Л.Ю.Савельева, В.В. Ногичева // Материалы II Международной научно-практической конференции «Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии». Казань: КГУ, 2008. С. 139–140.

9.*Каменек Л.К.* Дельта-эндотоксин Bacillus thuringiensis: строение, свойства и использование для защиты растений // Автореф. дисс. докт. биол. н. М., 1998. 40 с.

10.*Каменек Л.К.* Изучение механизма действия дельта-эндотоксина Bacillus thuringiensis на насекомых // Автореф. дис... канд. биол. н. Л. 1985. 19 с.

УДК 618.2-07

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННОЙ И ПЛОДА В ПОЗДНИЙ ГЕСТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

А.Н.ЕРОХИН А.Н., Н.В.МЕЗЕНЦЕВА[**]

Ключевые слова: поздний гестационный период

Особенно актуальным для акушерской практики является разработка комплексной системы пренатальной диагностики. При этом, по мнению ряда авторов, данная система не может быть единообразной у всех, т.к. многие факторы должны быть приняты во внимание: возраст женщины, ее семейный анамнез, состояние репродуктивной системы и др. [1]. Традиционные методы диагностики – ультразвуковой скрининг, функциональные тесты, допплерометрия маточных и плодовых сосудов, многочисленные биохимические показатели – отражают в большей степени частные вопросы диагностики [2,3]. Вместе с тем системный характер гестационных осложнений диктует необходимость интегративных свойств метода, который должен: давать возможность оценивать механизмы регуляции на уровне целого организма, отражать индивидуальные особенности функционирования на этом уровне, быть простым, безопасным, неинвазивным, т.е. пригодным для мониторинга и обладать достаточной информативностью и воспроизводимостью результатов [4]. Особый интерес в плане современных подходов к разработке диагностических методов в акушерстве представляют психосоматические взаимосвязи, реализующиеся в процессе беременности [5]. Функциональное состояние вегетативной нервной системы беременной также оказывает влияние на функциональное состояние плода. Современная система пренатальной диагностики должна сочетать в себе с одной стороны безопасность и информативность, а с другой – комплексность и интегративность, что обеспечивает индивидуальность подхода при сохранении единой методологической базы.

Цель – изучение функционального состояния вегетативной нервной системы и психовегетативного статуса беременных в поздний гестационный период и родильниц в ранний послеродовой период; функционального состояния плода.

Материал и методы. Обследованы 30 беременных в поздний гестационный период, средний возраст которых составил 24,8±0,8 лет. Посредством теста Айзенка определяли психотип беременных, тест САН (самочувствие, активность, настроение) применяли для определения общего уровня работоспособности, опросник Вейна использовали для оценки вегетативного статуса, функциональное состояние плода определяли на основе анализа показателей, полученных при кардиотокографии посредством фетального монитора Sonical Team (ООО «Оксфорд Медикал», Россия, 2004). Вычисляли среднюю и ошибку средней указанных показателей, для определения взаимосвязи между массивами нормированных данных использовали коэффициент корреляции Пирсона. Посредством вариационной пульсометрии [6] в покое и при ортопробе регистрировали показатели, характеризующие тонус вегетативной нервной системы – моду (Мо, с), амплитуду моды (АМо,%), вариационный размах (ВР,с), индекс напряжения (ИН=АМо/2ВРхМо, у.е.) , а также определяли вегетативную реактивность (ИР) по динамике индекса напряжения в процессе ортопробы. Вычисляли среднюю и ошибку средней этих показателей. Показатели определяли в выборке за 5-7 дней до родов и через 4-5 дней после родов. Статистические различия между данными периодами исследования у одних и тех же пациенток определяли посредством парного t-критерия Стьюдента.

Результаты. При анализе данных показателей выяснилось, что амплитуда моды, отражающая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы в положении лежа уменьшается: от 51,8±3,9% в дородовом до 40,2±2,7% в послеродовом периоде (p<0,02), в положении стоя напротив увеличивается: от 43,8±3,6 % до 53,4±3,9% (p<0,1). (рис.1).

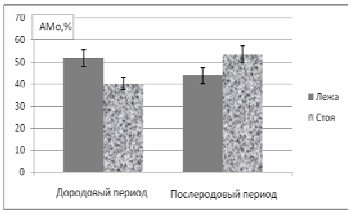


Рис.1. Динамика амплитуды моды (АМо,%) в до- и послеродовом периодах

Вариационный размах, характеризующий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в покое статистически достоверно увеличивается от 0,12±0,01 с до 0,22±0,02 с (p<0,003), а в положении стоя проявляет тенденцию к уменьшению от 0,16±0,02 с до 0,13±0,02 с (p<0,17) (рис.2). Своеобразной динамикой отличался индекс напряжения (рис.3) – ИН – суммарный показатель, отражающий степень напряжения регуляторных механизмов организма. В покое он статистически достоверно снизился с 411,0±64,1 у.е. до 168,8+38,8 у.е. (p<0,005) и по сути дела вышел из диапазона, соответствующего чрезмерному перенапряжению всех регуляторных механизмов целостного организма и вплотную подошел к рубежу, характерному для умеренного преобладания тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (от 90 до 160 условных единиц). Вместе с тем, при нагрузке (в положении стоя) этот показатель проявил тенденцию к повышению от 359,0±91,7 у.е. до 611,8±162,2 у.е. (p<0,23). В динамике показателя, характеризующего функциональную основу реактивности (ИР), отразилось статистически достоверное смещение в сторону гиперсимпатикотонии – индекс реактивности вырос от 0,9±0,17 до 4,8±1,27 у.е. (p<0,007) (рис.4).

Оценивая в целом изменения функционального состояния вегетативной нервной системы беременных женщин в перинатальный период, следует отметить, что трофотропная и эрготропная функции претерпевают разнонаправленную динамику. Если в вегетативном обеспечении в состоянии покоя четко прослежива-

[*] Работа выполнена по гранту Министерства образования и науки Российской Федерации, Федерального агентства по образованию, в рамках проекта: «Разработка теоретических основ экологически безопасного регулирования численности вредных организмов дельта-эндотоксинами Bacillus thuringiensis» (код организации: 296, коды ГРНТИ: 62.09.39)

[**] Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. ак. Г.А. Илизарова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Курган, 640014, ул М. Ульяновой 6, т. (3522)580880, МУ «Городская больница №2», г. Курган

ется снижение тонуса симпатического отдела, то при напряжении (в условиях ортопробы) отмечается выраженное нарастание симпатической составляющей. Роды являются настолько мощной «встряской» для вегетативной нервной системы женского организма, что даже небольшое физическое напряжение у родильниц вызывает более стрессорный отклик вегетативного обеспечения, чем у беременных, обусловливая более значительный уровень симпатической активации при эрготропной деятельности. В состоянии покоя, наоборот, преобладание парасимпатических влияний у родильниц отражает тенденцию к парасимпатической активации, что обусловлено упрощением вегетативного обеспечения при отсутствии в женском организме плода.

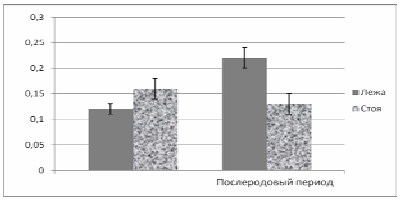


Рис. 2. Динамика вариационного размаха (ВР, с) в до- и послеродовом периодах

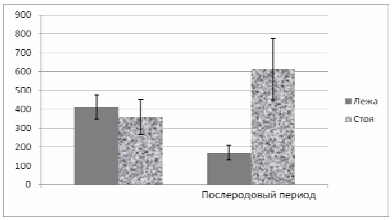


Рис.3. Динамика индекса напряжения (ИН, у.е.) в до- и послеродовый периоды

Коэффициент корреляции таких нормированных показателей, как уровень экстравертности по Айзенку беременной и количество шевелений плода достиг r=-0,41, что отражает умеренную (p<0,05) отрицательную связь (рис.5).

Корреляция экстравертности и Short-term вариабельности имеет отрицательный характер, но проявляется как тенденция, не достигая уровня статистической значимости (r=-0,26; p>0,05). Уровень невротизма по Айзенку коррелирует с этими показателями кардиотокографии плода положительно, но не достигает статистически значимых величин: с показателем «количество шевелений плода» r=0,31, а с Short-term вариабельностью r=0,06. По всем позициям теста САН отмечается отрицательная корреляция с показателем «количество шевелений плода» (r1) и с Short-term вариабельностью (r2) соответственно: самочувствие – r1=-0,14; r2=-0,27; активность - r1=-0,08; r2=-0,46 (p<0,05); настроение - r1=-0,28; r2=-0,13. Коэффициент корреляции между нормированным показателем вегетативной дистонии по Вейну и показателями кардиотокографии имел положительное значение в обоих случаях: с показателем «количество шевеления плода» r=0,09 и с Short-term вариабельностью r=0,36 (p<0,05) (рис.6)

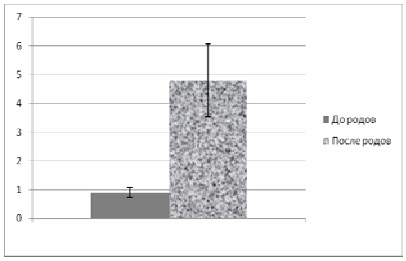


Рис.4. Динамика индекса реактивности (ИР, у.е.) в перинатальном периоде

Показатель «количество шевелений плода» отражает функциональное состояние плода. При начальных стадиях внутриутробной гипоксии отмечают беспокойное поведение плода, которое заключается в учащении и усилении его двигательной активности. Анализируя статистически достоверную отрицательную связь между показателем, характеризующим уровень экстравертности беременной и «количеством шевелений плода», необходимо отметить, что физиологическое значение данного феномена, заключается, по-видимому, в том, что экстравертность беременной является психосоматическим фактором, провоцирующим энергетическое обкрадывание плода.

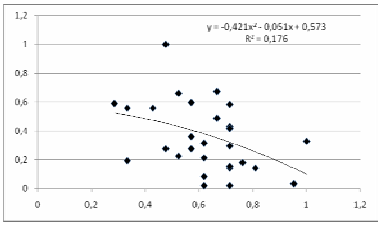


Рис.5 Корреляция нормированных показателей «уровень экстравертности беременной» (ось x) и «количество шевелений плода» (ось y).

Действительно, физиологическая интерпретация данного факта приводит к суждению о том, что интровертность беременной в противовес экстравертности является более благоприятным качестовом для развития и снабжения необходимыми питательными веществами, в том числе и кислородом, плода. Другими словами, если общая составляющая направленности жизнедеятельности беременной устремлена изнутри наружу, что характерно для сангвинического или экстравертного темперамента, то в процессе развития плода возможны более частые эпизоды кислородного голодания, что и проявляется в статистически достоверном увеличении количества шевелений плода.

И наоборот, если в темпераменте беременной преобладают интровертные компоненты, что характерно для флегматического психотипа, то это условие способствует более полноценному кровоснабжению и обеспечению кислородом развиваюшегося в утробе матери плода. Данные соотношения в корреляционных связях этих показателей имеют не абсолютное значение. Иначе говоря, экстравертный склад характера беременной провоцирует лишь начальные проявления гипоксии, но не является доминирующим фактором, который может привести к тотальной гипоксии плода. Это явление надо учитывать и проводить среди беременных разъяснительную работу, направленную на оптимизацию общего режима беременных с различным темпераментом. Что касается корреляционных взаимоотношений таких показателей, как уровень вегетативной дистонии беременной и Short-term вариабельностью плода, надо отметить высокий уровень абсолютных значений балльной оценки вегетативной дистонии, который составил 33,7±2,2 балла.

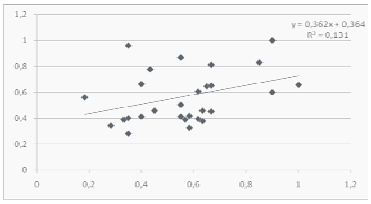


Рис.6 Корреляция нормированных показателей «вегетативная дистония беременной» (ось x) и «Short-term вариабельность» (ось y)

Этот уровень более чем в 2 раза превышает порог, отделяющий норму от наличия вегетативной дистонии (15 баллов). В совокупности признаков, отражающих наличие вегетативных изменений, представлены такие, как затруднение дыхания, потливость, побледнение или покраснения лица, наличие запоров и т.д. Высокий уровень вегетативных изменений у беременных обусловлен резким напряжением механизмов, обеспечивающих гомеостаз системы «беременная – плод». Ценой значительных сдвигов в функциональном состоянии беременной сохраняется тот необходимый уровень равновесия, который обеспечивает существование плода в организме будущей матери. С этих позиций, физиологическая интерпретация феномена положительной корреляции вегетативных изменений беременной и Short-term вариабельности плода возможна в следующем аспекте: условия выгодного метаболического существования и развития плода обеспечиваются высоким уровнем функционального напряжения всех систем гомеостатического характера беременной. Уровень напряжения функциональных взаимодействий системы «беременная – плод» имеет свои пределы. Выявленный характер кор-

реляции признаков, отражающих функциональный статус беременной и плода, говорит о том, что функциональное благополучие плода обеспечивается напряженной деятельностью гомеостатических механизмов беременной.

Выводы. Динамика показателей, характеризующих трофотропную и эрготропную составляющие функционального состояния вегетативной нервной системы женского организма в перинатальный период, отражает неоднозначность и неустойчивость происходящих перестроечных процессов. Это проявляется в разнонаправленных изменениях тонуса вегетативной нервной системы в покое и при нагрузке, что имеет очень большое значение для оптимизации режима суточного цикла беременных и родильниц в период нахождения их в родильном доме. Выявлена статистически достоверная корреляционная связь между показателями, отражающими психофизический и психовегетативный статус беременной и показателями, характеризующими функциональное состояние плода. Физиологическое значение полученных количественных данных заключается, по-видимому, в формировании интегративных связей между функциональными системами беременной и плода, направленными на достижение потребного результата – созревание и рождение и дальнейшее выживание новорожденного в условиях воздушной среды.

Литература

1.*Серов В. Н.*// РМЖ. 2003. Т. 11,№ 16 . С. 889–892.

2.*Клещеногов С.А.* Особенности нейровегетативной регуляции при нормальной и осложненной беременности (на основе спектрального компьютерного анализа кардиоритма матери): Автреф. дис… к.м.н/ С.А. Клещеногов. Новосибирск, 2002. 30 с.

3.*Шехтман М.М.* /М.М. Шехтман, Т.Б. Елохина// Акуш. и гинекол. 1996. №3. С. 3–6.

4. *Клещеногов С.А., Флейшман А.Н.*// Бюллетень СО РАМН. 2006. №3. С. 52–59.

5.*Влияние* психовегетативного статуса беременных женщин на состояние плода и новорожденного /Ю.И. Ишпахтин [и др] // Актуальные вопросы акуш-ва и гинекол., 2001-2002. Т.1, №1. Режим доступа: http://www.gyna.medi.ru/ag11036.htm, свободный.

6.*Вегетативные* расстройства: Клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 752 с.

УДК 616.1:616.441-002(576.56)

АССОЦИАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ И ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ МИРНИНСКОГО РАЙОНА РЕСПУБЛИКИ САХА-ЯКУТИЯ

М.К.ЛЕЛЬКИН, Ю.В.ЛУТОВ, В.Г.СЕЛЯТИЦКАЯ*

Ключевые слова: кардиоваскулярная и тиреоидная патология

Население северных регионов в высокой степени подвержено соматическим заболеваниям, распространенность которых только по обращаемости превышает общероссийскую на 11,8% [4]. Ведущее место в структуре заболеваемости населения Крайнего Севера занимает патология сердечно-сосудистой системы [1], в первую очередь артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей Севера характеризуется более ранним в сравнении с жителями умеренного климатического пояса дебютом, повышенной склонностью к прогрессированию и возникновению осложнений [3], а также ассоциацией с болезнями других органов и систем, в частности, с эндокринно-обменными нарушениями. Среди них значимое место занимает широко распространенная на Севере тиреоидная патология (ТП), способная оказывать неблагоприятное влияние на функционирование кардиоваскулярной системы [5, 6, 8].

Указанные особенности эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний на Севере связаны с интенсивным воздействием на организм комплекса природных, антропогенных, социальных и производственных факторов, создающих неблагоприятные условия для функционирования органов и систем [4]. Возникающие при этом перестройки в системах регуляции гомеостаза, изменения энергетического баланса, обмена веществ и иммунного статуса [2] не привычны для лиц, относящихся к населению северных территорий, представленному в основном выходцами из зон умеренного климатического пояса [7]. Это способствует формированию хронических неинфекционных заболеваний, способствующих, в свою очередь, повышенной потребности жителей Севера в медицинской помощи, в частности, в стационарном лечении. Целью работы было определение ассоциации ССЗ и ТП у пациентов общетерапевтической клиники, постоянно проживающих на территории Мирнинского района Республики Саха-Якутия, где ранее был выявлен очаг умеренной зобной эндемии [4], а также исследование особенностей этой ассоциации в зависимости от возраста и пола обследованных лиц.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 895 постоянных жителей Мирнинского района Республики Саха-Якутия некоренных национальностей (471 мужчины и 424 женщин), госпитализированных в период 2001-2006 годов в клинику в Новосибирске. Всех пациентов делили на группы по возрасту: 1 возрастная группа <31 года; 2 группа – от 31 до 50 лет; 3 группа – >51 года. Указанные возрастные группы дополнительно делили на подгруппы пациентов с наличием или отсутствием ТП.

Оценивали величины показателей липидного обмена: содержание в сыворотке общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ); значение коэффициента атерогенности (КА), показателя пуринового обмена – мочевой кислоты; содержание тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови; объем щитовидной железы (ЩЖ) по эхографическим данным; индекс массы тела (ИМТ), ИМТ = масса тела (МТ) / рост в квадрате (кг/м^2). Определяли частоту случаев отклонения ИМТ от нормы в виде избыточной массы тела (ИМТ=25-29,9 кг/м^2), ожирения 1 (ИМТ=30-34,9 кг/м^2) и 2-3 степеней (ИМТ≥35 кг\м^2); встречаемость АГ (АД ≥ 140/90 мм рт.ст., либо постоянный прием гипотензивных препаратов), ИБС (стенокардия напряжения 2 функционального класса и выше, либо перенесенный в прошлом острый инфаркт миокарда) и общую частоту ССЗ; встречаемость диагностированной ТП (диффузного, узлового, смешанного зобов; аутоиммунного тиреоидита), дислипидемий (уровень ХС-ЛПВП<1,0 ммоль/л и/или уровень ТГ >1,7 ммоль/л), нарушений углеводного (диагностированный сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и/или гликемия натощак > 5,5 ммоль/л) и пуринового (уровень мочевой кислоты в сыворотке у мужчин >420 ммоль/л, у женщин – >380 ммоль/л, уратные конкременты мочевыводящих путей) обменов. Изучали ассоциацию этих нарушений с полом и возрас-

Таблица 1

Величины показателей и частоты встречаемости патологических состояний (p±s) у лиц <31 года

Показатель	Мужчины (n= 115):			Женщины (n= 85):		
	в общем по группе	без ТП (n= 96)	с ТП (n= 19)	в общем по группе	без ТП (n= 66)	с ТП (n= 19)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ИМТ, кг/м^2	26,6±0,5	26,7±0,6	26,4±1,1	23,3±0,6'''	22,8±0,7	24,8±1,2
ОХС, ммоль/л	5,24±0,11	5,14±0,12	5,71±0,25*	4,78±0,11''	4,79±0,13	4,74±0,22
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,06	1,27±0,07	1,13±0,07	1,47±0,07''	1,49±0,09	1,43±0,13
Триглицериды, ммоль/л	1,51±0,09	1,41±0,08	1,99±0,31	0,90±0,06'''	0,91±0,07	0,87±0,07
КА, усл.ед.	3,82±0,22	3,67±0,24	4,39±0,52	2,46±0,20'''	2,32±0,24	2,73±0,38
Мочевая кислота, ммоль/л	355±11	364±14	323±12	222±16''	228±17	197±42
ТТГ, мМЕ/мл	1,96±0,37	1,33±0,15	3,98±1,29**	1,28±0,16	1,26±0,13	1,33±0,40
Объём ЩЖ, мл	16,1±0,5	15,5±0,6	17,7±1,0	12,3±0,7'''	10,7±0,4	15,8±1,8*
	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)
Избыточная МТ, %	40,6±4,0	41,0±4,44	38, 9±9,4	17,5±1,9''	13,1±1,6	31,6±7,1*
Ожирение 1ст, %	19,8±1,9	18,1±1,9	27,8±6,4	5,0±0,5''	4,9±0,6	5,3±1,1
Ожирение 2-3ст, %	3,0 ±0,2	3,6±0,3	0,00	3,8±0,4	3,3±0,4	5,3±1,1
Дислипидемия, %	50,4±4,7	47,9±4,8	63,2±14,2	28,2±3,0''	25,8±3,1	36,8±8,3
НУО, %	11,3±1,0	8,3±0,8	26,3±5,9*	1,2±0,1''	0	5,3±1,1
НПО, %	28,7±2,6	29,2±2,9	26,3±5,9	11,8±1,2''	13,6±1,6	5,3±1,1
АГ, %	47,0±4,3	41, 7±4,2	73,7±16,8*	7,1±0,7'''	4,6±0,5	15,8±3,5
ИБС, %	19,1±1,7	15,6±1,5	36,8±8,3*	0	0	0
ССЗ, суммарно, %	48,7±4,5	43,8±4,4	73,7±16,8*	7,1±0,7'''	4,6±0,5	10,8±2,4
ТП, %	16,5±1,5			22,4±2,8		

Примечание: Статистически значимые различия между величинами показателей в х группах без ТП и с ТП:
* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; между группами мужчин и женщин: ' - p<0,05; '' - p<0,01; ''' - p<0,001

том обследованных и наличием ТП.

Статистическую обработку данных вели по программам «Statistica 6» (Statsoft, США). Оценку межгрупповых различий средних величин проводили с использованием t критерия Стьюдента. Оценку различия качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2. Выявленные различия считали статистически значимыми при величине p<0,05.

* ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, 630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Результаты. Тиреоидная патология была выявлена в 29,9% анализируемых историй болезни. Среди пациентов с ТП в 55,7% случаев отмечали наличие ССЗ, в 66,8% – избыточную массу тела и ожирение, в 14,9% – нарушения углеводного обмена (НУО). Ранее проведенное на той же клинической базе исследование [6] показало, что в 2000 году частота ТП среди пациентов клиники (жителей Мирнинского района Республики Саха-Якутия) составила 39,3%; встречаемость ее сочетания с ССЗ – 57,1%, с избыточной массой тела и ожирением – 57,9%, а с НУО – 6,0%. Частота сочетания тиреоидной и соматической патологии у госпитализированных не имеет тенденции к спаду, а при сочетании с нарушениями углеводного обмена – выявлен ее рост (p<0,001).

Таблица 2

Величины показателей и частоты встречаемости патологических состояний (p±s) у лиц от 31 до 50 лет

Показатель	Мужчины (n= 235):			Женщины (n= 221):		
	в общем по группе	без ТП (n= 186)	с ТП (n= 49)	в общем по группе	без ТП (n= 145)	с ТП (n= 76)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ИМТ, кг/м^2	27,2±0,3	27,2±0,3	27,1±0,7	29,0±0,7	27,7±0,8	31,4±1,3***
ОХС, ммоль/л	5,49±0,08	5,46±0,08	5,59±0,17	5,50±0,08	5,48±0,10	5,54±0,11
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,03	1,19±0,03	1,18±0,08	1,34±0,03 $^{'''}$	1,39±0,05	1,28±0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,70±0,08	1,63±0,08	1,96±0,22	1,24±0,04 $^{'''}$	1,21±0,06	1,30±0,07
КА, усл. ед.	4,2±0,19	4,11±0,19	4,48±0,47	4,32±0,85	3,40±0,19	5,77±2,17
Мочевая кислота, ммоль/л	372±8	368±10	388±20	297±13$^{'''}$	284±16	321±22
ТТГ, мМЕ/мл	2,41±0,62	1,39±0,18	4,24±1,66	1,90±0,47	1,26±0,09	2,44±0,85
Объём ЩЖ, мл	16,6±0,8	15,3±0,4	18,8±2,2	12,9±0,4$^{'''}$	11,4±0,3	15,2±0,9**
	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)
Избыточная МТ, %	32,8±2,3	34,0±2,7	28,2±4,4	29,8±2,1	33,6±2,9	22,7±2, 7
Ожирение 1ст, %	24,1±1,7	23,7±1,9	25,6±4,0	30,8±2,2	26,6±2,3	38,6±4,6**
Ожирение 2-3ст, %	2,1±0,1	1,9±0,1	2,6±0,3	5,6±0,4	2,3±0,2	11,4±1,3***
Дислипидемия, %	57,9±3,7	55,9±4,1	65,3±9,3	54,8±3,7	49,0±4,0	65,8±7,5**
НУО, %	7,7±0,5	5,9±0,4	14,3±2,0*	7,7±0,5	7,6±0,6	7,9± 0,9
НПО, %	25,1±1.6	23,1±1,7	32,7±4,6	24,0±1,6	22,8±1,9	26,3±3,0
АГ, %	50,6±3,3	49,5±3,6	55,1±7,8	33,5±2,2$^{'''}$	29,7±2,4	40,8±4,6
ИБС, %	17,9±1,1	16,9±1,2	22,5±3,1	1,8±0,1$^{'''}$	0,7±0,1	4,0± 0,4
ССЗ, суммарно, %	51,9±3,4	50,5±3,7	57,1±8,1	33,5±2,2$^{'''}$	29,7±2,4	40,8±4,6**
ТП, %	20,9±1,3			34,4±2,3"		

В табл. 1 представлены величины исследуемых параметров у лиц обоего пола 1 возрастной группы (<31 года). Средние величины ИМТ и показателей липидного обмена у мужчин (кроме ХС-ЛПВП, значимо более высокого у женщин) превышали значения данных показателей у женщин. Мужчины 1 возрастной группы также характеризовались более высокой по сравнению с женщинами частотой случаев избыточной МТ и ожирения 1 степени, дислипидемии, НУО и нарушений пуринового обмена (НПО), АГ, ИБС (не отмеченной у женщин <31 лет) и общей встречаемостью ССЗ. У мужчин в подгруппе с патологией ЩЖ относительно лиц без ТП отмечен рост уровней ОХС и ТТГ, частоты нарушений углеводного обмена, ССЗ, а также отдельно АГ и ИБС. У женщин при патологии ЩЖ выявляли более высокие значения ИМТ, МТ, а также повышение объема ЩЖ.

В табл. 2 приведены данные по 2 возрастной группе, объединившей лиц наиболее трудоспособного и социально активного возраста (от 31 до 50 лет). В этой группе у мужчин величины исследованных показателей и частоты выявленных патологических состояний существенно не отличались от соответствующих значений в 1 возрастной группе, хотя по некоторым показателям была видна тенденция к нарастанию негативных изменений, достигавшая для величины ИМТ значимого уровня (p<0,05). У женщин 2 возрастной группы практически по всем исследованным показателям выявлены негативные изменения по сравнению с лицами 1 возрастной группы. Статистически значимо (p<0,01) повысились величины ИМТ, уровней ОХС, ТГ, мочевой кислоты, частоты встречаемости избыточной МТ, ожирения 1 степени, дислипидемий, НУО, НПО, АГ и суммы ССЗ. Среди женщин 2 возрастной группы выявлены случаи ИБС. По ряду показателей, характеризующих нарушения в состоянии здоровья, женщины оказались сравнимы с мужчинами, но по другим показателям, таким, как содержание в сыворотке крови ТГ, частота АГ, ИБС и суммарно ССЗ, показатели женщин отличались в меньшую сторону. Наличие ТП у лиц без патологии ЩЖ у мужчин было ассоциировано с большей частотой случаев НУО, а у женщин – со случаями ожирения 1-3 степеней, дислипидемией, ССЗ.

В табл. 3 приведены результаты анализа историй болезни пациентов старшей возрастной группы (от 51 года и старше). Величины ряда показателей (содержание ОХС, частота ожирения 1 степени, АГ и ССЗ) у женщин стали выше, чем у мужчин. При сравнении с лицами 2 возрастной группы у мужчин наблюдали возрастание ИМТ (p<0,01), встречаемости ожирения 2-3 степеней (p<0,001), НУО (p<0,05), НПО (p<0,05), и ТП (p<0,05); у женщин – повышение уровня ОХС (p<0,001), ТГ (p<0,001), уровня ТТГ (p<0,05), частоты ожирения 1 (p<0,001) и 2-3 степеней (p<0,05), дислипидемии (p<0,01), НУО (p<0,01), АГ (p<0,001), ИБС (p<0,001), ССЗ (p<0,001) и тиреоидной патологии (p<0,01).

Наличие ТП по сравнения с лицами без патологии ЩЖ у мужчин было ассоциировано с более высоким ИМТ, значительно более высокой частотой случаев ожирения всех степеней, АГ и ССЗ; у женщин – с более высоким уровнем ТГ и частотой ожирения 1 степени. Обращает на себя внимание тот факт, что среди лиц старшей возрастной группы были выявлены случаи гипотиреоза, что нашло свое отражение в высоких значениях уровня ТТГ в подгруппах лиц с ТП. Следовательно, если у пациентов из более молодых возрастных групп в структуре ТП преобладали структурные нарушения ЩЖ, то у лиц 3 группы на первый план вышла ее функциональная недостаточность.

Таким образом, у женщин-пациенток терапевтической клиники, постоянно проживающих на северных территориях, возрастное накопление нарушений обмена веществ, патологических изменений в сердечно-сосудистой и эндокринной системах носит «взрывной» характер, обнаруживая наибольший рост в 3 возрастной группе, где частота патологических состояний достигает, а по некоторым показателям и превышает величины аналогичных показателей у мужчин. Данный феномен может быть связан с протективным влиянием на здоровье женщин в репродуктивном периоде жизни половых стероидов, которое резко снижается при наступлении климакса. У мужчин более раннее развитие, а также линейный характер нарастания эндокринно-обменных нарушений и сердечно-сосудистой патологии, могут быть связаны с большей чувствительностью мужского организма к действию негативных климато-экологических факторов региона. Для здоровья мужчин имеет значение более интенсивное воздействие экопатогенов в силу особенностей профдеятельности.

Обращает на себя внимание высокая и имеющая прямую зависимость от возраста частота встречаемости ТП как среди женщин (от 22% до 53%), так и среди мужчин (от 16% до 30%). У мужчин вне зависимости от возраста наличие ТП было ассоциировано с большей частотой НУО, АГ и ИБС, при этом только в старшей возрастной группе дополнительно проявилась ассоциация ТП с ожирением. У женщин уже в молодом возрасте ТП была ассоциирована с избыточной массой тела, а в средней и старшей группах – с ожирением. Следовательно, у постоянно проживающих на эндемичной по зобу территории Мирнинского района Республики Саха-Якутия и госпитализированных в общетерапевтическую клинику мужчин по сравнению с женщинами в большей степени выражена ассоциация ТП с эндокринно-обменными нарушениями и кардиологической патологией.

Таблица 3

Величины показателей и частоты встречаемости патологических состояний (p±s) у лиц 3 возрастной группы (от 51 года и старше)

Показатель	Мужчины (n= 120):			Женщины (n= 118):		
	в общем по группе	без ТП (n= 84)	с ТП (n= 36)	в общем по группе	без ТП (n= 55)	с ТП (n= 63)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ИМТ, кг/м^2	29,2±0,5	27,8±0,6	32,6±1,1***	30,6±0,5	29,7±0,8	31,3±0,7
ОХС, ммоль/л	5,66±0,11	5,63±0,13	5,74±0,20	6,12±0,13"	5,96±0,17	6,27±0,20
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,04	1,18±0,06	1,20±0,07	1,36±0,05"	1,34±0,06	1,38±0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,66±0,08	1,62±0,10	1,74±0,12	2,47±0,88	1,42±0,12	3,40±1,6**
КА, усл.ед.	4,17±0,23	4,20±0,29	4,11±0,38	4,18±0,23	3,89±0,24	4,44±0,38
Мочевая кислота, ммоль/л	373±11	372±13	375±19	308±13$^{'''}$	295±16	320±20
ТТГ, мМЕ/мл	2,82±1,05	1,09±0,17	4,66±2,09	4,17±1,09	1,64±0,16	5,21±1,52*
Объём ЩЖ, мл	16,2±0,6	14,8±0,8	17,4±0,9	13,2±0,6$^{'''}$	11,3±0,4	14,6±0,9***
	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)	(p±s)
Избыточная МТ, %	35,0±3,5	39,4±4,6	24,1±4,4	35,5±3,3	42,0±5,9	30,0±3,8
Ожирение 1ст, %	20,0±2,0	16,9±2,0	27,6±5,0*	42,7±4,0 '	30,0±4,2	53,3±6,8**
Ожирение 2-3ст, %	20,0±2,0	11,3±1,3	33,3±5,5***	8,2±0,7 '	8,0±1,1	8,3±1,0
Дислипидемия, %	63,3±5,7	58,3±6,3	75,0±12,4	72,9±6,7	67,3±9,0	77,8±9,7
НУО, %	11,7±1,0	9,5±1,0	16,7±2,7	18,6±1,7	14,6±1,9	22,2±2,7
НПО, %	34,2±3,1	32,1±3,5	38,9±6,4	28,0±2,5	29,1±3,9	27,0±3,3
АГ, %	51,7±4,7	41,7±4,5	75,0±12,4***	63,6±5,8'	56,4±7,5	69,8±8,7
ИБС, %	18,3±1,6	14,3±1,5	27,8±4,6	11,9±1,0	12,7±1,7	11,1±1,3
ССЗ, суммарно, %	53,3±4,8	42,9±4,6	77,8±12,9***	67,0±6,1'	61,8±8,3	71,4±8,9
ТП, %	30,0±2,7			53,4±4,9"'		

Литература

1. *Дарянина С.А., Пальцев А.И., Николаев Ю.А.* // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008. №2. С. 46–48.
2. *Добродеева Л.К.* Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области. Архангельск. 2005.
3. *Запесочная И.Л., Автандилов А.Г.* // Клин. медицина. 2008. №5. С. 42–44.
4. *Кейль В.Р., Кузнецова И.Ю., Митрофанов И.М. и др.* Здоровье трудящихся промышленных предприятий Севера. Новосибирск. 2005.
5. *Петренко О.В., Кузьминова О.И., Юрлова Л.Л. и др.* // Бюл. СО РАМН. 2005. №2. С. 147–152.
6. *Савченков М.Ф., Селятицкая В.Г., Колесников С.И. и др.* Йод и здоровье населения Сибири. Новосибирск. 2002.
7. *Хаснулин В.И.* Введение в полярную медицину. Новосибирск. 1998.
8. *Owen J. D., Rajiv C., Vinereanu D. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. №6. P. 2126–2132.

УДК616.37-002:612.111.43

ПОВЫШЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРОЧНОСТИ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПОСРЕДСТВО ПРЕПАРАТА «КОЛЛОСТ»

Н.М. АГАРКОВ, В.Д. ЛУЦЕНКО, А.А. ДОЛЖИКОВ, И.А. ШЕСТАКОВ*

Ключевые слова: толстокишечный анастомоз, «Коллост»

Операции на органах пищеварения занимают в хирургической клинике первое место среди всех оперативных вмешательств. Одной из проблем колоректальной хирургии остается высокая частота несостоятельности швов толстокишечных соустий. Это осложнение наблюдается у 3,2-30 % больных, оперированных на толстой кишке. Тяжелые каловые перитониты, развивающиеся на фоне несостоятельности толстокишечных анастомозов, обусловливают высокие цифры летальности 16,8-54,5%.

Для повышения герметичности и механической прочности кишечного шва разрабатывались методы наружной защиты серозно-мышечно-подслизистым или полнослойным лоскутом стенки желудка на сосудистой ножке [7], тонкой и толстой кишок на сосудистой ножке, прядь большого сальника, жировые подвески, участки брыжейки толстой и тонкой кишок [3, 5]. Предложен метод укрепления кишечных анастомозов демукозированным трансплантатом тонкой кишки, являющимся хорошим биологическим пластическим материалом. Известны способы укрепления линии швов толстой кишки с использованием консервированной твердой оболочки головного мозга [12], биологического клея [10, 20], коллагеновой пленки с антимикробными свойствами [8, 17], фибриногена [16], стентов из декстрана и гепарина [13], биологических антимикробных материалов, содержащих цефамизин, диоксидин, канамицин [2], препарата «Тахокомб» [4, 11], цианкрилатных клеев (МК-6, МК-7, сульфакрилат) [9].

Однако всем способам присущи определенные недостатки следующих типов: техническая сложность выполнения вмешательства (при использовании аутоматериалов), недостаточная биосовместимость и побочное химическое и механическое действие на ткани (синтетические клеевые покрытия), высокая стоимость имеющихся современных биоматериалов. Из всех способов укрепления швов желудочно-кишечного тракта наиболее перспективным признано использование биоматериалов с заданными свойствами. К числу последних относится препарат «Тахокомб». Однако его применение ограничено высокой стоимостью.

В связи с этим актуально исследование возможностей применения для укрепления линии кишечных швов новых биологических материалов, которые показали свою эффективность в других целях (закрытие раневых дефектов кожи, паренхиматозных органов, пломбировка костных дефектов). К таким материалам относится препарат «Коллост», представляющий собой пленку из дермального коллагена и используемый для закрытия кожных ран и трофических язв, восполнения костных дефектов.

Цель работы – экспериментальное обоснование применения мембраны препарата «Коллост» для укрепления толстокишечных анастомозов и исследование его применения препарата на механическую прочность однорядных кишечных швов.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 84 собаках. Для исследования отбирались животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантин в условиях вивария в течение недели. Животные были разделены на 4 группы, содержались в одинаковых условиях на стандартном режиме. Хирургические вмешательства выполнены по стандартной методике. В контрольной серии (серия I) под эфирным наркозом после освобождения верхней части передней брюшной стенки от волосяного покрова и обработки антисептиками делали срединную лапаротомию. В рану выводили участок толстой кишки, который после мобилизации циркулярно пересекали и формировали конце-концевой толстокишечный анастомоз однорядными узловыми серозно-мышечно-подслизистыми швами полисорбом. Этот вариант анастомоза принят нами за стандартную методику. Сформированный анастомоз погружали в брюшную полость. Рану передней брюшной стенки ушивали послойно.

Для моделирования перитонита (серия II) после стандартного выполнения срединной лапаротомии в рану выводили участок толстой кишки, продольным разрезом длиной 0,5 см вскрывали ее просвет, после чего погружали кишку в брюшную полость. Рану передней брюшной стенки зашивали наглухо. Через 24 часа под эфирным наркозом и обработки операционного поля выполняли релапаротомию. В рану выводили и производили мобилизацию рассеченного участка толстой кишки, делали его резекцию. Затем формировали термино-терминальный толстокишечный анастомоз однорядными узловыми серозно-мышечно-подслизистыми швами полисорбом №5-0. Сформированный анастомоз погружали в брюшную полость. Брюшную полость санировали раствором антисептиков и вводили цефатаксим в дозе 0,1 г. Рану передней брюшной стенки ушивали послойно.

В сериях с препаратом «Коллост» по разработанному нами способу (Патент РФ № 2364353 «Способ формирования толстокишечного анастомоза» от 20.08.2009 г.) после формирования анастомоза по описанной выше методике как в асептических условиях (серия III), так и на фоне перитонита (серия IV) циркулярно накладывали мембрану препарата «Коллост», отступив по 0,5 см в обе стороны от линии анастомоза, и фиксировали её к кишке отдельными серозными узловыми швами полисорбом № 5-0. Сформированный анастомоз погружали в брюшную полость. Рану передней брюшной стенки ушивали послойно.

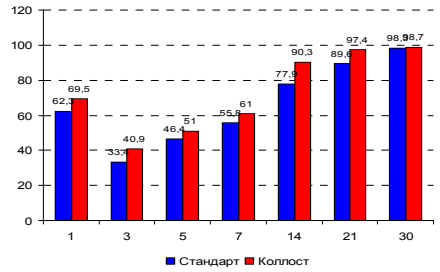


Рис. 1. Относительная (% от прочности интактной кишки) механическая прочность толстокишечных анастомозов сформированных в асептических условиях по стандартной методике и с применением препарата «Коллост»

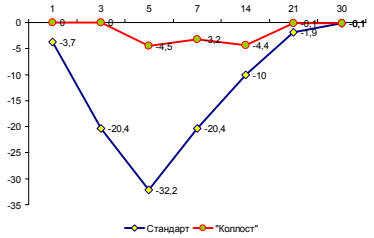


Рис. 2. Динамика степени снижения (в % от асептических условий) механической прочности анастомозов при тонита (по оси абсцисс – сутки)

Определение физической герметичности и механической прочности толстокишечных анастомозов выполнено в опытах на собаках. После взятия смывов соустье иссекали и методом пневмопрессии исследовали анастомоз. Механическая прочность анастомоза оценивалась измерением давления разрыва соустья с помощью спецустройства. Динамику механической прочности кишечного шва исследовали в сроки 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 30 суток. На 30-е сутки давление разрыва анастомоза соответствовало давлению разрыва интактной кишки. Изучено 84 препарата. В соответствии с целями и задачами исследования нами исследова-

на механическая прочность толстокишечного анастомоза и толстокишечного анастомоза с применением препарата «Коллост» в асептических условиях и на фоне перитонита у 84 собак в сроки 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 30 сутки. В каждой серии на одном сроке исследован материал от 3-х животных. Для определения исходного уровня прочности интактной толстой кишки выполнены эксперименты с пневмопрессией на 6 отрезках кишки, взятых от экспериментальных животных вне зоны операции. Установлено, что уровень механической прочности интактной кишки (давление разрыва при пневмопрессии) составляет 308,3±1,5 мм рт. ст.

Таблица 1

Сравнение механической прочности швов толстокишечного анастомоза в контрольной группе (однорядный шов) и при применении препарата

«Коллост» в асептических условиях (в мм рт.ст.) Условия формирования толстокишечного анастомоза	Срок эксперимента, сут.						
	1	3	5	7	14	21	30
Толстокишечный анастомоз, асептические условия, мм рт.ст.	196 196 188	104 107 99	146 140 144	168 174 176	238 244 238	277 274 279	304 302 304
Среднее значение пневмопрессии, мм рт.ст.	193,3±3,3	103,3±2,9	143,3±2,2	172,7±2,9	240±2,5	276,7±1,8	303,3±0,8
Толстокишечный анастомоз + «Коллост», асептические условия, мм рт.ст.	214 212 216	128 126 126	156 154 162	186 190 189	278 276 280	300 302 299	304 306 302
Среднее значение пневмопрессии, мм рт.ст.	214±1,4*	126,7±0,8*	157,3±0,8*	188,3±1,5*	278±1,4*	300,3±1,1*	304±1,4

p<0,05 между сериями эксперимента для каждого срока.

Результаты. Полученные в сериях с асептическими условиями результаты представлены в табл.1. Через 1 сутки толстокишечный анастомоз однорядным узловым швом в асептических условиях выдерживал давление 193,3±3,3 мм рт. ст. На 3 сутки была отмечена наименьшая механическая прочность анастомоза – 103,3±2,9 мм рт. ст. К 7 суткам толстокишечный анастомоз с применением препарата «Коллост», сформированный в асептических условиях, превосходил по прочности толстокишечный анастомоз однорядным узловым швом и выдерживал давление 188,3±1,5 мм рт. ст. На 14 сутки анастомоз, сформированный с применением препарата «Коллост», выдерживал давление 278±1,4 мм рт.ст. Толстокишечный анастомоз однорядным узловым швом выдерживал подобное давление только на 21-е сутки после операции. На 30-е сутки в зоне толстокишечного анастомоза однорядным узловым швом и с применением препарата «Коллост» давление составило 303,3±0,8 мм рт.ст и 304±1,4 мм рт.ст. Таким образом, наложенный в асептических условиях толстокишечный анастомоз с применением препарата «Коллост» на любом сроке эксперимента выдерживает внутрипросветное давление, превышающее максимальное физиологическое более чем в 6 раз, и характеризуется высокой прочностью, что обеспечивает формирование надежного, герметичного соединения стенок толстой кишки. Сопоставление механической прочности анастомозов с прочностью интактной кишки представлено на рис. 1.

Полученные данные говорят, что на всех сроках эксперимента, кроме 30 суток, применение препарата «Коллост» обеспечивает достоверное увеличение механической прочности анастомозов. Через месяц после операции прочность анастомозов не зависит от выполненной операции. В условиях перитонита через 1 сутки толстокишечный анастомоз однорядным узловым швом выдерживал давление 186,7±2,2 мм рт.ст. На 3 сутки отмечается наименьшая механическая прочность анастомоза – 82,7±1,1 мм рт.ст. Начиная с 5 суток механическая прочность толстокишечного анастомоза сформированного однорядным швом в условиях перитонита начинала повышаться и достигала 300,7±0,8 мм рт.ст. к 30 суткам после операции.

Механическая прочность толстокишечного анастомоза с применением препарата «Коллост» при перитоните на 1 сутки составила 214±2,8 мм рт.ст. К 3 суткам прочность анастомоза минимальна – 126,3±1,5 мм рт.ст., подобное давление без применения «Коллоста» в условиях перитонита достигалось к 7 суткам. В сроки от 5 до 30 суток внутрипросветное давление росло, достигало максимума к 30 суткам и составляло 305,3±0,8 мм рт.ст. (табл. 2). При укреплении линии анастомоза мембраной препарата «Коллост» как в асептических условиях, так и при перитоните достигается достоверное повышение механической прочности анастомоза. При сопоставлении результатов в различных сериях эксперимента, представленном на рис. 2, выявляется, что механическая при перитоните максимальное снижение механической прочности анастомозов, наложенных однорядным швом, наблюдается в интервале с 3-х по 5-е сутки (снижение на 32,2%). Только через неделю показатель механической прочности сопоставим с наблюдаемым на 3-и сутки. К 30 суткам механическая прочность анастомозов во всех сериях выравнивается и сопоставима с таковой в интактной кишке. Укрепление линии анастомоза мембраной препарата «Коллост» по разработанной нами методике достоверно повышает механическую прочность анастомозов. Даже на фоне перитонита снижение механической прочности на 5-е сутки составляет только 4,5% в сравнении с асептическими условиями. Без применения препарата «Коллост», как уже отмечено, снижение прочности составляет 32,2%. В последующие сроки (7, 14, 21-е сутки) механическая прочность анастомозов, укрепленных мембраной препарата «Коллост» остается стабильной, а через 1 месяц становится равной механической прочности в асептических условиях. Максимальное снижение механической прочности анастомозов в контрольной и основной сериях, наблюдаемое к концу первой недели после моделирования перитонита и формирования анастомоза, свидетельствует, что период с 3-их по 5-е сутки является критическим для развития несостоятельности швов. Равнозначность показателей механической прочности на фоне перитонита на 5-е сутки при применении препарата «Коллост» показателям на 7-е и 14-е сутки свидетельствует о том, что укреплением швов по разработанной методике практически полностью достигается профилактика их несостоятельности. Асолютные величины механической прочности швов свидетельствуют, что при применении мембраны препарата «Коллост» на фоне перитонита она сопоставима с таковой при формировании стандартного однорядного анастомоза в асептических условиях.

С учетом биологических свойств препарата «Коллост» достигаемый существенный эффект может быть объясним стимуляцией коллагенообразования и раннего наступления стадии организации в формировании толстокишечных анастомозов.

Таблица 2

Сравнение механической прочности швов толстокишечного анастомоза в контрольной группе (однорядный шов) и при применении препарата «Коллост» в условиях перитонита (в мм рт.ст.)

мм рт.ст.	Срок эксперимента, сут.						
	1	3	5	7	14	21	30
Толстокишечный анастомоз, перитонит	190 186 184	84 83 81	99 94 100	138 136 137	216 218 214	277 270 268	300 300 302
Среднее значение пневмопрессии	186,7±2,2	82,7±1,1	97,7±2,3	137±0,7	216±1,4	271,7±3,3	300,7±0,8
Толстокишечный анастомоз+«Коллост», перитонит	214 210 218	128 124 127	146 154 150	180 183 185	268 264 266	298 294 300	304 306 306
Среднее значение пневмопрессии	214±2,8*	126,3±1,5*	150±2,8*	182,7±1,8*	266±1,4*	297,3±2,2*	305,3±0,8

p<0,05 между сериями эксперимента для каждого срока

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что применение препарата «Коллост» обеспечивает достоверно большую механическую прочность в асептических условиях: в критический срок (3–5 суток) развития несостоятельности швов анастомозов механическая прочность при использовании однорядного шва составила 33,4–46,4% от прочности интактной кишки, при укреплении анастомоза препаратом «Коллост» данный показатель составил 40,9–51,0%. Укрепление толстокишечных анастомозов мембраной препарата «Коллост» на фоне перитонита обеспечивает прочность на уровне, сопоставимом с прочностью однорядного шва в асептических условиях. Степень

снижения прочности однорядных анастомозов при перитоните составляет на 5 сутки 32,2% в сравнении с асептическими условиями. При использовании препарата «Коллост» по разработанной методике эта величина составляет 4,5%. Результаты указывают на необходимость разработки способов применения мембраны препарата «Коллост», дающей биологическую герметичность, прочность и ускорение стадии организации в зоне вмешательства для клинического внедрения при ургентных операциях на толстой кишке для профилактики несостоятельности.

Литература

1.*Алиев С.А.* // Хирургия. 2001.№8-С.44-50.

2. *Профилактика* несостоятельности анастомозов после передней резекции прямой кишки по поводу рака // Хир.1996. №2. С.45–48.

3.*Ванин О.А., Павленко С.Г., Оноприев В.И.* //Актуальные вопросы колопроктологии: Мат-лы конф. Иркутск, 1999.С.442

4.*Горский В.А., Воленко А.В., Леоненко И.В. и др.* //Хир.2006.№2.С.47-51.

5.*Гусев В.И., Колиниченко О.А.,* //Вестн. хир. 1994. №7. С.125–127.

6.*Залит Н.Ю., Пророков В.В., Решетников М.Н.* //Актуальные вопросы колопроктологии. Съезд колопроктол. России с междун. Уч-ем, 1-й: Тез. докл. Самара, 2003.С.233–234.

7.*Кутуков В.В.* Оперативные способы профилактики несостоятельности швов на органах желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис… докт. мед наук. М., 2001.21 с.

8.*Левчик Е.Ю., Абаянц Р.К., Истралов Л.П.* // Хир. 1999. №9. С.13–15.

9.*Попов В.А., Сиротинкин Н.В., Головаченко В.А.* // Полимеры и медицина». 2006. №2(1). С.25–26

10.*Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Антонов О.Н.* // Хир. 2005. №12.С.25–29.

11.*Шуркалин Б.К., Горский В.А., Леоненко И.В.* // Consilium medicum .2004, №6.С.3–7.

11.*Яицкий Н.А., Васильев С.В., Катиашвили В.Н. и др.* //Актуальные вопросы колопроктологии: Мат-лы конф. СПб. 1993.С.56.

12.*Benoit J., Meddahi A., Ayoub N. et al* //Int J Colorectal Dis.1998.Vol.13, № 2.P.78–81.

13.*Kruschewski M., Rieger H., Pohlen U. et al.* // Int. J. Colorect. Dis. 2007. Vol. 22, №8. P.919–927.

14.*Law W. L. Choi H. K., Lee Y. M. et al.* // J. Gastrointest. Surg.2007.Vol. 11, №1.P. 8–15.

15.*Libutti S.K., Oz M.C., Forde K.A. et al.* //Surg Endosc.1990.Vol.4, №2.P.97–99.

16.*Mutter D., Aprahamian M., Tiollier J. et al.* // Eur J Surg 1997.Vol.163, №4.P.287–295.

17.*Peiper C., Seeling M., Trenther K., Schumpelik V.* // Chemistherapy.1997.Vol.43, №1.P.54–59.

18.*Rohr S., Meyer C., Alvares G. et al.* //J Chir Paris.1996.Vol.133, №5.P.195–200.

19.*Zilling T.L., Jansson O., Walther B.S., Ottosson A.* // Eur J Surg. 1999.Vol.165, №1.P 61–68.

УДК 616.248-616.216:615.849.19

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРОПУНКТУРЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ

И.Э. ЕСАУЛЕНКО, А.В. НИКИТИН, О.Л. ШАТАЛОВА*

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение

Клинические наблюдения убедительно свидетельствуют о влиянии полости носа и околоносовых пазух на функцию легких, а также о влиянии процессов, происходящих в легочной ткани, на функциональное состояние слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [1,2,3]. По данным различных авторов, патологические изменения со стороны полости носа и околоносовых пазух встречаются у 80-100% больных бронхиальной астмой (БА) [1,2]. Выключение из дыхания полости носа у людей приводит к уменьшению глубины дыхательных движений, снижению легочной вентиляции в среднем на 15–16% и изменению внутригрудного давления [2, 3]. Сопутствующий хронический риносинусит у больных БА рассматривается как значимый фактор, индуцирующий обострения, утяжеляющий течение БА, а также повышающий устойчивость к проводимой медикаментозной терапии [3, 4]. Тягостные симптомы риносинусита (частое чихание, обильное выделение из носа, затрудненное носовое дыхание, зуд, слезотечение, головная боль, ощущение дискомфорта, обусловленные рефлекторным раздражением рецепторов полости носа, и изменением тонуса сосудов черепа, нарушением ликвороотток) особенно отражается на работоспособности лиц, занимающихся умственным трудом. Состояние усугубляет гипоксия, так как газообмен снижается на 30-40% [4,5].

Терапия БА должна включать в себя рациональное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов на фоне гипоаллергенного режима [7,8,]. Среди немедикаментозных методов большее значение уделяется НИЛИ, дающему возможность индивидуализировать лечение в соответствии склинико-патогенетическими особенностями заболевания путем нейроэндокринной иммуномодуляции, эффективного лечения у больных с сопутствующей патологией (в частности ЛОР-органов).

Число людей, страдающих хроническими риносинуситами (как аллергической, так и инфекционной этиологии) постоянно возрастает. Существующие методы лечения (сосудосуживающие препараты местно, пероральный прием антигистаминных средств) малоэффективны и приводят лишь к временному улучшению [4,6]. Применение НИЛИ значительно меняет ситуацию.

Цель исследования – изучение эффективности ЛП в лечении больных БА с сопутствующим риносинуситом.

Экспериментальная часть. В исследование были включены 53 больных (в возрасте от 19 до 62 лет; 44% были мужчины, 56% – женщины) смешанной формой бронхиальной астмы (СФБА) средней степени тяжести в фазе обострения с умеренно выраженной бронхиальной обструкцией. Заболевание протекало без осложнений, его длительность составляла от 2 до 17 лет. У всех больных признаками обострения являлись ежедневные приступы удушья до 3-5 раз в сутки, приступообразный кашель преимущественно с вязкой мокротой, плохой сон вследствие дыхательного дискомфорта, аускультативно выслушивались рассеянные сухие хрипы различной интенсивности. При исследовании функции внешнего дыхания выявлялись нарушения проходимости на уровне периферических бронхов, значительное снижение жизненной емкости и вентиляционной способности легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) от 60 до 80% от должных величин, суточные колебания ПСВ › 30%.

Пациенты всех групп были проконсультированы ЛОР-специалистом и у них отмечались симптомы поражения тех или иных околоносовых пазух, либо их сочетанного воспаления, что подтверждалось рентгенологическими данными. У обследуемых были выявлены признаки поражения гайморовых пазух, что проявлялось жалобами на головные боли в лобно-височных областях, чувство заложенности носа, скудный гнойный насморк из обеих половин носа, слезотечение и светобоязнь, притупление либо исчезновение обоняния и вкуса. Все пациенты жаловались на затрудненное носовое дыхание с постоянным или переодическим ощущением заложенности носа. Пароксизмы чихания, чаще по утрам, отмечали 31, обильное отделяемое – 11 человек. Сочетание этих двух симптомов заболевания было у 26 лиц.

Нарушение обонятельной функции носа выявлено у 44 обследованных, из них у 8 диагностирована аносмия, у 19 – гипосмия 1, а у 12 – 2 степени. При риноскопии резкая отечность нижних носовых раковин выявлена – у 27, умеренная – у 26, цианотичность слизистой оболочки их – у 12. В зависимости от применяемого метода лечения все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 28 больных, которым наряду со стандартной медикаментозной терапией была проведена лазеропунктура НИЛИ биологически активных точек (БАТ). Лазерное воздействие осуществляли с использованием аппарата для лазерного воздействия «Мустанг 021» фирмы «Техника», Москва путем наружного облучения 6-8 БАТ магнитолазеропунктурной насадкой МА-1, импульсный режим излучения, длина волны 0,89 мкм, мощность импульса 5 Вт, частота модуляции 10 Гц, плотность потока мощности 10 мВт/см2, постоянное магнитное поле с магнитной индукцией 60 мТс, экспозиция до 25 сек. следующих точек: хэ-гу(GI4), ле-цюе(P7), ин-сян (GI 20) и чи-цзе (P5), цзяби(PC15), шан-син (VG23), АР22 – симметрично через день. Курс лечения 10 процедур 1 раз в день. 2-я группа (25 человек) была пролечена только медикаментозно.

Стандартное медикаментозное лечение включало использование бета-агонистов ингаляционно, глюкокортикостероидов, теофиллинов, муколитиков, мембраностабилизирующих препаратов, а также сосудосуживающие средства интраназального

* Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко

применения. Эффективность лечения оценивалась на основании жалоб (частота возникновения приступов удушья, наличие кашля, заложенности носа, снижение обоняния и др.), физикального исследования (аускультативно – динамика сухих хрипов в легких), инструментальных показателей (спирография: объём форсированного выдоха за 1-ю секунду - ОФД1, форсированная жизненная ёмкость легких – ФЖЕЛ, пиковая объёмная скорость экспираторного потока (ПОС) и максимальные скоростные потоки выдоха на уровне 25,50 и 75% от ФЖЕЛ (МОС 25-75%).

Больным проводили рентгенологическое исследование околоносовых пазух с целью обнаружения локализации воспалительного процесса. У всех больных дважды (при поступлении и ближе к выписке) производили общий анализ крови, мочи, исследование мокроты, биохимическое исследование крови. Полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента – Фишера.

Результаты. Динамика клинических показателей у больных БА с сопутствующим хроническим риносинуситом под влиянием разных видов лечения представлена в табл. 1, из которой видно, что быстрее всего нормализация основных клинических признаков наблюдалась в 1-й группе больных. У них достоверно раньше, по сравнению со 2 группой уменьшалось число и прекращались приступы удушья (p1, p2‹0,05), уменьшалось количество сухих хрипов в легких (p1<0,01, p<0,05).

Таблица 1

Динамика клинических показателей у больных, в днях (M±m)

Основные симптомы	ЛП, n = 28	МТ, n = 25	Достоверность критерия Стьюдента, p
Приступы душья	6,8±0,3	15,2±3	p‹0,05
Сухие хрипы	9,3±0,2	16,1±0,3	p‹0,05
Заложенность носа, насморк	7,2±0,4	13,5±0,3	p‹0,05
Головные боли	5,9±0,3	11,9±0,2	p‹0,05
Спад пневматизации пазух оса	9,5±0,2	16,3±0,2	p‹0,05
Длительность заболевания	12,7±0,3	16,7±0,3	p‹0,05

ЛП – лазеропунктура; МТ – медикаментозная терапия. Р – достоверность критерия Стьюдента между показателями у лиц получавших ЛП и МТ

В 1-й группе пациентов значительно быстрее протекала регрессия симптомов, обусловленных сопутствующим риносинуситом, о чем свидетельствовало уменьшение болевого синдрома, заложенности носа и насморка (p1, p2<0,05), восстановление вкуса и обоняния (p1, p2<0,05), отсутствие затемнения при контрольной рентгенографии околоносовых пазух (p1, p2<0,05).

Наиболее высокие показатели ФВД за более короткие сроки были получены в 1-й группе больнбых, о чём говорят данные, представленные в табл.2. Причём надо отметить, что эти изменения более чем на 50% наблюдались уже в середине курса лечения и были более значительны, чем во 2-й группе, но максимальное улучшение происходило к концу курса лечения.

Таблица 2

Динамика основных показателей ФВД у больных, в процентах (M±m)

Показатели ФВД, (%)		ЛП, n = 28	МТ, n = 25	Критерий Стьюдента, p
ЖЁЛ	исходный	50,4±5,6	49,3±4,2	p‹‹0,01
	10-12 день	87,5±2,4	70,4±2,3	
	p*	<0,05	<0,05	
ОФВ1	исходный	45,4±2,6	46,2±1,7	p<0,05
	10-12 день	88,6±3,8	64,5±2,1	
	p*	‹0,05	‹0,05	
ПОСвыд	исходный	43,5±3,3	44,2±2,8	p<0,05
	10-12 день	89,3±2,1	68,2±1,2	
	p*	<0,05	<0,05	

p – достоверность критерия Стьюдента между показателями у больных, получавших ЛП и МТ на 10-12 день; P* – достоверность критерия Стьюдента между исходным и конечным значением показателя в каждой группе

Оценка переносимости терапии производилась на основании жалоб и данных объективного обследования больных. Сразу после проведения лазеропунктуры с положительным эффектом, у пациентов наблюдалось стойкое уменьшение объема нижних носовых раковин, что сопровождалось прогрессивным улучшением дыхания через нос. После первой процедуры носовое дыхание улучшалось до 6-8 часов, после второй – до 10-12 часов. После окончания курса – стойкое улучшение носового дыхания через обе половины носа. Приступы периодической заложенности носа к 10 суткам отмечены у 4 человек, но они легко купировались однократным введением сосудосуживающих средств. К 30-му дню данный симптом заболевания полностью исчез.

Таким образом, применение ЛП является эффективным методом лечения больных БА с сопутствующим риносинуситом, позволяющим восстановить дыхательную функцию полости носа, уменьшить количество астма-приступов, улучшить и восстановить дренаж бронхов, сократить продолжительность заболевания и удлинить сроки ремиссии. Это указывает на целесообразность включения данного метода лазеротерапии в комплекс лечебных мероприятий у больных БА с сопутствующим риносинуситом.

Литература

1.*Пискунов Г.З., Пискунов С.З,* Клин. ринология. М.: Миклош, 2002.

2.*Овчинников Ю.М., Овчаренко С.И.* // Новости оториноларингол. и логопатол. 2001, №3. С.93–96.

3.*Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.Т.2.

4.*Пальчун В.Т., Устьянов Ю.А., Дмитриев Н.С.* Параназальные синуситы. М,1982

5.*Чучалин А.Г.* Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких. М.: Грантъ; 1999.

6.*Буйлин В.А.* Низкоинтенсивная лазерная терапия в оториноларингологии. М.: Фирма «Техника»., 1996.

7.*Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В.* // Тер. архив. 2003. №3. С.73.

8.*Чучалин А.Г.*//. РМЖ. 2002, № 5. С. 232–235.

УДК 612.13

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПЛОВЦОВ В СОСТОЯНИИ АДАПТАЦИИ И ДИЗАДАПТАЦИИ

В.А. ЛИХОДЕЕВА, А.А. СПАСОВ, И.Б. ИСУПОВ, В.Б. МАНДРИКОВ*

Ключевые слова: церебральная гемодинамика, адаптация

Проблема изучения церебрального кровообращения в различных условиях жизнедеятельности человека приобретает все большую актуальность [1, 13, 3, 9]. Постоянство церебральной гемодинамики в различных условиях деятельности человека является следствием сочетанного действия множества контуров регуляции, изменение которых может приводить к изменениям артериального притока крови и её оттоку из региона [1, 4, 9] Различные соотношения притока и оттока крови из церебрального бассейна обеспечивают различные уровни гомеостаза мозга, от которых зависят функциональные возможности организма [15].

Изучение мозгового кровотока актуально, так как позволяет расширить понимание практических и теоретических аспектов в характеристике функционального состояния, фунциональной подготовленности спортсменов, в корреции тренировочного процесса. Исследованию кровообращения мозга до и после мышечной работы посвящена работа [7]. Отмечаются сложные изменения кровообращения в бассейнах мозговых артерий при локальной и глобальной мышечной работе с предрабочим повышением тонуса сосудов мозга и снижением его после врабатывания, повторным увеличением при нарастании утомления. В момент отказа от работы величина объемного кровотока в области контрлатерального полушария сильно снижается (более чем вдвое), свидетельствуя о затруднении адекватного кровоснабжения мозга и связанных с этим негативных последствий.

Цель исследования – изучение параметров церебрального кровообращения юных пловцов на специально-подготовительном периоде тренировок.

Организация и методы. Обследование 46 пловцов-мужчин 1-го и 2-го разрядов, тренирующихся по одной программе, с одинаковым распорядком дня и уровнем здоровья, велось в начале (I этап) и середине (II этап) специально-подготовительного периода тренировок. Перед началом все пловцы получали инструктаж и разъяснения о задачах проводимой работы. На 1-м этапе исследований до разминки натощак вели исследование функционального состояния спортсменов по кислотной резистентности эритроцитов, антиоксидантному статусу крови и оценке защитно-приспособительных реакций организма. Резистентность эритроцитов – по методу И.И. Гительзона, И.А.Терскова [5] в модификации Л.П. Игнатьевой, В.К. Игнатьева [8]. Антиоксидантный статус пловцов – по концентрациям витамина Е по методу Biery в модификации Р.Ш. Киселевич и С.И. Скварко [10] и каталазы крови – методом А.Н. Баха и Р.С. Зубковой в модификации С.И. Крайнева [11].

* Волгоградская госакадемия физкультуры, Волгоградский ГМУ, Волгоградский госпедуниверситет

Оценку защитно-приспособительных возможностей организма проводили по содержанию С-реактивного белка (СРБ) плазмы крови в реакции преципитации иммунной сыворотки с белком острой фазы (Московский НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Сеченова). После разминки через 20 мин отдыха в положении лежа вели регистрацию параметров мозговой гемодинамики [9]. Для измерения и регистрации параметров церебральной гемодинамики использовали 4-канальный реограф Р4-02, лабораторный интерфейс – аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и компьютер IBM PC/AT 386. На 2-м этапе исследования проводили аналогично. Исследования проводились с информированного письменного согласия родителей. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на микро-ЭВМ IBM AT с помощью программных пакетов АРКАДА и EXCEL 5,0.

Результаты. Биохимические исследования функционального состояния, проведенные утром до тренировки в начале специально-подготовительного этапа тренировок, говорили об относительно адекватной реакции на предшествующие физические нагрузки, т.к. кислотная резистентность эритроцитов, антиоксидантный статус находились в пределах нормы. В крови отсутствовал С-реактивный белок, в моче – протеинонурия. Отмечена умеренная степень заболеваемости пловцов ОРВИ, у значительной части пловцов обнаружены следы кетокислот в моче, что, по всей видимости, было следствием некоторого напряжения адаптивно-приспособительных реакций организма к напряженным физическим нагрузкам. Проведенное через 20 мин после разминки в состоянии покоя исследование церебральной гемодинамики пловцов выявило значительную вариабельность вено-артериального отношения (В/А). Это позволяло выделить 3 группы спортсменов по типам гемодинамики [4, 3, 9]: нормотонический (НоТ), гипертонический (ГрТ) и гипотонический (ГоТ).

Показатели НоТ церебрального кровообращения приняты в качестве контроля. Величина вено-артериального отношения (В/А) в нормотоническом типе гемодинамики мозга равнялась 53,6±0,52% и достоверно отличалась от показателей крайних типов. В ГоТ это соотношение оказалось достоверно ниже на 18,32%, а в ГрТ – достоверно выше на 29,29% (табл. 1). В ГоТ параметры МСБН и ССМН артерий распределения достоверно не отличались от значений в НоТ, хотя и были выше их на 21,32% и 30,29% соответственно. Снижение тонуса крупных артерий головного мозга в ГоТ стало причиной роста кровенаполнения мозга (РСИ) на 43,08% ($p<0,05$) относительно НоТ. Одновременно у пловцов ГоТ выявлено снижение тонуса мелких артерий. Об этом говорили показатели дикротического индекса (ДИ), реографического диастолического индекса (РДИ), значения которых оказались достоверно выше, чем в НоТ на 21,6% и 19,17% ($p>0,05$) соответственно.

Таблица 1

Параметры церебральной гемодинамики в клиностазе (M±m)

Показатели	Типы гемодинамики			Достоверность различий		
	I.ГоТ (n=6)	II.НоТ(n=6)	III.ГрТ (n=8)	I-II	II-III	I-III
ВПСТ,%	1,13±0,11	1,36±0,33	1,08±0,04			
АПСТ, Ом/с	0,75±0,01	0,79±0,027	0,77±0,01			
МСБН, Ом/с	719,7±62,9	593,2±92,7	610,5±49,7			
ССМН, Ом/с	257±19,9	197,4±21,96	199±24,5	>0,05		
РСИ, Ом	0,95±0,08	0,68±0,01	0,80±0,07	0,05		
ДИ,%	41,2±1,76	50,1±0,58	65,25±3,4	0,01	0,01	0,001
РДИ, %	51,27±2,94	61,1±4,10	69,6±3,8	>0,05		0,01
В/А,%	45,3±1,85	53,6±0,52	69,3±2,77	0,01	0,01	0,001
ВО, у.е.	30,3±1,2	30,8±5,56	28,78±1,54			

В ГрТ кровообращения ВПСТ был ниже, чем в НоТ, на 20,47%, АПСТ – на 3,16%. Тонус крупных, средних артерий также достоверно не отличался от значений НоТ. При этом наблюдалось увеличение тонуса пре- и пострезистивных сосудов по величинам ДИ и РДИ на 32,45% ($p<0,001$), 18,32% ($p<0,001$) соответственно. Снижение тонуса крупных артерий мозга (по тенденции МСБН к увеличению), по всей видимости, способствовало увеличению РСИ в ГрТ на 17,65%. Величины ВО крови в типах кровообращения достоверно не различались между собой и находились в пределах нормы (норма 18-40 у.е.) [9]. На II- ом этапе исследования у спортсменов фиксировали состояние дизадаптации. Кислотная резистентности эритроцитов оказалась ниже 6,0 мин, концентрации витамина Е и каталазы крови – ниже нормы (0,5мг% и 220 мМоль/мл/мин соответственно). В плазме крови наблюдалось накопление С – реактивного белка (+++), относящегося к факторам неспецифической защиты [12]. Более 80% спортсменов перенесли за этот период ОРВИ, и это говорило о сниженном иммунном статусе их организма [12].

Таблица 2

Параметры церебральной гемодинамики с явлениями дизадаптации в клиностазе

Показатели	Типы гемодинамики			Достоверность различий, P<		
	I.ГоТ (n=15)	II.НоТ (n=25)	III.ГрТ (n=6)	I-II	II-III	I-III
ВПСТ,%	1,22±0,14	1,27±0,09	1,01±0,06			
АПСТ, Ом/с	0,77±0,016	0,79±0,01	0,75±0,019			
МСБН, Ом/с	714,1±38,4	601,6±35,8	613,6±37,7	0,05		>0,05
ССМН, Ом/с	242,9±17,5	198,8±14,0	201,6±14,2	>0,05		>0,05
РСИ, Ом	0,93±0,06	0,65±0,07	0,81±0,05	0,01	>0,05	
ДИ,%	39,4±1,68	47,4±0,97*	62,8±2,8	>0,05	0,001	0,001
РДИ, %	50,7±2,3	58,4±1,4	69,1±2,1	0,01	0,001	0,001
В/А,%	42,5±1,6	51,4±0,68*	66,1±2,6	0,001	0,001	0,001
ВО, у.е.	35,2±4,0	36,4±5,3	35,08±2,35*			

* изменения достоверны относительно 1-го этапа исследования ($p<0,05$)

Сравнение показателей ВПСТ, АПСТ, МСБН, ССМН, РСИ в типах гемодинамики (табл. 1 и 2) не выявило достоверных различий. Однако в нормотоническом типе наблюдали снижение дикротического индекса и вено-артериального отношения на 5,4% ($p<0,05$) и 4,1% ($p<0,05$) соответственно. Венозный отток крови из региона ухудшался: в НоТ на 18,18%, в ГоТ – на 16,17% и в ГрТ – на 21,89% ($p<0,05$), что, по всей видимости, явилось следствием кумуляции утомления. Различия в типологических параметрах церебрального кровообращения дизадаптированных пловцов (табл. 2) сохранялись или были более выраженными. В начале специально-подготовительного этапа тренировок пловцы находились в состоянии напряжения адаптивно-приспособительных реакций организма к физическим нагрузкам подготовительного периода тренировок. Об этом говорило наличие кетокислот в моче. Состояние биохимической дизадаптации констатировали в середине специально-подготовительного этапа тренировок. На это указывали низкие уровни кислотной резистентности эритроцитов, антиоксидантов (витамина Е и каталазы), наличие С-реактивного белка в крови, белка в моче, высокую степень заболеваемости спортсменов ОРВИ.

Параметры церебрального кровообращения в начале и конце специально-подготовительного периода тренировок свидетельствовали о типологических различиях. Тонус мелких артериол головного мозга несколько снизился. При этом на 2-м этапе у дизадаптированных пловцов отмечали ухудшение условий венозного оттока крови из мозга, особенно в ГрТ. Это можно расценивать как проявление кумуляции утомления и маркера начального этапа дизадаптации в ЦНС. Гипертонический тип, по-видимому, имеет наименьшие резервы механизмов ауторегуляции кровотока, направленных на сохранение оптимального уровня оттока крови из церебрального бассейна.

Литература

1. *К.В. Гавриков, О.С. Глазачев* // Функциональные особенности системы кровообращения у подростков: Сб. науч. статей. Рига: РМИ, 1988.. 75 - 84.
2. *К. В. Гавриков, И. Б. Исупов, И. В. Томарева* // ВНМТ. Тула, 1998. Т. V, № 1. С. 46–47.
3. *К.В. Гавриков, И.Б. Исупов, Е.В. Лифанова, В.В. Петрова* // Учение И.П.Павлова на современном этапе: Мат-лы науч. конф. Т. 1. Волгоград, 1999. с. 7-10.
4. *Гительзон, И.И. Терсков И.А.* Эритрограммы как метод клинического исследования крови. Красноярск , 1959.
5. *Гительзон И.И., Терсков Н.И.* // Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов – М.: Наука, 1967. С. 48.
6. *Горбанева, Е.П.* Физиологический анализ эффектов индивидуально дифференцированных занятий оздоровительной аэробикой: Автореф. дис… канд. мед. наук. Волгоград, 2003. 24 с.
7. *Л.П. Игнатьева, В.К. Игнатьев.* АС № 1288657, 1985.
8. *Исупов, И.Б.* Системный анализ церебрального кровообращения человека: моногр. Волгоград: Перемена, 2001. 139 с.
9. Р.Ш.Киселевич, С.И.Скварко//Лаб.дело. 1972. №8.С. 473.
10. *Крайнев, С.И.* // Биохимия . 1970. т. 35. Вып.4. С. 662.
11. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Медицинские лабораторные анализы. Спр-к. М.: Триада-Х, 2007, 304с.
12. *Лифанова, Е.В.* Типологические закономерности регуляции кардиогемодинамики: Автореф. дис...к. м. н. М.,1989. 21 с.
13. *Москаленко, Ю. Ф., Хилько А. В.* Принципы изучения сосудистой системы головного мозга. Л.: Наука, 1984. 70 с.
14. *Николь Н., Альбрехт Р.* Электронные таблицы Excel 5.0: Практическое пособие. М.: ЭКОМ, 1996. 352 с.
15. *Мчедешвили, Г. И.* // Вестн. АМН СССР, 1980.Т.1. С.20–24.

УДК 615.7; 661.12

ТЕХНОЛОГИЯ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТОК ЛОРАТАДИНА

С.К. АЛЕКСЕЕВА, С.Н. СУСЛИНА, О.Ю. КРАВЦОВА*

Ключевые слова: биофармацевтическое исследование лоратадина

Лоратадин по внешнему виду представляет собой белый кристаллический порошок, практически не сыпучий, рыхлый, не прессующийся. Изучены технологические свойства субстанции лоратадина, такие, как сыпучесть, насыпная масса, форма и размер частиц, прессуемость, пористость, растворимость и другие [2]. Проведены исследования по подбору оптимальной рецептуры таблеток исходя из физико-химических свойств субстанции лекарственного вещества и используемых вспомогательных веществ. [1]. Изучена возможность изготовления таблеток лоратадина с использованием вспомогательных веществ, предназначенных для прямого прессования: модифицированные лактозы – Tablettose 70/80/100, FlowLak 100, Cellactosa 80, MicroceLak 100, StarLac, Ludipress, сахароза Compri Sugar®, кальция карбонат Formaxx® 70, маннит Parteck® M**,** сорбит Parteck® SI, ГПМЦ Walocel®, кроскармеллоза натрия Explocel®, модифицированный крахмал Explosol, МКЦ Tabulose®, Tablo®.

Цель – разработка технологии и биофармацевтическое исследование разработанных нами таблеток лоратадина.

Смеси для прессования имели хорошую прессуемость, смешиваемость и высокую адгезивную активность, низкую чувствительность к лубрикантам. Сыпучесть гранулята уменьшалась с увеличением в нём количества лекарственного вещества. Таблетки по внешнему виду белого цвета, с гладкой блестящей поверхностью. Прочность таблеток на излом от 4 Н до 6 Н. Время распадаемости таблеток ≤15 мин, что соответствует требованиям фармакопейной статьи «Таблетки» ГФ XI. Оценка подлинности лоратадина проводили методом ВЭЖХ и СФ-методом и устанавливали одновременно с количественным определением по сопоставлению времен удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемого р-ра и р-ра РСО лоратанина. Спектрофотометрическое определение подлинности вели одновременно с определением однородности дозирования. Ультрафиолетовые спектры поглощения р-ров препарата и РСО лоратадина в области от 210 до 300 нм имели максимум и минимум при одних и тех же длинах волн. Отклонение содержания лоратадина в таблетках находилось в пределах ±15%. Определение посторонних примесей вели методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением на приборе, оборудованном хроматографической колонкой из нержавеющей стали размером 250×4,6 мм, Luna C18 с размером частиц 5 мкм. Скорость потока подвижной фазы составляла 1мл/мин. Детектирование проводили при длине волны 210 нм. Для извлечения лоратадина из таблеток использовали подвижную фазу, состоящую из смеси спирта метилового и буферного раствора с pH 3 в соотношении 39:11. Для расчета содержания посторонних примесей используется метод внутренней нормализации. Содержание единичной примеси в таблетках ≤0,5 %, суммы примесей ≤2%. Содержание лоратадина – от 9,0 до 11,0 мг, считая на среднюю массу 1 таблетки. Срок годности – 2 года.

По требованиям, ОФС 42-0003-04 определение растворения проводили на приборе, оснащенном «вращающейся корзинкой». Среда растворения – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин. Для растворения РСО использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Процентное содержание растворившегося лоратадина определяли спектрофотометрически при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. На растворение лоратадина in vitro влияние оказывают технологические параметры (порядок смешивания компонентов, особенности грануляции, влажность гранулята, время смешивания и сушки, давление прессования) и др. По «тесту растворения» обоснована возможность получения таблеток лоратадина методом прямого прессования, подобран оптимальный состав вспомогательных веществ, обеспечивающий переход в раствор через 45 мин ≥75% лоратадина, что позволило ввести эту норму в проект ФСП на таблетки лоратадина. Концентрация лоратадина (нг/мл) в сыворотке крови кроликов представлена в табл. 1. Для количественного определения использовали метод ВЭЖХ [3, 4, 5]. Рассчитаны средние значения, стандартные отклонения и доверительные интервалы (α=0,05).

Таблица 1

Значения концентраций (нг/мл) лоратадина после однократного перорального введения кроликам в дозе 3,7 мг/кг

№ кролика	Время после введения, ч							
	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	7	10
Лоратадин ООО «АНКИТАФАРМ», Россия									
1	17,70	31,75	43,15	40,66	24,86	10,54	6,25	2,82	2,70
2	46,90	77,88	101,72	66,77	51,72	23,71	12,18	5,23	5,21
3	18,76	38,14	46,84	44,84	30,66	10,79	6,68	3,47	3,33
4	48,13	82,45	114,13	90,94	64,22	29,35	13,91	6,45	5,51
Среднее	33,30	60,04	79,68	61,03	43,26	18,87	10,51	4,52	4,26
Станд. откл.	14,29	20,65	29,54	18,95	15,08	7,26	3,13	1,32	1,11
Доверит. интервал	11,43	16,52	23,63	15,16	12,07	5,81	2,51	1,06	0,89
Кларитин									
1	25,63	53,25	67,61	45,68	32,15	15,06	10,74	4,39	3,73
2	37,72	73,76	89,47	65,43	49,24	18,31	11,17	4,92	4,54
3	30,34	66,49	70,26	57,97	41,09	15,34	10,76	4,58	4,15
4	50,17	82,95	116,36	92,85	69,29	30,35	13,96	7,94	5,57
Среднее	36,17	70,88	86,842	65,28	48,07	19,67	11,55	5,28	4,56
Стандарт. отклонен.	8,03	9,35	16,33	14,43	11,32	5,22	1,12	1,22	0,60
Доверит. интервал	6,42	7,48	13,07	11,54	9,06	4,17	0,90	0,97	0,48

В табл. 2 приведены рассчитанные по полученным кривым основные фармакокинетические параметры C_{max}, T_{max}, $AUC_{(0-\infty)}$, $T_{1/2}$, k_{el} и отношение $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$.

Таблица 2

Основных фармакокинетические параметры лоратадина после однократного перорального введения кроликам в дозе 3,7 мг/кг

№ кролика	$T_{1/2}$	C_{max}	T_{max}	k_{el}	$AUC_{(0-\infty)}$	$C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$
Лоратадин ООО «АНКИТАФАРМ», Россия						
1	2,1048	43,15	1	0,3293	117,2511	0,3680
2	2,0441	101,72	1	0,3391	244,3588	0,4163
3	2,1950	46,84	1	0,3158	133,5735	0,3507
4	1,9652	114,13	1	0,3527	287,7886	0,3966
Среднее	2,0672	79,68	1	0,3358	200,8787	0,3967
Стандартное отклонение	0,0767	29,54	0	0,0124	66,8188	0,0238
Доверительный интервал	0,0614	23,63		0,0099	53,4651	0,0190
Кларитин						
1	2,1632	67,61	1	0,3204	169,8875	0,3980
2	2,0291	89,47	1	0,3416	221,4476	0,4040
3	2,1124	70,26	1	0,3281	191,9470	0,3660
4	1,9970	116,36	1	0,3471	301,0279	0,3865
Среднее	2,0661	86,84	1	0,3357	221,4137	0,3922
Стандартное отклонение	0,0555	16,33	0	0,0089	41,3459	0,0129
Доверительный интервал	0,0444	13,07		0,0071	33,0830	0,0103

Зависимость уровня лоратадина и кларитина в крови кроликов после носит аналогичный характер. Оценку относительной биодоступности лоратадина вели путем сравнения значений максимальной концентрации (C_{max}), времени ее достижения (T_{max}), периода полуэлиминации ($T_{1/2}$), площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-oo}) и отношения C_{max}/AUC_{0-oo}. Максимальная концентрация C_{max} составляет 79,68±23,63 нг/мл для лоратадина и 86,84±13,07 нг/мл для кларитина. Время достижения максимальной концентрации T_{max} для обоих препаратов – 1 час. Период полуэлиминации $T_{1/2}$ после введения лоратадина этот параметр составил 2,0672±0,0614 ч, после кларитина – 2,0661±0,0444 ч. Площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-oo} для лоратадина равна 200,8787±53,4651 нг·ч/мл, для препарата сравнения 221,4137±33,0830 нг·ч/мл. Отношение C_{max}/AUC_{0-oo} составило 0,3967±0,0190 и 0,3922±0,0103 для лоратадина и кларитина соответственно. Эти фармакокинетические параметры не имеют между собой достоверных отличий.

Средние величины f' (88,98%) и f'' (88,74%) укладываются в пределы 80-125%, а различия между $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$ для сравниваемых препаратов (табл. 3) при p>0,95 недостоверны. Таблетки лоратадина (ООО «АНКИТАФАРМ», Россия) и таблетки кларитина («Schering-Plough Labo N.V.», Бельгия) биоэквивалентны.

Выводы. Всасывание, распределение, метаболизм и выведение лоратадина и кларитина одинаковы и биоэквивалентны.

Литературы

1.*Алексеева, С.К.* / С.Н. Суслина, И.А. Зимина // «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований)»: тез. научно-практ. конф., Ростов-на-Дону. 2006. С. 80.

2.*Езерский, М.Л.* Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу // Хим.-фармац. ж. 1977. Т. 11 № 8. С. 98–114.

3.Kunicki, P.K. // Chromatogr. B. Biomed. Sc.i App.l. 2001.

4.Hilbert, J Pharmacokinetics and dose proportionality of loratadine

4 Hilbert J., Radwanski E., Weglein R. // J. Clin. Pharmacol. – 1987. 27:694–8.

5.*Matzke, G.R.et al.* // J. Clin. Pharmacol. 1990. Apr 30:364–71.

* РУДН, г.Москва

УДК 612.328

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА НА УРОВЕНЬ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ-ВЫНУЖДЕННЫХ ПЕРЕСЕЛЕНЦЕВ

Е.Г. КОРОЛЮК, С.В. ЖУКОВ*

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. Возникающие под влиянием социального стресса отрицательные изменения происходят у наиболее социализированных лиц (подростки, лица трудоспособного возраста). Изменения, возникающие в организме под влиянием ХСС, не ограничиваются чрезмерной нейрогормональной реакцией и вызываемыми ею патологическими процессами, а касаются всех классов болезней (Величковский Б.Т., 2006). Причин возникновение ХСС у подростков существует несколько. Это и резкое снижение уровня жизни семьи, завышенные социальные требования к ребенку (учебная нагрузка, секции и кружки), изменение микросоциального окружения при переезде ребенка в другую школу, алкоголизм одного из родителей, развод родителей и как следствие этого изменение микросоциального статуса подростка в школьном коллективе. Одной из типичных причин формирование ХСС у подростков является вынужденная миграция семьи ребенка в связи с возникновением осложненной чрезвычайной ситуации (ОЧС – боевые действия). Сложная демографическая ситуация в самой России и длительная социально-экономическая и политическая нестабильность на прилегающих территориях привели к значительному потоку лиц, вырванных из привычных этнокультурных и микросоциальных условий.

Цель работы – изучение закономерностей реализации негативного влияния осложненной ЧС на формирование здоровья подростков, прибывших из зоны ОЧС.

Обследовано 106 подростков в сроки: через 1, 2, 5 и 10 лет после пребывания ребенка в зоне ОЧС. У 15 детей удалось проследить динамику вегетативной регуляции по вариационной пульсометрии и нагрузочным пробам. В ходе изучения динамики социально-средового анамнеза, мы выделили три группы факторов: материально-бытовые условия, внутри- и внесемейные микросоциальные взаимоотношения.

В первый год после прибытия из зоны ОЧС абсолютное большинство подростков испытывают значительный дискомфорт, обусловленный потерей имущества семьи. В течение первого полугодия с момента эвакуации из зоны ОЧС вынужденным переселенцам компенсируется потеря жилья и имущества, но для ребенка 3-6 лет потеря привычного окружения, любимых игрушек и резкое изменение статуса семьи является психотравмирующим фактором. Через два года после пребывания в зоне ОЧС более чем у половины обследованных сохраняются жалобы на потерю имущества (в т.ч. личного) и жилья, в то время как обеспечение одеждой и игрушками находится на достаточно высоком уровне. В этот же период под воздействием рассказов взрослых появляются новые воспоминания о том, что до трагедии у ребенка»… было всего много, и мы жили очень хорошо… «Материальная помощь и компенсационные выплаты государства, получаемые семьей вынужденного переселенца воспринимаются как незначительная компенсация. Учитывая, что большинство обследованных ранее жили в сельской местности или поселках городского типа со слабо развитой инфраструктурой, то на 2-й год с момента прибытия из зоны ОЧС у ребенка полностью формируются новые воспоминания о благополучной жизни до ОЧС. Через 5 и 10 лет после пребывания в зоне ОЧС от четверти до трети респондентов отмечают утрату имущества, как основной психотравмирующий фактор. В этот же период большинство считает, что они ограничены в доступе к источникам информации по сравнению с представителями коренного населения.

Микросоциальные контакты и взаимодействия так же претерпевают значительную эволюцию в течении первых десяти лет с момента пребывания ребенка в зоне ОЧС. Если в первый год с момента ОЧС для ребенка характерно экстравертивное поведение, преимущественно направленное во внесемейное окружение, то через 5 лет после пребывания в зоне осложненной ЧС вектор межличностных взаимоотношений у подростка направлен в сторону внутрисемейного микросоциального окружения. Количество внесемейных микросоциальных контактов максимально в течении первого года с момента пребывания подростка в зоне ОЧС. Для этого периода так же характерно наличие большого числа друзей, наличия общих интересов со сверстниками, стремление к контактам с коренным населением, позитивное восприятие взаимоотношений со сверстниками ($p<0,001$). Через два года после прибытия из зоны ОЧС количество микросоциальных контактов во внесемейном окружении значительно снижается, взаимоотношения со сверстниками характеризуются как негативные, ограничиваются контакты с коренным населением; однако, ценность общения со сверстниками остается высокой. Через 5 лет с момента пребывания ребенка в зоне осложненной ЧС происходит полное выключение подростка из общественной жизни. Более 80% опрошенных имеют менее 2 длительных микросоциальных контактов (друзья), общие интересы со сверстниками отсутствуют, взаимоотношения с одноклассниками характеризуются негативизмом, частыми конфликтами. В этот период респонденты начинают избегать контакта с местным населением. Происходит формирование моноэтнической подростковой группы. Отношение к пребыванию в школе нейтральное или негативное. Аналогичные тенденции сохраняются и через десять лет после прибытия из зоны ОЧС. Внутрисемейные микросоциальные взаимоотношения также претерпевают значительные изменения. В первый год с момента пребывания ребенка в зоне ОЧС 45% респондентов отмечают повышенное внимание к себе со стороны родителей. В это же время частота ежедневных внутрисемейных конфликтов максимальна ($p<0,001$).

Более половины опрошенных расценивали наказание со стороны родителей как несправедливое. Учитывая, что вектор межличностных отношений в данный промежуток времени направлен на внесемейное окружение, следует предположить, что в 1-й год после пребывания в зоне ОЧС происходит компенсаторное превалирование внесемейной социализации. Через два года около половины детей отмечают, что родители уделяют им недостаточно внимания, частота ежедневных конфликтов снижается в 3 раза; большинство детей конфликтует с родителями несколько раз в месяц ($p<0,001$); более половины опрошенных согласны со справедливостью наказания со стороны родителей. Через 5 лет после пребывания ребенка в зоне ОЧС формируются гармоничные взаимоотношения респондента с его родителями – подросток удовлетворен вниманием, которое они ему оказывают, внутрисемейные конфликты редки, подросток согласен со справедливостью наказаний со стороны его родителей ($p<0,001$).

Реализация негативного воздействия ОЧС на организм ребенка происходит не только на микросоциальном, но и на соматическом и психологическом уровнях. Однако нельзя ожидать значительных изменений на соматическом уровне у обследованных нами пациентов. Дети, включенные в обследование, не подвергались физическому насилию, не имели ранений и хронических заболеваний. Длительное ограничение в продуктах питания (до 6 месяцев), недостаток одежды, наличие хронического стресса не могли не сказаться на уроне здоровья этих детей. На момент прибытия в лагерь для вынужденных переселенцев такие дети отличаются недостатком массы тела, низкой резистентностью, наличием паразитарных заболеваний, проявлениями посттравматических стрессорных расстройств (ПТСР). Детский организм быстрее справляется с проявлениями ПТСР, чем взрослый. Ребенок, оказавшись в условиях максимального благоприятствования, получая коррекционную терапию, быстро компенсирует недоедание. По нашим данным, через год после пребывания в зоне ОЧС лишь у 28,3% обследованных был выявлен низкий/ниже среднего уровень физического развития, что было обусловлено непродолжительным влиянием ОЧС на детский организм. В течение первого года пребывания ребенка в лагере для вынужденных переселенцев происходит компенсаторное ускорение темпов физического развития, выравнивается рост, к концу первого года происходит накопление массы тела. У большинства обследованных детей в течении первого года после пребывания в зоне ОЧС было выявлено дисгармоничное и резко дисгармоничное физическое развитие. В дальнейшем происходит стабилизация темпов физического развития, и доля лиц с дисгармоничным физическим развитием соответствует среднепопуляционной. Структура соматотипа у вынужденных переселенцев существенно не отличалась от среднепопуляционой.

* Тверская ГМА

Уровень резистентности (по ИОЗ) подростков, прибывших из зоны ОЧС, также претерпевает изменения (рис.). Доля детей с высоким уровнем резистентности имеет два отрицательных пика – в первый год после пребывания в зоне ОЧС, что может являться проявлением ПТСР и через 10 лет – когда происходит реализация на соматическом уровне негативного воздействия этнокультурального стресса (p<0,001). Через два годы после пребывания в зоне ОЧС у детей отмечалось повышение уровня резистентности, снижение доли лиц с низким и очень низким уровнем резистентности, что может быть обусловлено выходом ребенка из ПТСР и результатом проведения оздоровительных мероприятий в первый год после ОЧС. Другим примером реализации негативного влияния ОЧС на организм ребенка является увеличение частоты ряда функциональных отклонений (табл. 1).

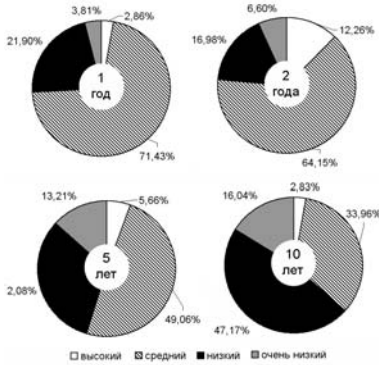


Рис. Динамика уровня резистентности у подростков из зоны ОЧС (1°=3,6%)

Таблица 1

Частота встречаемости функциональных отклонений у подростков, прибывших из зоны ОЧС*

Функциональные отклонения	Сроки мониторинга (n=106)					
	2 года		5 лет		10 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синдром вегетативной дистонии средней и тяжелой степени	45	42,45◊	54	50,9	65	61,32•
Часто болеющие дети (дети со сниженной резистентностью)	25	23,58∇∇◊◊	48	45,3••◊	67	63,21••∇
Синдром вегетативной дистонии легкой степени	2	1,89∇∇◊◊	46	43,4••	31	29,25••
Вазомоторный и аллергический ринит, легкое течение	22	20,75	20	18,9	19	17,92
ДЖВП	8	7,55	12	11,3	15	14,2
Нарушение осанки	10	9,43	14	13,2	14	13,2
МАРС (хорда)	3	2,83	3	2,83	3	2,83
Миопия	-	-	1	0,94	1	0,94

* Достоверность различий между подростками и лицами, прибывшими из зоны ОЧС 1 год назад соответствует ♦ p<0,01, ♦♦ p<0,001; достоверность различий между подростками обозначенной группы и лицами, прибывшими из зоны ОЧС 2 года назад соответствует • p<0,01, •• p<0,001; достоверность различий между подростками обозначенной группы и лицами, прибывшими из зоны ОЧС 5 лет назад соответствует ∇ p<0,01, ∇∇ p<0,001; достоверность различий между подростками обозначенной группы и лицами, прибывшими из зоны ОЧС 10 лет назад соответствует ◊ p<0,01, ◊◊ p<0,001

Таблица 2

Метаболическая характеристика уровня здоровья вынужденных переселенцев через 10 лет после пребывания в зоне ОЧС (n=150)**

Концентрация конденсата выдыхаемого воздуха	Вынужденные переселенцы	
	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

** Включены данные по всем вынужденным переселенцам, прибывшим из зоны ОЧС 10 лет назад, из них у 44 подростков провести детальный анализ уровня здоровья через 1, 2 и 5 лет после ОЧС было невозможно

Мы заведомо пускаем первый год после прибытия ребенка из зоны ОЧС, так как в этот период на первое место выходят проявления недоедания, острого социального стресса и пик ПСТР. В течение всего наблюдения за переселенцами отмечалась негативная динамика в отношении распространенности функциональных отклонений.Через 10 лет после прибытия из зоны ОСЧ более 90% переселенцев имели те или иные функциональные отклонения психосоматической этиологии – синдром вегетативной дистонии легкой степени выраженности клинических проявлений встречался у 29,22% обследованных, средней и тяжелой степени – у 61,7% переселенцев. Доля часто болеющих детей возросла в 2,7 раза по сравнению с аналогичным показателем в первые два года после воздействия ОЧС (p<0,001). Характерным является двукратное увеличение частоты дискинезии желчевыводящего пузыря (ДЖВП), как маркера высокого риска снижения уровня здоровья до III группы (+15 баллов по Ю.А.Алексеевой, 2004). Для этих подростков более характерна ваготония и асимпатическая вегетативная реактивность, что также является маркером снижения уровня здоровья до III группы.

Все вынужденные переселенцы имели выраженный метаболический дисбаланс (табл. 2): увеличение концентрации общих липидов и ацилгидроперикисей 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% от возрастной нормы и концентрации натрия на 10% от возрастной нормы, что позволило отнести их в группу высокого риска по снижению уровня здоровья до III группы (p<0,05).

Несмотря на кажущееся благополучие, через 10 лет после пребывания в зоне ОЧС практически все подростки являются угрожаемыми по риску формирования хронической патологии (высокая группа риска по переходу из II в III группу здоровья). У этой категории детей наблюдаются негативные сдвиги микросоциального и психологического уровня здоровья, сопровождающиеся стойкими изменениями на метаболическом уровне.

УДК 591.431.6

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПИТАНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННОЙ ПИЩЕЙ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЛЫХ КРЫС

М.А. СЕМЕНОВА, А.Н. ОВСЯННИКОВА, В.Ф. СЫЧ*

Ключевые слова: питание диспергированной пищей

Морфологическими исследованиями [2,3,5,6] впервые обоснована морфогенетическая роль физических свойств пищи, в частности ее консистенции, на строение и постнатальное развитие отделов пищеварительного канала. Рзультаты предопределили возрастание интереса к постнатальному развитию в подобных экспериментальных условиях других органов пищеварительной системы, в т.ч. органов, расположенных за пределами стенки пищеварительного канала, не вступающих в контакт с диспергированной пищей и образующимся из нее химусом – застенными пищеварительными железами. Такого рода описания носят фрагментарный характер. Влияние питания диспергированной пищей на развитие и структуру околоушной слюнной железы в постнатальном онтогенезе не изучено.

Цель исследования – изучение морфологических особенностей постнатального развития околоушной слюнной железы белых крыс при длительномо питании диспергированной пищей.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 40 самцах белых неинбредных крыс, которые на 21-е сутки постнатального онтогенеза были произвольно разделены на контрольную и опытную группы. Животные первой группы питались естественной для грызунов пищей (цельное зерно, крупно нарезанные овощи), аналогичная пища для животных опытной группы предварительно подвергалась тщательной механической обработке. Околоушные слюнные железы брали у животных обеих экспериментальных групп в раннем препубертатном (45-е сутки) и пубертатном (120-е сутки) периодах постнатального онтогенеза по периодизации В.И. Махинько и В.Н. Никитина [4]. Все болезненные манипуляции с животными проводили в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите лабораторных животных [7]. Экспериментальный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Изготовленные с

* Кафедра общей биологии, Ульяновский госуниверситет

помощью микротома МПС-2 гистологические срезы околоушной слюнной железы, окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрию структур слюнной железы проводили с помощью видеотестсистемы, включающей микроскоп «Motic», цифровую видеокамеру «JVC» и программу денситофотомерии «Мекос Ц1».

После морфометрии обработанных срезов постоянных микропрепаратов определяли площадь сечения ацинусов, ядер и цитоплазмы их клеток (сероцитов), площадь просветов и стенок внутридольковых протоков, а также диаметр ацинусов, ядер сероцитов, просветов и стенок внутридольковых протоков, общее количество ядер (клеток) на срезе ацинуса и внутридолькового протока. Площадь сечения цитоплазмы сероцита определяли по формуле: S/N, где S – площадь сечения цитоплазмы ацинуса, N – число ядер на площади сечения ацинуса. Результаты статистически обрабатывали по «SPSS 13.0 for Windows» и «Statistica 6.0».

Результаты. Спустя две недели после начала эксперимента отмечается уменьшение средней площади сечения (а, следовательно, и объема) ацинуса, а также среднего диаметра ацинуса у опытных животных по отношению к контрольным животным. Так, если у контрольных животных соответствующие показатели составляют 288,30±4,72 мкм^2 и 17,30±0,15 мкм, то у опытных животных – 263,41±3,56 мкм^2 и 16,16±0,12 мкм ($p<0,05$). Гипотрофия ацинусов околоушной слюнной железы у 45-суточных опытных животных подтверждается уменьшением ($p<0,05$) как площади сечения (объема) цитоплазмы сероцитов, так и изменением числа ядер (и клеток) в ацинусе: в контроле последний показатель – 4,10±0,06, у опытных животных – 3,88±0,04.

Обращает внимание изменение площади сечения (объема) ядер сероцитов в период с 45-х по 120-е сутки постнатального онтогенеза: если у животных контрольной группы она увеличивается с 12,54±0,11 мкм^2 до 14,74±0,33 мкм^2, то у животных опытной группы уменьшается с 14,33±0,09 мкм^2 до 11,62±0,07 мкм^2 ($p<0,05$). В этот же период постнатального онтогенеза (45-120 сутки) ядерно-цитоплазматическое отношение сероцитов контрольных животных остается постоянным (табл. 1). При этом у 45-суточных опытных животных ядерно-цитоплазматическое отношение сероцитов оказывается существенно выше (27,59±0,30 %), чем у животных контрольной группы (22,37±0,43 %). Однако у 120-суточных опытных животных его значение приближается к таковому 120-суточных контрольных животных ($p<0,05$).

Таблица 1

Морфометрические показатели ацинусов околоушной слюнной железы 45- и 120-суточных белых крыс

Показатель \ Группа		M±m$_x$			
		К-45	О-45	К-120	О-120
Сероцит	$S_{сеч}$ ядра (мкм^2)	12,54±0,11	14,33±0,09*	14,74±0,33^x	11,62±0,07^{*x}
	Средний диаметр ядра (мкм)	3,99±0,02	4,26±0,01*	5,60±0,35^x	3,84±0,01^{*x}
	$S_{сеч}$ цитоплазмы (мкм^2)	57,69±0,95	53,36±0,81*	63,53±0,98^x	56,35±0,79^{*x}
Ацинус	$S_{сеч}$ (мкм^2)	288,30±4,72	263,4±3,56*	368,6±5,42^x	317,63±4,30^{*x}
	Средний диаметр (мкм)	17,30±0,15	16,16±0,12*	19,48±0,15^x	18,15±0,14^{*x}
ЯЦО (%) сероцита		22,37±0,43	27,59±0,30*	22,35±0,35	21,82±0,39^x
Количество ядер в ацинусе		4,10±0,06	3,88±0,04*	4,67±0,06^x	4,55±0,05^x

: * – достоверные отличия от контрольных значений ($p<0,05$), ^{x} – достоверные отличия ($p<0,05$) от предыдущего значения (значения предыдущего возрастного периода), $S_{сеч}$ – площадь сечения, ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение

К 120-м суткам постнатального онтогенеза происходит увеличение ($p<0,05$) количества клеток (ядер) в ацинусах как у контрольных, так и у опытных животных, при этом показатель у опытных животных существенно не отличается ($p>0,05$) от такового животных контрольной группы. Однако площадь сечения (объем) как цитоплазмы сероцитов, так и формирующихся ими ацинусов опытных животных по-прежнему уступает ($p<0,05$) соответствующим значениям контрольных животных (табл. 1).

Площадь сечения стенок вставочных и исчерченных внутридольковых протоков 120-суточных контрольных животных значительно превышает ($p<0,05$) таковую опытных животных. При этом соответствующие показатели у 120-суточных опытных животных оказываются ниже ($p>0,05$), чем у 45-суточных опытных животных (табл. 2). Особо следует отметить, что у 120-суточных опытных животных площадь сечения стенки и диаметр просвета внутридольковых протоков уменьшаются ($p<0,05$) по отношению к таковым животных контрольной группы. Если показатели площади сечения и диаметра просветов вставочных протоков у 120-суточных животных контрольной группы составляют соответственно 12,25±0,22 мкм^2 и 3,98±0,04 мкм, то у опытных 120-суточных животных – 11,01±0,21 мкм^2 и 3,75±0,04 мкм. Примечательно, что в течение всего периода наблюдения (21-120 сутки) количество формирующих внутридольковые протоки клеток (определяемых соответственно показателю количества их ядер) существенных изменений не претерпевает. При этом различия в количестве клеток внутридольковых протоков отсутствуют также между одновозрастными контрольными и опытными животными (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели внутридольковых протоков околоушной слюнной железы 45- и 120- суточных белых крыс

		M±m$_x$			
		К-45	О-45	К-120	О-120
Вставочный проток	$S_{сеч}$ просвета (мкм^2)	12,3±0,4	10,79±0,4*	12,25±0,22	11,01±0,2*
	Средний диаметр просвета (мкм)	3,9±0,07	3,64±0,1*	3,98±0,04	3,75±0,04*
	$S_{сеч}$ стенки протока (мкм^2)	327,5±9,3	316,85±6,2	373,59±5,7^x	311,7±5,1*
	Средний диаметр протока (мкм)	20,19±0,2	19,98±0,20	21,64±0,17^x	16,95±0,16*^{x}
	Количество ядер в стенке протока	6,51±0,11	6,35±0,09	6,49±0,09	6,48±0,10
Исчерченный проток	$S_{сеч}$ просвета (мкм^2)	34,6±1,76	29,65±1,3*	38,59±0,77^x	34,93±0,74*^{x}
	Средний диаметр просвета (мкм)	6,54±0,16	6,14±0,16	6,99±0,07^x	6,68±0,08*^{x}
	$S_{сеч}$ стенки протока (мкм^2)	531,6±15,5	503,3±12,1	606,21±8,0^x	479±11,27*
	Средний диаметр протока (мкм)	25, 9±0,38	25,29±0,28	27,89±0,20^x	21,28±0,28*^{x}
	Количество ядер в стенке протока	10,13±0,17	10,52±0,14	10,06±0,15	10,19±0,1

Примечание: * - достоверные отличия от контрольных значений ($p<0,05$)
^{x} - достоверные отличия ($p<0,05$) от предыдущего значения (значения предыдущего возрастного периода) $S_{сеч}$ – площадь сечения

Заключение. Питание диспергированной пищей вызывает отклонения в развитии основных секреторных структур околоушной слюнной железы белых крыс – ее концевых секреторных отделов (ацинусов) и внутридольковых протоков. Уже на 21-45 сутки у опытных животных замедляется пролиферация и дифференцировка сероцитов, развивается гипотрофия концевых отделов, обусловленная уменьшением площади сечения (объема) сероцитов, а также их количества в ацинусе ($p<0,05$). Гипотрофия включает уменьшение объема как ядер, так и цитоплазмы сероцитов. На 45-120 сутки число клеток (сероцитов), формирующих ацинусы у животных, существенно не меняется ($p>0,05$). У опытных животных, питающихся диспергированной пищей, уменьшается в период с 21-х по 120-е сутки постнатального онтогенеза просвет внутридольковых протоков. Поскольку количество клеток внутридольковых протоков остается постоянным у обеих экспериментальных групп, то можно полагать, что происходящее уменьшение площади сечения стенок внутридольковых протоков обуславливается гипотрофией образующих их эпителиоцитов. Принимая во внимание то, что эпителиоциты внутридольковых выводных протоков участвуют в окончательном формировании секрета [1,10,11], можно утверждать, что питание диспергированной пищей обусловливает гипотрофию всех секретирующих структур и, как следствие этого, снижение функциональной активности околоушной слюнной железы.

Литература

1. *Бабаева А.Г., Шубникова Е.А.* Структура, функция и адаптивный рост слюнных желез. М.: МГУ. 1979.
2. *Дрождина Е.П.* // Морфол.ведом-ти. 2006. №1–2.С. 21.
3. *Кондратенко Ю.Н.*// Уч. зап-ки УлГУ. Сер. Биологии. Вып. 1(10). В.Ф. Сыча. Ульяновск: УлГУ,– 2006. С. 37–41.
4. *Махинько В.И.* // Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. Киев: Наукова думка, 1975. С. 308–326.
5. *Слесарев С.М.* // Морфол. ведом-ти. 2006. №1–2. С. 46.
6. *Цыганова Н.А.* // ВНМТ. 2008. Т.15, №3. С.27–29.
7. *Commission* of the European Communities: Council Directive of the 18 December 1986 on the Lows, regulating of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substences (87/18 EEC). Rules Goverming Medicinal Products in the European Community. 1991. Vol. 1. P. 145.

УДК 612.84

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ КРАСНОГО И ЗЕЛЕНОГО ЦВЕТА ФОНА НА ОСТРОТУ ЗРЕНИЯ ПРИ СНИЖЕНИИ ОСВЕЩЕННОСТИ

Т.Г.ТЛУПОВА*

Ключевые слова: острота зрения при снижении освещенности

Воздействие на глаз монохроматических лучей спектра вызывает ощущение того или иного хроматического цвета. Различение цвета играет существенную роль при управлении транспортным средством. Несмотря на то, что доказано, что нарушения распознавания цвета не влияют на различение объектов на сложном фоне, и ряд авторов вообще не выявляют взаимосвязи дефицита цветоощущения с частотой дорожно-транспортных происшествий [6], на территории РФ исследование этой функции обязательно. В нашей стране требования к управлению автомобилем – острота зрения водителей на лучшем глазу должна быть ≥0,8, на худшем ≥0,4. Но даже при высокой остроте зрения (1,0) возможно снижение остроты зрения при уменьшении освещенности и при предъявлении оптотипов на разном цветовом фоне [4] .

25% всех ДТП приходится на темное время суток, несмотря на спад интенсивности движения [2, 3], что требует исследования остроты зрения у водителей [7–9]. По мере увеличения освещенности растет способность различать черные объекты, и установлено, что максимального значения острота зрения достигает при освещенности 200 люксов (Лк) [1]. Эта величина, найденная для различения черных объектов на белом, варьируется в зависимости от фона, на котором нанесены черные детали.

Цель – разработка и апробация нового метода исследования влияния красного и зеленого цвета фона на остроту зрения при снижении освещенности для диагностики глазной патологии.

Материал и методы. Проведено обследование 30 здоровых водителей, все – мужчины в возрасте от 40 до 55 лет (средний возраст 47,08 ±10,19 лет) со стажем работы от 13 до 30 лет (17,73±6,06). Главным условием для отбора было поставлено отсутствие у ВА ДТП за время его работы. Данные о ДТП были взяты из индивидуальных карточек водителя, которые имелись в отделе кадров. Другое условие – чтобы это были соматически здоровые люди. Водители работали на автомашинах ГАЗ 31-10 и «Газель» (относящиеся к категории В и D по Международной классификации) на городских маршрутах с регулярной нагрузкой в течение рабочей смены продолжительностью 12 часов по сменному графику Острота зрения с коррекцией у всех отобранных была ≥1,0, показатели внутриглазного давления, поля зрения, цветоощущения соответствовали норме.

Исследование зрительных функций включало исследование остроты зрения, рефракции, тонометрии и т.д., офтальмоэргономические тесты (аккомодация, КЧСМ, зрительная продуктивность и др.) Обследуемые, зрительные функции которых соответствовали нормам, были допущены к исследованиям в 2 этапа. Сначала определялась острота зрения при стандартном освещении на белом фоне, а затем – при снижении освещенности от 50 Лк до 400 Лк при предъявлении оптотипов на красном и зеленом фоне. Диапазон освещенности выбран с учетом того, что повышение освещенности оптотипов >400 Лк и <50 Лк не выявляют достоверного изменения остроты зрения [5].

Целью эксперимента является определение величины приращения функции δ, которая представляет собой разность этих значений. Наиболее важным является второй этап исследования, потому что даже у здоровых лиц возможно снижение остроты зрения при ухудшении световых условий, опасное для управления автотранспортом в сумеречное и ночное время.

Устройство для определения остроты зрения (патент РФ №2269921) [5], определяет остроту зрения по таблицам оптотипов с шагом 0,05 и при расположении оптотипов на белом, красном и зеленом фоне. Это позволяет прогнозировать развитие аварийных ситуаций водителями, острота зрения которых на 1-м этапе исследования была достаточно высокой и не являлась противопоказанием к допуску управлением автотранспортом.

Для статистической обработки использовали пакет «Mathcad PLUS 6.0»), рассчитаны статистические показатели: M – среднее арифметическое значение, σ – среднее квадратичное отклонение, t – достоверность различий.

Результаты. При освещенности тестов 400 Лк острота зрения при предъявлении оптотипов на белом фоне равна 1,92±0,24, а при снижении освещенности до 50 Лк падает до 1,32±0,22; прирост δ составляет 0,6. Если расположить оптотипы на красном фоне, то острота зрения падает до 1,61±0,32 (при 400 Лк) и при 50 Лк составляет 1,14±0,30. Прирост функции δ равен 0,47. При исследовании на зеленом фоне определяется снижение остроты зрения до 1,51±0,30 (при 400 Лк) и дальнейшее снижение при уменьшении освещенности тестов до 50 Лк до 0,98±0,26, при этом прирост функции равен 0,53 (табл.).

Таблица

Зависимость остроты зрения от цветового фона в условиях снижения освещенности тестов у здоровых лиц

Лк	Цвет фона							
	белый		красный			зеленый		
	M	±σ	M	±σ	t	M	±σ	t
400	1,92	0,24	1,61	0,32	4,10	1,51	0,30	5,70
350	1,83	0,26	1,57	0,30	3,12	1,44	0,32	4,59
300	1,81	0,20	1,46	0,30	4,69	1,38	0,30	5,79
250	1,72	0,18	1,41	0,32	4,51	1,28	0,28	6,83
200	1,64	0,22	1,37	0,22	4,02	1,28	0,24	5,26
150	1,54	0,22	1,31	0,24	2,42	1,22	0,28	3,47
100	1,52	0,28	1,26	0,24	2,19	1,06	0,30	4,49
50	1,32	0,22	1,14	0,30	2,28	0,98	0,26	4,95
δ	0,6		0,47			0,53		

Более наглядно можно проследить изменение остроты зрения в зависимости от цвета фона на рис.

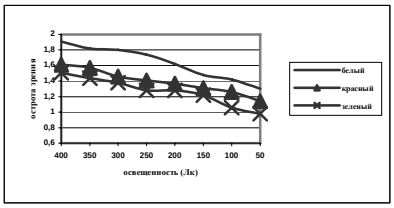


Рис. Зависимость остроты зрения от цветового фона в условиях снижения освещенности тестов у здоровых лиц

Определив величину приращения функции δ п на белом, красном и зеленом фоне у здоровых лиц, можно выявлять изменения органа зрения путем сравнивания получаемых результатов с установленной нами нормой.

Нами получены также данные сравнивания величины приращения функции δ при предъявлении оптотипов на белом фоне с полученными данными на красном и зеленом фоне. Необходимо сравнить полученную величину приращения функции δ с установленной нами нормой для каждого цвета (при максимальной 400Лк освещенности тестов для красного – 0,31, зеленого – 0,41, а при минимальной 50 Лк освещенности соответственно равна 0,18, 0,34). Важными являются этапы исследования на цветном фоне, потому что даже у здоровых лиц, не предъявляющих жалоб на общее здоровье организма и на орган зрения, в частности, возможно снижение остроты зрения при ухудшении световых условий, опасное для управления автотранспортом в сумеречное и ночное время, когда цвета различимы особенно плохо.

Проведенное нами обследование выявило ряд новых данных, имеющих не только теоретическое, но и практическое значение. Предлагаемый метод значительно расширяет и углубляет возможности прогнозирования снижения зрения при ухудшении световых условий и может быть рекомендован врачебно – трудовым и экспертным комиссиям для широкого внедрения.

Заключение. Предлагаемый нами метод определения остроты зрения можно использовать с целью выявления истинных значений данного показателя, а также для выявления возможных отклонений в условиях снижения освещенности, при проведении скриниговых профосмотров, а также при проведении медико-социальной экспертизы для выявления аггравации и симуляции.

Литература

1. *Кравков С.В.* Глаз и его работа. АН СССР, 1950. 532 с.
2. *Левитин К.М.* Безопасность движения автомобиля в условиях ограниченной видимости. М.: Транспорт, 1986, 166 с.
3. *Лобанов Е.М.* Проектирование дорог и организация движения с учетом психофизиологии водителя. М.: Транспорт, 1980. 312 с.
4. *Розенблюм Ю.З.*Оптометрия.СПб.:Гиппократ,1996.320 с.
5. *Патент РФ № 2269921. Приор. от 17.05.2004* Устройство для определения остроты зрения / Тлупова Т.Г. др. Бюл. №5
6. *Чернышева С.Г.* и др. // Физиол чел.1993.Т.19.№1. С.138.
7. *Ginsburg A.P.* // Transp.Res.Rec., 1987.№ 1149. P.32–39
8. *Harms H.* // Z. Verkehrssicherheit., 1982. № 28. P.52–57
9. *Henderson R.L., Burg A.* The role of vision and audition in truck and bus driving. USA: System Development Corp. Santa Monica,1973.120p.

* Кабардино-Балкарский госуниверситет им.Х.М.Бербекова, г. Нальчик, ул. Чернышевского 173