

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ © 2014

Том 21, № 4, 2014

Периодический теоретический и научно-практический журнал

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 25.05.2012 г. Журнал представлен в E-Library (Россия), Google Scholar и Ulrich's Periodical Directory (США)

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле. Выходит 4 раза в год (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-50121 от 04.06.2012 г.)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

Тульский государственный университет,
Тульское региональное отделение
Академии медико-технических наук.

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

Российская академия медицинских наук, Европейская академия естественных 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, Российская академия естествознания, Академия фундаментальных наук.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА:

Сургутский государственный университет

Главная редакция, техническая редакция:

Главный редактор:

Хадарцев А.А. – д.м.н., проф. (Тула)

Зам. главного редактора:

Еськов В.М. – д.б.н., д.ф.м.н., проф. (Сургут);

Яшин А.А. – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Борисова О.Н. – д.м.н. (Тула); Веневцева Ю.Л. – д.м.н. (Тула); Винокуров Б.Л. – д.м.н., проф. (Сочи); Волков В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Грязев М.В. – д.т.н., проф. (Тула); Иванов Д.В. – д.м.н. (Москва); Сапожников В.Г. – д.м.н., проф. (Тула); Субботина Т.И. – д.м.н., проф. (Тула); Филатова О.Е. – д.б.н., проф. (Сургут); Хромушин В.А. – д.б.н., к.т.н. (Тула); Цкипури Ю.И. – д.м.н., проф. (Тула).

Зав. редакцией: Е.В. Дронова

Редактор: Е.В. Дронова

Перевод: И.С. Данилова

Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;
ТулГУ, мединститут, тел. (4872) 33-10-16,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: <http://vnmt.ru> (англ.), <http://medtsu.tula.ru> (рус.).

Редакционный совет, редакционная коллегия:

Биологические науки:

Воронцова З.А. – д.б.н., проф. (Воронеж);

Наумова Э.М. – д.б.н., (Тула); Подлубная З.А. – д.б.н., проф.

(Пушкино); Фудин Н.А. – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва).

Технические науки:

Гуляев Ю.В. – академик РАН, д.т.н., проф. (Москва); Каретников А.В. – к.э.н. (Тула); Леонов Б.И. – д.т.н. (Москва);

Майборода Л.А. – д.т.н., проф. (Санкт-Петербург); Минаков

Е.И. – д.т.н., проф. (Тула); Нефедов Е.И. – д.т.н., проф. (Москва);

Соколов Э.М. – д.т.н., проф. (Тула); Фролов В.Н. – д.т.н.,

проф. (Воронеж); Хрупачев А.Г. – д.т.н. (Тула).

Медицинские науки:

Агаджанян Н.А. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Агасаров Л.Г. – д.м.н., проф. (Москва); Атлас Е.Е. – д.м.н., доцент

(Тула); Беличенко О.И. – д.м.н., проф. (Москва); Брин В.Б. –

д.м.н., проф. (Владикавказ); Гонтарев С.Н. – д.м.н., проф.

(Белгород); Гусейнов А.З. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Есауленко И.Э. – д.м.н., проф. (Воронеж); Зарубина Т.В. –

д.м.н., проф. (Москва); Зилов В.Г. – акад. РАН, д.м.н., проф.

(Москва); Киреев С.С. – д.м.н., проф. (Тула); Кириллов

М.М. – д.м.н., проф. (Саратов); Козырев К.М. – д.м.н., проф.

(Владикавказ); Козырев О.А. – д.м.н., проф. (Смоленск);

Купеев В.Г. – д.м.н. (Москва); Ледванов М.Ю. – д.м.н., проф.

(Москва); Несмеянов А.А. – д.м.н., проф. (Санкт-

Петербург); Никитин М.В. – д.м.н. (Геленджик); Пальцев

М.А. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва); Смоленский А.В. –

д.м.н., проф. (Москва); Тутьянян В.А. – акад. РАН, д.м.н.,

проф. (Москва); Хетагурова А.К. – д.м.н., проф. (Москва);

Чамсутдинов Н.У. – д.м.н., проф. (Махачкала); Чучалин А.Г. – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва).

Педагогические науки:

Косенок С.М. – д.пед.н., проф. (Сургут); Таймазов В.А. –

д.пед.н., проф. (Санкт-Петербург).

Иностранные члены:

Bredikis Jurgis Juozo (Литва); E. Fitzgerald (США);

Ph. Naska (США); C. Whittaker (США);

V.G. Tyminsky (Германия); G.V. Tyminsky (Германия);

Weidong Pan (Китай); T. Khuchinsky (Польша);

W. Kofler (Австрия); M. Taborsky (Чехия);

M. Bachmaier (Чехия).

Отпечатано в издательстве ТулГУ

300600, г. Тула, пр. Ленина, 95

Подписано в печать

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000

Заказ

Volume 21, № 4, 2014

**Periodic Theoretical and Scientific –
Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency - PI FS77-50121 from 04.06.2012 and proved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation - p. 368 from 25.05.2012. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index, Google Scholar and Ulrich's Periodical Directory (USA).

The journal was founded in July, 1994 in Tula. The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:

Tula State University,
Tula regional branch of the Academy of Medical and Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:

The Russian Academy of Medical Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The International Academy of creative Endeavors, The Academy of Medical and Technical Sciences, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History, The Academy of Fundamental Sciences.

FINANCIAL SUPPORT:

Surgut State University.

Editorial Office, Editorial Staff:*Editor-in-Chief:*

Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Deputy Editor-in-Chief:

Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);

Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Borisova O.N. – Doctor of Medical Science (Tula); Venevtseva I.L. – Doctor of Medical Science (Tula); Vinokurov B.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Sochi); Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Griazev M.V. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Ivanov D.V. – PhD., Sc.D. (Moscow); Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut); Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Edited by E.V. Dronova

Editor E.V. Dronova

Translation I.S. Danilova

Computer make-up and production of original cover

E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE: Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University, 200028, phone +7 (4872)33-10-16, e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru, website: <http://vnmt.ru> (english), <http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board, Editorial Council:*Biological Sciences:*

Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh); Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences, (Tula); Podlubnaia Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Pushchino); Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow).

Technical Sciences:

Guliaev I.V. – acad. RAS, Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow); Karetnikov A.V. – Candidate of Economical Sciences (Tula); Leonov B.I. – Doctor of Technical Sciences (Moscow); Maiboroda L.A. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Saint Petersburg); Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Nefedov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow); Sokolov E.M. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Khrupachev A.G. – Doctor of Technical Sciences (Tula).

Medical Sciences:

Agadzhanian N.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Atlas E.E. – Doctor of Medical Science (Tula); Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz); Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod); Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh); Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Kirillov M.M. – Doctor of Medical Science, prof. (Saratov); Kozyrev K.M. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz); Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk); Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow); Ledvanov M.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg); Nikitin M.V. – Doctor of Medical Science (Gelendzhik); Pal'tsev M.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Tutel'ian V.A. – acad. RAMS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); Khetagurova A.K. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow); N.U. Chamsutdinov – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala); Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

Pedagogical Sciences:

Kosenok S.M. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Surgut); Taimazov V.A. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Saint Petersburg).

Foreign members:

Bredikis J.J. (Lithuania); E. Fitzgerald (USA); Ph.Naska (USA); C. Whittaker (USA); V.G. Tyminsky (Germany); G.V. Tyminsky (Germany); Weidong Pan (China); T. Khuchinsky (Poland); W. Kofler (Austria); M. Taborsky (Czech Republic); M. Bachmeier (Czech Republic).

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.	
РАЗДЕЛ I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ		
Д.Д. Даянова, Д.К. Берестин, Ю.В. Вохмина, Д.С. Игуменов. Моделирование показателей функциональных систем организма человека на основе двухкластерной трехкомпармент- ной системы управления	7	Д.Ф. Вардинов, Е.К. Яковлева. Диагностиче- ские возможности мультиспиральной компью- тернотомографической коронарографии при заболеваниях коронарных артерий 44
В.В. Еськов, Г.Р. Гараева, С.В. Ватамова, Н.П. Горленко, В.П. Кощеев. Возрастная эво- люция организма человека как движение ква- зиаттракторов	11	В.Г. Подсевакин, А.В. Дураева, С.В. Кирю- хина, С.В. Подсевакина. Влияние метаболи- ческой терапии на некоторые клеточные и гу- моральные показатели иммунитета у пациен- тов с параноидной формой шизофренией 48
О.И. Химинова, А.А. Соколова, С.Н. Ватамо- ва, О.Е. Филатова, Г.Р. Гараева. Стохастиче- ский и хаотический анализ параметров кар- дио-респираторной системы коренного и пришлого населения Югры	20	Л.Ф. Калёнова, А.С. Бажин, М.А. Новикова. Влияние метаболитов бактерий <i>Bacillus</i> SP. из вечной мерзлоты на скорость репарации кож- ной раны 53
Ю.В. Башкатова, И.Ю. Добрынина, Н.П. Горленко, А.В. Ельников, К.А. Хадарце- ва, Н.А. Фудин. Стохастическая и хаотическая оценка состояния параметров сердечно- сосудистой системы испытуемых в условиях дозированной физической нагрузки	24	А.В. Смоленский, Н.В. Капустина, М.В. Са- харова, Х.А. Абдувосидов, Е.Н. Запольнова. Опыт применения хондроитин-сульфата в вос- становительном лечении посттравматической хондропатии коленных суставов у спортсменов игровых видов спорта 61
РАЗДЕЛ II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ		Е.В. Говш, В.Г. Подсевакин, С.В. Кирюхина, С.В. Подсевакина. Некоторые иммуноэн- докринные критерии затяжных форм истери- ческого расстройства 67
Е.В. Размахнин, Б.С. Хышиктуев, С.Л. Лобанов, О.Г. Коновалова, В.А. Кичиги- на. Контактное растворение желчных камней в эксперименте	30	В.Э. Шнейдер. Выбор классификации повре- ждений поджелудочной железы для опреде- ления тактики хирургического лечения 71
Т.В. Замечник, Е.А. Мазепа, С.И. Черкесова, Г.В. Панкова. К вопросу об оптимизации скринингового обследования молочных желез методом микроволновой радиотермометрии	34	А.З. Гусейнов, И.Н. Милькевич, Т.А. Гусей- нов. Современные подходы к лечению лакто- стаза 76
З.В. Тотиков, В.З. Тотиков. Влияние миниин- вазивных колостом на микробную обсеменен- ность брюшной полости и развитие интокси- кационного синдрома у больных раком пря- мой кишки, осложненным острой непроходи- мостью	38	В.Т. Долгих, Л.Г. Пьянова, В.А. Лихолобов, Т.И. Долгих, С.М. Хвостунцев. Применение углеродных сорбентов при критических со- стояниях организма 80
Т.М. Дедегкаева, З.Т. Астахова. Распростра- ненность и половозрастные особенности хро- нической сердечной недостаточности среди сельского и городского населения РСО-Алания.	40	В.З. Тотиков, Е.Г. Миндзаева, В.Д. Слепуш- кин, З.В. Тотиков. Возможности профилакти- ки несостоятельности толстокишечных ана- стомозов путем оптимизации инфузионной терапии в предоперационный период и во время операции (краткое сообщение) 84
		Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэ- дату, Е.А. Вишленкова, Е.А. Гудилина, Л.А. Костякова. Характеристика новообразо- ваний печени с использованием ARFI- эластометрии 86

С.С. Киреев, Л.В. Матвеевкова. Интенсивная терапия внутрибольничной инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии 92

А.В. Михаэлис, Ю.Е. Антоненков, В.П. Косолапов. Реабилитация пациентов с опорно-двигательной патологией в Пятигорске 97

И.Н. Ермакова. Клиническая эффективность ведения детей с бронхиальной астмой, жителей отдаленных районов и села в условиях регионального респираторного центра санаторного типа: итоги работы за десять лет 102

М.А. Алыменко, Г.С. Маль, В.М. Коломиец, Н.В. Сергеева. Оценка проводимой фармакотерапии больных ИБС в сочетании с туберкулезом легких с помощью нейросетевых технологий 108

Вэйдон Пхан, Кьёоко Охашаи, Шин Квок, Йошихару Ямамото. Использование регистратора активности для оценки тяжести и последствий неврологических заболеваний 112

РАЗДЕЛ III. МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

М.Д. Подольский, С.А. Тараканов, И.А. Кузнецов. Бесконтактные электроды 121

Д.В. Сосин, В.А. Правдивцев, А.В. Евсеев. Новый способ регистрации механической работы изолированного нефиксированного сердца лягушки 124

О.Г. Ситникова, С.Б. Назаров, О.В. Алексеева, Н.А. Багровская, М.М. Клычева, И.Г. Попова. Исследование свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности гибридных композитов с гидроксипатитом на основе полистирола in vitro 129

Н.В. Ивахно, А.В. Прохорцов, Е.Н. Сенина, С.С. Федоров. Способ регистрации движения грудной клетки при диагностике состояния сонного апноэ 133

РАЗДЕЛ IV. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ

И.Г. Герасимов, А.А. Яшин. Ионно-молекулярная модель памяти. Механизмы поиска информации в библиотеке памяти 137

РАЗДЕЛ V. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

Л.Ф. Калёнова, А.М. Субботин, А.С. Бажин, М.А. Новикова. Зависимость биологической активности бактерий *Bacillus* Sp. из многолетнемерзлых пород от температуры 142

В.Б. Ермаков, Ю.Е. Антоненков, В.П. Косолапов. О проблемах стоматологической профилактики в Краснодарском крае 148

И.А. Миненко, Д.Г. Сердюков. Возможность немедикаментозной коррекции острого лекарственного токсического гепатита в эксперименте 152

На 1-й странице обложки: Дзодзикова Маргарита Эльбрусовна «Между ночью и утром» 1994

на 2-3-й странице обложки: Авторам
На 4-й странице обложки: Юбиляру 75

CONTENTS

I. BIOLOGY OF COMPOUND SYSTEMS.
MATHEMATIC BIOLOGY AND
BIOINFORMATION IN MEDICOBIOLOGICAL
SYSTEMS

D.D. Dayanova, D.K. Berestin, Y.V. Vohmina, D.S. Igumenov. Simulation of Indicators of the Functional Systems of Human Body on the Basis of Three Compartmental Two-Cluster Control System 7

G.R. Eskov, G.R. Garaeva, S.V. Vatamova, N.P. Gorlenko, V.P. Koschcheev. Age Evolution of Human Body as a Quasi-Attractor's Motion 11

O.I. Himikova, A.A. Sokolova, S.N. Vatamova, O.E. Filatova, G.R. Garaeva. Stochastic and Chaotic Parameters Analysis of the Cardio-Respiratory System in the Indigenous and Newly Arrived Population of the Ugra 20

Yu.V. Bashkatova, I.Yu. Dobrynina, N.P. Gorlenko, A.V. Elnikov, K.A. Khadartseva, A.G. Fudin. Stochastic and Chaotic State Assessment Parameters of the Cardio-Vascular System of the Subjects in the Conditions of the Dosed Physical Load 24

II. CLINICAL PICTURE AND METHODS OF
TREATMENT. FUNCTIONAL AND
INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS. NEW
MEDICINAL FORMS

E.V. Razmakhnin, B.S. Hyshiktuev, S.L. Lobanov, O.G. Konovalov, V.A. Kichigina. Contact Dissolve of the Gallstones in Experiment 30

T. V. Zamechnik, E. A. Mazepa, S. I. Cherkesova, G.V. Pankova. About the Optimization of Breast Screening by means of Microwave Radiothermometry 34

Z.V. Totikov, V.Z. Totikov. The Impact of Minimally Invasive Colostomy on the Microbial Infection of the Abdominal Cavity and the Development of Intoxication Syndrome in Patients with Rectal Cancer Complicated by Acute Obstruction 38

T.M. Dedegkaeva, Z. T. Astakhova. Prevalence, Sex and Age Peculiarities of Chronic Heart Failure among Rural and Urban Population of the North-Ossetia-Alania 40

D.F. Vardikov, E.K. Yakovleva. Diagnostic Possibilities of Multislice Spiral Computed Tomography Coronary Angiography in Diseases of Coronary Arteries 44

V.G. Podsevatkin, A.V. Duraeva, S.V. Kiryukhina, S.V. Podsevatkina. Effect of the Metabolic Therapy on Some Cellular and Humoral Immunity Indices in the Patients with Paranoid Form of Schizophrenia 48

L.F. Kalenova, A.S. Bazhin, M.A. Novikova. Effects of Metabolites of Bacteria *Bacillus SP.* from Permafrost on Speed Repair of Skin Wound 53

A.V. Smolensky, N.V. Kapustina, M.V. Saharova, Kh.A. Abduvosidov, E.N. Zapolnova. Experience of the Use of Chondroitin Sulfate in the Recovery Treatment of Posttraumatic Chondrography of the Knee in Athletes Playing Sports 61

E.V. Govsh, V.G. Podsevatkin, S.V. Kiryukhina, S.V. Podsevatkina. Some Immunoendocrine Criteria Protracted Forms of Hysterical Disorders 67

V.E. Schneider. Choice of Classification for Determining the Tactics of Surgical Treatment of Pancreatic Injuries 71

A.Z. Guseynov, I.N. Milkevich, T.A. Guseynov. Modern Approaches to Treatment of Lactostasis 76

V.T. Dolgikh, L.G. P'yanova, V.A. Likholobov, T.I. Dolgikh, S.M. Khostantsev. The Carbon Sorbents Use in Critical States of the Organism 80

V.Z. Totikov, E.G. Mindzaeva, V.D. Slepushman, Z.V. Totikov. Possibilities of Prevention of Insolvency Colonic Anastomosis by means of Infusion Therapy in the Preoperative Period and during the Operation (brief message) 84

T.YU. Danzanova, G.T. Sinyukova, P.I. Lepedatu, E.A. Vishlenkova, E.A. Gudilina, L.A. Kostjakova. Characteristics of Liver Tumors by means of ARFI-elastography 86

S.S. Kireev, L.V. Matveenkova. Intensive Therapy of the Intrahospital Infection in Office of Reanimation and Intensive Therapy 92

A.V. Michaelis YU.E. Antonenkov, V.P. Kosolapov. Rehabilitation of Patients with Musculoskeletal Pathology in the Pyatigorsk 97

I.N. Ermakova. Clinical Efficacy of Treatment of Children with Bronchial Asthma, Population in Remote Areas in Terms of Regional Respiratory Centre as Sanatorium Type: Work Results for 10 Years 102

M.A. Alymenko, G.S. Mal', V.M. Kolomietch, N.V. Sergeeva. Evaluation of Spent Pharmacotherapy in the Patients with Coronary Heart Disease Associated with Pulmonary Tuberculosis by means of the Neural Network Technologies 108

Weidong Pan, Kyoko Ohashi, Shin Kwak, Yoshiharu Yamamoto. The USE Of Actigraphy for Evaluating Severity and Effects of Neurological Diseases 112

III. MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT-AND-DIAGNOSTIC EQUIPMENT

M.D. Podolsky, S.A. Tarakanov, I.A. Kuznetsov. Non-Contact Electrodes 121

D.V. Sosin, V.A. Pravdivtsev, A.V. Evseyev. New Method for Mechanical Work Registration of Isolated Non-Fixed Frog Heart 124

O.G. Sitnikova, S.B. Nazarov, O.V. Alekseeva, N.A. Bagrovskaya, M.M. Klycheva, I.G. Popova. The Study of Free Radical Processes and Antioxidant Activity of Hybrid Composites with Hydroxyapatite on the Basis of Polystyrene In Vitro 129

N.V. Ivakhno, A.V. Prohortsev, E.N. Senina, S.S. Fedorov. Method for Registering Movement of the Chest at the Diagnosis of the Sleep Apnea 133

IV. DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF. REVIEWS

I.G. Gerasimov, A.A. Yashin. Ion-Molecular Memory Model. Mechanisms of Information Search in the Library Memory 137

V. EDITORIAL PORTFOLIO

L.F. Kalenova, A.M. Subbotin, A.S. Bazhin, M.A. Novikova. Dependence of the Biological Activity of the Permafrost Bacteria *Bacillus Sp.* on Temperature 142

V.B. Ermakov, YU.E. Antonenkov, V.P. Kosolapov. The Problems of Dental Prevention in the Krasnodar Region 148

I.A. Minenko, D.G. Serdyukov. Modeling of Acute Medicamental Hepatitis in the Rats 152

On the 1st page of the cover: Dzodzikova Margarita Elbrusovna "Between night and morning" 1994

On the 2-3rd page of the cover: for authors

On the 4th page of the cover: To the 75 anniversary

Раздел I

БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

УДК: 519.216:616.12-008.331.1

DOI: 10.12737/7259

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ДВУХКЛАСТЕРНОЙ ТРЕХКОМПАРТМЕНТНОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ

Д.Д. ДАЯНОВА, Д.К. БЕРЕСТИН, Ю.В. ВОХМИНА, Д.С. ИГУМЕНОВ

*ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры»,
пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628412, Тел.: + 7 (922) 654-57-88, e-mail: diyanad@mail.ru*

Аннотация. Моделирование процессов одно из основных направлений в науке и технике. При наличии модели простого процесса можно получить результаты процесса до его запуска. Однако моделирование сложных процессов (систем) в рамках стандартных методов развития вычислительной техники и моделирующего программного обеспечения наталкивается на трудности из-за хаотической динамики таких систем. Количество моделей, которые позволяют описать процессы сложных биологических динамических систем крайне мало, так как повторить одинаковые результаты экспериментов невозможно на основе детерминистских или стохастических моделей. Предлагается модель, которая позволяет проводить описание вектора состояния человека в рамках трёхкомпарментных двухкластерных систем управления. Модель реализована с помощью пакета прикладных программ, которые демонстрируют работу каждого кластера по отдельности. На выходе модели получены сигналы, которые сравниваются с реальными экспериментами и полученными в результате сигналами. Получаемые на выходе имитационной модели сигналы демонстрируют различные значения внешних управляющих воздействий, при которых происходило изменение свойств выходного сигнала. Управляющий сигнал и соответственно выходной сигналы были разделены на четыре основные составляющие, которые имели одноименные аналоги со сложными биологическими динамическими системами.

Ключевые слова: трёхкомпарментная двухкластерная модель, биологические системы, внешнее управляющее воздействие.

SIMULATION OF INDICATORS OF THE FUNCTIONAL SYSTEMS OF HUMAN BODY ON THE BASIS OF THREE COMPARTMENTAL TWO-CLUSTER CONTROL SYSTEM

D.D. DAYANOVA, D.K. BERESTIN, Y.V. VOHMINA, D.S. IGUMENOV

Surgut State University, Lenina, 1, Surgut, Russia, 628412, Phone.: + 7 (922) 654-57-88, e-mail: diyanad@mail.ru

Abstract. Processes simulation is one of the main directions in science and technology. In the presence of a simple model of the process, the results of the process before it starts can be obtained. The simulation of complex processes (systems) within the standard methods of computing and simulation software runs into difficulties because of the chaotic dynamics of such systems. The number of models that allow to describe the complex biological processes of dynamic systems is extremely small, because it is impossible to repeat the same results of experiments based on deterministic or stochastic models. The authors propose a model that allows the description of the state vector of a person within tree compartmental two-cluster systems management. The model is implemented using the package of applied programs that demonstrate the performance of each cluster separately. On the model output signals are obtained, they are compared with real experiments and the resulting signals. Signals obtained at the output of the simulation model signals show different values of external control actions in which the change in the properties of the output signal. Control signal and the output signals respectively were divided into four main components that have the same name counterparts with complex biological dynamical systems.

Key words: three compartmental two-cluster model, biological systems, external control action.

Одно из основных направлений в науке и технике – это поиск формальных моделей, закономерностей и алгоритмов, описывающих те или иные объекты, системы, процессы, явления, и, как следствие, большинство современных научных исследований посвящено вопросам их адекватной формализации. Несомненно, результаты таких исследований крайне востребованы и практически значимы для любого направления научных знаний человека. Всё это позволяет переходить на всё новый и новый уровень понимания и оперирования окружающим миром, тем более, если речь идёт о сложных биосистемах, описывать которые в рамках *детерминистского или стохастического подходов* (ДСП) становится просто невозможно.

При исследовании относительно простых (детерминированных) предметных областей (технических систем) процедура получения формальных описаний предметной области хорошо отработана и известна, получаемые результаты хорошо согласуются с наблюдаемыми значениями вектора состояния системы на таких реальных объектах. Изучение сложных биосистем, объектов и процессов сопряжено с дополнительными усилиями и, в ряде случаев, требует нетривиальных решений, которые выходят за рамки ДСП и моделей [9].

С развитием вычислительной техники и появлением эффективного математического и моделирующего программного обеспечения появилась возможность исследовать сложные объекты, процессы, явления и использовать для практических целей сложные формальные модели и алгоритмы их реализации, но все-таки необходимо признать эффективность и достаточно простых методов обработки данных медико-биологических исследований [1,2].

Биологические системы и, в частности, организм человека остаются наиболее сложными системами (сложными биологическими динамическими системами (БДС)), как с точки зрения их формального описания, так и применения таких описаний, например для прогнозирования *функциональных систем организма* (ФСО) человека в практических целях. Наибольшую сложность представляет исследование и оценка состояния организма человека по таким измерениям как электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, треморограмма, то есть измерения вектора состояния человека на некотором промежутке времени Δt . При этом моделей, адекватно описывающих подобные процессы, крайне мало. Одной из причин, по которой крайне сложно создавать модели поведения *вектора состояния организма человека* (ВСОЧ) является невозможность результатов экспериментов (невозможно получить идентичную динамику вектора состояния человека даже при одинаковых условиях эксперимента). Каждый раз регистрируемые показатели (сигналы) уникальны и более того уникальностью обладает каждый участок регистрируемого сигнала. Для таких систем традиционная ДСП – наука уже не при-

менима по утверждению И.Р. Пригожина [7,8] и тогда возможны подходы в рамках теории хаоса-самоорганизации [1,3-5].

Моделирование показателей биомеханических систем организма человека. Для решения задачи моделирования сложных медико-биологических сигналов (как электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, ритмограмма, треморограмма), как наиболее типичных сигналов при описании ВСОЧ нами была взята трёхкомпарментная двухкластерная модель системы управления (рис. 1), которая аналитически была подробно изучена В.М. Еськовым [6,7].

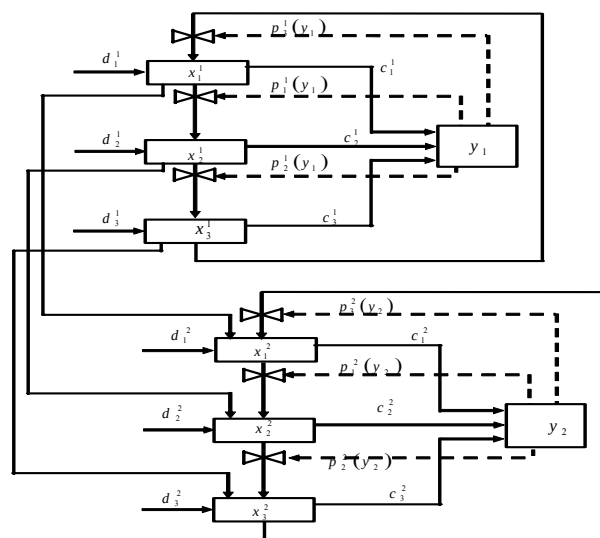


Рис.1. Граф двухкластерной трехкомпарментной системы управления биосистемами с хаотической динамикой поведения

Система уравнений, описывающая данную модель, имеет вид:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= A_{11}(y_1)x_1 - bx_1 + u_1d_1, \\ \dot{x}_2 &= A_{21}x_1 + A_{22}(y_2)x_2 - bx_2 + u_2d_2, \\ y_1 &= c_{11}^T x_1 \\ y_2 &= c_{21}^T x_1 + c_{22}^T x_2 \end{aligned} \quad (1)$$

Данная модель была реализована в виде пакета прикладных программ, реализующих имитационное моделирование поведения компонент x_i вектора состояния биосистемы $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ при различных начальных состояниях и различных уровнях управляющего воздействия. Реализованная модель позволяет увидеть результаты работы каждого кластера по отдельности и варьировать уровнем управляющего воздействия с 1-го кластера на 2-ой кластер для управления бифуркационным параметром. На выходе имитационной модели при различных внешних воздействиях мы получаем сигналы, которые по своему характеру и параметрам согласуются с результатами обработки и оценки реальных сигналов [3,6]. На рис. 2 приведён пример моделируемого сигнала, который получается от 2-го кластера при управлении со стороны 1-го кластера (рис. 2 а). Рисунок 2 а – I представляет исходный сигнал со второго кластера, а на 2 а – II реальный сигнал (механограмма в виде теппинга). На рис. 2 б – фазовая

плоскость сигнала на выходе со второго кластера, где 2 б – I модельный сигнал, а 2 б – II реальный сигнал (теппинг). На рис. 2 в – амплитудно-частотная характеристика (АЧХ) сигнала модельного (I) и реального (II) сигнала. Реальный сигнал в виде теппинга имеет хаотическую структуру, но находится в условиях управления со стороны ЦНС, что в модели (I) представлено функцией выхода U_d от первого (верхнего) кластера. Этот выход влияет на качество выполнения процедуры произвольного движения (теппинга).

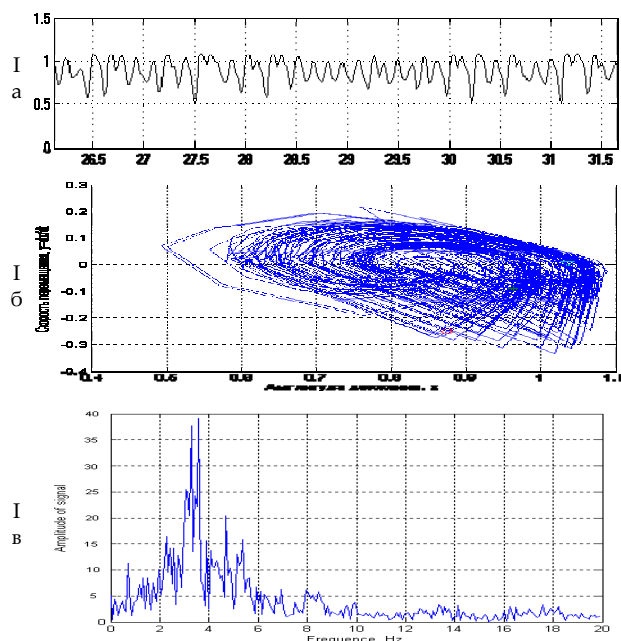
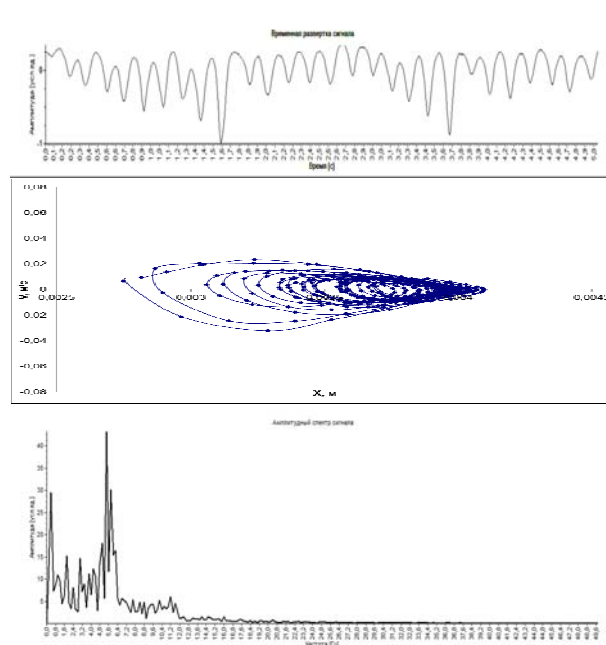


Рис. 2. Пример модельного сигнала (I) и реального сигнала (II) и их обработка: I а – модельный сигнал с выхода второго кластера и II а – реальный сигнал (теппинг); I б – фазовый портрет сигнала в координатах x и dx/dt ; I в – амплитудно-частотная характеристика модельного сигнала с выхода второго кластера (В) – I и амплитудно-частотная характеристика моделируемого сигнала, который получается от 2-го кластера и его сравнение с результатами обработки сигнала, полученного в виде механограммы произвольных движений человека (регистрация теппинга на тремографе); II б – фазовый портрет теппинга, II в – амплитудно-частотная характеристика теппинга

Модельный и реальный сигналы демонстрируют определенную синхронность в эффектах управления. Например, при приёме алкоголя или стрессах изменяется управляющий драйв от первого кластера и меняются параметры моделей и реальной биомеханической системы. Получаемый в результате моделирования сигнал при различных управляющих воздействиях U_d обладает различными свойствами. Фактически, уровень управляющего сигнала U_d и как следствие выходной сигнал можно условно разделить на несколько интервалов, по мере роста значения U_d . Конечные значения выходного сигнала и U_d зависят от конкретной настройки модели, но моделируемый сигнал на выходе может быть разделен на четыре интервала. Во-первых, наиболее распространенный и легко наблюдаемый выходной (со 2-го кластера) биомеханический хаотический сигнал. Этот сигнал на всём моделируемом интервале времени изменяется в широких пределах, отсутствует выраженная повторяемость (обнаружить равнозначные сигналы в заданных пределах (от 100 значений на выходе) не удалось. В этом случае АЧХ сигнала име-

ет сложную структуру и варьируется на всем моделируемом промежутке времени, но имеются выраженные максимумы, что следует из рис. 2 в I и II.

Во-вторых, квазипериодический сигнал. В сигнале присутствуют периодические процессы, которые можно увидеть даже визуально, но АЧХ имеет тоже сложную структуру. Пример такого сигнала возникает в виде паталогического тремора (болезнь Паркинсона) или дрожание конечности при переохлаждении, когда уровень возбуждения (U_d) очень высок.



Возможен также строго периодический сигнал, когда сигнал характеризуется строгим периодическим процессом, в АЧХ выражены 3-4 частоты (без промежуточных значений), но такая ситуация характерна для узкого интервала измерения U_d .

Таблица 1

Четыре возможных состояния моделируемого сигнала на выходе двухкластерной системы

Хаотический сигнал	Нормогенез сложных биологических динамических систем в нормальном состоянии ФСО
Квазипериодический сигнал	Нормогенез сложных биологических динамических систем в возбужденном состоянии или локализованный патогенез
Периодический сигнал	Патогенез сложных биологических динамических систем
Вырожденный сигнал	Патогенез с высоким уровнем генерализации патологических процессов

Наконец, вырожденный сигнал. Сигнал вырождается в прямую линию, колебательных процессов не

наблюдается и это характеризует особую ригидность мышц (например, холодовые окоченения, когда человек не может пошевелить пальцами или ригидная форма болезни Паркинсона).

Данное разделение имеет прямые аналогии с другими сложными биологическими динамическими системами (табл. 1).

Заключение. Результаты имитационного моделирования позволяют говорить о высокой согласованности полученных результатов с реальными сигналами, зарегистрированными у испытуемых в разных условиях. Для различных показателей функциональных систем организма человека необходимо подбирать коэффициенты b и Ud направленно. Однако, для имитации хаотической динамики эффекты самоорганизации должны проявляться в непрерывной хаотической подстройке параметров модели. Последнее сейчас является объектом моделирования в рамках теории хаоса-самоорганизации с помощью параметров квазиаттракторов. Объемы этих квазиаттракторов и координаты их центров характеризуют эффекты внешних управляющих воздействий. Организация теппинга происходит в системах с диссипацией и непрерывных потоках возбуждения, но сама реализация процесса носит выраженный хаотический характер (повторить произвольно фазовую траекторию невозможно). В наших моделях драйвы задавались от первого кластера в виде Ud .

Литература

1. Еськов В.М. Физика и теория хаоса-самоорганизации в изучении живого и эволюции разумной жизни // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 77–95.
2. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Козлова В.В., Филатов М.А. Измерение параметров динамики микрохаоса в поведении реальных биосистем // Метрология. 2012. №7. С. 39–48.
3. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. №12. С. 53–57.
4. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. №3. С. 331–332.
5. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения человекомерных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. №3. С. 330–331.
6. Eskov V.M. Compartmental theory of the respiratory neuron networks with a simple structure // Neural Network World. 1998. 3. P. 353–364.

7. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatova D.U. Chaotic approach in biomedicine: Individualized medical treatment // J. Biomedical Science and Engineering. 2013. VI.6. P. 847–853.

8. Prigogine I. The Die Is Not Cast // Futures. Bulletin of the World Futures Studies Federation. 2000. Vol. 25. № 4. P. 17–19.

9. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 3. С. 5–6.

References

1. Es'kov VM. Fizika i teoriya khaosa-samoorganizatsii v izuchenii zhivogo i evolyutsii razumnoy zhizni. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013; 2:77-95. Russian.
2. Es'kov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Izmerenie parametrov dinamiki mikrokhaosa v povedenii real'nykh biosistem. Metrologiya. 2012;7:39-48. Russian.
3. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.
4. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osobyie svoystva biosistem i ikh modelirovanie [Special oriperties of biosystems and their modelling]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3): 331-2. Russian.
5. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Fraktal'naya dinamika povedeniya chelovekomernykh system [Fractal dynamics of conduct chelovekomernykh]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):330-1. Russian.
6. Eskov VM. Compartmental theory of the respiratory neuron networks with a simple structure. Neural Network World. 1998;3:353-64.
7. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE, Filatova DU. Chaotic approach in biomedicine: Individualized medical treatment. J. Biomedical Science and Engineering. 2013;6:847-53.
8. Prigogine I. The Die Is Not Cast. Futures. Bulletin of the Word Futures Studies Federation. 2000;25(4):17-9.
9. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Novye metody izucheniya intervalov ustoychivosti biologicheskikh dinamicheskikh sistem v ramkakh kompartmentno-klasternogo podkhoda. Vestnik novykh medtsinskikh tekhnologiy. 2004;3:5-6. Russian.

ВОЗРАСТНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА КАК ДВИЖЕНИЕ КВАЗИАТТРАКТОРОВ

В.В. ЕСЬКОВ, Г.Р. ГАРАЕВА, С.В. БАТАМОВА, Н.П. ГОРЛЕНКО, В.П. КОЩЕЕВ

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628412

Аннотация. Формализация в описании эволюционирующих систем на сегодня отсутствует в биологии. Однако, если биосистему описывать вектором состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ в многомерном фазовом пространстве состояний, то можно ввести понятие скорости и ускорения для описания движения квазиаттракторов. Внутри этих квазиаттракторов наблюдается непрерывное и хаотическое движение вектора $x(t)$, т.е. $dx/dt \neq 0$ непрерывно. Но с возрастом сами же квазиаттракторы демонстрируют поступательное движение в фазовом пространстве, для которого можно построить модель в виде уравнения $dx/dt=(a-bx)x$ и определить скорость $V=dx/dt$ и ускорение $a=dV/dt$ эволюции биосистемы. В работе представлены конкретные примеры возрастных изменений параметров квазиаттракторов (двумерное фазовое пространство), которые следует рассматривать как эволюцию вектора кардио-респираторной системы в шестимерном фазовом пространстве. Обсуждаются модели таких динамик по параметрам квазиаттракторов, из которых легко рассчитывать скорость и ускорение эволюции в некоторых интегральных величинах.

Ключевые слова: биосистема, фазовое пространство состояний, эволюция.

AGE EVOLUTION OF HUMAN BODY AS A QUASI-ATTRACTOR'S MOTION

V.V. ESKOV, G.R. GARAEVA, S. V. VATAMOVA, N.P. GORLENKO, V.P. KOSCHCHEEV

Surgut State University, Lenina, 1, Surgut, Russia, 628412

Abstract. Today the formalization of the description of the evolving system doesn't exist in biology. But if a biosystem is described by a state vector $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ in multidimensional phase space, notions of speed and acceleration for the description of quasi-attractor's motion can be introduced. Vector $x(t)$ moves constantly and chaotically inside the quasi-attractor, i.e. $dx/dt \neq 0$ is constant. With age these quasi-attractors show translational motion in phase space for which the model as an $dx/dt=(a-bx)x$ is created and speed $V=dx/dt$ and acceleration $a=dV/dt$ are determined for evolution of biosystems. The current paper presents concrete examples of age-related changes of quasi-attractor's parameters (two-dimensional phase space) that should be considered as an evolution of vector of cardiorespiratory system in six-dimensional phase space. Models of such dynamics are discussed according to quasi-attractor's parameters that allow to calculating speed and acceleration of evolution in some integrative values.

Key words: biosystem, the phase space of states, evolution.

Введение. Термин «эволюция» имеет весьма широкое толкование и обычно его связывают с процессами длительного, медленного и направленного изменения внутренних параметров сложных систем. В биологии и экологии мы говорим об эволюции биосферы или об эволюции экологической системы. Можно говорить об эволюции человека (как вида), об эволюции любого вида вообще. Более частное определение эволюции можно использовать для описания медленно изменяющихся параметров отдельного организма, отдельного человека.

Например, мы можем говорить о возрастных изменениях параметров организма человека на протяжении десятилетий. В этом случае мы имеем вектор состояния организма человека (ВСОЧ) в виде $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$, параметры которого могут медленно изменяться, т.е. эволюционировать. Если мы имеем дело с вектором $x(t)$, то такая эволюция будет описываться направленным движением некоторой области V_G фазового пространства состояний (ФПС), внутри которой непрерывно и хаотически будет двигаться $x(t)$.

Таким образом, под эволюцией отдельного организма мы будем понимать движение некоторой области V_G в ФПС и тогда требуется строгое определение существенного и несущественного смещения V_G в пространстве. Иными словами мы должны дать новые определения стационарному режиму (точки покоя в детерминистской науке, когда $dx/dt=0$) и ввести новые понятия скорости и ускорения при движении вектора состояния $x(t)$ в ФПС. На сегодня все эти определения в науке отсутствуют и они требуют формализации и разработки методов (и программ ЭВМ) для их диагностики и наблюдения за их изменениями для каждой особой системы третьего типа (СТТ), у которой непрерывно $dx/dt \neq 0$, $x(t_0)$ невозможно повторить, а их функции распределения $f(x)$ непрерывно изменяются [6,8,9,13]. К таким СТТ относятся многие биосистемы, в частности, системы регуляции работы сердца, двигательной активности или других функций организма при возрастных изменениях. В качестве примера рассмотрим движение V_G для системы регуляции работы сердца и всей кар-

Однако, и в случае детерминистского моделирования (точные уравнения кинематики и динамики), и

При непрерывном и многократном повторении динамики процесса (гомеостаза) и непрерывном мониторинге вектора состояния $x(t)$ мы будем наблюдать череду изменяющихся $f(x)$ для каждой отдельной выборки, даже если эти выборки будут регистрироваться подряд у одного и того же организма (испытуемого). Это главное свойство всех сложных систем, СТТ [2-8,14]. Продемонстрируем это на конкретном примере, когда у одного испытуемого 15 раз подряд мы определяли выборки его кардиоинтервалов (время регистрации кардиограмм – 5 мин). Далее мы находили матрицы парного сравнения этих 15-ти выборок. Результаты представлены в табл. 1. Видно, что число пар, которые можно отнести к одной генеральной совокупности в норме не превышает величину 15-18% от общего числа. Такой низкий процент стохастичности указывает на явно хаотическую динамику кардиоритма. Но и хаос таких СТТ всё-таки другой, он отличен от детерминированного хаоса Арнольда-Тома [6-8,12-14].

Матрица парных сравнений выборок
15 кардиоинтервалов у одной испытуемой ГОА
(измерения подряд, критерий «совпадения»
по Вилкоксону $p \leq 0,05$, число «совпадений» $n=18$)

[illegible]

Тогда возникает три базовых вопроса в отношении СТТ: 1. Что считать за начальное состояние СТТ?; 2. Что такое (и существует ли оно вообще) стационарное состояние СТТ?; 3. Что является движением (как описывать скорость и ускорение) для СТТ? В целом, мы задаем очень простые с физической точки зрения вопросы (с позиции кинематики) в отношении СТТ о характере и способах измерения движения вектора состояния для СТТ. Заметим, что согласно аналогу принципа Гейзенберга для биосистем – complexity, для таких систем всегда (постоянно!) выполняется неравенство $dx/dt \neq 0$. Это означает фундаментальное (якобы кинематическое) свойство всех живых систем: они находятся в непрерывном и хаотическом движении, они – «flickering systems». Поэтому мы сейчас можем выдвинуть фундаментальное утверждение: жизнь – это непрерывный тремор (причем для всех координат гомеостаза). Как тогда описывать такие движения и что такое движение СТТ (их вектор состояния в ФПС)? Сразу отметим, что первый закон Ньютона для СТТ невыполним, т.к. многие их движения в ФПС могут проходить без участия сторонних тел (сил, систем), за счет внутренних перестроек. СТТ не являются физическими системами, у них другие законы движения, но аналогии с физикой все-таки имеются [21]!

тывает в явном виде все принципы организации СТТ. При этом компартментно-кластерная теория биосистем является на сегодня единственной переходной теорией от детерминизма к изучению СТТ, моделированию реальных свойств СТТ в рамках ТХС. Более того, эта теория может описывать эволюцию реальных биосистем, например, динамику развития заболевания Паркинсона [2], что до этого в рамках детерминизма было невозможно.

Второй принцип СТТ является принципиальным и фундаментальным для всех биосистем, для всего их гомеостаза. Во-первых, из-за подобия СТТ квантово-механическим системам, т.к. он является некоторой аналогией принципа неопределенности Гейзенберга. Во-вторых, он сразу переводит любую теорию, описывающую СТТ, в класс особых теорий, которые отличны от детерминистских и стохастических теорий, принятых в современной науке. Как было сказано во введении, мы теперь не можем использовать любые функциональные уравнения и статистические функции распределения $f(x)$ для описания СТТ, т.к. непрерывно $dx/dt \neq 0$, а $f(x)$ тоже непрерывно изменяется. Все эти уравнения и $f(x)$ будут теперь иметь ретроспективное значение. Это означает, что они имеют смысл только для разового

описания уже произошедших событий. Будущее для СТТ в рамках детерминизма и стохастики описывать невозможно [3,7,8,12-14].

Мы имеем всегда полную неопределенность в конечном состоянии вектора состояния $x(t_k)$, как в классической теории хаоса В.И. Арнольда. Более того, мы не можем однозначно повторить и начальные значения $x(t_0)$ и промежуточные значения $x_i(t)$ любого вектора состояния для любой СТТ. Фактически, имеется некоторая аналогия с физической относительностью движения. Но здесь важна не система отсчета, а принцип движения всей системы.

Движение любого элемента системы относительно в том смысле, что оно не имеет информационного смысла (его можно просто не замечать), если он движется внутри системы, кластера, компартмента. Однако и конкретное состояние вектора состояния всей системы в любой момент времени тоже не имеет смысла, т.к. это будет одна реализация из бесконечного числа реализаций. СТТ – это уникальные системы [17,18,20] и конкретное значение вектора состояния $x(t)$ в данный момент времени не может представлять всю область движения СТТ в ФПС, т.е.

Таблица 2

Матрица парных сравнений выборок 15 кардиоинтервалов группы разных нетренированных испытуемых до нагрузки (расчет по критерию Ньюмана-Кейлса, n=19)

	1 R: 1569,2	2 R: 2655,7	3 R: 2710,1	4 R: 3044,4	5 R: 151,01	6 R: 1051,8	7 R: 741,24	8 R: 2402,1	9 R: 1074,3	10 R: 2320,7	11 R: 2019,3	12 R: 2653,9	13 R: 1355,1	14 R: 1174,4	15 R: 3209,3
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
2	0,00		1,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,93	0,00	0,06	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	1,00		0,06	0,00	0,00	0,00	0,15	0,00	0,01	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,01	0,06		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	1,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,14	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,18	1,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14		0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,93	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	1,00	0,01	0,98	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,06	0,00		0,00	0,00	0,00	0,39	1,00	0,00
10	0,00	0,06	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00		0,19	0,06	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,19		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	1,00	1,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,98	0,00	0,06	0,00		0,00	0,00	0,00
13	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Если система иерархическая, то динамика поведения иерарха (одной точки из многих) должна задать динамику всей системы. Фактически, этот принцип был положен за основу в новой компартментно-кластерной теории биосистем. В рамках компартментно-кластерной теории биосистем [4,5,10,11] было получено много новых результатов (идентификация степени синергизма, новая теория устойчивости биосистем с компартментной организацией, теория эволюции биосистем). Однако, компартментно-кластерная теория биосистем базируется все-таки на детерминистских уравнениях и не учи-

КА в целом [7,14].

Мы имеем дело с полностью неопределенными системами (СТТ подобна квантовой частице, траекторию движения которой в ФПС мы не можем произвольно повторить). К этим системам относится любая биомеханическая система, так как конкретную траекторию движения (например, конечности) в реальном фазовом пространстве повторить невозможно в принципе. В каждой точке пространства тело (конечность) может демонстрировать постуральный тремор, который не имеет повторяемости $x(t_0)$ ни в статическом, ни в динамическом смысле, т.к. все другие состояния $x(t)$ не воспроизводимы произвольно. Аналогичная динамика и для кардиоинтервалов, тепшинграмм, электромиограмм и др. биопроцессов [3,6,14].

Любой временной участок тремора или кардиоинтервалов будет иметь свою особую функцию распределения $f(x)$, свои особые амплитудно-частотные характеристики (АЧХ), особые автокорреляционные функции хаотически изменяются во времени (не сходятся к нулю) и даже свойство перемешивания на ограниченном интервале времени T измерения СТТ не будет подтверждено. Мы будем иметь набор непрерывно изменяющихся статистических функций $f(x)$ и других характеристик, принятых в традиционной науке. Хаос СТТ существенно отличен от хаоса физических систем, который можно моделировать. Известные методы физики, принятые в кинематике для описания движения материальной точки или тела, не могут быть применены для описания движения СТТ в ФПС, но по аналогии с физикой мы все-таки можем представить движение СТТ в ФПС. Но это движение будет ограничено за счет самоорганизации СТТ, ограничения проявляются в виде квазиаттракторов.

Подобные результаты мы получали при анализе более 20000 электрокардиограмм (кардиоинтервалов), электромиограмм, электронейрограмм и любых других параметров гомеостаза (включая и колебания биохимических параметров крови и других биологических систем) у одного и того же человека за короткий промежуток времени (и тем более на длительных интервалах T), или для разных людей. Тем более нет статистических совпадений таких параметров у разных людей при их сравнении, если все это сравнить с позиций детерминизма или стохастики. Очень редко $f(x)$ может совпадать и это все случайно, без закономерностей (табл.1 и табл.2). Мы имеем полную неопределенность будущего состояния СТТ, так как прогнозировать $f(x)$ невозможно (в примере табл. 1 имеется только 18 пар, принадлежащих одной генеральной совокупности). В табл. 1 мы представляем характерные примеры одного процесса, но их гораздо больше, фактически – это все

параметры гомеостаза. Сам гомеостаз – это условная стабилизация $x(t)$ внутри объема КА. Особенно низкий процент «совпадений» пар мы имеем для тремора.

В целом, все биосистемы, а также социальные, политические системы, биосфера Земли и организм отдельного человека, его сознание и мышление находятся в непрерывном хаотическом движении, для которого характерно $dx/dt \neq 0$, а параметры конечного КА не определены (для конкретного индивидуума!). Все пять принципов [3,7,8,13] организации таких СТТ выходят из области детерминистского и стохастического описания, приближают их динамику поведения к квантовым объектам с их принципом неопределенности, но неопределенность СТТ более разнообразная, чем у физических систем. Это разнообразие базируется на непрерывно изменяющихся свойствах систем самоорганизации, их хаотической динамике вектора состояния, но в пределах самоорганизации. Последнее и порождает огромное многообразие в кинематике движения вектора состояния в ФПС. Более того, у СТТ нет стационарных режимов, точек покоя вектора состояния в ФПС, но они эволюционируют, телеологически движутся в ФПС. Рассмотрим эту проблему более подробно.

2. Отличие движения СТТ от физических систем. У СТТ нет условий, при которых мы бы могли говорить о каком-то подобии двух любых состояний, устойчивое состояние на отрезке Δt их вектора состояния в ФПС отсутствует. Очевидно, что если бы у СТТ были стационарные режимы, то есть отсутствовала бы скорость изменения любых координат, и их вектор состояния $x(t)$ демонстрировал бы на интервале Δt условие $dx/dt = 0$, то это была бы или патология или уже смерть и переход в термодинамическое равновесие. Для СТТ всегда $dx/dt \neq 0$ и с физической точки зрения у них нет точек покоя. Для таких систем в физике (но при условии задания произвольного повторения начального состояния $x(t_0)$) используется стохастический подход, когда опыты повторяются и в пределах неизменности функций распределения $f(x)$ мы говорим о неизменности состояния физической системы. При этом динамика процесса будет разная и конечные состояния $x(t_k)$ будут тоже отличаться, но для них мы можем определить функции распределения и сделать заключение о неизменности системы (процесса), если $f(x)$ не изменяются (с условием, в пределах доверительных вероятностей β или уровней значимости α). Статистика, с определенным условием, может констатировать неизменность состояния системы, ее механизмов, структуры и свойств (в пределах α и β). Однако, в отношении кардиоритмов и тремора это весьма дискуссионное утверждение. В табл. 3 мы представляем результаты парного сравнения выборок кардиоинтервалов от 15-ти разных испытуемых

до физической нагрузки и после дозированной (30 приседаний) нагрузки по критерию Ньюмена-Кейлса. Очевидно, что число пар «совпадений» $n=11$ значительно меньше, чем при анализе группы до нагрузки. Тогда можно сделать вывод, что нагрузка изменяет систему регуляции кардиоритма и усиливает хаос (почти в 2 раза).

Очевидно, что матрица табл. 2 подобна матрице табл. 1 (один испытуемый). И почти полное совпадение ($n_1=18$, $n_2=19$) говорит об общности механизмов регуляции кардиоинтервалов у всех людей!

В целом, в естествознании активно используются как базовые эти два подхода для идентификации стационарных режимов: или $dx/dt = 0$, или $f(x)$ условно не изменяется. Фактически, эти же требования мы используем и при идентификации схожести (однотипности) двух систем или процессов, если по своим параметрам они показывают одинаковость x_i , т.е. $x_i^1 = x_i^2$ по всем $i=1, 2, \dots, m$ для 1-го (x_i^1) и 2-го (x_i^2) процессов или объектов. Иными словами, понятие стационарного режима в терминах вектор состояния и ФПС обеспечивает идентификацию схожести (подобия) систем, объектов, процессов. Поэтому мы особым образом выделяем это понятие (стационарные режимы) для СТТ, т.к. они не могут демонстрировать ни $dx/dt = 0$, ни сохранение функций распределения $f(x)$ для любой биосистемы даже на коротком интервале времени Δt . Однако, классический подход в оценке стационарных режимов СТТ невозможен [7,8,13].

КА, в виде особого типа хаоса, особого понимания стационарных режимов движения вектор состояния, в виде особых пяти свойств СТТ и отсутствия повторяемых начальных параметров вектора состояния, т.е. $x(t_0)$ невозможно воспроизвести произвольно. Все это сразу выводит СТТ из области детерминистского или стохастического подходов в их описании и переводит науку об СТТ в *третью парадигму*, которая должна описывать любые СТТ с их необычными свойствами. СТТ – это объекты и системы, к которым относятся: организм человека, социумы, биосфера Земли, Вселенная (даже не в смысле прогноза ее конечного КА, он дискутируется, а в смысле самоорганизации и соотношения между хаосом и порядком!).

Итак, для СТТ мы имеем непрерывное $dx/dt \neq 0$ и непрерывный калейдоскоп изменений $f(x)$, что с позиций детерминистского и стохастического подходов говорит о полном отсутствии стационарных режимов. Действительно, распределения $x(t)$ для треморограмм (кардиоинтервалов, миограмм, теплинграмм и т.д.) происходят таким образом, что их функции распределения $f(x)$ (а с ними и АЧХ, автокорреляционные функции) непрерывно изменяются. Значит, любые детерминистские или стохастические модели будут непрерывно изменяться и остается единственное постоянство, которое возникает за счет процессов самоорганизации. Речь идет о параметрах квазиаттракторов, т.е. объемов ФПС, внутри которых непрерывно и хаотически движется вектор состояния любой сложной системы. При этом оста-

ется проблема определения меры такого постоянства, т.е. при каких величинах изменения параметров КА можно считать, что СТТ находится в стационарном режиме? Очевидно и в стохастике мы не можем считать $x(t)$ неизменным (в смысле $x(t_k) = \text{const!}$), но там $f(x)$ может существенно не изменяться. Для систем, находящихся в непрерывном хаосе, ситуация резко усложняется, т.к. $dx/dt \neq 0$ и $f(x)$ непре-

Таблица 3

Матрица парных сравнений выборок 15 кардиоинтервалов группы нетренированных испытуемых до и после нагрузки ($n=11$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,86	0,00	0,25	0,00	0,32	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,53	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,53		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,29
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,86	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,05	0,35	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,19	0,19	0,00
10	0,00	0,25	0,34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,72	0,00	0,00	0,00
11	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,32	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,35	0,00	0,72	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

«Все течет, все меняется», это утверждение древних греков полностью применимо для СТТ и сейчас это приобретает конкретный физико-математический смысл. Этот смысл выражается в виде аналога принципа Гейзенберга для СТТ [8]. Движение вектора состояния происходит в пределах КА, т.е. ограниченных объемов ФПС. Это движение проявляется в виде кинематических характеристик

равно меняется. Где критерий устойчивости (или лучше сказать «одинаковости») хаоса для СТТ? Определенная однородность (одинаковость) в организации кардиоритма нами уже была продемонстрирована в табл. 1 и табл. 2. Существенно, что сама физическая нагрузка способна резко уменьшить долю стохастичности в регуляции кардиоритма. В табл. 3 мы показываем матрицу парного сравнения 15-ти

разных испытуемых до и после нагрузки. Здесь $n_3=11$, т.е. резко уменьшилось число пар «совпадений» кардиоритмов. Вывод – физическая нагрузка усиливает хаос в организации кардиоритма.

Как показали наши многочисленные измерения тремора, тепшинга, кардиоинтервалов, нейрограмм, электроэнцефалограмм, миограмм (всего более 20000 измерений и обработок этих данных), за счет самоорганизации удерживаются размеры и другие параметры КА. Хотя при этом все-таки параметры $x(t)$ также пребывают в непрерывном хаотическом движении. Здесь следует различать микрохаос в пределах КА и макрохаос, когда сам КА (его центр) целенаправленно и телеологически движется в ФПС к некоторому предельному состоянию СТТ (*финальному КА*). Для такого особого движения (эволюции) мы можем ввести понятие скорости и ускорения движения. В частности, для целого рода биосистем (например, в геронтологии) нами было установлено, что в среднем возрасте скорость движения КА параметров *сердечно-сосудистой системы* (ССС) организма человека почти постоянна ($V_{КА}=\text{const}$), но при приближении к старости появляется ускорение ($a>0$), которое для каждого человека различно (есть люди быстро стареющие, а другие обследуемые старели медленно).

Рассмотрим основные критерии ненулевой скорости движения центра КА и критерии существенного или несущественного изменения его объема V_G . Сразу отметим, что этот объем КА мы находим как произведение вариационных размахов Δx_i по каждой координате x_i , т.е. $\Delta x_i = x_{i\max} - x_{i\min}$ (разность крайне правой координаты $x_{i\max}$ и крайне левой координаты $x_{i\min}$ на оси x_i). Одновременно координаты центра КА x_i^c можно найти из уравнения: $x_i^c = x_{i\min} + ((\Delta x_i)/2) = (x_{i\max} + x_{i\min})/2$. Иными словами объем V_G будем определять из (1):

$$V_G = \prod_{i=1}^m \Delta x_i, \quad (1)$$

а координаты центра КА x_i^c находятся из уравнения (2):

$$x_i^c = (x_{i\max} + x_{i\min})/2. \quad (2)$$

На основании понятия КА, можно ввести критерий существенных или несущественных различий в параметрах изменения положения его центра и объемов многомерных КА. Точку отсчета для существенных изменений объемов мы будем определять как двухкратное изменение объема КА биосистемы. Для этого мы сравниваем исходный объем КА до воздействия (до начала изменений) – V_G^1 и объем КА после воздействия (после изменений) – V_G^2 . Иными словами, если $1/2 \leq V_G^1/V_G^2 \leq 2$, то изменения V_G будут несущественными (например, в пределах вариационных размахов). Если же $V_G^1/V_G^2 \geq 2$ или

$$V_G^1/V_G^2 \leq 0,5, \quad (3)$$

то будем говорить о существенном изменении биосистемы по параметрам объема КА. Таким образом, объем V_G^2 может уменьшиться в 2 раза (и более) или увеличиться в 2 раза (и более) по отношению к исходному V_G^1 и мы будем говорить о значимых изменениях в состоянии биосистемы по параметрам изменения объемов КА. Такие существенные изменения мы наблюдаем в геронтологии (см. ниже примеры с возрастными группами).

Все моменты времени наступления таких событий (т.е. t_1 , как начала существенного движения КА, так и время t_3 – полного выхода центра КА² за пределы исходного КА¹, и даже время t_2 , когда в сумме по всем координатам КА² выходит за пределы объема КА¹) для биосистем являются знаковыми. Они рассчитываются и характеризуют вместе с z очень важную кинематическую величину – скорость эволюции биосистемы в *фазовом пространстве состояний*. Эта скорость может быть нулевой, если центр КА² не вышел за пределы КА¹ и биосистема просто мерцает внутри КА [19]. В этом случае мы говорим о стационарном режиме в движении КА, и отсутствии эволюции СТТ. Это новое определение и такое t_3 может быть очень большим. Отметим, что с позиций ТХС между биосистемами (СТТ) и социальными системами нет существенных различий, т.к. это все неопределенные, мерцающие системы, но у них разные ФПС.

В целом, стационарный режим теперь будет характеризоваться такими параметрами системы, когда нет существенных изменений в параметрах КА. При этом мы точно регистрируем микрохаос (неопределенность внутри КА), т.к. вектор состояния демонстрирует непрерывное движение в виде $dx/dt \neq 0$, и все $f(x)$ будут непрерывно изменяться (но нет существенных движений центров КА!). Отметим, что если мы имеем дело с нормальными законами распределения для $x_i(t)$ (такое для СТТ наблюдается очень редко), то тогда вся процедура нами используется для доверительных интервалов (вместо Δx_i и t_i) и статистических математических ожиданий $\langle x_i \rangle$ (вместо центров КА). Однако, для биосистем такое можно наблюдать крайне редко. Довольно часто при этом мы также наблюдали как стохастика не показывает движение вектора состояния, а в рамках ТХС мы можем наблюдать существенное движение КА (не мерцание). Очевидно, что для биосистем можно в некоторых случаях одновременно считать и статистику, и имеется возможность зарегистрировать параметры КА, если имеется желание получить полную информацию о состоянии сложной биосистемы. Сейчас мы говорим о кооперации стохастики и ТХС, что противоречит закону развития парадигм Т. Куна (новая парадигма отрицает старую). Однако

чаще, мы для СТТ имеем непрерывное мерцание и говорить о стохастике не приходится.

3. Расчет кинематических характеристик для СТТ в геронтологии. В качестве примера мы рассмотрим три характерные возрастные группы женщин народности ханты, проживающих в Югре. В целом, примеры движения КА могут демонстрировать обратимую и необратимую эволюцию СТТ на основе расчета параметров КА. Поступательное движение КА в ФПС убедительно демонстрирует отсутствие стационарных режимов у изучаемых биосистем. Наличие ненулевой скорости КА обозначает отсутствие стационарных режимов сложных биосистем во всех смыслах, включая и СТТ.

Неизменность (стационарность) СТТ подразумевает, что параметры КА не изменяются по всем координатам их центров, а точнее говоря, не выходят за пределы исходных радиусов r_c , т.е. вариационных размахов. Если этот выход начался, если $z > 1$, и эта динамика нарастает (нет возврата координат центра КА² в пределы исходного вариационного размаха Δx), то мы говорим о начале эволюционного движения в ФПС. Эволюция организма может быть необратимой (например, старение организма, болезнь Паркинсона или Альцгеймера) или обратимой (например, при заболевании с выздоровлением, при изменении экологических условий (переезды) и возврате в исходное состояние и т.д.). Обратимая эволюция может наблюдаться на значительных интервалах времени T ($T = \sum \Delta t_i$), когда человек болеет или резко изменяет параметры окружающей среды (переехал на Север, пожил короткий интервал времени и возвратился обратно), совершает длительную физическую нагрузку (начал заниматься спортом, а потом бросает). Во всех таких случаях мы можем наблюдать существенное (циклическое) движение КА в ФПС. Причем через время T мы можем вернуть центр КА² в пределы вариационных размахов Δx_i по каждой x_i .

Такое резкое изменение экологических условий сопровождается и резкими изменениями параметров квазиаттракторов. Они (КА) изменяют объемы и координаты центров. Для демонстрации общности между динамикой поведения каждого параметра (например, кардиоинтервалов $x_1(t)$ в их двумерном ФПС, а в общем случае с тремя координатами: $x_1(t)$, $x_2 = dx_1/dt$ и $x_3 = dx_2/dt$) и суперпозиций отдельных точек x_{ij} для многих испытуемых, мы постулируем некоторую идентичность динамики поведения $x(t)$ для одной координаты (например, кардиоинтервалов, получаемых за время Δt) и динамики x_{ij} , т.е. той же x_i , но регистрируемой от разных испытуемых (их номер $j = 1, 2, \dots, n$, где n – число испытуемых). Это показывается в табл. 1, 2, 3, где существ-

венных различий в числе пар «совпадений» не наблюдается ($n_1=19$, $n_2=18$). Такое утверждение справедливо, если группа людей будет однородной, т.е. *квазиаттрактор* одного человека, но зарегистрированного за время Δt , будет совпадать с КА группы, но при одномоментной регистрации. Отметим, что вся синергетика предполагает такую однородность, но это не оговаривал Хакен в рамках своего постулата [15], да и И.Р. Пригожин этот факт не выделяет, хотя он ближе всех подошел к полной неопределенности СТТ [17,18]. Доказательство справедливости такого подхода демонстрируется табл.1 и табл. 2, где число «совпадающих» пар для одного человека (15 измерений подряд) и 15-ти разных людей демонстрирует почти полную идентичность (разность в одну единицу: 19 и 18).

Действительно, если группа подобрана приблизительно из одинаковых испытуемых, то это означает, что некоторое множество точек, но полученных от одного испытуемого за время Δt , будет вести себя сходно со множеством отдельных (разовых) измерений целой группы отдельных испытуемых. Такое условие будет справедливым, если исследуемые системы не будут иерархичными (отдельные элементы – испытуемые – однородны) и они не выходят за пределы коллективного КА. Для однородных систем (без иерархии) динамика поведения отдельного элемента в ФПС может быть идентична разовому измерению N однородных элементов, образующих целую группу. Это – признание динамической однородности, которую мы вводим сейчас в ТХС и оно демонстрируется табл. 2 и табл. 3. Фактически, это требование высокой однородности всей группы, и одновременно высокой однородности элементов такой группы, их динамики. Тогда, в рамках общей идеологии, мы можем потребовать, что бы *квазиаттрактор* одного человека (при длительном его мониторинге) не выходил (своим центром) за пределы КА общей группы (это, фактически, условие стационарности динамики группы СТТ).

В ТХС это базовое свойство для СТТ и это свойство однородности тесно связано со свойством стационарности биосистемы. Иными словами однородные СТТ (их группы или каждый элемент) должны сохранять некоторое время условие стационарного состояния в рамках ТХС. Это значит, что центр КА для N испытуемых (при их разовом, точечном измерении) не должен выходить за пределы КА i -го испытуемого из этой группы (строго говоря, каждого) при его мониторингировании за Δt и получении N точек (за это Δt). Стационарное состояние любого элемента (испытуемого) из группы N элементов не должно покидать КА всей группы из N элементов, т.е. разовые *квазиаттракторы* всех элементов должны быть эквивалентны КА каждого элемента на интервале Δt .

Тогда мы можем взять несколько разных параметров организма (но при разовых, одномоментных

измерениях) и из них образовать m -мерное фазовое пространство. В этом ФПС можно одномоментно (разово) определить параметры образовавшегося квазиаттрактора на основе анализа координат всех N точек этой группы испытуемых, т.е. объем этого КА V_G и координаты его центра x_i^c . Эти параметры перед началом испытаний (например, в случае измерения параметров трех групп испытуемых для разных возрастов) дают нам информацию об исходном состоянии КА в момент времени t_0 . Если эти параметры существенно не изменяются при измерении у одного человека за время Δt , то мы будем говорить о малой скорости изменения гомеостаза у всей группы. Наоборот, при $z > 1$ мы можем говорить о существенном движении КА в ФПС, что и было получено в наших исследованиях. Подчеркнем, что в наших испытаниях мы взяли 3 возрастные группы женщин – ханты (младшая, средний возраст $\langle t_1 \rangle = 23$ г., средняя – $\langle t_2 \rangle = 45$ лет и старшая – $\langle t_3 \rangle = 59$ лет) и для этих трех подгрупп мы рассчитали все параметры изменений x_i статистически в рамках традиционного подхода и в рамках предлагаемого подхода, то есть с позиции ТХС. Подобные сравнительные измерения мы сейчас выполняем постоянно, для обеспечения преемственности стохастики и ТХС.

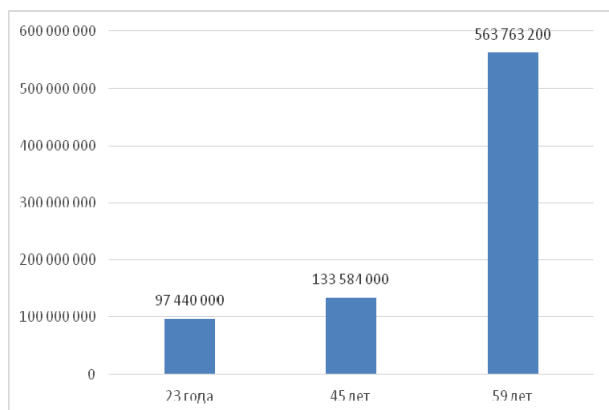


Рис. 1. Диаграмма изменения объемов квазиаттракторов для шестимерного фазового пространства с возрастом у женщин – ханты

На рис. 1 представлены результаты изменения объемов КА, которые тоже связаны с координатами центров и с кинематикой КА. По первому кластеру – кардиореспираторная система (КРС) мы имели общую размерность $m=15$, но представляем ФПС уменьшенных размерностей ($m=6$). С физиологической точки зрения мы выбрали важнейшие диагностические признаки (компоненты) вектора состояния $x(t)$. Отметим, что подобный подход мы сейчас активно используем в медицине (уже изучено более 11 видов патологий), в физиологии спорта (при тренировках спортсменов, при занятиях физкультурой обычных групп, не спортсменов), при изучении биомеханических систем (тремор, теппинг), в электрофизиологии

(исследовались электромиограммы и нейрограммы) и целом ряде других исследований (экология человека и т.д.). В целом, число сравниваемых групп превышает сотни, а число измерений достигало ста тысяч, если учесть не только биологию, но и многочисленные медицинские измерения.

Движение КА в ФПС для трех возрастных групп женщин – ханты можно рассматривать как поступательное движение. Возрастная динамика квазиаттракторов в ФПС только для одной координаты (кардиоинтервалы – x^k в двумерном ФПС ($x(t) = (x^k, x^{2k})^T$, где $x^2 = dx^1/dt$), представлен на рис. 2. По параметрам кардиоинтервалов вектора $(x_1, x_2)^T$ площади этих трех характерных КА неуклонно уменьшаются в объеме (почти экспоненциально, $V_G \sim e^{-\lambda t}$) и показывают следующие значения: $S_{G1} = 220339$ у.е.; $S_{G2} = 111508$ у.е.; $S_{G3} = 57410$ у.е. Движение центров КА демонстрирует почти экспоненциальное убывание их площадей S_{Gi} , что и показано на рис. 2 для усредненных (по всем группам из 38 человек) значений площадей КА.

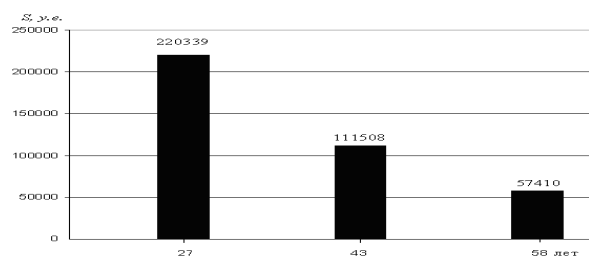


Рис. 2. Значения площадей квазиаттракторов S (в у.е.) для 3-х возрастных групп женщин ханты (средний возраст группы указан на оси t) в шестимерном фазовом пространстве состояний (КРС)

Заключение. В рамках нового подхода необходимо различать типы движений: движение вектора состояния системы внутри квазиаттрактора – это стационарное состояние СТТ и движение центра КА, его выход за пределы исходного КА¹ (это уже реальная кинематика СТТ, эволюция сложных биосистем). Для эволюции мы можем определить ее скорость (путем расчета z и $\langle V \rangle$), определить ее характер в виде поступательного движения (например, старение организма) или циклического движения КА, когда по истечению времени T центр КА возвратится в пределы исходного КА¹. Сейчас создается новая физика живых систем – биофизика СТТ в ФПС, когда вводится новое понимание стационарных режимов и новое понимание кинематики сложных биосистем – complexity [13,14,16].

Такой подход находит широкое применение в медицине, биологии, физиологии и психофизиологии. Существенное значение он приобретает в экологии человека и даже в изучении реальных социальных систем. Особо эффективны такие расчеты в оценке скорости изменения параметров организма со временем, когда старение изменяет КА отдельного орга-

низма или целой группы людей и выражено демонстрируется поступательное движение вектора состояния в ФПС. В области биологии и медицины мы представили и новое понимание однородности группы испытуемых, когда общий *квазиаттрактор* группы по размерам эквивалентен КА любого человека из группы при его длительном мониторинге [4,6,7,10-13].

Выводы:

1. Теория хаоса-самоорганизации даст новое понимание стационарных режимов и устойчивости сложных биосистем (complexity), которые мы сейчас определяем как *системы третьего типа* – СТТ.

2. Для СТТ введены 5 принципов их организации и 13 отличий их от традиционных детерминистско-стохастических систем, вводится новое понимание кинематики, исходя из новых представлений о движении СТТ (сложных биосистем – complexity) мы вводим новые понятия о поступательном и вращательном движениях *квазиаттракторов* СТТ в фазовых пространствах состояний.

3. В рамках ТХС предлагается аппарат для расчетов стационарных режимов в движении СТТ и его практического внедрения. Это означает возникновение нового направления в физике живых систем, когда можно реально описывать движение сложной биосистемы – СТТ в многомерных фазовых пространствах состояний с позиций *третьей парадигмы* и с учетом пяти новых свойств complexity – СТТ.

4. Возникают новые представления и о хаосе биосистем, которые демонстрируют особый хаос (без констант Ляпунова, автокорреляционных функций и даже свойства перемешивания), но этот хаос можно измерить и моделировать в ФПС в рамках расчета *квазиаттракторов* и кинематики их движения в фазовых пространствах.

Литература

1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина, 1998. 285 с.
2. Бернштейн Н.А. Биомеханика и физиология движений / Под ред. В. П. Зинченко. М.: Изд-во института практ. психологии; Воронеж: НПО "МОДЭК", 1997. 608 с.
3. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Химинова О.И., Соколова А.А. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 1. С. 30–36.
4. Еськов В.М. Автоматическая идентификация дифференциальных уравнений, моделирующих нейронные сети // Измерительная техника. 1994. № 3. С. 52–57.
5. Еськов В.М. Филатова О.Е. Компьютерная идентификация иерархических компартментных нейронных сетей // Измерительная техника. 1994. № 8. С. 27–30.
6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. № 12. С. 53–57.
7. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Джумагалиева Л.В. Наука о живом и философия живого в интерпретации В.И. Вернадского и современной теории хаоса-самоорганизации как основа третьей парадигмы естествознания // В.И. Вернадский и ноосферная парадигма развития общества, науки, культуры, образования и экономики в XXI веке / Под науч. ред. А.И. Субетто и В.А. Шамахова. В 3-х томах. Том 2. СПб.: Астерион, 2013. С. 188–208.
8. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Неопределенность в квантовой механике и биофизике сложных систем // Вестник Московского ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2014. № 5. С. 41–46.
9. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T. Neural population dynamics during reaching // Nature. 2012. V. 487. P. 51–56.
10. Eskov V.M. Models of hierarchical respiratory neuron networks // Neurocomputing, 1996. V. 11. N 2-4. P. 203–226.
11. Eskov V.M. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems // Measurement Techniques. 2006. V. 49. N. 1. P. 59–65.
12. Eskov V.M., Filatova O.E. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011. V. 53. N 12. P. 1404–1410.
13. Eskov V.M., Gavrilenko T. V., Kozlova V. V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. 2012. V. 55. N 9. P. 1096–1101.
14. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: the basic law of human development // Emergence: Complexity & Organization. 2014. V. 16 (2). P. 109–117.
15. Haken H. Principles of brain functioning: a synergetic approach to brain activity, behavior and cognition (Springer series in synergetics). Springer, 1995. 349 p.
16. Mayr E.W. What evolution is / Basic Books; New York, 2001. 349 p.
17. Prigogine I. The Die Is Not Cast // Futures. Bulletin of the World Futures Studies Federation. 2000. Vol. 25. N 4. P. 17–19.
18. Prigogine I. The philosophy of instability/ Futures, 1989. P. 396–400.
19. Taleb N. The black swan: the impact of the highly improbable. New York: Random House, 2007. 401 p.
20. Weaver W. Science and Complexity. Rockefeller Foundation, New York City. American Scientist, 1948. P. 536–544.
21. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые

подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5. № 3. С. 617–622.

References

1. Anokhin PK. Kibernetika funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
2. Bernshteyn NA. Biomekhanika i fiziologiya dvizheniy / Pod red. V. P. Zinchenko. M.: Izd-vo instituta prakt. psikhologii; Voronezh: NPO "MODEK"; 1997. Russian.
3. Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. Novye metody dlya gerontologii v prognozhakh dolgozhitel'stva korennoho naseleniya Yugry. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):30-6. Russian.
4. Es'kov VM. Avtomaticheskaya identifikatsiya differentsial'nykh uravneniy, modeliruyushchikh neyronnye seti. Izmeritel'naya tekhnika. 1994;3:52-7. Russian.
5. Es'kov VM, Filatova OE. Komp'yuternaya identifikatsiya ierarkhicheskikh kompartmentnykh neyronnykh setey. Izmeritel'naya tekhnika. 1994;8:27-30. Russian.
6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.
7. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Dzhumagalieva LV. Nauka o zhivom i filosofiya zhivogo v interpretatsii V.I. Vernadskogo i sovremennoy teorii khaosa-samoorganizatsii kak osnova tret'ey paradigmy estestvoznaniya. V.I. Vernadskiy i noosfernaya paradigma razvitiya obshchestva, nauki, kul'tury, obrazovaniya i ekonomiki v XXI veke / Pod nauch. red. A.I. Subetto i V.A. Shamakhova. V 3-kh tomakh. Tom 2. SPb.: Asterion; 2013. Russian.
8. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Neopredelennost' v kvantovoy mekhanike i biofizike slozhnykh sistem. Vestnik Moskovskogo un-ta. Ser. 3. Fiz. Astron. 2014;5:41-6. Russian.

9. Churchland MM, Cunningham JP, Kaufman MT. Neural population dynamics during reaching. Nature. 2012;487:51-6.
10. Eskov VM. Models of hierarchical respiratory neuron networks. Neurocomputing, 1996;11(2-4):203-26.
11. Eskov VM. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems. Measurement Techniques. 2006;49(1):59-65.
12. Eskov VM, Filatova OE. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011;53(12):1404-10.
13. Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. Measurement Techniques. 2012;55(9):1096-101.
14. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: the basic law of human development. Emergence: Complexity & Organization. 2014;16(2):109-17.
15. Haken H. Principles of brain functioning: a synergetic approach to brain activity, behavior and cognition (Springer series in synergetics). Springer; 1995.
16. Mayr EW. What evolution is / Basic Books; New York; 2001. .
17. Prigogine I. The Die Is Not Cast. Futures. Bulletin of the World Futures Studies Federation. 2000;25(4):17-9.
18. Prigogine I. The philosophy of instability. Futures; 1989.
19. Taleb N. The black swan: the impact of the highly improbable. New York: Random House; 2007.
20. Weaver W. Science and Complexity. Rockefeller Foundation, New York City. American Scientist; 1948.
21. Es'kov VM, Zilov VG, Khadartsev AA. Novye podkhody v teoreticheskoy biologii i meditsine na baze teorii khaosa i sinergetiki. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(3):617-22. Russian.

УДК: 612.176

DOI: 10.12737/7261

СТОХАСТИЧЕСКИЙ И ХАОТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ

О.И. ХИМИКОВА, А.А. СОКОЛОВА, С.Н. БАТАМОВА, О.Е. ФИЛАТОВА, Г.Р. ГАРАЕВА

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры»,
пр. Ленина, д.1, г.Сургут, Россия, 628412

Аннотация. Работа представляет различия между параметрами сердечно-сосудистой системы коренного и пришлого населения Югры. Проблема адаптации организма пришлого населения и его сравнения с представителями народа ханты, живущими длительно на этой территории веками, является важной проблемой в экологии человека. Дается ее решение в рамках нового подхода теории хаоса – самоорганизации. Выполнено сравнение параметров квазиаттракторов и традиционных стохастических параметров. Показана эффективность расчета матриц межаттракторных расстояний в оценке таких различий. Доказано, что хаотические параметры более вы-

ражено представляют особенности организма жителей Югры, чем традиционные стохастические параметры кардио-респираторной системы человека на Севере РФ.

Ключевые слова: кардиоинтервал, ханты, фазовое пространство состояний.

STOCHASTIC AND CHAOTIC PARAMETERS ANALYSIS OF THE CARDIO-RESPIRATORY SYSTEM IN THE INDIGENOUS AND NEWLY ARRIVED POPULATION OF THE UGRA

O.I. HIMIKOVA, A.A. SOKOLOVA, S.N. VATAMOVA, O.E. FILATOVA, G.R. GARAEVA

Surgut State University, Lenina, 1, Surgut, Russia, 628412

Abstract. The current paper presents the difference in parameters of cardio-vascular system in the indigenous and newly arrived population of the UGRA. The problem of human body adaptation of newly arrived population compared with indigenous people (the Khanty) who have been living in Ugra for a long period of time is the main problem of human ecology. The solution of the problem is provided according to the theory of chaos – self-organization. The parameters of quasi-attractors and traditional stochastic parameters are compared. The effective calculation of matrixes of inter-quasi-attractor distances for estimation of such differences is shown. The authors have proved that chaotic parameters present peculiarities of human body in the Ugra population better than traditional stochastic parameters of cardio-respiratory system of a human living in the North.

Key words: cardio-interval, the Khanty, phase space of states.

Введение. Проблема сохранения здоровья населения на Севере, особенно в местах организации крупных промышленных комплексов с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, крайне актуальна. Развитие современной экономики России и всего общества невозможно без освоения новых месторождений газа, нефти, полезных ископаемых.

Экстремальность той или иной климатической зоны зависит от многих факторов природной среды, и прежде всего от погодных условий. В этом отношении регионы Севера являются типичным примером природной экстремальной зоны [1]. Погодно-климатические условия высоких широт отличаются геогелиомагнитной активностью, своеобразием фотопериодичности, резкими и внезапными перепадами атмосферного давления и состава воздуха, отрицательным тепловым балансом, высокой относительной влажностью.

Здоровье человека на Севере является чутким барометром экологической ситуации. Дестабилизация адаптационных возможностей организма человека служит не только индикатором при оценке негативных последствий локального и глобального нарушения экологического равновесия, но и приводит к развитию вторичных иммунодефицитов [2-6]. В течение последних лет состояние здоровья не только пришлого, но и коренного, живущего в этих условиях длительно, вызывает озабоченность специалистов, занимающихся медицинским обеспечением населения промышленного Севера [4,5 9-11].

Цель исследования – установить различия в показателях кардио-респираторной системы организма человека на примере коренного и пришлого населения территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Объекты и методы исследования. Исследования проводились в группах населения г. Сургута и

населения с.п. Русскинская Сургутского района ХМАО-Югры в период 2010-2011 гг. с помощью прибора пульсоксиметр «Элокс – 01М» и скрининг-анализатора сердца «КардиовВизор – 06С» по 7-ми параметрам сердечно-сосудистой системы.

Всего было обследовано 192 человека и выполнено 5952 измерения. После предварительного отбора групп на отсутствие патологий и психических отклонений, а также по возрастным показателям, были сформированы 4-е группы обследуемых.

Группы наблюдения состояли из некоренных жителей Обского севера:

Гр. 1 – мужчины (всего 48 человек, средний возраст 35 лет);

Гр. 2 – женщины (всего 48 человек, средний возраст 41 год);

Группу сравнения составили представители коренного населения (ханты):

Группа 3 – мужчины (всего 48 человек, средний возраст составил 35 лет);

Группа 2 – женщины (всего 48 человек, средний возраст 36 лет).

Было проведено сравнение четырех групп обследуемых по семи диагностическим признакам (функция миокарда, отклонение ритма, частота сердечных сокращений, тонус симпатического и парасимпатического отделов ВНС, индекс напряжённости по Баевскому Р.М. (ИНБ), пульс). Исследовались методы расчета параметров квазиаттракторов кардио-респираторной системы обследуемых, которые были ранее представлены и запатентованы [7-11].

Результаты и их обсуждение. Нами был проведен анализ электрокардиографических параметров сердечно-сосудистой системы (ССС). Результаты статистической обработки электрокардиографических параметров СССР до доверительного интервала

представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что наибольший показатель функции миокарда наблюдается у женщин коренного населения ($17,0 \pm 1,9\%$), а также у женщин пришлого ($16,2 \pm 2,7\%$), причем у мужчин припых и коренных этот показатель несколько меньше ($15,2 \pm 1,6\%$ и $15,9 \pm 1,5\%$ соответственно). При обобщённом сравнении без учёта пола зарегистрированы более высокие показатели функции миокарда в группе коренного населения ($16,5 \pm 1,2\%$). По параметрам отклонения ритма и ЧСС доверительные интервалы перекрываются и полученные результаты теряют статистическую значимость при попытках идентификации их различий. Таким образом, попытка выявления этих различий, т.е. группы различаются не достоверно и методы математической статистики не продемонстрировали различий.

При регистрации электрической активности миокарда в покое были выявлены изменения ритма сердца в форме умеренной тахикардии у всех групп обследуемых. Так у пришлого населения в группе мужчин и женщин число лиц с умеренной тахикардией составило 15 и 16 соответственно, а у групп коренного населения у мужчин – 7, у женщин – 12. Были зарегистрированы случаи преобладания умеренной брадикардии у женщин пришлого населения (числом 3) и в группе мужчин коренного населения (количеством 2) при отсутствии таких типов ритма у остальных групп испытуемых. Число лиц с выраженной брадикардией в группе мужчин пришлого населения составило 2, а у мужчин коренного населения – 1, на фоне отсутствия таковых наблюдений в группах женщин обеих популяций. Отсутствие переходных форм типов ритма у мужчин пришлого населения говорит о меньшем функциональном резерве сердечно-сосудистой системы. Однако по литературным данным, протекание патологических процессов у женщин происходит в более тяжёлой форме, что в данном исследовании подтверждается более высоким интегративным показателем функции миокарда у женщин обеих групп ($16,2 \pm 2,7\%$ и $17,0 \pm 1,9\%$).

Таблица 1

Результаты статической обработки электрокардиографических параметров сердечно-сосудистой системы у групп пришлого и коренного населения в зависимости от пола (при $p < 0,001$)

	Функция миокарда (%)	Отклонение ритма (%)	ЧСС (уд/мин)
Мужчины припых	$15,2 \pm 1,6$	$26,2 \pm 7,9$	$78,4 \pm 4,9$
Женщины припых	$16,2 \pm 2,7$	$26,7 \pm 6,9$	$76,0 \pm 3,8$
Мужчины коренные	$15,9 \pm 1,5$	$31,1 \pm 6,9$	$75,2 \pm 5,0$
Женщины коренные	$17,0 \pm 1,9$	$25,9 \pm 6,4$	$78 \pm 3,7$

Также был проведен статистический анализ па-

раметров ССС, полученных с помощью метода кардиоинтервалографии, результаты которого представлены в табл. 2.

Можно видеть, что у женщин пришлого населения, по сравнению с женщинами коренного населения, наблюдается некоторое повышение показателя СИМ ($8,8 \pm 2,2$ у.е. и $5,8 \pm 1,8$ у.е. соответственно) и одновременное значительное повышение показателя ИНБ ($110,0 \pm 32,5$ у.е. и $71,4 \pm 25,1$ у.е.). Такая же динамика наблюдается и у мужчин пришлого населения по сравнению с мужчинами коренного ($6,1 \pm 1,3$ у.е. и $5,0 \pm 1,7$ у.е. соответственно).

Таблица 2

Результаты статической обработки параметров ССС методом кардиоинтервалографии у групп пришлого и коренного населения в зависимости от пола (при $p < 0,001$)

	СИМ	ПАР	ИНБ	Пульс, (уд/мин)
Мужчины припых	$6,1 \pm 1,3$	$11,6 \pm 3,4$	$76,6 \pm 19,5$	$81,3 \pm 3,4$
Женщины припых	$8,8 \pm 2,2$	$9,9 \pm 4$	$110,0 \pm 32,5$	$81,9 \pm 3,6$
Мужчины коренные	$5,0 \pm 1,7$	$12,5 \pm 1,5$	$63,2 \pm 28,1$	$78,6 \pm 4,9$
Женщины коренные	$5,8 \pm 1,8$	$10,2 \pm 1,1$	$71,4 \pm 25,1$	$79,0 \pm 2,9$

Примечание: СИМ – показатель активности симпатического отдела вегетативной нервной системы; ПАР – показатель активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; Пульс – частота сердечных сокращений; ИНБ – индекс Баевского Р.М. (у.е.). $p < 0,001$

При общем сравнении пришлого и коренного населения выявлены более высокие значения ИНБ и тонуса симпатического отдела ВНС у представителей некоренного населения (ИНБ – $93,3 \pm 19,1$ у.е., СИМ – $7,4 \pm 1,2$ у.е.) в сравнении с коренным населением (ИНБ – $67,3 \pm 18,8$ у.е., СИМ – $5,39 \pm 1,2$ у.е.). Это свидетельствует об активных процессах адаптации к экологическим факторам Обского севера, происходящих в популяции пришлого населения. Различия по показателям ПАР статистически недостоверны, что свидетельствует об одинаковом (и повышенном) значении ПАР во всех группах населения. Среднее значение пульса несколько выше в группе пришлого населения ($81,6 \pm 2,4$ уд/мин).

В рамках теории хаоса и синергетики с использованием запатентованных компьютерных методов и программ [2,3] был выполнен анализ динамики поведения вектора состояния организма человека. Анализ параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния организма человека – ВСОЧ проводился с помощью программы «Identity» [4].

С помощью методов теории хаоса и синергетики рассчитывались объёмы квазиаттракторов и коэффициент асимметрии по параметрам КРС для испытуемых групп припых и коренных жителей Югры.

Анализ параметров квазиаттракторов ВСОЧ ис-

пытуемых пришлого и коренного населения показал, что общий объем гиперпараллелепипеда, ограничивающего аттрактор ВСОЧ представителей пришлого населения равен 252068,0 и превышает таковой коренного почти в два раза ($V_x=132860,0$). Общий показатель асимметрии (g_x) для пришлого ($g_x=21,59$) выше такового у коренного ($g_x=12,13$) в 1,5 раза. Такое количественное различие также характеризует более выраженную хаотичность в динамике поведения ВСОЧ пришлого населения.

В настоящем исследовании выполнен расчёт матриц межаттракторных расстояний [5] в гипотезе равномерного и неравномерного распределений (табл. 3-6). В первом блоке исследований при построении матрицы расстояний в гипотезе неравномерного распределения существенных различий между группами не выявлено.

Таблица 3

Матрица Z_{chaos} расстояний между хаотическими центрами

		Коренные	
		Мужчины группа 3	Женщины группа 4
Пришлые	Мужчины группа 1	11,15	13,4
	Женщины группа 2	12,0	12,5

Таблица 4

Матрица Z_s расстояний между статистическими центрами

		Коренные	
		Мужчины группа 3	Женщины группа 4
Пришлые	Мужчины группа 1	5,9	1,9
	Женщины группа 2	4,5	2,2

Однако, использование гипотезы равномерного распределения даёт более существенные различия между группами 1 и 3 (расстояние 5,9) при сравнении групп 2 и 4 (2,2). Ещё большие различия получены при расчёте матриц расстояний во втором блоке исследований. В обеих гипотезах выявлены различия между группами мужчин и женщин без учёта стажа пребывания на Севере. Так квазиаттракторы групп 1 и 3 отстоят от КА групп 2 и 4 более чем в 3 раза.

При этом различия в гипотезе неравномерного распределения отличаются от таковых при равномерном; более выраженные отличия отмечены между группами 1 и 3 в первом случае, когда во втором различия между группами 1 и 3 минимальны. В итоге применение данного метода показаны определённые отличия между группами пришлого населения и группами коренных жителей Югры.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Жвавый Н.Ф., Афанасьев В.Н. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера: эколого-физиологические механизмы. М.: КРУК, 1998. 234 с.

2. Гавриленко Т.В., Дегтярев Д.А., Еськов В.В., Гудков А.В., Химикина О.И. Особенности хаотической динамики кардиоритма у представителей народа ханты в аспекте прогноза долгожительства // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2013. № 1. Публикация 2-81. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4483.pdf> (дата обращения 12.07.2013).

3. Газя Г.В., Добрынин Ю.В., Соколова А.А., Химикина О.И. Матрицы межаттракторных расстояний параметров физиологических функций коренного населения ханты // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 12. С. 26–28.

4. Сравнительный анализ стохастических и хаотических матриц квазиаттракторов поведения вектора состояния организма коренного и пришлого населения Югры / Еськов В.М., Газя Г.В., Соколова А.А. [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. №3. С. 586–591.

5. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т.19. №1. С. 15–18.

6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т.19. №1. С. 38–41.

7. Eskov V.M. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems // Measurement Techniques. 2006. V. 49. N. 1. P. 59–65.

8. Eskov V.M., Filatova O.E. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011. V. 53. N 12. P. 1404–1410.

9. Eskov V.M., Gavrilenco T. V., Kozlova V. V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. 2012. V. 55. N 9. P. 1096–1101.

10. Eskov V.M. Models of hierarchical respiratory neuron networks // Neurocomputing. 1996. V. 11. N 2-4. P. 203–226.

11. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: the basic law of human development // Emergence: Complexity & Organization. 2014. V. 16 (2). P. 109–117.

References

1. Agadzhanian NA, Zhvavy NF, Afanas'ev VN. Adaptatsiya cheloveka k usloviyam Kraynego Severa: ekologo-fiziologicheskie mekhanizmy. Moscow: KRUK; 1998. Russian.

2. Gavrilenko TV, Degtyarev DA, Es'kov VV, Gudkov AV, Khimikova OI. Osobennosti khaoticheskoy dinamiki kardioritma u predstaviteley naroda khanty v aspekte prognoza dolgozhitel'stva [The specificity of cardio-rhythm chaotic dynamics of khanty-people with longlife prognosis problem]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal [Internet]. 2013 [cited 2013 jul 12];1:[about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4483.pdf>.

3. Gazya GV, Dobrynin YuV, Sokolova AA, Khimikova OI. Matritsy mezhattraktornykh rasstoyaniy parametrov fiziologicheskikh funktsiy korennoy naseleniya khanty. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2010;12:26-8. Russian.

4. Es'kov VM, Gazya GV, Sokolova AA, et al. Sravnitel'nyy analiz stokhasticheskikh i khaoticheskikh matrits kvaziattraktorov povedeniya vektora sostoyaniya organizma korennoy i prishlogo naseleniya Yugry. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2012;11(3):586-91. Russian.

5. Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrokhaocheskogo povedeniya biosistem [The basis of bioinformational analysis of biosystems' microchaotic

behavior dynamics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):15-8. Russian.

6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and biophysical interpretation of life within the framework of third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):38-41. Russian.

7. Eskov VM. Computer technologies in stability measurements on stationary states in dynamic biological systems. Measurement Techniques. 2006;49(1):59-65.

8. Eskov VM, Filatova OE. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011;53(12):1404-10.

9. Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. Measurement Techniques. 2012;55(9):1096-101.

10. Eskov VM. Models of hierarchical respiratory neuron networks. Neurocomputing. 1996;11(2-4):203-26.

11. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: the basic law of human development. Emergence: Complexity & Organization. 2014;16(2):109-17.

УДК: 57.043

DOI: 10.12737/7262

СТОХАСТИЧЕСКАЯ И ХАОТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ИСПЫТУЕМЫХ В УСЛОВИЯХ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Ю.В. БАШКАТОВА*, И.Ю. ДОБРЫНИНА*, Н.П. ГОРЛЕНКО*, А.В. ЕЛЬНИКОВ*, К.А. ХАДАРЦЕВА**, Н.А. ФУДИН**

*ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты -Мансийского автономного округа – Югры», проспект Ленина, 1, г. Сургут, Россия, Тел.: +79224078761, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru

**ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, 92, г. Тула, Россия, 300012

Аннотация. Сравнительный анализ результативности применения новых биоинформационных методов показал, что в отличие от методов традиционного статистического анализа на базе детерминистско-стохастического подхода использование биоинформационных методов дает более высокую чувствительность в идентификации параметров порядка (главных диагностических признаков) изучаемых функциональных систем организма. Были изучены параметры сердечно-сосудистой системы у нетренированных и тренированных испытуемых с позиции теории хаоса и самоорганизации. Установлено существенное различие между двумя исследуемыми группами (тренированных и нетренированных студентов). Дозированная физическая нагрузка выявила тенденцию к увеличению площади и объемов квазиаттракторов вектора состояния организма у нетренированных испытуемых в 1,5 раза и также на 6% у тренированных испытуемых. Физическая нагрузка стабилизирует параметры сердечно-сосудистой системы тренированных студентов и является первым маркером степени детренированности молодых жителей Югры. Методами статистики затруднительно установить наличие существенных различий в параметрах функциональных систем организма между группами тренированных и нетренированных студентов, различия часто получаются статистически недостоверными.

Ключевые слова: квазиаттрактор, сердечно-сосудистая система, многомерные фазовые пространства, дозированная физическая нагрузка.

STOCHASTIC AND CHAOTIC STATE ASSESSMENT PARAMETERS OF THE CARDIO-VASCULAR SYSTEM OF THE SUBJECTS IN THE CONDITIONS OF THE DOSED PHYSICAL LOAD

YU.V. BASHKATOVA*, I.YU. DOBRYNINA*, N.P. GORLENKO*, A.V. ELNIKOV*, K.A. KHADARTSEVA**, A.G. FUDIN**

*Surgut State University, Lenin Avenue, 1, Surgut, Russia Tel.: +79224078761, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru

**Tula State University, st. Boldin, 92, Tula, Russia, 300012

Abstract. A comparative analysis of the effectiveness of new bioinformatics methods is shown that in contrast to traditional methods of statistical analysis on the basis of the deterministic-stochastic approach using bioinformatics methods gives higher sensitivity in identifying order parameters (the main diagnostic features) studied the functional systems of the body. The parameters of the cardio-vascular system in untrained and trained subjects from the perspective of chaos theory and self-organization were studied. There is the essential difference between the two groups (trained and untrained students). Dosed physical activity revealed a tendency to increase the area and volume of quasi-attractors state vector of the organism in untrained subjects in 1.5 times and also at 6% in trained subjects. Exercise stabilizes the parameters of the cardio-vascular system trained students and it is the first marker of the degree of detrended in young population in the region. Statistical methods are difficult to establish the existence of significant differences in the parameters of the functional systems of the body between the groups of trained and untrained students. The differences are often not statistically significant.

Key words: quasi-attractor, cardio-vascular system, multidimensional phase spaces, dosed physical activity.

Введение. Многочисленными исследованиями, проведенными в последнее время Сургутской научной школой, установлено, что здоровье людей, приехавших на Север, очень часто отличается от нормы [1,4,7]. Происходит перестройка и истощение регуляторных механизмов и функциональных систем, в частности, повышается активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Проживание на Севере РФ откладывает особый отпечаток на работу функциональных систем организма (ФСО) человека. Воздействие ряда экологических факторов на формирование и развитие нервно-мышечной и сердечно-сосудистой систем оказывает влияние на работу функциональных систем организма человека в целом [1-12].

Нарушения синергизма в ФСО и сужение интервалов их устойчивости наиболее выражено из-за процессов дезадаптации, что проявляется на уровне именно сердечно-сосудистой системы [3-10]. Сердечный ритм является индикатором многих отклонений, возникающих в регуляторных системах, и это может рассматриваться как наиболее ранний прогностический признак нарушения адаптационного процесса [4-9].

В связи с этим одной из множества научных проблем, интересующих специалистов биологического профиля, является оценка функционального состояния организма и его адаптационных резервов к различного рода воздействиям, в том числе и к физическим нагрузкам. Поэтому возникает необходимость внедрения в биомедицинскую практику современных системных методов для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем человека для оценки функционального состояния и адаптационных возможностей организма, как в условиях относительного покоя, так и при выполнении физических нагрузок.

Необходим системный подход объективной оценки функционального состояния организма спортсменов, тренирующихся в экстремальных условиях с целью своевременной коррекции регуляторных нарушений.

Такой подход позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма, их прогностическую значимость. Назрела необходимость в разработке и использовании новых средств и методов определения адаптационных и функциональных резервов организма и проведении ранней диагностики различных патологических состояний и каких-либо функциональных нарушений.

Цель исследования – оценка состояния хаотической динамики параметров сердечно-сосудистой системы организма студентов г. Сургута в условиях дозированной физической нагрузки методами нейромониторинга и многомерных фазовых пространств состояний (расчет квазиаттракторов).

Объекты и методы исследования. Объектом настоящего исследования явились студенты 1-3 курсов ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры», проживающие на территории округа не менее 5 лет. В зависимости от степени физической активности испытуемых разделили на 2 группы по 30 человек. В первую группу отнесли студентов основной группы здоровья, занимающихся физической культурой в рамках общеобразовательной программы университета. Вторую группу составили студенты СурГУ, профессионально занимающиеся игровыми видами спорта (баскетбол и волейбол).

В исследовании приняла участие группа из 30 человек тренированных и 30 человек нетренированных студентов, которым предлагалась динамическая физическая нагрузка в виде 30 приседаний. Исследование студентов производилось неинвазивным методом с помощью пульсоксиметра ЭЛОКС-01 М,

разработанного и изготовленного ЗАО ИМЦ «Новые Приборы», г. Самара (Л.И. Калакуцкий, В.М. Еськов, 2003-2009). Специальным фотооптическим датчиком в положении сидя в течение 5 мин регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), а затем рассчитывали показатели активности симпатического (СИМ) и парасимпатического (ПАР) отделов вегетативной нервной системы (ВНС), стандартного отклонения NN-интервалов (SDNN), индекса напряжения Баевского (ИНБ), а также рассчитывали компоненты спектральной мощности ВСР в высокочастотном (HF, 0,15-0,4 Гц), низкочастотном (LF, 0,04-0,15 Гц) и ультранизкочастотном (VLF, $\leq 0,04$ Гц) диапазонах, а также величину вагосимпатического баланса (LF/HF). После выполнения стандартизированной динамической нагрузки (30 приседаний) регистрация продолжалась в течение 5 минут.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 6.1». Анализ соответствия вида распределения полученных данных закону нормального распределения производился на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования в зависимости от распределения производились методами параметрической и непараметрической статистики (критерий Стьюдента, Вилкоксона, Манна-Уитни). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Расчет параметров квазиаттракторов производился на основе методов теории хаоса-самоорганизации (ТХС) [9-13]. Нейрокомпьютеринг осуществлялся на базе программы NeuroPro [3-7].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований и статистической обработки данных были по-

лучены следующие сводные количественные характеристики результатов изменения параметров сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы, представленных в табл. 1, 2.

Очевидно, что у нетренированных отсутствуют полностью статистически значимые различия параметров СИМ, ПАР, HR, SDNN, ИНБ и SpO₂ до и после физической нагрузки, что демонстрирует отсутствие резких изменений в параметрах сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем. У тренированных лиц показатели параметров СИМ, SDNN и ИНБ статистически значимо различались ($p < 0,05$). Установлены статистически значимые различия параметров СИМ ($p = 0,0117$), ПАР ($p = 0,0095$), HR ($p = 0,0007$), SDNN ($p = 0,0058$) и ИНБ ($p = 0,0030$) у нетренированных и тренированных испытуемых до физической нагрузки по критерию Краскела-Уоллиса ($p < 0,05$).

Из полученных данных, представленных в табл. 1, наблюдалось резкое увеличение ИНБ у нетренированных испытуемых в связи с увеличением показателей СИМ. Обратная картина у тренированных испытуемых. Показатели напряжения ИНБ уменьшаются с 38,33 $\pm$ 6,84 у.е. до 30,14 $\pm$ 5,22 у.е., СИМ – с 2,7 $\pm$ 0,43 у.е. до 2,03 $\pm$ 0,38 у.е. При этом установлены следующие показатели ПАР: нетренированные – до нагрузки 10,9 $\pm$ 0,86 у.е., после – 11,8 $\pm$ 1,13 у.е.; тренированные – до нагрузки 14,87 $\pm$ 1,09 у.е., после – 16,45 $\pm$ 1,29 у.е., т.е. нагрузка у тренированных оказывает стабилизи-

Таблица 1

Интегральные и временные показатели регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы у нетренированных и тренированных испытуемых до и после физической нагрузки (n=30)

Показатели	Нетренированные студенты			Тренированные студенты		
	До нагрузки	После нагрузки	P	До нагрузки	После нагрузки	P
SIM	4,93 $\pm$ 0,78	6,3 $\pm$ 1,79	0,4748	2,7 $\pm$ 0,43	2,03 $\pm$ 0,38	0,0298
PAR	10,9 $\pm$ 0,86	11,8 $\pm$ 1,13	0,3463	14,87 $\pm$ 1,09	16,45 $\pm$ 1,29	0,0554
HR	87,73 $\pm$ 2,30	88,2 $\pm$ 2,62	0,8854	75,4 $\pm$ 2,35	74,72 $\pm$ 2,25	0,4935
SDNN	43,77 $\pm$ 2,67	44,53 $\pm$ 3,18	0,6406	62,57 $\pm$ 5,32	69,48 $\pm$ 5,96	0,0152
INB	67,6 $\pm$ 10,43	95,47 $\pm$ 32,21	0,5377	38,33 $\pm$ 6,84	30,14 $\pm$ 5,22	0,0158
SpO ₂	97,73 $\pm$ 0,16	97,93 $\pm$ 0,14	0,0759	97,87 $\pm$ 0,16	97,97 $\pm$ 0,14	0,6603

Примечание: n – количество обследуемых, СИМ, у.е. – индекс активности симпатического звена ВНС, ПАР, у.е. – индекс активности парасимпатического звена ВНС, HR уд/мин – частота сердечных сокращений, SDNN, мс – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, ИНБ у.е. – индекс напряжения регуляторных систем по Р.М. Баевскому, SpO₂, % – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом. p – достоверность значимых различий, по критерию Вилкоксона ($p > 0,05$)

Таблица 2

Спектральные показатели регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы у нетренированных и тренированных испытуемых до и после физической нагрузки (n=30)

Показатели	Нетренированные студенты			Тренированные студенты		
	До нагрузки	После нагрузки	p	До нагрузки	После нагрузки	P
VLF	2228,13 $\pm$ 339,61	2392,8 $\pm$ 348,43	0,7813	6874,03 $\pm$ 1446,68	7363,97 $\pm$ 1195,36	0,1589
LF	2683,03 $\pm$ 363,52	2404,23 $\pm$ 395,60	0,2452	4628,63 $\pm$ 822,71	5636,45 $\pm$ 1284,14	0,2137
HF	1529,27 $\pm$ 240,78	1699,53 $\pm$ 259,07	0,3709	2668,17 $\pm$ 407,92	3797,07 $\pm$ 1076,09	0,1204
Total	6440,6 $\pm$ 805,74	6496,7 $\pm$ 818,47	0,7655	14170,73 $\pm$ 2244,79	22904,41 $\pm$ 6984,39	0,0752
LF norm	63,67 $\pm$ 2,61	58,87 $\pm$ 2,69	0,117	61 $\pm$ 2,54	61,66 $\pm$ 3,14	0,9672
Hf norm	36,33 $\pm$ 2,61	41,13 $\pm$ 2,69	0,117	39 $\pm$ 2,54	38,34 $\pm$ 3,14	0,9672
LF/HF	2,46 $\pm$ 0,42	1,74 $\pm$ 0,18	0,0999	1,91 $\pm$ 0,21	2,30 $\pm$ 0,36	0,9754

Примечание: n – количество обследуемых, LF, мс² – мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности; HF, мс² – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности; Total power, мс² – общая спектральная мощность; VLF, % – мощность спектра сверхнизкочастотного компонента вариабельности; p – достоверность значимых различий, по критерию Вилкоксона ($p > 0,05$)

рующее действие.

Среднее значение ЧСС у нетренированных испытуемых в покое составило $87,73 \pm 2,30$ уд/мин, у тренированных $75,4 \pm 2,35$ уд/мин. После нагрузки значение ЧСС увеличилось до $88,2 \pm 2,62$ и $74,72 \pm 2,25$ уд/мин соответственно.

Установлено, что у нетренированных и тренированных испытуемых отсутствуют полностью статистически значимые различия параметров VLF, LF, HF, Total, LF norm, Hf norm и LF/HF до и после физической нагрузки ($p > 0,05$). При сравнении спектральных показателей регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы у нетренированных и тренированных испытуемых до физической нагрузки установлены статистически значимые различия параметров VLF ($p = 0,0020$), HF ($p = 0,0333$) и Total ($p = 0,0110$) по критерию Краскала-Уоллиса ($p < 0,05$).

По результатам данных табл. 2 VLF до и после нагрузки у нетренированных составляют $2228,13 \pm 339,61\%$ и $2392,8 \pm 348,43\%$ ($p > 0,05$) соответственно. У тренированных: $6874,03 \pm 1446,68\%$ и $7363,97 \pm 1195,36\%$ ($p > 0,05$). При сравнении спектральных характеристик у нетренированных, наблюдалось уменьшение LF компонента против увеличения HF.

Диапазон значений общего спектра мощности колебаний ритма сердца (Total) не достоверен у нетренированных и тренированными студентами. У нетренированных происходило уменьшение показателей LF norm, увеличение Hf norm и уменьшение LF/HF. Обратная картина у тренированных испытуемых: увеличение показателей LF norm (с 61 до 61,66 у.е.), уменьшение Hf norm (с 39 до 38,34 у.е.) и увеличения LF/HF (с 1,91 до 2,30 у.е.).

Параметры квазиаттракторов кардиоинтервалов у нетренированных и тренированных студентов до и после физической нагрузки представлены в табл. 3.

Параметры квазиаттракторов кардиоинтервалов у нетренированных и тренированных студентов до и после физической нагрузки (n=30)

Параметры квазиаттракторов (у.е.)	Нетренированные студенты			Тренированные студенты		
	До нагрузки	После нагрузки	P	До нагрузки	После нагрузки	P
S	$0,072 \times 10^6$	$0,099 \times 10^6$	0,0350	$0,152 \times 10^6$	$0,157 \times 10^6$	0,0937
V	$70,35 \times 10^6$	$93,46 \times 10^6$	0,0545	$196,35 \times 10^6$	$179,81 \times 10^6$	0,1982

Примечание: n – количество обследуемых, S – площадь кардиоинтервалов, у.е.; V – объем кардиоинтервалов, у.е.; p – достоверность значимых различий, по критерию Вилкоксона ($p > 0,05$)

Установлено, что у тренированных студентов отсутствуют полностью статистически значимые различия параметров квазиаттракторов кардиоинтервалов до и после физической нагрузки ($p > 0,05$). У нетренированных статистически значимые различия только по площади ($p = 0,0350$).

Из полученных данных, представленных в табл. 3, наблюдалось резкое увеличение показателя площади квазиаттракторов кардиоинтервалов у нетренированных испытуемых после физической нагрузки ($0,099 \times 10^6$ у.е.). Таким образом, площадь квазиаттракторов кардиоинтервалов у нетренированных испытуемых после выполненной нагрузки увеличилась в 1,5 раза. У тренированных лиц происходило незначительное увеличение показателей площади (на 6%) после физической нагрузки.

Более эффективно данная проблема может быть рассмотрена в аспекте теории хаоса и самоорганизации, на основе нейросетевых технологий. Нейро-ЭВМ обеспечивает идентификацию различий даже в тех случаях, когда обычный детерминистско-стохастический подход бывает малоэффективным. Для идентификации параметров порядка вектора состояния организма (как наиболее важных диагностических признаков x_i) были применены нейросетевые методики. Использовалась стандартная процедура бинарной классификации, а также многокластерной классификации на базе программы NeuroPro 0,25. Во всех случаях определялись параметры порядка системы и значимость входных сигналов.

Нейронная сеть представляла различия между группами, т.е. выполнялась процедура бинарной классификации. При повторении процедуры классификации результат был одинаков, но значения весовых коэффициентов для каждого цикла были различными. Веса диагностических признаков x_i хаотически изменялись. Каждый раз нейронная сеть выполняла идентификацию, но с помощью различного типа внутренней конфигурации.

Данные представлены в виде расчета доверительного интервала. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Учитывая, что распределения параметров сердечно-сосудистой системы не подчиняются закону нормального распределения, то данные представлены в виде медианы и интерквантильного размаха. Интерквантильный размах указывается в пределах 5 и 95% процентов.

Усредненные значения признаков отдельных координат x_i вектора состояния системы интегральных и спектральных параметров сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы у нетренированных и тренированных испытуемых до физической нагрузки представлены в табл. 4, 5.

Из полученных данных, представленных в табл. 4 наблюдалось наибольшее усредненное значение $x_4 = \text{SDNN}$ вектора состояния системы интегральных параметров сердечно-сосудистой системы у нетренированных и тренированных испытуемых как до, так и после физической нагрузки. Динамика из-

Таблица 3

менения весовых коэффициентов колеблется в среднем от 0,271-0,868.

Таблица 4

Усредненные значения w_i признаков отдельных координат x_i вектора состояния системы (параметры x_i интегральных и временных параметров ССС нетренированных и тренированных студентов до нагрузки) при идентификации параметров порядка нейроэмулятором 50 итераций в режиме бинарной классификации

Расчеты итераций	До нагрузки					
	Средние значения координат вектора состояния системы					
50	SIM= < x_1 >	PAR= < x_2 >	HR= < x_3 >	SDNN= < x_4 >	INB= < x_5 >	SpO2= < x_6 >
	0,805	0,683	0,271	0,868	0,605	0,499
Me (5%; 95%)	0,832 (0,466; 1,000)	0,701 (0,273; 1,000)	0,257 (0,112; 0,529)	1,000 (0,507; 1,000)	0,567 (0,276; 1,000)	0,423 (0,227; 1,000)
D	0,031	0,065	0,020	0,033	0,049	0,045

Таблица 5

Усредненные значения w_i признаков отдельных координат x_i вектора состояния системы (параметры x_i спектральных параметров ССС нетренированных и тренированных студентов до нагрузки) при идентификации параметров порядка нейроэмулятором 50 итераций в режиме бинарной классификации

Расчеты итераций	До нагрузки						
	Средние значения координат вектора состояния системы						
50	VLF= < x_1 >	LF= < x_2 >	HF= < x_3 >	Total= < x_4 >	LF norm= < x_5 >	HF norm= < x_6 >	LF/HF= < x_7 >
	13,375	0,486	0,710	0,649	0,183	0,182	0,474
Me (5%; 95%)	1,000 (0,360; 1,000)	0,451 (0,161; 1,000)	0,770 (0,265; 1,000)	0,653 (0,308; 0,926)	0,178 (0,080; 0,336)	0,178 (0,078; 0,317)	0,454 (0,171; 0,878)
D	7764,768	0,055	0,063	0,035	0,006	0,007	0,056

Из табл. 5 следует, что средние значения координат вектора состояния системы как до нагрузки, так и после нагрузки сильно варьируют у нетренированных и тренированных студентов. Наблюдается наибольшее усредненное значение x_1 =VLF вектора состояния системы спектральных параметров сердечно-сосудистой системы у нетренированных и тренированных испытуемых как до, так и после физической нагрузки. После нагрузки этот параметр уменьшился в 13,7 раза.

Отсюда следует, что однозначного ответа на установление различий в показателях регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы с позиции детерминистско-стохастический подхода выявить не представляется возможным. В рамках ТХС такие различия идентифицируются [7-13].

Выводы. Наблюдается тенденция к увеличению площади квазиаттракторов кардиоинтервалов не-

тренированных (в 1,5 раза) и тренированных (на 6%) испытуемых до и после физической динамической нагрузки, что может количественно представлять степень тренированности или детренированности студентов северных территорий РФ.

Использование нейро-ЭВМ обеспечивает не только идентификацию различий между группами (статистически неэффективно), но и ранжирование диагностических признаков при изучении характера влияния нагрузки на организм нетренированных и тренированных испытуемых. Показано, что число итераций бинарной классификации должно быть не меньше 100.

Литература

1. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем. М: Медицина, 1975. 448 с.
2. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Химикова О.И., Соколова А.А. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. №1. С. 30–36.
3. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. №12. С.53–57.
4. Еськов В.М., Козлова В.В., Голушков В.Н. Сравнительный анализ и синтез физиологических параметров организма студентов Югры в фазовых пространствах состояний // Теория и практика физической культуры. 2011. №11. С. 88–92.
5. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. №3. С. 331–332.
6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Фудин Н.А., Кожемов А.А. Принципы тренировки спортсменов на основе теории хаоса и самоорганизации // Теория и практика физической культуры. 2013. №9. С. 87–94.
7. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козлова В.В., Филатова О.Е. Использование статистических методов и методов многомерных фазовых пространств при оценке хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы человека в условиях акустических воздействий // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. №2. С.6–10.
8. Русак С.Н., Еськов В.В., Молягов Д.И., Филатова О.Е. Годовая динамика погодно-климатических факторов и здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа // Экология человека. 2013. № 11. С. 19–24.
9. Филатова О.Е., Проворова О.В., Волохова М.А. Оценка вегетативного статуса работников нефтегазодобывающей промышленности с позиции теории хаоса и самоорганизации // Экология человека. 2014. № 6. С. 16–19.

10. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011. Vol. 53 (12). P. 1404–1410.

11. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatov M.A. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2012. Vol. 5. №. 10. P. 602–607.

12. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Kozlova V.V., Filatov M.A.. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. 2012. Vol. 55. №. 9. P. 1096–1100.

13. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Zimin M.I. Uncertainty in the Quantum Mechanics and Biophysics of Complex Systems // Moscow University Physics Bulletin. 2014. Vol. 69. No. 5. P. 406–411

References

1. Anokhin PK. Ocherki fiziologii funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina; 1975. Russian.

2. Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. Novye metody dlya gerontologii v prognozhakh dolgozhitel'stva koren'nogo naseleniya Yugry. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):30-6. Russian.

3. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.

4. Es'kov VM, Kozlova VV, Golushkov VN. Sravnitel'nyy analiz i sintez fiziologicheskikh parametrov organizma studentov Yugry v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2011;11:88-92. Russian.

5. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osobyie svoystva biosistem i ikh modelirovanie [Special oriperties of biosystems and their modelling]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):331-2. Russian.

6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Fudin NA, Kozhemov AA. Printsipy trenirovki sportsmenov na osnove teorii khaosa i samoorganizatsii. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2013;9:87-94. Russian.

7. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozlova VV, Filatova OE. Ispol'zovanie statisticheskikh metodov i metodov mnogomernykh fazovykh prostranstv pri otsenke khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy cheloveka v usloviyakh akusticheskikh vozdeystviy [Application of statistical methods and multidimensional phase space methods for estimation of chaotic dynamics of neuromuscular system parameters under acoustic effects]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):6-10. Russian.

8. Rusak SN, Es'kov VV, Molyagov DI, Filatova

OE. Godovaya dinamika pogodno-klimaticheskikh faktorov i zdorov'e naseleniya Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga. Ekologiya cheloveka. 2013;11:19-24. Russian.

9. Filatova OE, Provorova OV, Volokhova MA. Otsenka vegetativnogo statusa rabotnikov neftegazodobyvayushchey promyshlennosti s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii. Ekologiya cheloveka. 2014;6:16-9. Russian.

10. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011;53(12):1404-10.

11. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE, Filatov MA. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2012;5(10):602-7.

12. Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. Measurement Techniques. 2012;55(9):1096-100.

13. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Uncertainty in the Quantum Mechanics and Biophysics of Complex Systems. Moscow University Physics Bulletin. 2014;69(5):406-11.

Раздел II

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

УДК: 616.366-003.7

DOI : 10.12737/7263

КОНТАКТНОЕ РАСТВОРЕНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.В. РАЗМАХНИН, Б.С. ХЫШИКТУЕВ, С.Л. ЛОБАНОВ, О.Г. КОНОВАЛОВА, В.А. КИЧИГИНА

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, ул. Горького, 39-а, г. Чита, Россия, 672090,
тел.: 8 -924-277-41-09, e-mail: e.razmakhnin@mail.ru

Аннотация. В эксперименте обоснована возможность использования камнерастворяющей смеси октановая кислота-глицерин в соотношении 1:1 для лечения желчнокаменной болезни у пациентов с высоким риском оперативного лечения. В экспериментах *in vitro* (n=107) при использовании предлагаемой смеси время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг массы камня: $K'=5,757$ (n=51). Отмечено, что в группе конкрементов с низкой степенью минерализации $K'=4,256$ (n=15), при средней $K'=6,044$ (n=17), при высокой $K'=6,971$ (n=19). В эксперименте *in vivo* использовано 35 половозрелых кроликов, после моделирования желчнокаменной болезни через холецистостому производилось введение камнерастворяющей смеси из расчета 0,2 мл/кг массы один раз в день. Низкоминерализованные конкременты растворились во всех случаях (после двукратного введения), среднеминерализованные при введении в течение 3 дней и более, высокоминерализованные на 4-е сутки лечения. После лечения, гистологически и биохимически, не обнаружено выраженного токсического действия препарата.

Ключевые слова: холелитиаз, литолиз, камнерастворяющая смесь.

CONTACT DISSOLVE OF THE GALLSTONES IN EXPERIMENT

E.V. RAZMAKHININ, B.S. HYSHIKTUEV, S.L. LOBANOV, O.G. KONOVALOV, V.A. KICHIGINA

Chita State Medical Academy, Gorky Street, 39-a, Chita, Russia, 672090, phone: 8 -924-277-41-09, e-mail: e.razmakhnin@mail.ru

Abstract. In the experiment the possibility of using the dissolving mixture of octanoic acid-glycerol in a ratio of 1:1 for the treatment of gallstone disease in patients with high risk of operative treatment was justified. In *in vitro* experiments (n=107) using the proposed mixture, the time of dissolution of the bile concretions in the minute in terms of 1 mg mass of gallstones was identified: $K'=5,757$ (n=51). The authors noted that the solubility of gallstones depends on their degree of mineralization. So, in a group with a low degree of concretions mineralization $K'=4,256$ (n=15), with an average $K'=6,044$ (n=17), high $K'=6,971$ (n=19). In the experiments *in vivo* on 35 adult rabbits after simulation of gallstone disease through cholecystostomy, the introduction of solvent mixture at the rate of 0.2 ml/kg of body weight once daily was carried out. Low mineralized concretions dissolved in all cases (after double injection), moderately mineralized – with the introduction of 3 days or more, and highly mineralized on the 4 day of treatment. After treatment, histologically and biochemically, pronounced toxic effect of the drug wasn't detected. The use of contact litholyse in practice will significantly reduce the invasiveness of the treatment of patients with gallstone disease and reduce recovery time.

Key words: cholelithiasis, litholyse, stone dissolve mixture.

Наступившее новое тысячелетие не привело к уменьшению больных холелитиазом, в том числе и его осложненными формами. В настоящее время желчнокаменная болезнь встречается у каждого 5-10 жителя планеты, что может быть обусловлено изменением образа жизни, характера и качества питания. Несмотря на достигнутые успехи в желчной хирургии, применение традиционного хирургического и эндоскопического лечения сопровождается относительно

высоким процентом осложнений и летальных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Если в случаях изолированного холецистолитиаза травматичность вмешательства значительно снижена использованием лапароскопических методик, то при наличии холедохолитиаза часто требуется выполнение обширной лапаротомии с ревизией желчных путей. Имеющиеся методики лапароскопической ревизии холедоха достаточно трудоемки и не всегда успешны.

Использование эндоскопической папилосфинктеротомии ведет в последующем к нарушению замыкательной функции сфинктера и развитию недостаточности большого дуоденального сосочка, к тому же не гарантирует удаление крупных конкрементов [1]. По данным разных авторов, осложнения после этой манипуляции возникают в 7,5-10,6% случаев. Серьезные осложнения развиваются у 4% больных, среди которых лидирует реактивный панкреатит (1,3%). Реже возникает холангит (0,87%), кровотечение (0,76%) и перфорации ДПК (0,58%). Они становятся причиной летального исхода у каждого десятого больного с возникшими осложнениями [3].

Следовательно, очевидна необходимость и актуальность поиска решений по малотравматичному удалению камней из общего желчного протока и желчного пузыря у лиц, имеющих высокий риск оперативного вмешательства.

Идея химического растворения желчных камней занимает умы исследователей с начала прошлого столетия. Для контактного литолиза использовались различные препараты: диэтиловый эфир, гепарин, метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, хлороформ, препараты желчных кислот, монооктаноин, клофибрат, цитрат и т.д. Обобщая, предшествующий опыт, следует отметить невысокую эффективность использовавшихся растворителей, в основном действующих на холестериновые желчные конкременты и достаточно выраженные побочные эффекты, которые проявлялись в виде ulcerогенного, гепатотоксического, нефротоксического эффектов, что не давало возможности широко использовать данный метод в клинике [4-7]. В связи с этим, представляется перспективным поиск новых патогенетически обоснованных методов литолиза, безопасных для пациента, использование которых позволит повысить эффективность лечения холедохолитиаза и калькулезного холецистита у пациентов с высоким риском оперативного лечения, и сократить сроки реабилитации данных пациентов.

Материалы и методы исследования. В качестве средства, используемого для производства контактного литолиза желчных конкрементов, нами предлагается смесь октановой кислоты с глицерином в соотношении 1:1.

Октановая кислота (n-Октановая кислота, каприловая кислота) $C_{17}H_{35}COOH$ — одноосновная предельная карбоновая кислота (насыщенная жирная кислота), бесцветная маслянистая жидкость с неприятным запахом. Содержится в виде глицерида в коровьем масле и, особенно в кокосовом жире, найдена в лимбургском сыре, в сивушном масле (в виде изоамилового эфира) и свежковичной патоке. Обнаружена в составе таитянского сока нони.

Образуется при сухой перегонке олеиновой кислоты и при окислении нормального октилового спирта. Кристаллизуется на холоде, $t_{пл.} 16,5^{\circ}C$,

$t_{кип.} 237,5^{\circ}C$. [2].

Октановая кислота находит свое применение в медицине: комплекс с каприловой кислотой нормализует микробиоценоз и работу пищеварительной системы, участвует в профилактике развития заболеваний воспалительного характера, укрепляет иммунную систему.

Октановая кислота также применяется в пищевой промышленности и в качестве сырья для получения этилкаприлата – синтетического ароматического вещества, используемого для создания пищевых эссенций для ароматизации кондитерских изделий.

Является продуктом для синтеза α -липоевой кислоты в митохондриях. Входит в состав плазмозамещающего препарата «человеческий альбумин» в качестве вспомогательного вещества. Также используется для изготовления противовоспалительных кремов и мазей.

Выступает в качестве основного компонента БАД «комплекс с каприловой кислотой», применяемого для нормализации микробиоценоза кишечника, подавления роста дрожжей в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, нормализации работы пищеварительной системы в целом, укрепления иммунной системы и профилактики развития воспалительных заболеваний.

В эксперименте *in vitro* было обработано 107 конкрементов, извлеченных из желчного пузыря пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни лапароскопически. С помощью атомно-эмиссионного метода был определен минеральный состав камней. По преимущественному содержанию Ca^{2+} , отобранные конкременты были условно разделены на 3 группы: низкоминерализованные, среднеминерализованные и высокоминерализованные. Низкоминерализованные в основном представлены холестериновыми конкрементами. Средне и высокоминерализованные конкременты являлись смешанными и пигментными камнями по составу.

Начиная с конкрементов низкой минерализации и предварительно взвешивая каждый камень, мы помещали их в пробирки и заливали соответствующим реактивом. При этом, в течение нескольких часов поддерживалась постоянная температура, равная температуре тела человека.

С целью повышения вязкости раствора (для более длительного поддержания концентрации растворяющего вещества в желчном пузыре) и снижения возможной токсичности октановой кислоты, использовали её раствор в глицерине в соотношении 1:1. Вязкость раствора увеличивается за счет того, что вязкость глицерина в 254 раза превышает вязкость октановой кислоты [8].

В 1-ой серии экспериментов (n=56) использовалась чистая октановая кислота, во 2-ой смесь октановой кислоты с глицерином в соотношении 1:1 (n=51).

В эксперименте *in vivo* использовано 35 поло-

возрелых кроликов – самцов, весом 2,8-3,4 кг. Под наркозом (ксилазин 0,05 мл/кг внутримышечно + золетил 1,5 мг/кг внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25% – 40,0 новокаина выполнялась минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря 3,0-4,0 см. Вскрывался желчный пузырь, подсаживался конкремент, извлеченный из желчного пузыря пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни, после чего накладывалась холецистостома при помощи подключичного катетера. Лапаротомная рана ушивалась послойно, наглухо. В пяти случаях были подсажены среднеминерализованные конкременты, в 25 высокоминерализованные. Во время операции всем кроликам производился забор крови из яремной вены для биохимического исследования. В крови исследовалось содержание билирубина, активность аминотрансфераз, содержание мочевины, креатинина и активность амилазы. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0 мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов. На третьи сутки после операции через холецистостому начинали вводить камнерастворяющую смесь, состоящую из октановой кислоты с глицерином в соотношении 1:1 в объеме 0,5 мл 1 раз в день, из расчета 0,2 мл/кг массы, что примерно соответствует объему желчного пузыря, после чего дренаж пережимали. В начале эксперимента введение продолжали до 5 дней, после чего кроликов забивали, производилось вскрытие грудной и брюшной полостей с морфологическим исследованием органов и тканей. Так как, растворение камней происходило полное, постепенно уменьшали количество дней введения до двух. Для гистологического исследования забирали стенку желчного пузыря, желудка, тонкой кишки, ткань печени, сердца, почек, головного мозга, а также забирали кровь для контрольного биохимического анализа. Отобранный секционный материал фиксировался в забуференном нейтральном 10% растворе формальдегида в течении 24 часов, после чего заливался в парафиновые блоки по общепринятой методике. Срезы толщиной 4 мкм получали стандартным способом; окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону (для селективной окраски соединительной ткани) и альциановым синим (pH 2,5) с постановкой ШИК-реакции (для выявления кислых и нейтральных мукополисахаридов и углеводов в тканевых образцах).

Для контроля было использовано 5 кроликов с подсаживанием конкрементов в просвет желчного пузыря, без наложения холецистостомы и соответственно без введения растворителя.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета STATISTICA 6.1 для Windows. Проверку на нормальность распределения количественных показателей

проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как не все изучаемые показатели подчинялись нормальному закону распределения, применяли непараметрические методы: сравнение независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни и Вилкоксона для парных признаков.

Результаты и их обсуждение. В экспериментах *in vitro* для более удобной оценки результатов нами был введен условный коэффициент (K'), отражающий время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг массы камня. В 1-ой серии экспериментов, с использованием чистой октановой кислоты, выяснилось, что в среднем $K'=5,565$ ($n=56$). Отмечено, что K' в группе конкрементов с низкой степенью минерализации при использовании октановой кислоты равен 4,395' ($n=19$), в группе со средней степенью минерализации $K'=5,866'$ ($n=17$), в группе с высокой степенью минерализации $K'=6,703'$ ($n=20$).

При использовании раствора октановой кислоты в глицерине в соотношении 1:1 время растворения конкрементов осталось прежним: $K'=5,757$ ($n=51$), и соответственно, при низкой степени минерализации $K'=4,256$ ($n=15$), при средней $K'=6,044$ ($n=17$), при высокой $K'=6,971$ ($n=19$). Оптимальное соотношение октановая кислота : глицерин – 1:1 выведено экспериментально, это максимально возможная доля глицерина, при которой скорость растворения конкрементов осталась прежней. При увеличении доли глицерина литолитический эффект не наступает.

В эксперименте *in vivo* низкоминерализованные конкременты растворились во всех случаях введения раствора октановой кислоты в глицерине, среднеминерализованные при введении в течение 3 дней и более, высокоминерализованные на 4 сутки лечения (табл.). Биохимические показатели, отражающие общетоксическую реакцию, значительно не изменились.

Во всех случаях успешного литолиза, при морфологическом исследовании желчного пузыря отмечались стереотипные изменения в виде незначительного и умеренно выраженного острого экссудативного воспаления и умеренные дистрофические изменения покровного эпителия. В мышечной оболочке не отмечалось значимых особенностей. Лишь на серозе фиксировались изменения отражающие постоперационный спаечный процесс. Гистоархитектоника всех исследованных органов (желудка, тонкой кишки, сердца, почек, головного мозга) была сохранена, их ткани и клетки не имели значимых патологических изменений. Только в паренхиме печени отмечались явления белковой дистрофии части гепатоцитов.

Таким образом, токсическое воздействие камнерастворяющей смеси октановая кислота-глицерин незначительное и не ведет к выраженным макро и микроскопическим патологическим изменениям, также не наблюдается общетоксического воздействия.

Таблица

Эффективность способа в зависимости от количества дней введения раствора октановой кислоты в глицерине и степени минерализации конкрементов

Кол-во дней введения	Низко минерализованные n=9	Средне минерализованные n=10	Высоко минерализованные n=16
2 n=6	+	±	±
3 n=8	+	+	±
4 n=8	+	+	+
5 n=8	+	+	+
Контроль (без введения растворителя) n=5	-	-	-

Примечание: + – конкремента после лечения не обнаружено; - – конкремент без существенных изменений; ± – неполное растворение конкремента

Уменьшение токсичности октановой кислоты при смешивании её с глицерином обусловлено образованием значительного количества водородных связей, возникающих между ОН-группой кислоты и кислородом одного из гидроксильных глициринов, а также между ОН-группой глицирина и кислородом карбоксильной группы кислоты. Эти взаимодействия снижают реакционную способность октаноата и, следовательно, его токсичность [2].

В клинике подобную методику можно использовать при высоком риске оперативного лечения калькулезного холецистита, у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Особенно актуально подобное лечение будет при острых формах холецистита. Возможно наложение микрохолецистостомы под УЗ наведением, промывание просвета желчного пузыря, купирование острого воспалительного процесса, с последующим введением растворителя и контролем за растворимостью камней при помощи УЗ исследования, либо используя фистулохолангиографию. Учитывая то, что лечение желчнокаменной болезни в этом случае не радикальное, требуется в последующем длительный прием препаратов желчных кислот для профилактики рецидивов.

При холедохолитиазе, особенно при резидуальных камнях холедоха при стремлении к сохранению сфинктерного аппарата фатерова сосочка, возможно введение камнерастворяющей смеси через гепатико-холедохостому, установленную чрескожно, чреспеченочно под УЗ наведением, либо через назобилиарный дренаж установленный эндоскопически через фатеров сосок. Контроль над растворением конкрементов также можно осуществлять при помощи фистулохолангиографии, либо эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии.

Заключение. Высокая литолитическая активность камнерастворяющей смеси октановая кислота-глицерин и при этом низкая токсичность, позволяют

предложить эту методику для лечения калькулезного холецистита при высоком риске оперативного вмешательства, а также при холедохолитиазе, при стремлении к сохранению сфинктерного аппарата фатерова сосочка. Преимущества этого метода по сравнению с аналогами заключается в меньшей токсичности растворителя, быстрой лизирующей эффективности, эффективности способа при конкрементах различного состава (холестериновых и пигментных). По сравнению с традиционными способами лечения желчнокаменной болезни отличается минимальной инвазивностью и соответственно позволяет значительно уменьшить риск развития интра- и послеоперационных осложнений, как местных, так и общих и существенно сократить срок лечения больных и пребывание их в стационаре.

Литература

1. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. СПб.: Скифия, 2003. Т.1. 560 с.
2. Курц А.Л., Реутов О.А. Органическая химия. М.: «Бином. Лаборатория знаний», 2010. 544 с.
3. Манцеров М.П., Мороз Е.В. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2007. №3. С. 14–23.
4. Милонов О.Б., Гуреева Х.В. Современные аспекты растворения желчных камней // Хирургия. 1984. №7. С. 144–150.
5. Николаев В.Н., Чутдиев В.В., Савченко С.В. Лечение больных в пожилом и старческом возрасте с резидуальными камнями холедоха // Материалы II съезда хирургов Южного Федерального округа. Пятигорск, 2009. С. 189–190.
6. Таранов И.И., Хашиев Н.Л., Ситников В.Н., Бондаренко В.А., Филимонов Д.И. Пат.№ 2253473 Российская Федерация, МПК А61К35/78, А61М31/00. Способ растворения камней общего желчного протока; заявитель и патентообладатель Ростовский государственный медицинский университет. № 2004121509/14; заявл. 13.07.04; опубл. 10.06.05.
7. Ташкинов Н.В., Николаев Е.В., Бояринцев Е.В. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у пациентов пожилого и старческого возраста // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №1. С. 44–46.
8. Физическая химия. Принципы и применение в биологических науках / И. Тиноко [и др.]. М.: Техносфера, 2005. 744 с.

References

1. Borisov AE. Rukovodstvo po khirurgii pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey. SPb.: Skifiya; 2003. T.1. Russian.

2. Kurts AL, Reutov OA. Organicheskaya khimiya. Moscow: «Binom. Laboratoriya znaniy»; 2010. Russian.

3. Mantserov MP, Moroz EV. Reaktivnyy pankreatit posle endoskopicheskikh manipulyatsiy na bol'shom duodenal'nom sosochke. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii. 2007;3:14-23. Russian.

4. Milonov OB, Gureeva KhV. Sovremennye aspekty rastvoreniya zhelchnykh kamne. Khirurgiya. 1984;7:144-50. Russian.

5. Nikolaev VN, Chugdiev VV, Savchenko SV. Lechenie bol'nykh v pozhilom i starcheskom vozraste s rezidual'nymi kamnyami kholodokha. Materialy II s'ezda khirurgov Yuzhnogo Federal'nogo okruga. Pya-

tigorsk; 2009. Russian.

6. Taranov II, Khashiev NL, Sitnikov VN, Bondarenko VA, Filimonov DI, inventors; Sposob rastvoreniya kamney obshchego zhelchnogo protoka. Russian Federation Patent RU 2253473. 2005. Russian.

7. Tashkinov NV, Nikolaev EV, Boyarintsev EV. Puti optimizatsii lecheniya ostrogo kholistsita, oslozhnennogo kholodokholitiazom, u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2009;1:44-6. Russian.

8. Tinoko I, et al. Fizicheskaya khimiya. Printsipy i primeneniye v biologicheskikh naukakh. Moscow: Tekhnosfera; 2005. Russian.

УДК: 618.19-073.916

DOI: 10.12737/7264

К ВОПРОСУ ОБ ОПТИМИЗАЦИИ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ МЕТОДОМ МИКРОВОЛНОВОЙ РАДИОТЕРМОМЕТРИИ

Т.В. ЗАМЕЧНИК*, Е.А. МАЗЕПА**, С.И. ЧЕРКЕСОВА**, Г.В. ПАНКОВА*

*Волгоградский государственный медицинский университет, площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131

**Волгоградский государственный университет, пр-т Университетский, 100, г. Волгоград, Россия, 400062

Аннотация. В статье представлены результаты по оптимизации скринингового обследования молочных желез в рамках работы по созданию тест-системы для экспресс-диагностики злокачественных новообразований молочной железы и выделения пациенток группы риска на основе данных микроволновой радиотермометрии. Существующая программа обследования предусматривает длительный сбор анамнеза и предварительное изучение температуры в контрольных точках. Целью работы было выяснить имеется ли связь между наличием или отсутствием положительных ответов на анамнестические вопросы программы и изменениями температуры молочной железы. А также определить степень зависимости температурных изменений в молочной железе от диаметра железы, температуры в аксиллярной области и в других контрольных точках. Были обследованы 3 группы пациенток: здоровые, группы риска (с доброкачественными узловыми образованиями) и больные раком молочной железы. В группе больных раком температурные данные здоровых молочных желез были изучены отдельно. Результаты исследования показали зависимость температурных изменений от возраста, диаметра железы только для здоровых пациенток. Температура в аксиллярной области и контрольных точках исследования имеет высокую степень прямой корреляции с изменениями температуры в молочной железе во всех группах пациенток.

Ключевые слова: микроволновая радиотермометрия, скрининговое обследование молочных желез, тест-системы, экспресс-диагностика, злокачественные новообразования молочной железы, группа риска.

ABOUT THE OPTIMIZATION OF BREAST SCREENING BY MEANS OF MICROWAVE RADIOTHERMOMETRY

T. V. ZAMECHNIC, E. A. MAZEPA, S. I. CHERKESOVA, G. V. PANKOVA

*Volgograd State Medical University, Fallen Fighters Square, d. 1, Volgograd, Russia, 400131

**Volgograd State University, University Ave., 100, Volgograd, Russia, 400062

Abstract. The article presents the results of the optimization of breast screening based on microwave radiothermometry due to the development of a test system for express diagnostics of malignant breast tumors and identification of female patients at risk. The current program of investigation involves a time-consuming history taking and a preliminary measurement of the temperature at the control points.

The purpose of the research was to find out is there a relationship between the presence or absence of positive answers to anamnestic questions of the program and changes of temperature of the breast. Another task was to determine the degree of dependency of temperature changes in the mammary gland on the diameter of the gland and the temperature in the axillary area and other control points. Three groups of female patients were examined: healthy subjects, risk group (with benign nodules) and breast cancer patients. In the group of cancer female patients the temperature data of healthy mammary glands were studied separately. The results showed that the temperature changes depend on the age and the diameter of

the gland only for healthy subjects. The temperature in the axillary area and the control points of the study has a high degree of direct correlation with the temperature changes in the mammary gland in all groups of female patients.

Key words: microwave radiothermometry, breast screening, test system, express diagnostics of malignant breast tumors, the patients in the risk.

Разработка интеллектуальной тест-системы для экспресс-диагностики злокачественных новообразований молочной железы и выделения пациенток группы риска на основе данных микроволновой радиотермометрии требует соответствующих объективных методов ее структуризации, алгоритмов выделения наиболее значимых признаков того или иного заболевания. Однако микроволновая радиотермометрия позиционируется как скрининговый метод обследования. В этом случае одной из важных сторон обследования является и время его проведения.

При опросе пациента в процессе радиотермометрического обследования врач задает пациенту вопросы, которые должны помочь в диагностике патологии молочной железы [3].

Цель исследования – выяснить имеется ли связь между наличием или отсутствием положительных ответов на анамнестические вопросы и изменениями температуры молочной железы. А также определить степень зависимости температурных изменений в молочной железе от диаметра железы, температуры в аксиллярной области и в контрольных точках на теле пациентки, которые по методике обследования необходимо измерить перед обследованием собственно железы (табл. 1).

Таблица 1

Вопросы и дополнительные измерения, предшествующие измерению температуры собственно молочной железы

Анамнестические вопросы	Дополнительные измерения
возраст пациентки	диаметр молочной железы
количество беременностей	ИКТ в аксиллярной области
количество родов	РТМ в аксиллярной области
возраст на момент первых родов	ИКТ в контрольных точках (T1 и T2)
продолжительность менструального цикла	РТМ в контрольных точках (T1 и T2)

Ранее проводились аналогичные теоретические исследования отдельных физических и физиологических факторов, влияющих на качество обследования пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей методом комбинированной термометрии [1].

Материалы и методы исследования. Для достижения цели было проведено обследование молочных желез здоровых женщин (40 женщин (80 молочных желез)), женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез, в так называемых группах риска (103 женщины (206 молочных желез)), и пациенток со злокачественными онкологическими заболеваниями. Причем в последней группе был проведен анализ данных как по больной железе (133 жен-

щины (140 молочных желез)), так и по здоровой железе больных пациенток (126 женщин (126 молочных желез)). Все женщины были обследованы с использованием радиотермометрического компьютеризированного комплекса РТМ-01-РЭС (ООО «Фирма РЭС»), принцип действия которого основан на измерении собственного электромагнитного излучения тканей в микроволновом диапазоне (глубинная температура-РТМ) и инфракрасном диапазоне (температура кожи-ИК). При этом мощность данного излучения пропорциональна температуре тканей. Пациентки во время обследования находились в положении лёжа. Обследование начиналось с измерения температур в контрольных точках. Первая точка (T1), в центре грудной клетки сразу под и между молочными железами, – важная точка, температура в которой должна быть выше или равна средней температуре по обеим молочным железам, если в молочных железах нет патологических изменений. Вторая контрольная точка (T2) – непосредственно под мечевидным отростком. Антенна-аппликатор устанавливается на соответствующую точку на поверхности тела плотно, не допуская зазора между кожей и плоскостью аппликатора. Точки для обследования на поверхности молочной железы выбирались так, чтобы «просмотреть» всю область молочной железы и в каждом конкретном случае выбирались в соответствии с индивидуальным строением молочной железы. Программой обследования предусмотрено, что температурный датчик устанавливается в средней части исследуемого квадранта молочной железы. Если молочная железа большого размера (более 30 см в диаметре), можно провести две или три серии измерений и выбрать наиболее информативную серию. На рис. 1 показана схема обзорного исследования молочной железы.

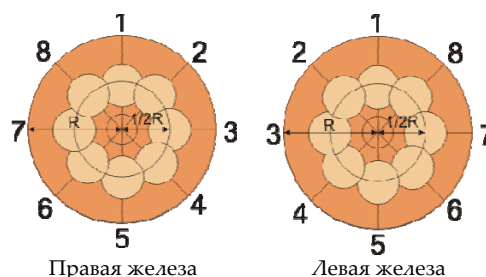


Рис. 1. Схема обзорного исследования молочной железы.

Все женщины перед термометрическим обследованием прошли УЗ обследование и маммографию. Для подтверждения диагноза злокачественного образования проводилось гистологическое исследование.

В основе исследования связи между признаками

лежат статистические методы, основанные на вычислении выборочного коэффициента корреляции и на проверке гипотез о его значимости. При этом большинство параметрических критериев проверки статистических гипотез предполагает нормальность распределения выборочных данных. Поэтому первым шагом при изучении взаимосвязи исследуемых признаков является проверка нормальности распределения исходных числовых данных: это температурные измерения радиотермометрического обследования в девяти точках, расположенных на молочной железе, а также измерение температуры в аксиллярной области и в контрольных точках на теле пациентки. При этом для проверки выборочных распределений на принадлежность к нормальному распределению были использованы как приближенный метод, основанный на вычислении выборочных коэффициентов асимметрии и эксцесса, так и более точный метод проверки согласованности – критерий согласия Пирсона [2]. На втором шаге для непосредственного изучения взаимосвязи признаков был выбран метод исследования ранговой корреляции Спирмена. В его основе лежит вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена ρ_v по формуле: $\rho_v = 1 - \frac{6}{n^3 - n} \sum_{i=1}^n d_i^2$, где $d_i = x_i - y_i$, а x_i и y_i ($i = 1, 2, \dots, n$) – ранги исходных объектов, записанные по исследуемым признакам. Методика нахождения рангов описана в [2,4].

Результаты и их обсуждение. В результате проверки полученных измерений радиотермометрического обследования оказалось, что большая часть температурных данных не согласуется с нормальным распределением. Поэтому применение на втором шаге для непосредственного изучения взаимосвязи признаков метода, основанного на вычислении выборочного коэффициента ранговой корреляции Спирмена вполне обоснованно и целесообразно.

Таблица 2

Используемые значения критических точек распределения Стьюдента $t_{кр}$.

n (объем выборки)	$t_{кр}$
80	1,67
206	1,64
140	1,65
126	1,66

В каждой группе пациентов для всех 9 точек измерения в РТМ- и ИК-диапазонах были найдены описанным выше методом коэффициенты ранговой корреляции Спирмена в паре с каждым ответом на анамнестические вопросы и в паре с результатами каждого дополнительного измерения. Результаты вычислений отображены на рисунках (рис.1-4). После этого была исследована значимость полученных коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Для выбора гипотезы использовался статистический критерий уровня

$\alpha=0,05(p=1-\alpha)$ и следующие значения критических точек распределения Стьюдента $t_{кр}$ (табл. 2).

Значимые коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, указывающие на взаимосвязь признаков, отражены на рис. 2-5, где цифрами от 0 до 8 обозначены точки измерения на молочной железе, а по вертикальной оси указаны значения корреляции.

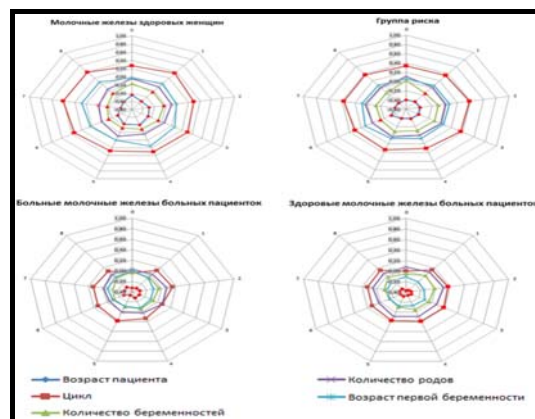


Рис.2. Значимые коэффициенты ранговой корреляции Спирмена для анамнестических вопросов в диапазоне РТМ

После проведения анализа полученных результатов оказалось, что в группе здоровых женщин ($n=80$) значимой является обратная зависимость температурных изменений в глубоких тканях железы с возрастом пациентки и диаметром молочной железы.

Такие анамнестические данные как продолжительность менструального цикла, количество беременностей, количество родов, возраст на момент первых родов не имеют значимой связи с изменениями температуры в молочной железе у здоровых женщин.

Температура в аксиллярной области и контрольных точках исследования имеет высокую степень прямой корреляции с изменениями температуры в молочной железе.

В группе риска ($n=206$) выраженная прямая взаимосвязь имеется только между температурой тела пациенток в аксиллярной области и в контрольных точках.

Незначительная обратная взаимосвязь возраста отмечается с температурой молочной железы. По сравнению с группой здоровых женщин в группе риска зависимость температуры от длины менструального цикла более выражена. Между анамнестическими данными (количество беременностей, количество родов, возраст на момент первых родов), диаметром молочной железы и температурой молочной железы значимой связи нет.

У женщин со злокачественными изменениями в молочных железах (как для больных желез ($n=140$), так и для здоровых ($n=126$)) прямая взаимосвязь с температурой тела в аксиллярной области и контрольных точках исследования выражена в такой же степени, как и в других группах. Однако ни анамнестические данные, ни показатели возраста, ни длина

менструального цикла, ни диаметр молочной железы не связаны с изменениями температуры в молочной железе.

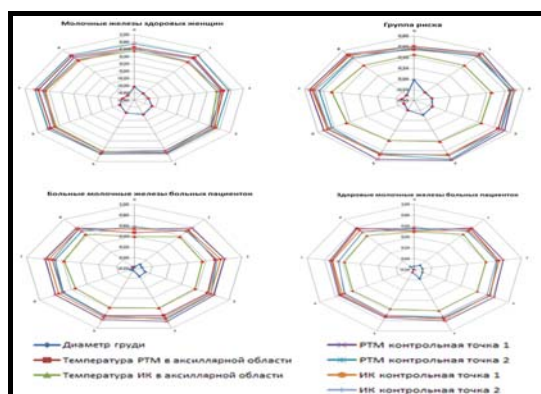


Рис. 3. Значимые коэффициенты ранговой корреляции Спирмена для дополнительных измерений в диапазоне РТМ

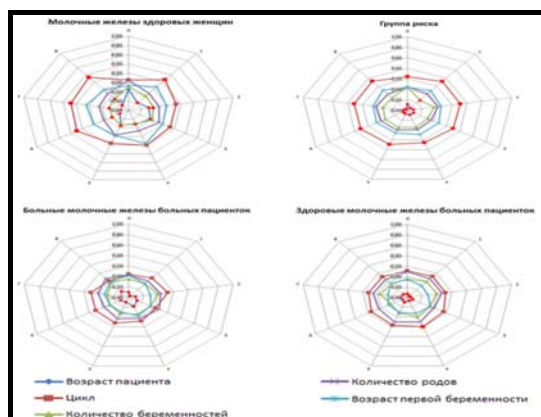


Рис. 4. Значимые коэффициенты ранговой корреляции Спирмена для анамнестических вопросов в диапазоне ИК

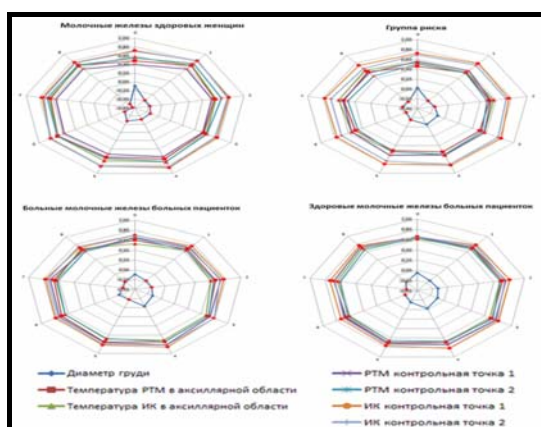


Рис. 5. Значимые коэффициенты ранговой корреляции Спирмена для дополнительных измерений в диапазоне ИК

Известно, что беременность и лактация способствуют полному развитию молочной железы. Однако количество беременностей, количество родов, возраст на момент первых родов не имели связи с изменениями температуры в молочной железе во всех группах обследованных женщин.

Взаимосвязь температурных изменений от возраста, диаметра железы прослеживалась только для здоровых пациенток. С возрастом здоровая молочная железа подвергается инволюции: уменьшается объем железистой ткани, увеличивается объем жировой и соединительной ткани, кровоснабжение которых менее выражено. В то же время увеличение размера здоровой молочной железы с возрастом обусловлено увеличением не столько объема железистой ткани, сколько жировой и соединительной. Естественное снижение температуры здоровой молочной железы с возрастом и отражает обратная корреляция.

Все описанные закономерности изменения температуры характерны для нормального строения и функционирования молочной железы. Взаимосвязь этих же показателей (возраст, диаметр железы) с температурой железы у пациенток с доброкачественными изменениями в молочной железе (в группе риска) значительно ослаблена, а в группе пациенток со злокачественными изменениями железы отсутствует, т.к. и структура, и функции нарушены.

Выводы. Таким образом, для выявления температурных аномалий в молочной железе нет необходимости перегружать обследование анамнестическими вопросами. Из дополнительных измерений для оценки термограмм молочной железы имеют значение измерение температуры в аксиллярной области и в контрольных точках.

Литература

1. Анисимова Е.В., Замечник Т.В., Ларин С.И., Лосев А.Г., Мазепа Е.А. Теоретические исследования отдельных физических и физиологических факторов, влияющих на качество обследования пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей методом комбинированной термографии // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. № 4. С. 280–282.

2. Медик В.А., Токмачев В.А. Математическая статистика в медицине: учебное пособие. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.

3. Рожкова Н.И., Смирнова Н.А., Назаров А.А. Факторы, влияющие на эффективность радиотермометрических измерений молочной железы с помощью диагностического комплекса РТМ-01-РЭС // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 3. С. 21–25.

4. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

References

1. Anisimova EV, Zamechnik TV, Larin SI, Losev AG, Mazepa EA. Teoreticheskie issledovaniya

otdel'nykh fizicheskikh i fiziologicheskikh faktorov, vliyayushchikh na kachestvo obsledovaniya patsientov s varikoznoy boleznyu ven nizhnikh konechnostey metodom kombinirovannoy termografii [The Theoretical Research of Separate Physical and Physiological Factors Influencing the Quality of Checking up Patients with Venous Varicosity of Lower Extremities by the Method of Combined Thermography]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(4):280-2. Russian.

2. Medik VA, Tokmachev VA. Matematicheskaya statistika v meditsine: uchebnoe posobie. Moscow: Finansy i statistika; 2007. Russian.

3. Rozhkova NI, Smirnova NA, Nazarov AA.

Faktery, vliyayushchie na effektivnost' radiotermometricheskikh izmereniy molochnoy zhelezy s pomoshch'yu diagnosticheskogo kompleksa RTM-01-RES. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2007;3:21-5. Russian.

4. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

Государственный научный грант Волгоградской области (договор № 285 от 06.12.2013 г.).

УДК: 616.351-006.6; 616.34-007.272

DOI: 10.12737/7265

ВЛИЯНИЕ МИНИИНВАЗИВНЫХ КОЛОСТОМ НА МИКРОБНУЮ ОБСЕМЕНЕННОСТЬ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И РАЗВИТИЕ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

З.В. ТОТИКОВ, В.З. ТОТИКОВ

ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, РСО-Алания, ул. Пушкинская 40, Владикавказ, Россия

Аннотация. Статья посвящена изучению влияния проксимальной колостомы сформированной через минидоступ на микробную обсемененность брюшной полости во время радикального этапа лечения и динамику развития воспалительных изменений и интоксикационного синдрома у больных раком прямой кишки, осложненным острой непроходимостью. Произведено исследование микробного обсеменения брюшной полости у 32 больных, из них у 15 больных у которых непроходимость была разрешена консервативно и у 17 больных, у которых на первом этапе накладывалась проксимальная колостома из минидоступа для ликвидации непроходимости. У 30 пациентов проведено исследование белков острой фазы и определялся уровень имеющейся токсемии с помощью расчетов лейкоцитарного индекса интоксикации. Забор крови осуществлялся у больных с острой кишечной непроходимостью непосредственно перед наложением проксимальной колостомы, а также перед вторым – радикальным этапом лечения через 7-10 дней. Установлено, что наложение проксимальной колостомы через минидоступ не приводит к росту микробного обсеменения брюшной полости, способствует снижению уровня белков острой фазы, уровня общей токсемии и снижает риск развития послеоперационных воспалительных осложнений перед выполнением радикального этапа лечения.

Ключевые слова: колостома, минидоступ, кишечная непроходимость, микробная обсемененность, интоксикационный синдром.

THE IMPACT OF MINIMALLY INVASIVE COLOSTOMY ON THE MICROBIAL INFECTION OF THE ABDOMINAL CAVITY AND THE DEVELOPMENT OF INTOXICATION SYNDROME IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER COMPLICATED BY ACUTE OBSTRUCTION

Z.V. TOTIKOV, V.Z. TOTIKOV

Northern Ossetia State Medical Academy, st. Pushkinskaya 40, Vladikavkaz, Russia

Abstract. The article studies the influence of proximal colostomy formed through minimal access for microbial contamination of the abdominal cavity during the radical phase of treatment and the dynamics of the inflammatory changes and intoxication syndrome in patients with rectal cancer complicated by acute obstruction. The research on microbial contamination of the abdominal cavity was made in 32 patients, including 15 patients in whom obstruction was resolved conservatively and 17 patients in whom was made a proximal colostomy through mini-invasive access to eliminate acute obstruction. In 30 patients were investigated acute phase proteins and determined the level of toxemia available by calculation leukocyte index of intoxication. Blood sampling was carried out in patients with acute intestinal obstruction directly before applying the proximal colostomy, and before the second - a radical step treatment in 7-10 days. Found that the imposition of the proximal colostomy through minimal access does not lead to an increase in microbial contami-

nation of the abdomen; helps reduce the level of acute phase proteins, the level of general toxemia and reduces the risk of postoperative inflammatory complications before performing radical phase of treatment.

Key words: colostomy, mini-invasive access, ileus, microbial contamination, intoxication syndrome.

В последние годы многие хирурги признают необходимость выполнения многоэтапных оперативных вмешательств при осложненном раке толстой кишки, когда на первом этапе на высоте непроходимости производится декомпрессия ободочной кишки с помощью малоинвазивных технологий без выполнения срединной лапаротомии [2-8]. По мнению целого ряда авторов, проведение таких операций под местной анестезией или внутривенным обезболиванием способствует снижению количества послеоперационных осложнений и летальных исходов [1,4,7,8]. Они считают, что преимуществами выполнения колостомий из минидоступа является малая травматичность операции, а так же короткие сроки реабилитации пациентов [2,4,7].

Цель исследования – определить влияние проксимальной колостомы, сформированной через минидоступ, на микробную обсемененность брюшной полости во время радикального этапа лечения и динамику развития воспалительных изменений и интоксикационного синдрома у больных раком прямой кишки, осложненным острой непроходимостью.

Материалы и методы исследования. Для определения влияния проксимальной колостомы, сформированной через минидоступ, на микробную обсемененность брюшной полости во время второго радикального этапа лечения нами было проведено исследование микробного обсеменения брюшной полости у 32 больных. Контрольную группу составили 15 пациентов, у которых непроходимость была разрешена консервативно. 17 больных вошло в основную группу, у них на первом этапе накладывалась проксимальная колостома из минидоступа для ликвидации непроходимости. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния и наличию сопутствующих заболеваний. Так же нами было проведено исследование белков острой фазы, в частности С-реактивного белка и определялся уровень имеющейся токсемии с помощью расчетов *лейкоцитарного индекса интоксикации* (ЛИИ) по С.Ф. Химич и ЛИИ по А.А. Чиркину. Забор крови осуществлялся у 30 больных с острой кишечной непроходимостью непосредственно перед наложением проксимальной колостомы, а также перед вторым – радикальным этапом лечения через 7-10 дней.

Результаты и их обсуждение. Частота инфицированности смывов брюшной полости от начала операции к ее завершению возрастала у больных контрольной группы с 37,8 до 64,5%, а у пациентов основной группы с 38,6 до 65,7%. Как показал видовой состав микрофлоры, в обеих группах преобладали энтеробактерии различных видов, в контрольной группе они встречались в 83,4% случаев, а в основной

в 84,7% случаев. Частота обнаружения энтеробактерий была равномерна в обеих группах, частота высеваемости кокков в продолжение операции не менялась в обеих группах.

Таким образом, как показывают данные микробиологического исследования, наложение проксимальной колостомы через минидоступ не приводит к росту микробного обсеменения брюшной полости.

У 30 пациентов осуществлен забор крови на высоте непроходимости перед первой операцией в объеме минилапаротомии, двустольной колостомии. Концентрация С-реактивного белка в плазме крови у 28 больных значительно превышала норму, колеблясь в пределах от 47 мг/л до 430 мг/л (норма 0-5 мг/л), составляя в среднем 239 ± 32 мг/л и только у 2 пациентов оставалась в пределах нормы. Значения ЛИИ по С.Ф. Химич и ЛИИ по А.А. Чиркину у всех пациентов также превышали показатели нормы, составляя в среднем соответственно $3,78 \pm 0,53$ и $3,57 \pm 0,56$. При исследовании уровня концентрации С-реактивного белка непосредственно перед вторым этапом лечения через 7-10 дней у 28 пациентов отмечалось достоверное снижение уровня его концентрации до приблизительно одной и той же величины ($33,8-42,4$ мг/л) и только у 2 больных она оставалась на прежнем уровне. У этих двух пациентов послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационных ран. Уровень имеющейся токсемии перед вторым этапом лечения удалось снизить у всех пациентов, на что указывало снижение показателей ЛИИ по Химич и ЛИИ по Чиркину в среднем до $2,1 \pm 0,53$ и $2,2 \pm 0,18$.

Второй радикальный этап, как правило, мы начинали с того, что в первую очередь изолировали стому, расположенную в правом подреберье путем наклеивания самоклеющейся пленки или салфеткой смоченной хлоргекседином. После этого стандартно обкладывалось операционное поле и производилась лапаротомия и в зависимости от локализации опухоли производили резекцию или экстирпацию прямой кишки.

Заключение. Таким образом, наложение проксимальной колостомы через минидоступ не приводит к росту микробного обсеменения брюшной полости, способствует снижению уровня белков острой фазы, уровня общей токсемии и снижает риск развития послеоперационных воспалительных осложнений перед выполнением радикального этапа лечения.

Литература

1. Ажави А.М., Слесаренко С.С. Ассистированные вмешательства в лечении больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью

опухолевого генеза // Международный хирургический конгресс "Новые технологии в хирургии". Матер. Конгресса. Ростов-на-Дону, 2005. С. 339.

2. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Сорокин В.В. Выбор метода хирургического лечения осложненных и распространенных форм колоректального рака // IX Всерос. съезд хирургов. Матер. Съезда. Волгоград, 2000. С. 154.

3. Гаджиев М.С. Эндовидеохирургические технологии в лечении обтурационной толстокишечной непроходимости // XI съезд хирургов Российской Федерации: Тез. докл. Волгоград, 2011. С. 81–82.

4. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость. Москва, 2005. 223 с.

5. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Мехдиев Д.И., Гареев Р.Н., Тимербулатов Ш.В., Ахмеров Р.Р., Султанбаев А.У. Современные подходы в хирургической тактике при осложненном раке толстой кишки // Колопроктология. 2011. №3 (37). Приложение. С. 89.

6. Тотиков В.З., Зураев К.Э., Тотиков З.В., Качмазов А.К., Джиев С.А. Хирургическая тактика при раке прямой кишки, осложненном непроходимостью // Колопроктология. 2005. №2(12). С. 36–39.

7. Тотиков В.З., Тотиков З.В. Рак прямой кишки, осложненный острой обтурационной толстокишечной непроходимостью. Владикавказ, 2011. 150 с.

8. Тотиков З.В., Тотиков В.З., Талапова И.М., Тотиков М.З., Асланов А.Д. Способ формирования двустольной петлевой колостомы при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // Колопроктология. 2013. №1(43). С.39–43.

shatel'stva v lechenii bol'nykh s ostroy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimost'yu opukholevogo geneza. Mezhdunarodnyy khirurgicheskiy kongress "Novye tekhnologii v khirurgii". Mater. Kongressa. Ros-tov-na-Donu; 2005. Russian.

2. Vorob'ev GI, Shelygin YuA, Frolov SA, Sorokin VV. Vybora metoda khirurgicheskogo lecheniya oslozh-nennykh i rasprostranennykh form kolorektal'nogo raka. IX Vseros. s'ezd khirurgov. Mater. S'ezda. Volgograd; 2000. Russian.

3. Gadzhiev MS. Endovideokhirurgicheskie tekhnologii v lechenii obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti. XI s'ezd khirurgov Rossiyskoy Federatsii: Tez. dokl. Volgograd; 2011. Russian.

4. Pugaev AV, Achkasov EE. Obturatsionnaya opukholevaya tolstokishechnaya neprokhodimost'. Moskva; 2005. Russian.

5. Timerbulatov VM, Fayazov RR, Mekhdiev DI, Gareev RN, Timerbulatov ShV, Akhmerov RR, Sultanbaev AU. Sovremennyy podkhody v khirurgicheskoy taktike pri oslozhnennom rake tolstoy kishki. Koloproktologiya. 2011;3(37):89. Russian.

6. Totikov VZ, Zuraev KE, Totikov ZV, Kachmazov AK, Dzhioev SA. Khirurgicheskaya taktika pri rake pryamoy kishki, oslozhnennom neprokhodimost'yu. Koloproktologiya. 2005;2(12):36-9. Russian.

7. Totikov VZ, Totikov ZV. Rak pryamoy kishki, oslozhnenny ostroy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimost'yu. Vladikavkaz; 2011. Russian.

8. Totikov ZV, Totikov VZ, Talapova IM, Totikov MZ, Aslanov AD. Sposob formirovaniya dvustvol'noy petlevoi kolostomy pri tolstokishechnoy neprokhodimosti opukholevogo geneza. Koloproktologiya. 2013;1(43):39-43. Russian.

References

1. Azhavi AM, Slesarenko SS. Assistirovannye vme-

УДК: 616-036.2 — 616.12-008.46

DOI: 10.12737/7266

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СРЕДИ СЕЛЬСКОГО И ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РСО-АЛАНИЯ

Т.М. ДЕДЕГКАЕВА, З.Т. АСТАХОВА

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019

Аннотация. Хроническая сердечная недостаточность – одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что данные российских эпидемиологических исследований по изучению хронической сердечной недостаточности значительно отличаются от зарубежных, в то же время выявляются различия и между отдельными регионами РФ. Набор материала проходил на базе шести лечебно-профилактических учреждений Республики Северная Осетия-Алания, отобранных в результате проведения рандомизации. Обследовано 688 семей, 1600 человек в возрасте от 18 до 100 лет среди сельского и городского населения Республики Северная Осетия-Алания. Диагноз хронической сердечной недостаточности верифицирован на основании стандартизированной оценки клинических симптомов, применяемых в исследовании ЭПОХА-ХСН. Распространенность хронической сердечной недостаточности среди сельского населения Республики Северная Осетия-Алания оказалась несколько выше и составила 14,4%, против 13,9% среди городского. Как среди сельского, так и среди городского населения Республики Северная Осетия-Алания распространенность хронической

сердечной недостаточности оказалась высокой, в несколько раз выше зарубежных эпидемиологических исследований и выше данных эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН. Тяжелая хроническая сердечная недостаточность достигла 3,8% среди сельского и 3,9% среди городского населения от всей репрезентативной выборки. Распространенность хронической сердечной недостаточности в 1,3 раза выше среди женщин, чем среди мужчин. Среди молодых возрастных групп распространенность хронической сердечной недостаточности была выше среди мужчин, чем среди женщин.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, распространенность, пол, возраст, сельское и городское население.

PREVALENCE, SEX AND AGE PECULIARITIES OF CHRONIC HEART FAILURE AMONG RURAL AND URBAN POPULATION OF THE NORTH-OSSETIA-ALANIA

T.M. DEDEGKAEVA, Z.T. ASTAKHOVA

North-Ossetian State Medical Academy, st. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, Russia, 362019

Abstract. Chronic heart failure is one of the most common diseases of the cardiovascular system. It is known that the Russian epidemiological studies on the chronic heart failure are significantly different from the overseas, but at the same time it revealed differences between individual regions of the Russian Federation. A set of material was held on the basis of six medical institutions of the Republic of North Ossetia-Alania, selected as a result of the randomization. 688 families, including 1600 respondents aged from 18 to 100 years of rural and urban population of North Ossetia-Alania, were examined. The diagnosis of chronic heart failure was verified on the basis of a standardized assessment of clinical symptoms used in the study of EPOCH-CHF. The prevalence of heart failure among the rural population of the North Ossetia-Alania was slightly higher and reached 14.4% , and 13.9 % in urban areas. Among both rural and urban population of the North Ossetia-Alania the prevalence of heart failure was high, more than a few times higher than international epidemiological studies and higher than epidemiological research data of EPOCH - CHF. Severe chronic heart failure reached 3.8% in rural and 3.9 % in urban population of the entire representative sample. The prevalence of chronic heart failure was 1.3 times higher in women than in men. Among younger age groups, the prevalence of heart failure was higher in men than in women.

Key words: chronic heart failure, prevalence, sex, age, rural and urban population.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является общим конечным путем большинства сердечно-сосудистых заболеваний, которые в РФ, как и в зарубежных странах, занимают первое место по заболеваемости и смертности. За один год в РФ умирают 612 тыс. больных ХСН [2]. С конца 1950-х годов в США и странах Европы проходят национальные эпидемиологические исследования, выявляющие реальную картину распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и эффективности их лечения [1]. Распространенность ХСН в европейской популяции и в США варьирует от 0,4 до 2,5% [4,5]. В нашей стране, по результатам первого эпидемиологического исследования «ЭПОХА-ХСН» распространенность ХСН I-IV ФК в европейской части РФ составила 12,3%. При этом распространенность клинически выраженной ХСН II-IV ФК составила 5,5%, а «тяжелой» ХСН III-IV ФК 2,3% [3]. Согласно последним данным (ЭПОХА-ХСН, госпитальный этап) диагноз ХСН в РФ приблизительно имел место у 7% больных, причем ХСН II-IV ФК – у 4,5%, ХСН III-IV ФК – 2,1% [1]. Эти результаты значительно превышали данные зарубежных эпидемиологических исследований по изучению распространенности ХСН. Внутри населения России в свою очередь выявляются определенные различия в распространенности ХСН, связанные с многонациональностью

страны, экономическими и социальными условиями их проживания. В связи с этим является актуальным изучение распространенности ХСН в различных регионах Российской Федерации, для оценки состояния проблемы и разработки профилактических мероприятий.

Цель исследования – изучить распространенность ХСН в зависимости от пола и возраста среди сельского и городского населения Республики Северная-Осетия Алания.

Материалы и методы исследования. Исследование носило характер одномоментного, проспективного. Набор материала проходил на базе трех районных и трех городских поликлиник Республики Северная Осетия-Алания, отобранных в результате рандомизации. Были исследованы 18 терапевтических участка: 347 семей, 798 человек в возрасте от 18 до 100 лет среди сельского населения и 341 семья, 802 человека среди городского. Дизайн данного исследования соответствует дизайну исследования ЭПОХА-ХСН [1]. На каждого исследуемого заполнялась скрининг-карта (вопросник) созданная НИИ профилактической медицины МЗ РФ. Для выявления больных, имеющих ХСН, в карте-вопроснике имелись вопросы о наличии или отсутствии одышки, слабости, тахикардии или отеков. Степень тяжести одышки определялась в за-

Таблица 1

Распространенность ХСН в зависимости от пола и возраста среди больных ХСН сельского населения

Возраст	18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80-89 лет	90-100 лет
ХСН I-IV ФК	-	1,7%	4,3%	15,7%	26,1%	27,8%	18,3%	6,1%
Мужчины	-	2,2%	6,7%	22,2%	33,3%	20,0%	13,3%	2,2%
Женщины	-	1,4%	2,9%	11,4%	21,4%	32,9%	21,4%	8,6%
ХСН III-IV	-	-	-	6,7%	6,7%	36,7%	36,7%	13,3%
Мужчины	-	-	-	11,1%	11,1%	33,3%	44,4%	-
Женщины	-	-	-	4,8%	4,8%	38,1%	33,3%	19,0%

В возрастной группе от 18 до 29 лет не выявлено ни одного пациента, страдающего ХСН. В возрастной группе от 30 до 39 лет выявлены двое мужчин с признаками ХСН (2,2%). В последующих возрастных группах число мужчин, страдающих ХСН, увеличилось и достигло максимальных значений в возрастной группе от 60 до 69 лет (33,3%). В возрастных группах старше 80 лет число мужчин резко уменьшилось и составило 2,2% в группе от 90 лет и старше. Среди женщин в возрастной группе от 30 до 39 лет выявлена одна пациентка с ХСН (1,4%). Распространенность ХСН среди женщин так же увеличивалась с возрастом, но в отличие от мужчин, максимум частоты у женщин приходился на возраст от 70 до 79 лет. Среди молодых возрастных групп распространенность ХСН была выше среди мужчин, чем среди женщин. С возрастом наблюдался рост не только распространенности, но и тяжести ХСН (табл. 1). В возрастных группах от 18 до 49 лет, не выявлены пациенты с тяжелой формой ХСН. Распространенность тяжелой ХСН увеличивалась с возрастом и достигала максимума у женщин в возрастных группах от 70 до 89 лет (36,7%), а у мужчин в возрастной группе от 80 до 89 лет (44,4%).

Распространенность ХСН I-IV ФК среди городского населения РСО-Алания оказалась несколько ниже, чем среди сельского населения и составила 13,9%. Так же как и среди сельских жителей, распространенность ХСН была в 1,3 раза выше среди женщин (14,7%), чем среди мужчин (11,8%). Пациенты с ХСН II-IV ФК, составили 9,9%, среди которых 9,1% мужчин и 10% женщин. Распространенность тяжелой ХСН III-IV ФК среди городских жителей составила 3,9% и так же превалировала среди женщин 4,1%, против 3,3% среди мужчин.

Повозрастная распространенность ХСН среди городского населения имела такие же тенденции к увеличению с возрастом и достигала максимальных значений, как среди мужчин, так и среди женщин в возрастной группе от 70 до 79 лет с последующим снижением в группах от 80 до 100 лет (табл. 2). Пик распространенности тяжелой ХСН III-IV ФК среди жителей городского населения приходился на возраст от 70 до 79 лет, с последующим снижением в возрастных группах от 80 до 100 лет.

висимости от ее наличия при быстрой (первая степень) или спокойной ходьбе (вторая степень), при которой необходимо остановиться и при одевании (третья степень), а также при малейшей нагрузке или в покое (четвертая степень). Выраженность слабости оценивалась по четырех-балльной шкале. Незначительная слабость оценивалась в один балл, а выраженная – в четыре балла. Респондент сам определял выраженность слабости. Тахикардия диагностировалась, если частота сердечных сокращений превышала 80 ударов в минуту в покое после 15-ти минутного отдыха. Диагноз ХСН I-IV ФК верифицирован на основании жалоб на одышку второй степени на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, артериальная гипертензия, перемежающаяся хромота или пороки сердца). Пациенты, имеющие три диагностических критерия (одышку, утомляемость и сердцебиение) на фоне заболевания сердечно-сосудистой системы были определены в группу ХСН II-IV ФК. Диагноз «тяжелой» ХСН III-IV ФК определялся при наличии жалоб на одышку, утомляемость, сердцебиение и отеки голеней, при наличии заболевания сердечно-сосудистой системы. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ «SPSS for Windows 13.0» и редактора электронных таблиц MS Excel 10 с применением критерия «t» Стьюдента. Независимо от анализируемого признака во всех разделах исследования был принят единый уровень статистической значимости $<0,05$. Проверка выборок на нормальность проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, что было обусловлено объемом выборки ($n=50$). Для описания связей между выбранными переменными использовались таблицы сопряженности, с применением критерия независимости χ^2 с поправкой на непрерывность Йетса при небольшом числе объектов. Степень связи между двумя переменными определялась вычислением коэффициента корреляции Пирсона и ранговые корреляции Спирмена и Кендала [7].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного нами клинико-эпидемиологического исследования среди сельского населения Республики Северная Осетия-Алания, распространенность ХСН I-IV ФК составила 14,4%. При этом ХСН среди женщин оказалась в 1,3 раза выше, чем у мужчин и составила 16,1%, а среди мужчин 12,4%. Пациенты, имеющие ХСН II-IV ФК, составили 9,8%. Распространенность ХСН II-IV ФК составила среди женщин 11,3%, а среди мужчин 7,9%. Распространенность тяжелой ХСН III-IV ФК среди жителей сельского населения Республики Северная Осетия-Алания составляет 3,8%. Различия распространенности по полу наиболее выражены в этой группе больных и составляют среди женщин 4,8%, а среди мужчин 2,5%. Проведен анализ распространенности ХСН в зависимости от пола и возраста среди больных ХСН сельского населения (табл. 1).

Таблица 2

Распространенность ХСН в зависимости от пола и возраста среди больных ХСН городского населения

Возраст	18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80-89 лет	90-100 лет
ХСН I-IV ФК	-	0,9%	4,5%	13,5%	22,5%	41,4%	13,5%	3,6%
Мужчины	-	2,3%	7,0%	18,6%	23,3%	34,9%	11,6%	2,3%
Женщины	-	-	2,9%	10,3%	22,1%	45,6%	14,7%	4,4%
ХСН III-IV	-	-	-	6,5%	16,1%	51,6%	19,4%	6,5%
Мужчины	-	-	-	8,3%	8,3%	50,0%	33,3%	-
Женщины	-	-	-	5,3%	21,1%	52,6%	10,5%	10,5%

Таким образом, распространенность ХСН как среди сельского, так и среди городского населения РСО-Алания оказалась высокой, несколько раз выше по сравнению с данными зарубежных исследований [5,6] и выше данных эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН [2,3]. Эта разница наблюдалась как по мягким, так и по жестким критериям диагностики. Распространенность ХСН среди женщин оказалась в 1,3 раза выше, чем у мужчин, что связано с большей продолжительностью жизни женщин в России и соответствует данным исследования ЭПОХА-ХСН. Как среди сельского, так и среди городского населения РСО-Алания распространенность ХСН увеличивалась с возрастом и достигала максимума в возрастной группе от 70 до 79 лет. Причем максимальная распространенность ХСН среди мужчин сельского населения наблюдалась в возрастной группе от 60 до 69 лет, а среди женщин в группе от 70 до 79 лет. Тогда как среди городского населения пик распространенности ХСН как среди мужчин, так среди женщин наблюдался в возрастной группе от 70 до 79 лет. В возрастных группах старше 80 лет распространенность ХСН снижается из-за естественной убыли населения. В связи с выявленной высокой распространенностью ХСН как среди сельского, так и среди городского населения РСО-Алания необходимо дальнейшее изучение факторов риска и основных причин формирования ХСН для разработки профилактических мероприятий.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Мареев В.Ю., Мартыненко А.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В., Шляхто Е.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 331 с.
2. Национальные рекомендации ВНОКи ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная Недостаточность, 2013. Т. 14. №7. С. 379–472.
3. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная

Недостаточность. 2006. Т.7. №3. С. 112–115.

4. Gerhard Bauriedel, Dirk Skowasch, Berndt Lüderitz. Die chronische Herzinsuffizienz // Deutsches Ärzteblatt. 2005. 102(9). P. 592–601.
5. Hunt S.A., ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // J Am Coll Cardiol. 2005. 46(6). P. e1–82.
6. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2001. 22(17). P. 1527–1560.
7. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

References

1. Ageev FT, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Mareev VYu, Martynenko AV, Sitnikova MYu, Fomin IV, Shlyakhto EV. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Moscow: Geotar-Media; 2010. Russian.
2. Natsional'nye rekomendatsii VNOKi OSSH po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr). Serdechnaya Nedostatochnost'. 2013;14(7):379-472. Russian.
3. Fomin IV, Belenkov YuN, Ageev FT. Rasprostranennost' khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii – dannye EPOKhA-KhSN. Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006;7(3):112-5. Russian.
4. Gerhard Bauriedel, Dirk Skowasch, Berndt Lüderitz. Die chronische Herzinsuffizienz. Deutsches Ärzteblatt. 2005;102(9):592-601.
5. Hunt SA, ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):e1-82.
6. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;22(17):1527-60.
7. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616 – 073.756.8

DOI: 10.12737/7267

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОТОМОГРАФИЧЕСКОЙ КОРОНАРОГРАФИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Д.Ф. ВАРДИКОВ, Е.К. ЯКОВЛЕВА

ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: crirr@peterlink.ru, ул. Ленинградская д. 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург 197758, Россия

Аннотация. В Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет более 56%. Основная причина – атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что приводит к развитию ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда. В недавнем прошлом единственным методом точной диагностики ишемической болезни сердца была инвазивная коронарная ангиография. Данная методика заслуженно является «золотым стандартом», благодаря ее высокой информативности. Однако, коронарная ангиография связана с необходимостью госпитализации пациента в стационар, а также с возможными осложнениями, присущими любой инвазивной процедуре. Использование в клинической практике мультиспиральной компьютерной томографии открыло возможности для малоинвазивного исследования состояния коронарных артерий у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца. Целью настоящей работы является определение диагностических возможностей и оптимизация методики мультиспиральной компьютернотомографической коронарографии при различных заболеваниях коронарных артерий. Всего обследовано 38 пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, аномалиями развития коронарных артерий и после процедуры стентирования. Исследования проводили на 64-срезовом «Aquilion 64» и 320-срезовом «Aquilion One» компьютерных томографах фирмы Toshiba. Анализ результатов мультиспиральной компьютернотомографической коронарографии показал высокую диагностическую информативность данного метода в оценке состояния коронарного русла, в определении типа кровоснабжения сердца, в визуализации периферических отделов коронарных артерий, оценке состояния стентов. Объемное сканирование позволило получить высокоинформативные компьютерно томографические коронарограммы при значительном снижении дозовой нагрузки на пациента.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютернотомографическая коронарография, атеросклеротическое поражение коронарных артерий, стентирование.

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF MULTISLICE SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY CORONARY ANGIOGRAPHY IN DISEASES OF CORONARY ARTERIES

D.F. VARDIKOV, E.K. YAKOVLEVA

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies
e-mail: crirr@peterlink.ru, Leningradskaya Str. 70, Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia

Abstract. In the Russian Federation, the death rate from cardiovascular disease is more than 56%. The main reason is atherosclerotic coronary artery disease, which leads to the development of coronary heart disease, and myocardial infarction. In the past, the only way to accurately diagnose coronary heart disease was invasive coronary angiography. This technique is deservedly referred to as the "gold standard" due to its high information content. However, coronary angiography is associated with the necessity of hospitalization in a hospital, as well as possible complications inherent in any invasive procedure. Having been in clinical practice multislice computed tomography has opened opportunities for the study of minimally invasive coronary artery status in patients with suspected coronary heart disease. The purpose of this work is to determine the diagnostic possibilities and optimization techniques of multi-detector computed tomographic coronary angiography. The study involved 38 patients with atherosclerotic coronary arteries, anomalies of the coronary arteries, and patients after stenting. The study was performed on a 64-slice "Aquilion 64" and 320-slice "Aquilion One" Toshiba computed tomographic machines. Analysis of the results of multi detector computed tomographic coronary angiography showed high diagnostic information value of this method in the assessment of coronary disease, in determining the type of blood supply distributed by the heart, in the visualization of the peripheral regions of the coronary arteries, and in the assessment of stents. Multi detector computed tomographic coronary angiography with 320-slice computed tomographic machine with one volume scan, shows a significant reduction of radiation exposure on the patient.

Key words: multi-detector computed tomographic coronary angiography, atherosclerotic coronary artery disease, stenting.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. В 2008 г. от

сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случа-

ев смерти в мире [1]. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца и 6,2 миллиона человек в результате инсульта [2].

В Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет более 56%. Основная причина – атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркту миокарда (ИМ).

В недавнем прошлом единственным методом точной диагностики ИБС была инвазивная коронарная ангиография (КАГ). Данная методика заслуженно является «золотым стандартом», благодаря ее высокой информативности. Однако, традиционная коронарография связана с необходимостью госпитализации пациента в стационар, а также с возможными осложнениями, присущими любой инвазивной процедуре. Использование в клинической практике мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) открыло возможности для малоинвазивного исследования состояния коронарных артерий у пациентов с подозрением на поражение коронарных артерий.

Наряду с магнитно-резонансной ангиографией (МРА) и компьютерно-томографической ангиографией (КТА) сосудов других локализаций, в Европе и США мультиспиральная компьютернотомографическая коронарография (МСКТ-КГ) является достойной альтернативой инвазивной коронарографии в изучении заболеваний коронарных артерий, а также имеет ряд преимуществ, таких как отсутствие необходимости в госпитализации (возможность проведения в амбулаторных условиях), малоинвазивность, возможность анатомической и функциональной оценки миокарда, позволяет получить дополнительные данные, необходимые для выполнения реканализации хронических окклюзий коронарных артерий. По данным авторов Alex B. Meijer, Ying L. O, Jacob Geleijns and Lucia J. M. Kroft, [5], МСКТ-КГ обладает высокой диагностической информативностью при определении стеноза средней и высокой степени проксимальных и средних сегментов коронарных артерий, чувствительность составляет 99%, специфичность – 93% [3]. Несмотря на это в России проблема доверия к МСКТ-КГ до сих пор остается актуальной.

Цель исследования – определение диагностических возможностей и оптимизация методики МСКТ-КГ при различных заболеваниях коронарных артерий.

Материалы и методы исследования. МСКТ-КГ была проведена 38 пациентам в возрасте от 31 года до 74 лет с подозрением на патологию коронарных артерий. Патологические изменения выявлены у 36 пациентов. Исследования выполнены на 64-срезовом компьютерном томографе «Aquilion 64» и 320-срезовом компьютером томографе «Aquilion One» фирмы Toshiba с проспективной ЭКГ-синхронизацией, в/в болюсным введением водорастворимого неионного йодсодержащего контрастного препарата «Ультравист 370» в объеме 50-70 мл и физиологического раствора.

физиологического раствора.

Подготовка пациента к МСКТ-КГ включала исключение напитков с кофеином, курение за 5 часов до процедуры. Исследование проводили в положении лежа на спине, с незначительным смещением пациента вправо от центра стола для оптимальной визуализации сердца. Как правило, катетер 18G устанавливали в правую локтевую вену, йодсодержащий контрастный препарат вводили со скоростью 4,5-5 мл/с. ЭКГ-электроды фиксировались в стандартных отведениях. После оптимизации зубца R и дыхательных тренировок выполнялась процедура подсчета коронарного кальция, вторым этапом – МСКТ-КГ. Количество контрастного препарата и скорость его введения рассчитывались для 320-срезового компьютерного томографа исходя из данных таблицы 1, для 64-срезового томографа по формуле: $V=(10+t) \times 4$, где V – объем вводимого контрастного препарата (мл.), t – общее время сканирования (сек.).

Таблица 1

Количество и скорость вводимого контрастного препарата и физиологического раствора

Вес пациента (кг.)	Количество контрастного препарата (мл.)	Количество физиологического раствора (мл.)	Скорость введения контрастного вещества (мл/сек.)
<59	50	50	4
60-80	60	50	4,5
81-100	60	50	5
>100	70	50	5

Тестовый срез устанавливали на нисходящую аорту на уровне четырехкамерного сердца. Параметры сканирования устанавливались автоматически и зависели от величины индекса массы тела (ВМИ) – табл. 2.

Таблица 2

Параметры сканирования

мА	мсек	мАс	Толщина среза (мм)	кВ
360-580	220-350	44-129	0,5	120

Построение коронарных артерий выполнялось на рабочей станции Vitrea с использованием пакета программ для анализа проксимальных и дистальных сегментов коронарных артерий (MPR – мультипланарных реконструкций, MIP – проекций максимальной интенсивности, CPR – криволинейных реконструкций и VR – объемных реконструкций). Для расчета стеноза применяли Average метод.

Эффективная доза, полученная пациентом за одно обследование при МСКТ-КГ на 64-срезовом компьютерном томографе составляла 12-14 мЗв, на 320-срезовом в режиме объемного санирования 2-5 мЗв.

Верификация полученных данных проводилась по результатам КАГ, выполненной 20 пациентам.

Результаты и их обсуждение. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий было выявлено

но у 36 пациентов, в том числе у 10 после процедуры коронарного стентирования. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий характеризовалось наличием «мягких», смешанных и обызвествленных атеросклеротических бляшек, которые располагались преимущественно в области бифуркации, проксимальных и средних сегментах коронарных артерий и их ветвей. Обызвествленные атеросклеротические бляшки (рис. 1а, 1б) визуализировались в виде гиперденсных структур плотностью свыше 130 HU.

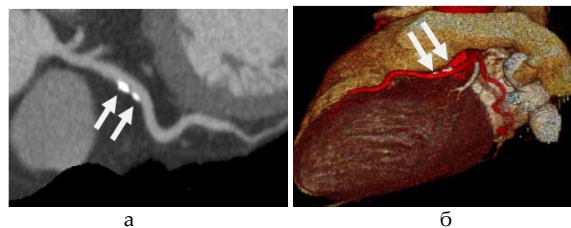


Рис. 1. Пациент К., 51 год. Ишемическая болезнь сердца.

Атеросклеротическое поражение левой передней нисходящей коронарной артерии. а – на реконструкции в криволинейной проекции в проксимальном сегменте левой передней нисходящей коронарной артерии две кальцинированные эксцентрично расположенные атеросклеротические бляшки (стрелки), стенозирующие просвет сосуда до 48-52%; б – на объемной реконструкции две кальцинированные эксцентрично расположенные атеросклеротические бляшки (стрелки) в проксимальном сегменте левой передней нисходящей коронарной артерии.

Мягкие атеросклеротические бляшки (рис. 2а) визуализировались в виде дефекта наполнения с денситометрическими показателями от 50 HU до 80 HU. Смешанные атеросклеротические бляшки характеризовались в виде структур плотностью свыше 50 HU и 130 HU (рис. 2б).

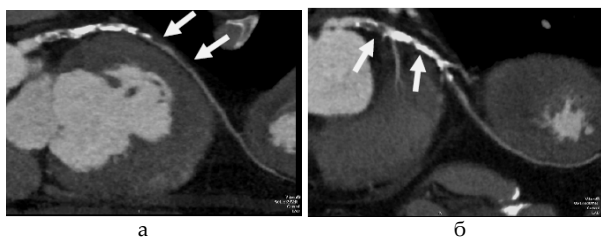


Рис. 2. Пациент Д., 59 лет. Ишемическая болезнь сердца.

«Мягкие» атеросклеротические бляшки.

а – пристеночные дефекты наполнения в дистальном сегменте левой передней нисходящей коронарной артерии за счет мягких атеросклеротических бляшек (стрелки), стенозирующих просвет артерии до 80 %; б – на реконструкции в криволинейной проекции в проксимальном и среднем сегментах левой передней нисходящей коронарной артерии, выявляются выраженные смешанные и множественные обызвествленные атеросклеротические бляшки (стрелки) со значительным стенозом просвета сосуда на их уровне

Особое внимание уделялось диагностике нестабильных бляшек (рис. 3а), представлявших наибольшую опасность для пациента, плотность их составляла от 30 HU до 40 HU, с наличием в структуре некоторых бляшек мелких обызвествлений. Значи-

мые стенозы (>50 %) были выявлены в 24 коронарных артериях: в 6 случаях степень стеноза варьировала от 50 % до 60 %, в 8 от 60% до 80%, в 4 от 80% до 99%, в 6 случаях выявлены окклюзии (рис. 3а, 3б, 3в) коронарных артерий.

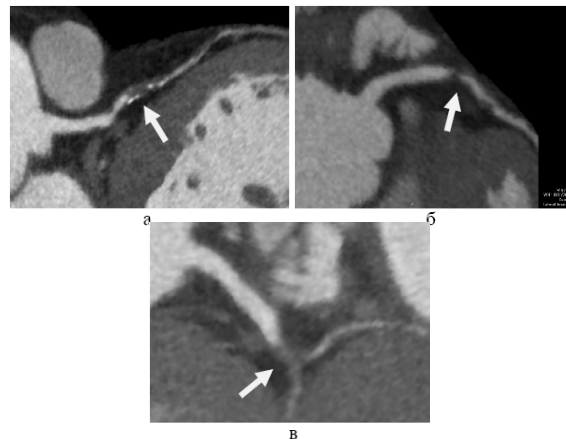


Рис. 3. Пациент Г., 59 лет. Окклюзии ветвей левой коронарной артерии. а – на реконструкции в криволинейной проекции определяется окклюзия в проксимальном сегменте левой передней нисходящей коронарной артерии за счет нестабильной смешанной атеросклеротической бляшки (стрелка); б – окклюзия промежуточной ветви левой коронарной артерии за счет мягкой атеросклеротической бляшки (стрелка); в – окклюзия огибающей коронарной артерии за счет мягкой атеросклеротической бляшки (стрелка)

Изолированное стентирование левой передней нисходящей коронарной артерии (LAD) наблюдалось в 4 случаях, стентирование LAD и огибающей коронарной артерии (LCx) – 2 случаях, LAD и правой коронарной артерии (RCA) – 3, всех трех магистральных коронарных артерий (LAD, LCx и RCA) в 1 случае.

При оценке проходимости стента учитывали контрастирование как в просвете стента, так и проксимальное и дистальное его. Достоверная оценка проходимости стента была возможна при диаметре его просвета от 3 мм и более (рис. 4а). Визуализация просвета 2 мм стента зависела от вида стента (толщины и денситометрической плотности материала стента). Так, наиболее выраженные артефакты наблюдались от стентов «Cypher» (рис. 4а) и «Optima», что затрудняло достоверную оценку их проходимости. Значительно менее выраженные артефакты и наиболее отчетливая визуализация 2 мм стента отмечены при использовании стентов «Liberte» (рис. 4б) и «Presillion Plus». Во всех 10 случаях нарушения проходимости стентов не было выявлено.

Аномалии коронарных артерий в виде самостоятельного отхождения конусной артерии от правого синуса Вальсальвы (рис. 5б) определялись у двух пациентов. Данный вид аномалии встречается приблизительно в 50% случаев [4], имеет важное значение при интервенционных вмешательствах.

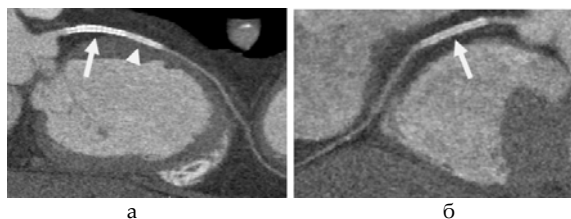


Рис. 4. Пациент Т., 51 год. Состояние после стентирования коронарных артерий. а – на реконструкциях в криволинейной проекции в проксимальном сегменте левой передней нисходящей артерии установлен стент «Cypher» 2,75x28.0 мм с лекарственным покрытием (стрелка), дающий более выраженные артефакты по сравнению с дистально установленным простым стентом «Liberte» 2,0x20.0 мм (головка стрелки), стенты проходимы. б – в проксимальном сегменте правой коронарной артерии установлен стент «Liberte» 2,5x24 мм (стрелка), стент проходим

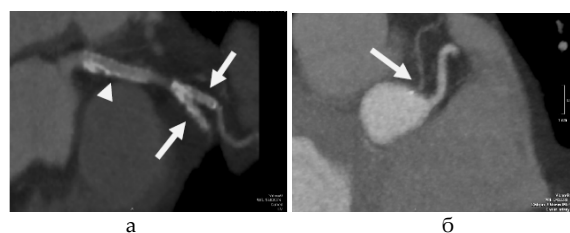


Рис. 5. Пациент К., 74 лет. Состояние после стентирования коронарных артерий. а – на реконструкциях в криволинейной проекции определяется состояние после V-стентирования левой передней нисходящей артерии и ее второй диагональной ветви стентами «Optima» 2,5x19 мм (стрелки), а также стентирование проксимального сегмента LAD стентом Presillion Plus 4.0x24 мм (головка стрелки), стенты проходимы; б – в проекции максимальной интенсивности отмечается аномалия отхождения ветви артериального конуса от правого синуса Вальсальвы (стрелка), с наличием в области устья обызвестненной атеросклеротической бляшки

У одного пациента выявлена гипоплазия правой коронарной артерии и преимущественно левый тип кровоснабжения сердца. В одном случае выявлены множественные аневризмы коронарных артерий с наличием выраженного пристеночного тромбообразования задней левожелудочковой коронарной артерии. Доказанная высокая диагностическая эффективность МСКТ-КТ ставит эту методику на первое место среди скрининговых тестов на наличие коронарного атеросклероза [5]. Данная методика позволяет неинвазивно, наиболее точно и быстро выявить атеросклеротическое поражение коронарных артерий, оценить степень стенозирующего поражения.

Стентирование коронарных артерий у больных ИБС в настоящее время является наиболее часто применяемым методом реваскуляризации миокарда. Однако после имплантации стента нередко возникает внутрискелетный рестеноз из-за повреждения эндотелия сосуда и последующей гиперплазии неоинтимы, которая происходит преимущественно в первые 6 мес. после стентирования. Частота развития внутрискелетного рестеноза составляет 10–30% и зависит от характера поражения, клинического ста-

туса пациента и вида вмешательства [6].

Результаты различных исследований показывают, что МСКТ-КТ на 320-срезовых компьютерных томографах позволяет проводить точную неинвазивную оценку рестеноза внутри стента [7]. По нашим данным на данном виде компьютерного томографа в режиме объемного сканирования с применением фильтра «stent» была достигнута отчетливая визуализация не только стентов с диаметром просвета 3 мм и более, но также и 2 мм стентов определенных производителей (в зависимости от конструкции стента).

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность для диагностики рестенозов внутри стента составляют 93, 89, 54 и 99% соответственно [8], что коррелирует с полученными нами данными. Установлено, что 320-срезовая компьютерная томография позволяет проводить точную оценку рестеноза внутри стента.

Выводы:

1. Мультиспиральная компьютернотомографическая коронарография обладает высокой диагностической информативностью в оценке состояния коронарного русла (включая морфологическую оценку бляшки), в определении типа кровоснабжения сердца, в визуализации периферических отделов коронарных артерий, оценке состояния стентов.

2. Основным преимуществом объемного сканирования при 320-срезовой мультиспиральной компьютернотомографической коронарографии является значительное снижение дозовой нагрузки на пациента.

Литература

1. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. Женева: ВОЗ, 2010.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2011.
3. Alex B. Meijer, Ying L.O., Jacob Geleijns and Lucia J. M. Kroft. Meta-Analysis of 40- and 64-MDCT Angiography for Assessing Coronary Artery Stenosis. // American Journal of Roentgenology. 2008. Vol. 191. №6. P. 1667–1675.
4. Braat H.J.M. A coronary anomaly. // Neth. Heart J. 2007. Vol.15. P. 267–268.
5. Терновой С.К., Морозов С.П., Насникова И.Ю., Сильченко Н.С., Силицын В.Е., Ликов В.Ф., Сальников Д.В. МСКТ-коронарография: современные возможности и перспективы. // Радиология – диагностика и интервенция. 2008. Т. 2 №3. С. 13–21.
6. Самко А.Н., Лупанов В.П., Бакашвили Г.Н., Матчин Ю.Г., Левицкий И.В. Ближайшие и отдаленные результаты применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом Promus и сиролимусом Cypher у больных ИБС с коронарным атеросклерозом. // Международный журнал интервенционной кардиологии. 2012. №29. С. 9–18.
7. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography to nonin-

vasively assess in-stent restenosis / de Graaf F.R. [et al.] // Investigative Radiology. 2010. Vol. 45. №6. P. 331–340.

8. Diagnostic value of 320-slice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis. / Wang J. [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2012. Vol. 40. №6. P. 487–491.

References

1. Mirovoy otchet po neinfektsionnym zabolevaniyam. Zheneva: VOZ; 2010. Russian.

2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.

3. Alex B. Meijer, Ying LO, Jacob Geleijns and Lucia J. M. Kroft. Meta-Analysis of 40- and 64-MDCT Angiography for Assessing Coronary Artery Stenosis. American Journal of Roentgenology. 2008;191(6):1667-75.

4. Braat HJM. A coronary anomaly. Neth. Heart J. 2007;15:267-8.

5. Ternovoy SK, Morozov SP, Nasnikova IYu,

Sil'chenko NSSinitsyn VE, Likov VF, Sal'nikov DV. MSKT-koronarografiya: sovremennye vozmozhnosti i perspektivy. Radiologiya – diagnostika i interventsia. 2008;2(3):13-21. Russian.

6. Samko AN, Lupanov VP, Bakashvili GNMachin YuG, Levitskiy IV. Blizhayshie i otdalennye rezul'taty primeneniya stentov s lekarstvennym pokrytiem everolimusom Promus i sirolimusom Cypher u bol'nykh IBS s koronarnym aterosklerozom. Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii. 2012;29:9-18. Russian.

7. de Graaf FR, et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography to noninvasively assess in-stent restenosis. Investigative Radiology. 2010;45(6):331-40.

8. Wang J, et al. Diagnostic value of 320-slice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2012;40(6):487-91.

УДК: 616.895.87:616-085:612.017

DOI: 10.12737/7268

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА НЕКОТОРЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ

В.Г. ПОДСЕВАТКИН, А.В. ДУРАЕВА, С.В. КИРЮХИНА, С.В. ПОДСЕВАТКИНА

ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия, 430005

Аннотация. Цель работы – изучить влияние метаболической терапии на динамику основных психопатологических симптомов и некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов параноидной формой шизофрении. Исследование проводилось с участием 25 пациентов. На первом этапе пациенты получали традиционную психофармакотерапию. На втором этапе, наряду с антипсихотическими средствами, пациенты получали иммунокорректор, антиоксидант и гипербарическую оксигенацию. Психопатологический статус оценивался по степени выраженности основных симптомов (карты Авруцкого Г. Я., Зайцева С. Г.). Иммунный гомеостаз оценивался по 21 показателю, характеризующему клеточное и гуморальное звенья защиты. Показатели оценивались на момент поступления, 20-й, 40-й день лечения. При поступлении у пациентов в иммунном статусе наблюдалась гиперактивация Т-клеточного звена, и снижение количества Т-супрессоров, а в психопатологическом преобладала продуктивная симптоматика. Исследование показало, что коррекция иммунных нарушений средствами метаболической терапии позволяет ускорить редукцию психопатологической симптоматики, уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов при проведении традиционной психофармакотерапии. Благодаря полученным результатам существенно расширяются представления о фармакологии антипсихотических средств, антиоксидантов, иммунокорректоров, гипербарического кислорода.

Ключевые слова: шизофрения, метаболическая терапия, клеточное и гуморальное звено иммунитета.

EFFECT OF THE METABOLIC THERAPY ON SOME CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY INDICES IN THE PATIENTS WITH PARANOID FORM OF SCHIZOPHRENIA

V.G. PODSEVATKIN, A.V. DURAeva, S.V. KIRYUKHINA, S.V. PODSEVATKINA

National Research Mordovia State N.P. Ogarev University, Bolshevistskaya Str., 68, Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

Abstract. The purpose of this work was to examine the effect of metabolic therapy on the dynamics of the main psychopathological symptoms and some indicators of cellular and humoral immunity in the patients with paranoid schizophrenia. The study was conducted involving 25 patients. In the first stage, the patients received conventional psy-

cho-pharmacotherapy. In the second step, the patients received immune corrector, antioxidant and hyperbaric oxygenation with the antipsychotics. Psychopathological status was assessed according to the severity of the major symptoms (maps of Avrutsky G. Y., Zaitsev S. G.).

Immune homeostasis was assessed according to 21 index characterizing the cellular and humoral defense. Indicators were assessed at admission, the 20th, the 40th day of treatment. On admission, hyper-activation of T-cell level and reducing T-suppressors were observed in the patients in the immune status, as well as symptoms productive prevailed in psychopathological status. The study shown that the correction of immune disorders by means of metabolic therapy allows to accelerate the reduction of psychiatric symptoms, to reduce the frequency and severity of side effects in conventional pharmacotherapy. Due to the results significantly expand notions of pharmacology of antipsychotic drugs, antioxidants, immune modulators, hyperbaric oxygen.

Key words: schizophrenia, metabolic therapy, cellular and humoral immunity.

Выбор рациональной терапевтической тактики невозможен без учета сложной биологической природы шизофренического процесса, хотя до настоящего времени отсутствует достаточно полное понимание механизмов патогенеза шизофрении [3]. Прикладным аспектом исследований патогенетических механизмов шизофрении является поиск биологических маркеров, отражающих особенности клинических проявлений заболевания, вариабельность реакций организма больного на проводимое лечение, а также качество и глубину терапевтических ремиссий. Особое место в подобно-го рода исследованиях отводится изучению клинико-иммунологических зависимостей [4]. Одной из причин снижения эффективности терапии заболевания, по мнению некоторых исследователей [1,2,5], является изменение иммунологической реактивности больных под влиянием психотропных средств. Рассматриваются изменения иммунологических показателей в процессе лечения, как отражение скорее динамики психического состояния, нежели воздействия психофармакотерапии.

Актуальная задача психиатрии и клинической фармакологии по поиску способов и средств оптимизации лечения больных шизофренией решалась в настоящем исследовании путем обоснования применения больным с шизофренией метаболической терапии, включающей иммунокорректор, антиоксидант и гипербарическую оксигенацию.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе Мордовской республиканской психиатрической больницы с согласия больных в соответствии с «Законом о психиатрической помощи» с участием 25 пациентов. Критерием включения больных в исследование было наличие указанного заболевания. Критериями исключения из исследования являлись: острые и обострения хронических заболеваний внутренних органов, онкопатология, наличие органической причины психического расстройства, длительный предшествующий прием психотропных препаратов, клаустрофобия, непереносимость исследуемых лекарственных препаратов, участие в других клинических исследованиях за последние 3 месяца. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе анализировалась динамика психопатологического и иммунного статуса больных

на фоне применения традиционной психофармакотерапии (нейролептики) в средне-терапевтических дозировках. На втором этапе анализировался психический статус и показатели иммунограмм больных получающих метаболическую терапию: антиоксидант мексидол 200 мг в/в кап. первые 10 дн., 100 мг в/в кап. до 30 дн.+ иммунокорректор тимоген 0,1 мг в/м первые 10 дн. + ГБО 0,8-1,0 атм 40 мин 1 р/д первые 10 дн. Иммунный статус оценивался по 21 показателю, характеризующим клеточное, гуморальное звено защиты, факторы неспецифической иммунологической резистентности крови. Психический статус изучался по степени выраженности основных психопатологических симптомов (карты Авруцкого Г.Я., Зайцева С.Г.). Все показатели оценивали на момент поступления больных в стационар, на 20 день, на 40 день лечения. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ Statistics. В нем для обработки полученных результатов используется альтернативный метод вариационной статистики с вычислением средней выборочной (M), ошибки среднего (m). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 [6].

Результаты и их обсуждение. Исследование показателей иммунного статуса больных параноидной шизофренией при поступлении выявило нарушения взаимоотношений компонентов иммунной системы, что проявлялись в снижении функциональной активности Т-лимфоцитов. При поступлении наблюдалось снижение общего количества Т-лимфоцитов ($58,13 \pm 1,31\%$) по сравнению с группой здоровых доноров, в основном за счет снижения субпопуляций Т-супрессоров $6,87 \pm 1,47\%$ (табл. 1). Эти нарушения могут рассматриваться как факторы риска развития этого заболевания. Изменение иммунологического гомеостаза, обусловленное снижением регулирующей функции системы Т-лимфоцитов супрессоров (подавляют функцию В-лимфоцитов), приводит к активации гуморального иммунитета. Таким образом, у исследуемых больных, на фоне снижения активности клеточного звена иммунитета отмечалось раздражение гуморальных иммунных реакций. Выявлено повышение по сравнению с до-

норами В-лимфоцитов $13,6 \pm 0,8\%$, концентрации IG M $179,8 \pm 12,59$ мг/% (табл. 1 и 2). При определении уровня ЦИК установлено, что имеет место достоверное его повышение, преимущественно за счёт наиболее патогенных низкомолекулярных фракций, которые длительно циркулируют в крови ($136,3 \pm 13,12$ у.е. при поступлении) (табл. 2).

Таблица 1

Исследование показателей клеточных иммунных реакций и функциональной активности нейтрофилов при параноидной психозе на фоне традиционной терапии

№	Вид исследования	Доноры	1-й день	20-й день	40-й день
1.	Общее количество $L_x 10^9/L$	$5,2 \pm 0,2$	$5,19 \pm 0,67$	$5,77 \pm 0,54$	$5,29 \pm 0,57$
2.	Т-ЛФ, %	$62,8 \pm 1,6$	$58,13 \pm 1,31^*$	$54,80 \pm 1,43^{*A}$	$50,64 \pm 2,37^{*A}$
3.	Т-ЛФ, абс.	$1334,12 \pm 69,3$	$1006,6 \pm 89,92^*$	$994,4 \pm 27,34^*$	$945,2 \pm 142,09$
4.	В-ЛФ, %	$10,2 \pm 0,9$	$13,60 \pm 0,8^*$	$16,47 \pm 0,58^{*A}$	$18,0 \pm 0,7^{*A}$
5.	В-ЛФ, абс	$205,6 \pm 19,2$	$208,6 \pm 13,57^*$	$249,67 \pm 19,69^{*A}$	$236,67 \pm 18,64$
6.	Тх, %	$41,2 \pm 1,9$	$39,53 \pm 2,35$	$34,2 \pm 1,7^*$	$30,60 \pm 1,05^{*A}$
7.	Тс, %	$8,5 \pm 1,3$	$6,87 \pm 1,47^*$	$6,03 \pm 1,18^*$	$6,72 \pm 0,63^*$
8.	НЛ, %	$27,9 \pm 1,6$	$26,27 \pm 2,9$	$25,29 \pm 2,48$	$26,73 \pm 2,56$
9.	АФ, %	$61,2 \pm 2,7$	$61,33 \pm 3,21$	$59,87 \pm 3,95$	$59,63 \pm 2,99$
10.	АН, %	$28,1 \pm 2,2$	$27,8 \pm 2,28$	$27,60 \pm 2,46$	$26,67 \pm 1,97$
11.	НСТ, %	$24,6 \pm 2,6$	$29,27 \pm 1,79^*$	$33,13 \pm 2,21^*$	$35,80 \pm 2,15^{*A}$
12.	ИАН, у.е	$0,42 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,02^*$	$0,63 \pm 0,03^{*A}$	$0,78 \pm 0,03^{*A}$

Примечание : * – отличия от группы доноров, достоверны при $p=0,05$; А- отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$

Кроме того, у больных наблюдалось повышение функциональной активности нейтрофилов, что проявлялось чрезмерной активацией НСТ- теста (тест с нитросиним тетразолием) $29,27 \pm 1,79\%$, что свидетельствует о резком повышении функционального резерва кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов, а также повышением ИАН (индекса активации нейтрофилов) $0,57 \pm 0,02$, у.е. (табл. 1). Так же изучение иммунных реакций показало, что при параноидной психозе наблюдается повышение системного показателя – ИН ($3,67 \pm 0,45$ у.е. при поступлении), что свидетельствует о снижении напряженности работы и нарушении взаимоотношений между Т-клеточными и фагоцитарными иммунными реакциями. Для выяснения степени вторичного иммунодефицита использовался лейко-Т-лимфоцитарный индекс ($6,13 \pm 0,22$ у.е. при поступлении), концентрация которого была повышена по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 2).

Проведенная психофармакотерапия, включающая в себя нейролептики, антидепрессанты в среднетерапевтических дозах не оказывала корректирующего влияния на нарушенные при поступлении параметры иммунитета. Так на фоне лечения развивалась умеренно выраженная супрессия Т-клеточного звена иммунитета – на 20-й день лечения $54,8 \pm 1,43\%$, на 40-й – $50,6 \pm 2,37\%$; в основном за счет снижения субпопуляции Т-хелперов на 20-й день традиционной психофармакотерапии $34,2 \pm 1,7\%$, на 40-й – $30,6 \pm 1,05\%$ (табл. 1).

Таблица 2

Исследование показателей гуморального звена при параноидной психозе на фоне традиционной терапии

№	Вид исследования	Доноры	1-й день	20-й день	40-й день
1.	IG M, мг/%	$149,9 \pm 14,9$	$169,8 \pm 12,59^*$	$190,2 \pm 13,3^*$	$222,87 \pm 14,35^{*A}$
2.	IG G, мг/%	$1168,2 \pm 43,3$	$1126,0 \pm 80,19$	$1151,33 \pm 76,85$	$1179,67 \pm 68,03$
3.	IG A мг/%	$160 \pm 11,2$	$167,8 \pm 16,51$	$165,33 \pm 17,79$	$159,67 \pm 16,05$
4.	K, у.е	$4,95 \pm 0,04$	$4,79 \pm 0,16$	$4,86 \pm 0,13$	$4,81 \pm 0,12$
5.	ЦИКк, у.е	$2,0 \pm 0,95$	$2,06 \pm 0,65$	$1,6 \pm 0,58$	$1,6 \pm 0,5$
6.	ЦИКс, у.е	$6,2 \pm 1,0$	$6,7 \pm 1,99$	$12,2 \pm 3,23^{*A}$	$13,3 \pm 1,83^{*A}$
7.	ЦИКм, у.е	$45,8 \pm 11,1$	$136,3 \pm 13,12^*$	$151,9 \pm 16,3^*$	$165 \pm 13,16^{*A}$
8.	ИН, у.е.	$2,9 \pm 0,3$	$3,67 \pm 0,45^*$	$3,85 \pm 0,41^*$	$4,89 \pm 0,48^{*A}$
9.	Л-Т-И, у.е.	$3,9 \pm 0,2$	$6,13 \pm 0,22$	$6,7 \pm 0,28$	$6,75 \pm 0,24$

Примечание : * – отличия от группы доноров, достоверны при $p=0,05$; А – отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$

Функциональная активность гуморального звена в еще большей степени усилилась, что проявилось в дальнейшем повышении относительного количества В-лимфоцитов по сравнению с количеством при поступлении – на 20-й день $16,47 \pm 0,8\%$, на 40-й день $18,0 \pm 0,7\%$. А так же сопровождалось дальнейшим увеличением уровня IG M – на 40-й день $222,87 \pm 18,35$ мг/%, ЦИКм до $165,0 \pm 13,16$, у.е., ЦИКс до $13,3 \pm 13,16$ у.е (табл. 2).

Традиционная психофармакотерапия усугубляла дисфункциональные расстройства нейтрофилов. На фоне лечения наблюдалось дальнейшее повышение их фагоцитарной и метаболической активности, НСТ-тест на 20-й день лечения составил по сравнению с донорами $33,13 \pm 2,21\%$, на 40-й день по сравнению с уровнем при поступлении $35,8 \pm 2,15\%$; ИАН увеличился на 20-й день лечения $0,63 \pm 0,03$ у.е., на 40-й день – $0,78 \pm 0,03$ у.е. (табл. 1). Наблюдалось дальнейшее повышение напряженности функционирования иммунитета, а также нарушение взаимосвязи между отдельными показателями иммунитета, что отразилось в повышении системных параметров – индекса нагрузки и лейко-Т-индекса (на 40-й день лечения ИН- $4,89 \pm 0,48$ у.е., Л-Т-И- $6,75 \pm 0,24$ у.е.), однако повышение Л-Т-И не достигло степени иммунодефицита (табл. 2).

При исследовании иммунного гомеостаза под влиянием метаболической терапии, были выявлены иммуномодулирующие свойства комбинации гипербарической оксигенации, антиоксиданта мексидола, иммунокорректора тимогена. Так, клеточное звено иммунитета характеризовалось увеличением общего количества Т-лимфоцитов на 20-й день лечения $67,54 \pm 3,04\%$, на 40-й день $71,9 \pm 3,41\%$, субпопуляций Т-хелперов $37,73 \pm 1,45\%$ до $46,45 \pm 1,28\%$ на 40-й день лечения и Т-супрессоров с $5,91 \pm 1,19\%$ при поступлении до $18,0 \pm 1,37\%$ на 40-й день лечения (табл. 3).

Таблица 3

Исследование показателей клеточных иммунных реакций и функциональной активности нейтрофилов при параноидной психозе на фоне метаболической терапии

№	Вид исследования	Доноры	1-й день	20-й день	40-й день
1.	Общее количество ЛФ, $\times 10^9/\text{л}$	5,2 $\pm$ 0,2	5,44 $\pm$ 0,28	5,36 $\pm$ 0,36	5,05 $\pm$ 0,33
2.	Т-ЛФ, %	62,8 $\pm$ 1,6	55,18 $\pm$ 3,57*	67,54 $\pm$ 3,04* ^{AB}	71,9 $\pm$ 3,41* ^{AB}
3.	Т-ЛФ, абс.	1334,0 $\pm$ 69,3	1128,73 $\pm$ 127,98*	1273,0 $\pm$ 86,6 ^B	1349,82 $\pm$ 75,33 ^{AB}
4.	В-ЛФ, %	10,2 $\pm$ 0,9	13,91 $\pm$ 1,24*	14,9 $\pm$ 0,75*	23,18 $\pm$ 1,09* ^{AB}
5.	В-ЛФ, абс.	205,6 $\pm$ 19,2	111,36 $\pm$ 19,41*	126,27 $\pm$ 13,73*	220,0 $\pm$ 25,13 ^{AB}
6.	Тх, %	41,2 $\pm$ 1,9	39,73 $\pm$ 1,45	40,82 $\pm$ 1,81 ^B	46,45 $\pm$ 1,28* ^{AB}
7.	Тс, %	8,5 $\pm$ 1,3	5,91 $\pm$ 1,19*	10,36 $\pm$ 1,03 ^{AB}	18,0 $\pm$ 1,37* ^{AB}
8.	НЛ, %	27,9 $\pm$ 1,6	28,82 $\pm$ 3,88	27,73 $\pm$ 2,49	27,45 $\pm$ 2,82
9.	АФ, %	61,2 $\pm$ 2,7	60,91 $\pm$ 3,64	61,64 $\pm$ 4,19	60,54 $\pm$ 4,7
10.	АН, %	28,1 $\pm$ 2,2	27,82 $\pm$ 2,56	27,09 $\pm$ 3,13	26,82 $\pm$ 3,59
11.	НСТ, %	24,6 $\pm$ 2,6	34,64 $\pm$ 2,77*	28,64 $\pm$ 3,01 ^A	21,36 $\pm$ 0,68 ^{AB}
12.	ИАН, у.е.	0,42 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,03*	0,53 $\pm$ 0,03* ^{AB}	0,42 $\pm$ 0,01 ^{AB}

Примечание : * – отличия от группы доноров, достоверны при $p=0,05$; A – отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$; B – отличия от пациентов, получавших « традиционную » психофармакотерапию в соответствующий день наблюдения, достоверны при $p=0,05$

Наблюдалась стимуляция гуморального звена иммунитета в виде повышения общего количества В-лимфоцитов с 13,91 $\pm$ 1,24% при поступлении до 23,18 $\pm$ 1,09% на 40-й день лечения, иммуноглобулинов Ig A с 159,18 $\pm$ 28,36 мг/% до 216,09 $\pm$ 14,57 мг/%, концентрация ЦИКм снизилась с 136,2 $\pm$ 13,82, у.е. при поступлении до 63,18 $\pm$ 7,26, у.е., а ЦИКс до 3,9 $\pm$ 1,32, у.е. на 40-й день (табл. 4).

Таблица 4

Исследование показателей гуморального звена при параноидной психозе на фоне метаболической терапии

№	Вид исследования	Доноры	1-й день	20-й день	40-й день
1.	IG M, мг/%	149,9 $\pm$ 14,9	183,55 $\pm$ 17,07*	179,09 $\pm$ 13,84	225,09 $\pm$ 14,14* ^A
2.	IG G, мг/%	1168 $\pm$ 43,3	1173,64 $\pm$ 90,15	1092,73 $\pm$ 87,98	1055,18 $\pm$ 76,65
3.	IG A, мг/%	160 $\pm$ 11,2	159,18 $\pm$ 28,36	187,36 $\pm$ 14,82*	216,09 $\pm$ 14,57* ^{AB}
4.	K, у.е.	4,95 $\pm$ 0,04	4,91 $\pm$ 0,1	4,87 $\pm$ 0,17	4,93 $\pm$ 0,15
5.	ЦИКк, у.е.	2,0 $\pm$ 0,95	2,04 $\pm$ 1,03	2,45 $\pm$ 1,09	2,09 $\pm$ 0,7
6.	ЦИКс, у.е.	6,2 $\pm$ 1,0	6,5 $\pm$ 1,88	6,73 $\pm$ 1,94 ^B	3,9 $\pm$ 1,32 ^{AB}
7.	ЦИКм, у.е.	45,8 $\pm$ 11,1	136,2 $\pm$ 13,82*	125,54 $\pm$ 15,47*	63,18 $\pm$ 7,26 ^B
8.	ИН, у.е.	2,9 $\pm$ 0,3	3,75 $\pm$ 0,36*	3,02 $\pm$ 0,34 ^A	2,75 $\pm$ 0,38 ^{AB}
9.	Л-Т-И, у.е.	3,9 $\pm$ 0,2	6,26 $\pm$ 0,25*	4,3 $\pm$ 0,2 ^{AB}	3,87 $\pm$ 0,29 ^{AB}

Примечание : * – отличия от группы доноров, достоверны при $p=0,05$; A – отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$; B – отличия от пациентов, получавших « традиционную » психофармакотерапию в соответствующий день наблюдения, достоверны при $p=0,05$

Под влиянием метаболической терапии наблюдалась нормализация фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов, повышенный при поступлении НСТ-тест 34,64 $\pm$ 2,77% снизился до 21,36 $\pm$ 0,68% на 40-й день лечения, ИАН снизился с 0,62 $\pm$ 0,03 у.е. до 0,42 $\pm$ 0,01 на 40-й день (табл. 3). Важным положительным моментом данного вида лече-

ния является нормализация системных параметров иммунитета – индекса нагрузки (снизился с 3,75 $\pm$ 0,36 у.е. до 2,75 $\pm$ 0,38 у.е. на 40-й день) и лейко-Т – индекса (с 6,26 $\pm$ 0,25 у.е. до 3,87 $\pm$ 0,29 у.е.), концентрация которых соответствовала уровню здоровых доноров, что свидетельствует о восстановлении согласованности работы различных звеньев иммунологической защиты (табл. 4).

Таблица 5

Динамика основных психопатологических симптомов при параноидной психозе на фоне традиционной терапии

№	Название симптома	1-й день	20-й день	40-й день
1.	Пониженное настроение	2,79 $\pm$ 0,11 (93%)	1,57 $\pm$ 0,17* (93%)	0,47 $\pm$ 0,03* (47%)
2.	Снижение критики к состоянию	2,79 $\pm$ 0,11 (93%)	1,57 $\pm$ 0,14* (93%)	0,9 $\pm$ 0,04* (57%)
3.	Враждебность к близким	2,85 $\pm$ 0,1 (87%)	2,1 $\pm$ 0,23* (67%)	1,0 $\pm$ 0,01* (20%)
4.	Галлюцинации	2,6 $\pm$ 0,4 (33%)	0,23 $\pm$ 0,11* (4%)	0,09 $\pm$ 0,02* (2%)
5.	Бредовые идеи: идеи преследования, отравления, покушения, отношения	2,89 $\pm$ 0,11 (60%)	1,11 $\pm$ 0,11* (45%)	0,53 $\pm$ 0,04* (12%)
6.	Страх, боязнь	2,88 $\pm$ 0,13 (53%)	1,56 $\pm$ 0,24* (25%)	1,0 $\pm$ 0,02* (7%)
7.	Тревога	2,89 $\pm$ 0,11 (60%)	1,75 $\pm$ 0,25* (53%)	1,0 $\pm$ 0,01* (27%)
8.	Суточные колебания настроения	2,5 $\pm$ 0,25 (27%)	2,0 $\pm$ 0,01* (20%)	1,0 $\pm$ 0,01* (20%)
9.	Снижение продуктивности в труде, учебе.	2,93 $\pm$ 0,07 (100%)	2,27 $\pm$ 0,15* (100%)	1,93 $\pm$ 0,09* (93%)
10.	Снижение активности в развлечениях	2,87 $\pm$ 0,09 (100%)	2,20 $\pm$ 0,14* (100%)	1,64 $\pm$ 0,25* (93%)
11.	Малообщительность, малоконтактность	2,87 $\pm$ 0,09 (100%)	2,27 $\pm$ 0,15* (100%)	1,77 $\pm$ 0,28* (87%)

Примечание: * – отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$

Таким образом метаболическая терапия оказывала более полную нормализацию нарушенных показателей иммунного статуса как гуморального, так и клеточного звена.

Наряду с исследованием показателей иммунного гомеостаза, оценивалась динамика основных психопатологических симптомов при параноидной психозе. Так, под влиянием традиционной терапии продуктивная симптоматика полностью редуцировалась: галлюцинации 2,6 $\pm$ 0,4 и идеи преследования, отравления, покушения, отношения 2,89 $\pm$ 0,11 при поступлении. Однако отдельные симптомы на 40-й день лечения сохранялись: страх, боязнь 1,0 $\pm$ 0,02 на 40-й день (2,88 $\pm$ 0,11 при поступлении), враждебность к близким 1,0 $\pm$ 0,01 (2,85 $\pm$ 0,1 при поступлении); пониженное настроение 0,47 $\pm$ 0,03 (2,79 $\pm$ 0,11 при поступлении); снижение критики к состоянию 0,9 $\pm$ 0,04 (2,79 $\pm$ 0,11 при поступлении); тревога 1,0 $\pm$ 0,01 (2,89 $\pm$ 0,11 при поступлении); снижение продуктивности в труде 1,93 $\pm$ 0,09

(2,93±0,07 при поступлении); снижение Активности в развлечениях 1,64±0,25 (2,87±0,09 при поступлении); малообщительность, малоконтактность 1,77±0,28 (2,87±0,09 при поступлении) (табл. 5).

Таблица 6

Динамика основных психопатологических симптомов при параноидной шизофрении на фоне метаболической терапии

№	Название симптома	1-й день	20-й день	40-й день
1.	Пониженное настроение	2,54±0,26 (82%)	1,45±0,27* (73%)	0,25±0,14* ^A (45%)
2.	Снижение критики к состоянию	2,73±0,16 (100%)	1,9±0,06* ^A (100%)	0,36±0,2* ^A (27%)
3.	Галлюцинации	2,18±0,47 (73%)	0,18±0,12* (18%)	0,05±0,01* ^A (2%)
4.	Бредовые идеи: идеи преследования, отношения, покушения, воздействия	2,3±0,53 (64%)	0,3±0,2* ^A (18%)	0,07±0,01* ^A (3%)
5.	Страх, боязнь	2,83±0,35 (82%)	0,75±0,24* (64%)	0,36±0,12* ^A (27%)
6.	Тревога	2,52±0,45 (73%)	1,82±0,23* (64%)	0,8±0,09* ^A (9%)
7.	Враждебность к близким	2,9±0,01 (40%)	1,5±0,22* ^A (40%)	0
8.	Суточные колебания настроения	2,05±0,25 (54%)	1,8±0,23* (54%)	0,54±0,12* ^A (36%)
9.	Снижение продуктивности в труде, учебе.	2,83±0,16 (100%)	2,0±0,17* (100%)	1,58±0,28* (100%)
10.	Снижение Активности в развлечениях	2,85±0,27 (91%)	2,1±0,14* (91%)	1,36±0,22* (91%)
11.	Малообщительность, малоконтактность	2,89±0,33 (82%)	1,97±0,16* (82%)	1,28±0,23* (64%)

Примечание: * – отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$; A – отличия от пациентов, получавших «традиционную» психофармакотерапию в соответствующий день наблюдения, достоверны при $p=0,05$

При оценке динамики основных психопатологических симптомов под влиянием метаболической терапии наблюдалось более быстрое и полное купирование симптомов по сравнению с традиционной терапией на 20-й день: бредовые идеи 0,3±0,2 (при поступлении 2,3±0,53), снижение критики к состоянию 1,9±0,06 (2,73±0,16 при поступлении). Враждебность к близким (2,9±0,01 при поступлении) полностью купировалась к 40-ому дню. Эмоциональные расстройства в виде пониженного настроения 0,25±0,14 (2,54±0,26 при поступлении), страха, боязни 0,75±0,24 (2,83±0,35 при поступлении), тревоги 0,8±0,09 (2,52±0,45 при поступлении), суточного колебания настроения 0,54±0,12 (2,05±0,25 в 1-й день) значительно редуцировались к 40-ому дню лечения (табл. 6).

Лечение больных традиционной терапией было сопряжено с рядом недостатков. Так наблюдалось усиление таких симптомов, как чувство вялости до 1,91±0,28 к 40-ому дню лечения; идеаторная и двигательная заторможенность до 1,75±0,37; Апатичность до безразличия 1,97±0,32; истощаемость физическая, чувство слабости до 1,9±0,2; истощаемость умственная до 1,71±0,23 (табл. 7).

Метаболическая терапия, напротив, способствовала уменьшению нежелательных эффектов нейро-

лептиков в отношении психической активности пациентов к 20-дню лечения (табл. 8).

Таблица 7

Динамика основных психических побочных эффектов при параноидной шизофрении на фоне традиционной терапии

№	Название побочного эффекта	1-й день	20-й день	40-й день
1.	Чувство вялости	1,05±0,27	1,36±0,35	1,91±0,28*
2.	Идеаторная и двигательная заторможенность, снижение побуждений	0,8±0,18	1,29±0,24*	1,75±0,37*
3.	Апатичность до безразличия	1,07±0,24	1,33±0,41	1,97±0,32*
4.	Истощаемость физическая, чувство слабости	1,11±0,34	1,36±0,3	1,9±0,2*
5.	Истощаемость умственная	1,13±0,2	1,26±0,26	1,71±0,23*

Примечание: * – отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$; A – отличия от пациентов, получавших «традиционную» психофармакотерапию в соответствующий день наблюдения, достоверны при $p=0,05$

Таблица 8

Динамика основных психических побочных эффектов при параноидной шизофрении на фоне метаболической терапии

№	Название побочного эффекта	1-й день	20-й день	40-й день
1.	Чувство вялости	1,13±0,21	0,92±0,15*	0,45±0,17* ^A
2.	Идеаторная и двигательная заторможенность, снижение побуждений	1,1±0,2	0,62±0,13* ^A	0,39±0,14* ^A
3.	Апатичность до безразличия	1,38±0,24	0,71±0,16* ^A	0,58±0,15* ^A
4.	Истощаемость физическая, чувство слабости	1,26±0,3	0,83±0,15* ^A	0,62±0,14* ^A
5.	Истощаемость умственная	1,24±0,25	0,7±0,13* ^A	0,51±0,17* ^A

Примечание: * – отличия от соответствующих значений в 1-й день, достоверны при $p=0,05$; A – отличия от пациентов, получавших «традиционную» психофармакотерапию в соответствующий день наблюдения, достоверны при $p=0,05$

Выводы:

1. У больных шизофренией при поступлении в стационар выявлены значительные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета, что проявлялось повышением функциональной активности нейтрофилов, снижением общего количества Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-супрессоров, гиперактивацией В-лимфоцитов.

2. Традиционная психофармакотерапия двояко влияла на психический и иммунный статус больных параноидной шизофренией: на её фоне стабилизировалось психическое состояние больных, однако в иммунной системе продолжали прогрессировать

имеющиеся иммунологические сдвиги, выявленные при поступлении.

3. Метаболическая терапия обеспечивала более быстрое и полное купирование психопатологических симптомов по сравнению с традиционной терапией, при этом нарушенные параметры клеточного и гуморального иммунитета в значительной степени нормализовались.

4. Традиционная терапия вызывала нежелательные эффекты в отношении психической активности больных, а метаболическая способствовала их ослаблению.

Литература

1. Вартанян М.Е., Коляскина Т.И., Минскер Э.И. Иммунологические маркеры и их связь с терапевтической эффективностью психотропных препаратов / Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний: сб. науч. тр. М., 1988. С. 97–103.

2. Гамалея Н.Б. Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний. М., 1988. С. 110–114.

3. Гаррабе Ж. История шизофрении. М.-Спб.: Б.и., 2000. 303 с.

4. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова Л.В. Изменение иммунного профиля больных шизофренией в процессе лечения // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2009. Т. 104. № 4. С. 39–45.

5. Кушнер С.Г., Мазнина Т.П. Классы иммуноглобулинов, обуславливающие антилимфическую активность сыворотки крови в норме и при психической патологии // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2007. №7. С. 1014–1015.

6. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков

Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромущин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

References

1. Vartanyan ME, Kolyaskina TI, Minsker EI. Immunologicheskie markery i ikh svyaz' s terapevticheskoy effektivnost'yu psikhotropnykh preparatov. Novoe v immunologii i terapii psikhicheskikh zabolevaniy: sb. nauch. tr. Moscow; 1988. Russian.

2. Gamaleya NB. Novoe v immunologii i terapii psikhicheskikh zabolevaniy. Moscow; 1988. Russian.

3. Garrabe Zh. Istoriya shizofrenii. M.-Spb.: B.i.: 2000. Russian.

4. Kolyaskina GI, Sekirina TP, Androsova LV. Izmenenie immunnogo profilya bol'nykh shizofreniey v protsesse lecheniya. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. Korsakova. 2009;104(4):39-45. Russian.

5. Kushner SG, Maznina TP. Klassy immunoglobulinov, obuslovlivayushchie antitimidicheskuyu aktivnost' syvorotki krovi v norme i pri psikhicheskoy patologii. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. Korsakova. 2007;7:1014-5. Russian.

6. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616:579.61; 616:612.017.1

DOI: 10.12737/7269

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ БАКТЕРИЙ *BACILLUS SP.* ИЗ ВЕЧНОЙ МЕРЗЛОТЫ НА СКОРОСТЬ РЕПАРАЦИИ КОЖНОЙ РАНЫ

Л.Ф. КАЛЁНОВА, А.С. БАЖИН, М.А. НОВИКОВА

Тюменский научный центр СО РАН, ул. Малыгина, 86, Тюмень, Россия, 625026

Аннотация. Ископаемые бактерии – эволюционно ценные формы жизни. При существовании в условиях мерзлоты в течение очень длительного времени бактерии могли выработать уникальные механизмы репарации структурных и функциональных дефектов. В эксперименте на мышах линии BALB/c установлено наличие высокого репаративного потенциала у ископаемых бактерий штамма MG8 *Bacillus sp.*, выделенных из проб реликтовой мерзлоты, и продуктов их жизнедеятельности – метаболитов, который они могут делегировать другим живым системам. Способность к регуляции репаративных процессов в макроорганизме проявляется у MG8 в дозах меньше 20×10^3 м.к.л. и локальном нанесении на раневую поверхность. Явным лидером модуляции репаративных процессов при заживлении дефектов кожи являются «тепловые» метаболиты, полученные при культивировании бактерий при 37°C. При локальном нанесении на рану мази с «тепловыми» метаболитами процесс репарации ускоряется на 30% относительно плацебо, на 20% относительно лекарственного препарата «Солкосерил» и на 10% быстрее, чем под влиянием самих бактерий. Динамика формообразовательных процессов при заживлении дефекта кожи под влиянием бактерий MG8 и их метаболитов коррелирует с динамикой активности иммунной системы. Последовательность изменения активности различных звеньев иммунной системы (клеточные факторы врожденной иммунорезистентности – клеточный иммунитет – гуморальный иммунитет) соответствует этапности развития репаративного процесса (повреждение – воспаление – восстановление). Механизмы регуляции

репарационным процессом у иммунной системой соответствуют общим закономерностям регуляции воспалительного процесса и изменяются волнообразно: преимущественное повышение активности провоспалительных механизмов сменяется преимущественным повышением активности противовоспалительных механизмов иммунной системы. Использование метаболитов штамма MG8 способствует оптимизации регенераторного процесса, сокращению времени контракции раны, уменьшению образования рубцовой ткани, более полноценному восстановлению шерстного покрова на основании чего их можно отнести к модуляторам раневого процесса с обладанием механизмов регенерации

Ключевые слова: микроорганизмы из многолетнемерзлых пород, кожные раны, репарация, скорость репарации, реактивность иммунной системы.

EFFECTS OF METABOLITES OF BACTERIA BACILLUS SP. FROM PERMAFROST ON SPEED REPAIR OF SKIN WOUND

L.F. KALENOVA, A.S. BAZHIN, M.A. NOVIKOVA

Tyumen Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, st. Malygina, 86, Tyumen, Russia, 625026

Abstract. Fossil bacteria are evolutionarily valuable forms of life. In permafrost conditions for a very long time, bacteria can develop a unique repair mechanisms of structural and functional defects. In the experiment on mice of BALB/c it was revealed the presence of high reparative capacity in fossil bacteria strain MG8 *Bacillus sp.*, isolated from samples of relict permafrost, and their metabolic products – metabolites that can be delegated to other living systems. Ability to regulate reparative processes in macroorganism shows in MG8 in the doses less than 20×10^3 microbial cells and topically on the wound surface. The "thermal" metabolites, produced by culturing the bacteria at 37°C, are leaders modulation of repair processes in healing skin blemishes. Local application on the wound ointment with "heat" metabolites allows to accelerate by 30% the process of reparation relative to placebo, by 20% – relative to the medicinal product "Solcoseryl" and by 10% – faster than under the influence of bacteria. Dynamics of morphogenetic processes in the healing of skin defect under MG8 bacteria effect and their metabolites is correlated with the dynamics of immune system activity. The sequence of changes in the activity of various components of the immune system (cellular factors inherent immunoresistance – cell immunity humoral immunity) corresponds to the stage of development of the repair process (damage – inflammation – recovery). Mechanisms of regulation of repair processes in the immune system consistent with the general laws regulating the inflammatory process and changes in waves: the predominant increase in the activity of pro-inflammatory mechanisms replaced predominant anti-inflammatory mechanisms of increased activity of the immune system. Using strain MG8 metabolites allows to optimize regenerative process, to reduce time of wound contraction and the formation of scar tissue, to full restore of the coat, so they can be modulators of the wound process, with a predominance of regeneration mechanisms

Key words: microorganisms from permafrost, skin wounds, repair, repair rate, reactivity of the immune system.

Вся цепочка взаимосвязанных биологических процессов при посттравматической регенерации кожной раны предъявляет высокие требования к репаративным способностям организма. В единой причинно-следственной цепи раневого процесса выделяют три стадии – фазу воспаления, фазу регенерации с образованием и созреванием грануляционной ткани и фазу образования соединительнотканной основы дермы и эпителизации. В восстановлении тканевого гомеостаза принимают непосредственное участие обменные процессы, биохимические и иммунные реакции [9]. Бактериальная контаминация, с одной стороны, значительно замедляет процесс регенерации поврежденных тканей, с другой – умеренная контаминация бактериями дополнительно стимулирует активность иммунокомпетентных клеток способствует заживлению [1,3,8,14,16].

Для получения лекарственных препаратов, как правило, используют лекарственное растительное сырье и продукты химического синтеза, и значительно реже для этих целей применяются бактерии.

Вместе с тем, использование бактерий в качестве сырья может быть достаточно перспективным, ввиду высокого содержания в них важных биологически активных веществ. Кроме того, высокая скорость роста бактерий позволяет культивировать их в больших количествах за достаточно короткое время, что делает использование их в качестве сырья рентабельным. Есть данные о позитивном влиянии продуктов жизнедеятельности (метаболитов) микроорганизмов на процессы регенерации тканей [4,5].

Поиск штаммов, способных стимулировать процессы репарации, представляет несомненный интерес. Возможными объектами могут быть реликтовые бактерии, выделенные из проб многолетнемерзлых пород, как эволюционно ценные формы жизни. Известно, что скорость эволюции прямо отражает совокупность диалектического взаимодействия эффективности и ошибочности процессов репарации поврежденных структур. При существовании в экстремальных условиях в течение очень длительного времени (от нескольких тысяч до миллионов

лет) бактерии могли выработать уникальные механизмы репарации структурных и функциональных дефектов. Ранее проведенные нами исследования показали, что при парентеральном введении лабораторным животным отдельные штаммы бактерий из вечной мерзлоты оказывают модулирующее влияние на активность иммунной системы, повышают качество и продолжительность жизни [10,11]. Поиск путей и перспектив совершенствования лечебных мероприятий с использованием репарационного потенциала бактерий означал бы ощутимый прогресс в решении фундаментальных и прикладных задач биологии и медицины.

Цель исследования – изучить влияние метаболитов ископаемых бактерий *Bacillus sp.* штамм MG8 из многолетнемерзлых пород на скорость репаративных процессов на модели кожной раны.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 192 мышках линии BALB/c (белый цвет шерсти), ♂, весом 19-22 г. У 160 животных под эфирным наркозом формировали кожную рану, 32 животных оставались интактными. Выбор модели кожной раны был обусловлен скоростью процессов репарации, так как кожа относится к интенсивно обновляющимся тканям. В качестве базовой использовалась модель плоскостной полнослойной асептической кожной раны по Турищеву С.Н. в нашей модификации. Наша модификация состояла из двух пунктов: 1 – рану формировали в задней трети спины справа от позвоночника; 2 – использовался трафарет из тонкого оргстекла с отверстием 3,5×7,0 мм, в которое кожа животного вытягивается за шерсть на высоту около 1 мм и делается срез. При таком способе формируется рана овальной формы площадью 55-65 мм². Преимущества данной модификации: 1 – удобство фиксации животного исследователем при проведении измерений и снижение болезненности для животного при манипуляциях; 2 – снижение риска первичного микробного загрязнения; 3 – стандартизация размеров раневой поверхности и высокая точность измерения площади.

В данном эксперименте исследовали репарационный потенциал метаболитов ископаемого штамма MG8 *Bacillus sp.* (РМО), выделенного из образцов реликтовой мерзлоты позднего неогена Центральной Якутии возрастом более 3 миллионов лет [2]. Для проведения исследования РМО культивировали при 26°C (оптимальная температура роста данного штамма) 24 часа на ГРМ-агаре («Биокомпас-С», г. Углич) и готовили аликвоты из расчета 2×10⁶ микробных клеток (м.к.) на 1 мл физиологического раствора. Учитывая зависимость метаболизма бактерий от температуры (изменение ферментативной стратегии на количественном, качественном и конформационном уровнях, в частности синтезе «холодовых» или «тепловых» изоферментов), аликвоты РМО инкубировали при отрицательных (-5°C) или положительных (37°C) температурах в

течение 72 часов в физиологическом растворе. Метаболиты отделяли от микробных клеток, пропуская через микробиологические фильтры (Millipore, 0,22 μm, White GSWP, 25 mm, USA) в стерильные пенициллиновые флаконы. Чистоту препаратов оценивали путем посева полученных метаболитов на плотные питательные среды.

Для получения лечебных препаратов микроорганизмы в дозе 2×10⁶ м.к./мл и метаболиты от 2×10⁶ м.к./мл соединяли с равным объемом геля из 2% целлюлозы. Для получения мазевой композиции для контроля плацебо в 2% целлюлозу добавляли равный объем физиологического раствора. Расчет концентрации бактерий проводили исходя из известных данных:

1. критическим уровнем численности бактерий в ране большинства известных видов микроорганизмов является 10⁵ м.к. на 1 г ткани;

2. ранее проведенные нами исследования показали выраженный иммуномодулирующий эффект у РМО в дозах от 5·10³ до 50·10³ м.к. [10].

Учитывая, что на рану площадью 55-65 мм² можно нанести 15-20 мкл испытуемого вещества в виде мази, конечная численность бактерий в ране составляет менее 20·10³ м.к. (или метаболитов от аналогичного числа бактерий). В качестве контроля лекарственного препарата использовали гель «Солкосерил» (Швейцария). Животных разделили на 6 групп: 1 – интактный контроль (К); 2 – обработка раны гелем контроль плацебо (КП); 3 – обработка раны «Солкосерилом» – контроль лекарственного препарата (КС); 4 – обработка раны гелем с РМО; 5 – обработка раны гелем с «холодовыми» метаболитами, полученными после инкубации РМО при температуре -5°C (МБ-Х); 6 – обработка раны гелем с «тепловыми» метаболитами (МБ-Т), полученными после инкубации РМО при температуре 37°C. Лечение животных начинали сразу же после нанесения травмы и проводили один раз в день 5 дней подряд.

Ежедневно проводили взвешивание животных (г) через 2 часа после кормления, визуальную оценку состояния раневой поверхности и фотографирование раны. Раны фотографировали рядом с линейкой фотоаппаратом, зафиксированным на штативе на расстоянии 15 см от поверхности линейки. Площадь раны вычисляли при компьютерной обработке фото. Скорость контракции раны вычисляли по формуле: $V = (S_n - S) / S_0 \times 100\%$, где S_n – площадь раны при предыдущем измерении, S – площадь раны при данном измерении, S_0 – исходная площадь раны, V – скорость контракции раны, выраженная в процентах. В течение первых 7 суток проводили измерение температуры ядра тела животных медицинским цифровым термометром «Digital thermometer» AMDT-12 (Япония). Эвтаназию животных проводили методом дислокации шейных позвонков на 3, 7 и 21 сутки после моделирования раны и оценивали состояние иммунной системы (по 8 животных из группы). На дополнительной группе интактных животных (n=8)

был определен исходный уровень активности иммунной системы. Функциональную активность клеточных факторов врожденного иммунитета оценивали по способности селезеночных макрофагов к поглощению (ФП, %) инактивированных дрожжевых клеток и метаболизму в спонтанном варианте НСТ-теста (НСТ, %). Активность клеточного иммунитета определяли в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ, %) по Crowle. Состояние гуморального иммунитета оценивали по числу ядросодержащих клеток (ЯСК) в селезенке ($\times 10^6$), антителообразующих клеток в 1 млн. ЯСК (АОК в 1 млн. ЯСК) и АОК во всей селезенке (АОК/сел) по Cunningham.

Все манипуляции с животными проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу МЗ СССР №755 от 12.03.1977 г.) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETSN № 123, Страсбург, 18 марта 1986 года). Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента в программе SPSS «11,5 for Windows».

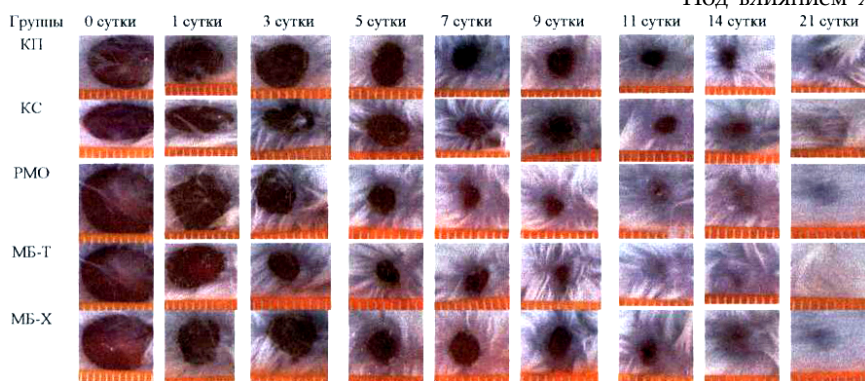


Рис. 1. Внешний вид ран в динамике репарации. Примечание: 1-3 сутки – фаза воспаления и образования фибрино-тканевого струпа; 5-7 сутки – фаза регенерации, заполнение дефекта раны грануляционно такнью и появление очагов эпителизации; 9-21 сутки – фаза эпителизации и рост шерстного покрова

Результаты и их обсуждение. Визуальное наблюдение (рис. 1) показало, что на следующий день после формирования раны (1 сутки) у всех животных на раневой поверхности была небольшая гиперемия с легким отеком тканей и присутствие небольшого количества серозно-геморрагического экссудата, который на 2 сутки преобразовался в фибрино-тканевой струп. Отмечено, что у животных из групп с РМО и «тепловыми» метаболитами образовавшаяся на раневой поверхности корочка была значительно тоньше и мягче, чем в других группах. Вторая стадия процесса репарации развивалась в основном под струпом, а биологическое очищение ран происходило по типу секвестрации и элиминации. Переход второй фазы заживления в третью – фазу эпителизации характеризовался выполнением раны грануляциями, раневой контракцией и началом краевой эпителизации. Между фазами грануляции и эпителизации четкого раз-

деления во времени не выявлено – эпителий нарастал с краев на поверхность грануляционной ткани в виде белесоватой каймы почти одновременно с образованием самой грануляционной ткани. Наиболее четко феномен раневой контракции проявлялся в начале третьей фазы заживления раны.

Появление первых очагов эпителизации в опытных группах отмечено на 2 сутки, а в контролях с плацебо и лекарственным препаратом – на 3 сутки. Первые признаки роста шерсти были отмечены у животных из группы МБ-Т на 7 сутки, на 9 сутки рост шерсти по краю раны наблюдался уже у всех животных в данной группе, в группе с РМО – на 8 сутки, в то время как в остальных группах первые признаки роста шерсти отмечались только на 9 сутки. К 21 суткам в опытных группах с РМО и МБ-Т отмечен хороший шерстный покров и практическое отсутствие рубца. В группе с лекарственным препаратом и МБ-Х шерстный покров был также хороший, рубец был слабо выражен. В группе с плацебо шерстный покров был слабее и рубец более выражен. В группе с плацебо эпителизация раневой поверхности завершилась на 13 сутки.

Под влиянием лекарственного препарата и «холодовых» метаболитов эпителизация раневой поверхности завершилась на 12 сутки (на 8,3% быстрее, чем в контроле с плацебо). Под влиянием РМО эпителизация раневой поверхности завершилась на 11 сутки (на 18,2% быстрее, чем в контроле с плацебо и на 9,1% быстрее, чем в группе с лекарственным препаратом). Под влиянием «тепловых» метаболитов эпителизация раневой поверхности завершилась на 10 сутки (на 30% быстрее, чем под влиянием плацебо, на 20% быстрее, чем под влиянием лекарственного препарата и на 10% быстрее, чем под влиянием РМО).

Следует отметить, что под влиянием РМО и МБ-Т 100% эпителизация у большинства животных (80%) произошла на 9 сутки от момента формирования раны. Эти данные свидетельствуют, что наиболее полная органотипическая регенерация произошла под влиянием мазевой композиции, содержащей «тепловые» метаболиты РМО.

Анализ динамики изменения скорости контракции ран (рис. 2) в определенной степени позволил выделить в процессе репарации отдельные фазы. Так, у животных в группе с плацебо эти фазы (в сутках) соотносились друг к другу как 3:4:6 (13); в группе с солкосерилем – 2:4:6 (12); с РМО – 2:3:6 (11); с МБ-Т – 2:2:6 (10); с МБ-Х – 3:3:6 (12). Из данного расчета следует, что фаза воспаления была самой короткой у животных в группах «Солкосерил», РМО и МБ-Т – примерно по 2 суток, в группах с плацебо и «хо-

лодовыми» метаболитами – по 3 суток. Фаза грануляции самой короткой была в группе с «тепловыми» метаболитами – 2 суток, в группах с РМО и «холодовыми» МБ – по 3, а в группах с плацебо и лекарственным препаратом – по 4 суток. Обращает на себя внимание равнозначность времени течения фазы эпителизации во всех группах (около 6 суток), что, во-первых, соотносится с известным фактом постоянства скорости эпителизации, во-вторых, еще раз подчеркивает достаточную стандартность нашей модификации модели формирования кожной раны. Сочетание раневой контракции с интенсивной эпителизацией во вторую и третью фазы свидетельствует о нормальном течении раневого процесса.

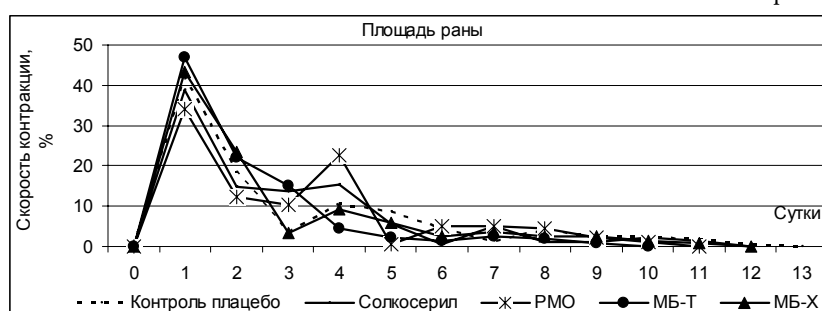


Рис. 2. Скорость контракции ран (%) в динамике репарационного процесса

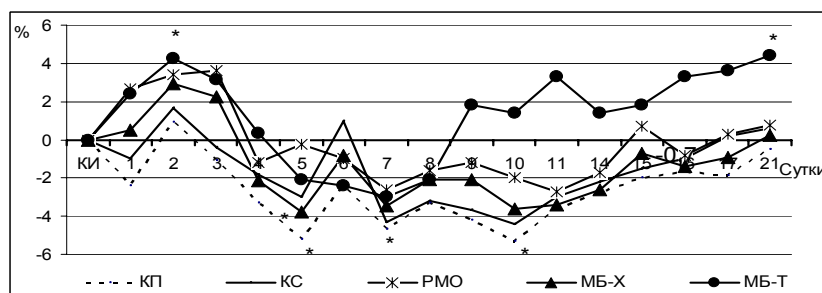


Рис. 3. Динамика изменения веса тела по сравнению с интактным контролем (%)

Таблица 1

Долевое (%) участие механизмов отдельных фаз репарации в заживлении раны

Группы	Фаза воспаления	Фаза регенерации	Фаза эпителизации
Контроль плацебо	23,2±2,3	30,7±2,4	46,1±3,8
Солкосерил	16,7±1,7*	33,4±2,3	49,9±3,7
РМО	18,2±1,9*	27,3±2,7	54,5±3,9*
МБ-Т	20,2±2,1	20,2±1,9**	59,6±3,6**
МБ-Х	25,2±2,4	25,3±2,3	49,5±3,3

Примечание: отличие от контроля плацебо

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Вычисление суммарной скорости контракции раны за фазу (например, за 3 дня фазы воспаления) позволило определить долевое участие механизмов отдельных фаз в общем процессе репарации (табл. 1).

Расчеты показывают, что использование лекарственного препарата солкосерила существенно ($p < 0,05$) сокращает активность воспалительных процессов относительно контроля плацебо, увеличивая при этом длительность течения фазы грануляции ($p > 0,05$).

Локальное нанесение на рану мази с РМО способствует снижению активности воспалительных процессов ($p < 0,05$) и стимуляции механизмов эпителизации ($p < 0,05$). Отсутствие четкой грани между фазами воспаления и грануляции (рис. 2) при использовании мази с «тепловыми» метаболитами может означать, что активация механизмов грануляции наступила очень быстро, почти одновременно с активацией механизмов воспаления. В результате этого произошло сокращение суммарной длительности течения фаз воспаления и регенерации в группе МБ-Т на 33,4% быстрее, чем в группе с плацебо, на 24% быстрее, чем в группах с солкосерилом и «холодовыми» метаболитами и на 12% быстрее, чем под влиянием РМО. Снижение активности воспалительных процессов в группах МБ-Т и РМО сопровождается увеличением активности механизмов эпителизации в группах с «тепловыми» метаболитами до 59,6±3,6% ($p = 0,01$) и РМО до 54,5±3,9% ($p = 0,05$) против 46,1±3,8% в контроле с плацебо, что проявляется формированием к 21 суткам хорошего шерстного покрова и отсутствием рубца. «Холодовые» метаболиты не оказали значимого влияния на механизмы отдельных фаз репарационного процесса.

Проведение лечебных мероприятий на раневой поверхности оказало свое влияние на общие реакции организма на травму, о чем свидетельствуют данные ежедневного измерения веса (рис. 3) и температуры (рис. 4) тела. У животных из контрольной группы с плацебо отмечено достоверное повышение температуры (рис. 4) на 2 сутки ($p < 0,05$) и отсроченное во времени снижение веса тела (рис. 3) на 5-10 сутки после нанесения раны ($p < 0,05$ относительно интактного контроля). Достоверное увеличение веса тела отмечено в группе с использованием «тепловых» метаболитов на 2 и 21 сутки ($p < 0,05$ относительно интактного контроля).

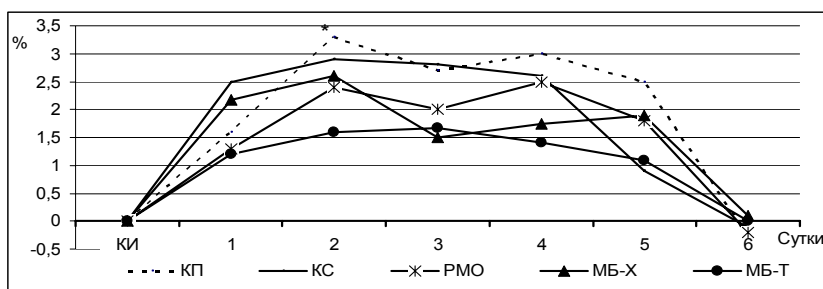


Рис. 4. Динамика изменения температуры тела по сравнению с интактным контролем (%)

Таблица 2

Состояние иммунной системы

Показатели	Контроль интактный	Контроль плацебо	Контроль «Солкосерил»	РМО	МБ-Т	МБ-Х
3 сутки						
ФП, %	15,0±1,56	25,8±2,13**	24,6±1,74**	24,3±1,77**	24,1±1,8**	24,3±2,21**
НСТ, %	10,3±0,87	23,3±1,48**	21,1±1,36**	17,4±1,34**	17,6±1,53**	20,7±1,57**
ГЗТ, %	24,0±1,88	39,5±3,05**	35,6±2,75**	32,1±2,97**	31,4±2,32**	33,4±3,33**
АОК/10 ⁶	978±106	1144±123	1234±136	1545±144**^	1653±121**^	1262±131
7 сутки						
ФП, %	14,2±0,97	17,4±1,3*	16,4±1,57	16,7±1,55	15,1±1,68	17,8±1,64*
НСТ, %	9,9±0,73	15,7±1,3*	13,1±0,94^^	12,9±1,11^	12,5±0,98^	13,9±0,91*
ГЗТ, %	24,6±1,5	32,5±3,13*	28,8±2,94	28,5±2,76	27,5±2,45	30,2±3,3*
АОК/10 ⁶	958±73	1600±113**	1753±148**	1923±172**^	2179±197**^	1667±172**
14 сутки						
ФП, %	14,5±1,1	16,7±1,4	15,3±1,37	15,7±1,48	14,6±1,4	16,3±1,5
НСТ, %	9,4±0,7	12,6±1,5*	11,2±1,06	11,6±1,13	9,4±1,1^	12,4±1,3*
ГЗТ, %	25,2±1,8	27,5±2,1	27,2±2,16	26,2±1,93	25,9±2,25	26,7±2,24
АОК/10 ⁶	897±82	1616±149**	1732±163**	1641±147**	1543±163**	1496±126**
21 сутки						
ФП, %	14,9±1,1	15,1±1,1	14,6±1,2	14,2±1,3	14,3±1,3	14,3±1,5
НСТ, %	9,6±0,8	10,6±1,1	9,4±1,1	10,2±1,13	10,3±0,83	10,4±0,94
ГЗТ, %	24,7±2,1	25,2±2,2	24,2±2,1	24,4±2,13	24,2±2,36	25,2±2,4
АОК/10 ⁶	937±77	1330±79**	1415±117**	1418±137**	1352±148**	1296±87**

Примечание: отличие от интактного контроля * – $p=0,05$; ** – $p=0,01$; отличие от контроля плацебо ^ – $p=0,05$; ^^ – $p=0,01$

На основании этих данных можно высказать предположение, что локальные лечебные мероприятия на раневой поверхности небольшой площади (55-65 мм²) способны в определенной степени нивелировать проявления стресс-реакции у животных. При этом обращает на себя внимание некоторое повышение веса тела на 2-3 сутки у опытных животных из групп РМО и МБ-Х относительно уровня интактного контроля. Несмотря на статистическую недостоверность, динамика изменения средних величин веса тела может свидетельствовать, что наиболее энергозатратной является фаза грануляции (4-8 сутки), в которую животные потеряли от 2 до 4% своего веса (относительно сверстников из группы интактного контроля). Недостаток веса в этих же пределах отмечался у животных и в фазу эпителизации (8-14 сутки). После 14 суток животные активно набирали вес и к 21 суткам догнали по этому показателю своих здоровых сверстников из группы интактного контроля. Исключение составила группа с «тепловыми» метаболитами – вес животных из этой группы уже к 9 суткам достиг контрольных показателей, а к 21 суткам даже превысил его на 4% ($p<0,05$). Увеличение веса

тела животных в группе с МБ-Т может свидетельствовать о преобладающем влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, направленного на активизацию процессов регенерации.

Учитывая, что иммунная система помимо цензорной обладает и морфогенетической функцией и активно участвует в восстановлении тканевого гомеостаза, нами проведено исследование ее функциональной активности в динамике репаративного процесса (табл. 2). Выделены как общие, так и частные проявления иммунореактивности в разные фазы репаративного процесса и влияние на реактивность иммунной системы изучаемых препаратов.

Так, на 3 сутки раневого процесса (фаза воспаления) у животных из всех групп достоверно повышена активность клеточных факторов врожденного иммунитета – поглотительная и метаболическая активность макрофагов (ФП и НСТ) относительно аналогичных показателей у их интактных сверстников. Известно, что макрофаги играют решающую роль именно в первую фазу заживления раны, так как отвечают за удаление омертвевших клеток путем фагоцитоза и секреции цитокинов, участвующих в процессе репарации. Их активация опосредуется структурами молекул, высвобождаемых при повреждении ткани и/или присутствующих на поверхности микроорганизмов [7,12,13]. Одновременно отмечено повышение функциональной активности клеточного иммунитета (ГЗТ). Сумма этих данных является свидетельством активации провоспалительных механизмов иммунной системы, направленных на очищение раневой поверхности от поврежденных тканей.

Отличие между группами в этот период проявляется по активности гуморального иммунитета. В контрольных группах с плацебо и лекарственным препаратом активность гуморального иммунитета (АОК/10⁶) достоверно не изменилась. Обращает на себя внимание достоверное повышение численности активированных потомков В-лимфоцитов (АОК) у животных из групп с РМО и МБ-Т. Причем в группе с РМО уровень АОК в этот период достоверно превышает этот показатель во всех контрольных группах (КИ, КП и КС), в группе с МБ-Т – относительно интактного контроля и плацебо. На этом фоне отмечено менее выраженное повышение функциональной активности макрофагов (НСТ) и клеточного иммунитета (ГЗТ) в группе с «тепловыми» метаболитами.

Эти данные могут свидетельствовать о быстром или даже одновременном включении в группах с РМО и МБ-Т иммунных механизмов с противовоспалительной активностью, что в определенной степени сочетается с умеренным повышением массы тела животных в данный период (рис. 3).

На 7 сутки раневого процесса (фаза пролиферации) общим для всех животных является, с одной стороны, снижение функциональной активности клеточного иммунитета, поглотительной и метаболической активности макрофагов относительно предыдущей фазы (3 суток), с другой – отмечено значимое повышение функциональной активности гуморального иммунитета. При этом относительно интактного контроля метаболическая активность макрофагов сохраняется на повышенном уровне, что, в определенной степени, согласуется с известными данными о функциональной дихотомии макрофагов в разные фазы репаративного процесса как эффекторов повреждения тканей и ремонта [6,7,12]. Эти данные могут свидетельствовать об активации противовоспалительных механизмов иммунной системы в фазу грануляции, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза. Обращает на себя внимание факт сохранения на повышенном уровне активности клеточного иммунитета, поглотительной и метаболической активности макрофагов у животных из групп с плацебо и «холодовыми» метаболитами относительно интактного контроля, что может свидетельствовать о медленном переключении провоспалительных механизмов на противовоспалительные. Учитывая, что провоспалительные механизмы являются наиболее энергозатратными, становится объяснимым достоверное снижение веса тела у этих животных к 5 суткам репаративного процесса (рис. 3).

На 14 сутки процесса репарации (фаза эпителизации) общность реакций иммунной системы вне зависимости от особенностей лечебных препаратов проявилась относительной нормализацией поглотительной активности макрофагов и активности клеточного иммунитета, заметным снижением метаболической активности макрофагов относительно предыдущей фазы (7 суток), а также сохранением на повышенном уровне активности гуморального иммунитета относительно интактного контроля. Некоторое отличие между группами отмечается по метаболической активности макрофагов: в группах с плацебо и «холодовыми» метаболитами она сохранилась на повышенном уровне относительно интактного контроля, а в группе с «тепловыми» метаболитами восстановилась до контрольных значений. Значимое снижение активности провоспалительных механизмов иммунной системы отразилось на общих реакциях организма – средние показатели веса тела стали приближаться к контрольному уровню, а в группе с «тепловыми» метаболитами даже превысили его (рис. 3).

К 21 суткам во всех группах отмечено восстано-

вление до контрольных значений показателей поглотительной, метаболической активности макрофагов и функциональной активности клеточного иммунитета, сохранение на повышенном уровне активности гуморального иммунитета.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить наличие высокого репаративного потенциала у ископаемых бактерий штамма MG8 *Bacillus sp.*, выделенных из проб реликтовой мерзлоты, и продуктов их жизнедеятельности – метаболитов, который они могут делегировать другим живым системам. Способность к регуляции репаративных процессов в макроорганизме проявляется у ископаемых бактерий в относительно небольших дозах – меньше 20×10^3 м.к.л. и локальном нанесении на раневую поверхность. Явным лидером модуляции репаративных процессов при заживлении дефектов кожи являются «тепловые» метаболиты, полученные при культивировании бактерий при 37°C. При локальном нанесении на рану мази с «тепловыми» метаболитами процесс репарации ускоряется на 30% относительно плацебо, на 20% относительно лекарственного препарата «Солкосерил» и «холодовых» метаболитов и на 10% быстрее, чем под влиянием самих бактерий (РМО).

Сам процесс регенерации кожи под влиянием как бактерий, так и их метаболитов характеризуется этапностью, подтверждающей детерминированность тканево- и органотипической дифференцировки компонентов кожи эктодермального и мезенхимного генеза. Динамика эпидермальных формообразовательных процессов при заживлении дефекта кожи под влиянием изученных препаратов коррелирует с динамикой активности иммунной системы. Последовательность изменения активности различных звеньев иммунной системы (клеточные факторы врожденной иммунорезистентности – клеточный иммунитет – гуморальный иммунитет) соответствует этапности развития репаративного процесса (повреждение – воспаление – восстановление). Механизмы регуляции репаративным процессом у иммунной системой соответствуют общим закономерностям регуляции воспалительного процесса и изменяются волнообразно: преимущественное повышение активности провоспалительных механизмов сменяется преимущественным повышением активности противовоспалительных механизмов иммунной системы.

Использование «тепловых» метаболитов ископаемых бактерий способствует оптимизации регенераторного процесса, сокращению времени контракции раны, уменьшению образования рубцовой ткани, более полноценному восстановлению шерстного покрова на основании чего их можно отнести к модуляторам раневого процесса с преобладанием механизмов регенерации [9]. Возможными механизмами выраженного сокращения длительности течения фаз воспаления и грануляции и более полноценной

органотипической регенерации кожной ткани под влиянием «тепловых» метаболитов могут быть селективная стимуляция иммунокомпетентных клеток к секреции лимфокинов, цитокинов и факторов роста с противовоспалительной направленностью адаптивного ответа, непосредственная активация масто-базофильной системы и индукция к пролиферации эндотелия капилляров и фибробластов [6,14,15]. Возможность влияния метаболитов ископаемых бактерий непосредственно на процессы пролиферации косвенно подтверждается данными ранее проведенных нами исследований на клетках периферической крови человека *in vitro*, в которых была установлена высокая лимфопролиферативная активность у метаболитов РМО.

Дальнейшее изучение действия препаратов с РМО и их метаболитами может позволить отобрать наиболее эффективные в терапевтическом плане и предложить принципиально новые пути для стимуляции восстановительных процессов при репарации поврежденных тканей.

Выводы:

1. Ископаемые бактерии штамма MG8 *Bacillus sp.* увеличивают скорость эпителизации раневой поверхности на 18,2% относительно контроля с плацебо и на 9,1% относительно группы с лекарственным препаратом «Солкосерил».

2. Метаболиты штамма MG8 *Bacillus sp.*, полученные при культивировании бактерий при 37°C, способствуют оптимизации регенераторного процесса, сокращению времени контракции раны на 30% относительно плацебо и на 20% относительно лекарственного препарата «Солкосерил», уменьшению образования рубцовой ткани и более полноценному восстановлению шерстного покрова.

3. Последовательность изменения активности различных звеньев иммунной системы (клеточные факторы врожденной иммунорезистентности – клеточный иммунитет – гуморальный иммунитет) соответствует этапности развития репарационного процесса (повреждение – воспаление – восстановление).

Литература

1. Белова О.В., Арион В.Я. Иммунологическая функция кожи и нейроиммунокожная система // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7. № 4. С. 492–497.
2. Брушков А.В., Мельников В.П., Щелчкова В.П., Грива Г.И., Репин В.Е., Бреннер Е.В., Танака Е.В. Биогеохимия мерзлых пород Центральной Якутии // Криосфера Земли. 2011. Т. XV. № 4. С. 90–100.
3. Катунина О.Р., Резайкина А.В. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. № 2. С. 39–46.
4. Тухбатова Р.И., Абдельрахман А.А., Мухаметзянова А.С., Нгуен Т.Т., Хоанг Т.Т., Фаттахова А.Н., Алимова Ф.К. Влияние метаболитов *Trichoderma asperellum* на регенерацию тканей на фоне пирена //

Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. VII. № 3. С. 159–163.

5. Шульга Е.А., Грозеску Е.А., Бахарева А.А. Лечебные свойства пробиотика «Субтилис» при репарации кожных покровов осетровых рыб // Вестник АГТУ. Серия: Рыбное хозяйство. 2009. №1. С. 86–89.

6. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing // Wound Repair Regen. 2008. Vol. 16. № 5. P. 585–601.

7. Brancato S.K., Albina J.E. Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function // Am. J. Pathol. 2011. Vol. 178. № 1. P. 19–25.

8. Wilgus T.A. Immune cells in the healing skin wound: influential players at each stage of repair // Pharmacol. Res. 2008. Vol. 58. № 2. P. 112–116.

9. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration // Nature. 2008. Vol. 453. № 7193. P. 314–321.

10. Kalenova L.F., Suhovey U.G., Broushkov A.V., Melnikov V.P., Fisher T.A., Besedin I.M., Novikova M.A., Efimova J.A., Subbotin A.M. Experimental study of the effects of permafrost microorganisms on the morphofunctional activity of the immune system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. Vol. 151. № 2. P. 201–204.

11. Kalenova L.F., Suhovey U.G., Broushkov A.V., Melnikov V.P., Fisher T.A., Besedin I.M., Novikova M.A., Efimova J.A. Effects of permafrost microorganisms on the quality and duration of life of laboratory animals // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2011. Vol. 41. № 5. P. 484–490.

12. Lucas T., Waisman A., Ranjan R., Roes J., Krieg T., Mtiler W., Roers A., Eming SA. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair // J Immunol. 2010. Vol. 184. № 7. C. 3964–3977.

13. Mahdavian Delavary B., van der Veer W.M., van Egmond M., Niessen F.B., Beelen R.H. Macrophages in skin injury and repair // Immunobiology. 2011. Vol. 216. № 7. P. 753–762.

14. Park J.E., Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing // Am J. Surg. 2004. № 187. P. 11–16.

15. Rodero M.P., Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages // Tnt. J. Clin. Exp. Pathol. 2010. Vol. 3. № 7. C. 643–653.

16. Sato T., Yamamoto M., Shimosato T., Klinman D.M. Accelerated wound healing mediated by activation of Toll-like receptor 9 // Wound Repair Regen. 2010. Vol. 18. № 6. P. 586–593.

References

1. Belova OV, Arion VYa. Immunologicheskaya funktsiya kozhi i neyroimmunokozhnaya sistema. Allergologiya i immunologiya. 2006;7(4):492-7. Russian.
2. Brushkov AV, Mel'nikov VP, Shchelchkova VP, Griva GI, Repin VE, Brenner EV, Tanaka EV. Biogeok-

himiya merzlykh porod Tsentral'noy Yakutii. Kriosfera Zemli. 2011;XY(4):90-100. Russian.

3. Katunina OR, Rezaykina AV. Sovremennyye predstavleniya ob uchastii kozhi v immunnykh protsessakh. Vestn. dermatol. i venerol. 2009;2:39-46. Russian.

4. Tukhatova RI, Abdel'rakhman AA, Mukhametzyanova AS, Nguen TT, Khoang TT, Fattakhova AN, Alimova FK. Vliyaniye metabolitov Trichoderma asperellum na regeneratsiyu tkaney na fone pirena. Kletchnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2012;VII(3):159-63. Russian.

5. Shul'ga EA, Grozesku EA, Bakhareva AA. Lechebnye svoystva probiotika «Subtilis» pri reparatsii kozhnykh pokrovov osetrovyykh ryb. Vestnik AGTU. Seriya: Rybnoe khozyaystvo. 2009;1:86-9. Russian.

6. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. Wound Repair Regen. 2008;16(5):585-601.

7. Brancato SK, Albina JE. Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. Am. J. Pathol. 2011;178(1):19-25.

8. Wilgus TA. Immune cells in the healing skin wound: influential players at each stage of repair. Pharmacol. Res. 2008;58(2):112-6.

9. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453(7193):314-21.

10. Kalenova LF, Suhovey UG, Broushkov AV,

Melnikov VP, Fisher TA, Besedin IM, Novikova MA, Efimova JA, Subbotin AM. Experimental study of the effects of permafrost microorganisms on the morpho-functional activity of the immune system. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011;151(2):201-4.

11. Kalenova LF, Suhovey UG, Broushkov AV, Melnikov VP, Fisher TA, Besedin IM, Novikova MA, Efimova JA. Effects of permafrost microorganisms on the quality and duration of life of laboratory animals. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2011;41(5):484-90.

12. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Mitter W, Roers A, Eming SA. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. J Immunol. 2010;184(7):3964-77.

13. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. Immunobiology. 2011;216(7):753-62.

14. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. Am. J. Surg. 2004;187:11-6.

15. Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages. Tnt. J. Clin. Exp. Pathol. 2010;3(7):643-53.

16. Sato T, Yamamoto M, Shimosato T, Klinman DM. Accelerated wound healing mediated by activation of Toll-like receptor 9. Wound Repair Regen. 2010;18(6):586-93.

УДК: 616.72-018.3

DOI: 10.12737/7270

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОИТИН-СУЛЬФАТА В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ХОНДРОПАТИИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У СПОРТСМЕНОВ ИГРОВЫХ ВИДОВ СПОРТА

А.В. СМОЛЕНСКИЙ*, Н.В. КАПУСТИНА*, М.В. САХАРОВА*, Х.А. АБДУВОСИДОВ**, Е.Н. ЗАПОЛЬНОВА***

*Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Сиреневый бульвар, дом 4, Москва, Россия, 105122

**ГБУЗ «Городская поликлиника №210» УЗ ЮАО, Каширское шоссе, д. 57, корп. 1, г. Москва, Россия, 115211

*** Российский Университет Дружбы Народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, Россия, 117198

Аннотация. В статье представлены данные исследования эффективности комплексного восстановительного лечения спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов с применением хондропротективной терапии (инъекционной формы хондроитин-сульфата). В исследовании приняли участие 60 спортсменов игровых видов спорта, соответствующие критериям включения. Спортсмены обследованы в следующем объеме: опрос с заполнением анкеты Knee injury and osteoarthritis outcome score – Шкала исхода травмы и остеоартроза коленного сустава, клинический осмотр, ультразвуковое исследование коленных суставов, изокинетическое двустороннее тестирование мышц сгибателей-разгибателей коленного сустава. Сформированы 2 группы по 30 спортсменов (основная группа и группа сравнения). Спортсмены обеих групп прошли курс лечения: физиотерапия переменным магнитным полем, лечебная физическая культура, массаж. Спортсменам основной группы дополнительно назначено лечение препаратом хондроитина-сульфат (Артадол), внутримышечно. Проведенное исследование показало большую эффективность лечения спортсменов основной группы, что подтверждено достоверным снижением болевого синдрома, улучшением функционального состояния коленных суставов, повышением спортивной активности и улучшению качества жизни спортсменов по данным анкетирования; улучшением биомеханических характеристик околоуставных мышц и снижением дефицита разгибателей голени между поврежденной и интактной конечностью на угловых скоростях – 60 и 180°/с, положительной динамикой при ульт-

развучковом исследовании коленных суставов.

Ключевые слова: спортсмен, посттравматическая хондропатия, коленный сустав, KOOS, ультразвунография, изокинетическое тестирование, хондроитина-сульфат.

EXPERIENCE OF THE USE OF CHONDROITIN SULFATE IN THE RECOVERY TREATMENT OF POSTTRAUMATIC CHONDROPATHY OF THE KNEE IN ATHLETES PLAYING SPORTS

A.V. SMOLENSKY*, N.V. KAPUSTINA*, M.V. SAHAROVA*, KH.A. ABDUVOSIDOV**, E.N. ZAPOLNOVA***

*Russia State University of Physical Culture, Sport, Youth and Tourism, Lilac Boulevard, Building 4, Moscow, Russia, 105122

**City Polyclinic №210, Kashirskoye, d. 57, Bldg. 1, Moscow, Russia, 115211

***Russian University of Friendship of Peoples, Maclay Street, 6, Moscow, Russia, 117198

Abstract. The article presents results of research on the effectiveness of comprehensive rehabilitation treatment of athletes with post-traumatic chondropathies of knee joints by means of chondro-protective therapy (chondroitin sulfate injections). The study involved 60 athletes playing sports. Athletes were examined through a survey questionnaire Knee injury and osteoarthritis outcome score - Scale Exodus of injury and osteoarthritis of the knee joint, as well as clinical examination, ultrasound examination of the knee joints, bilateral isokinetic testing of the muscles of the flexor-extensor of the knee joint. 2 groups of 30 athletes (the main group and the comparison group) had course of treatment: physical therapy by alternating magnetic field, therapeutic physical training, massage. Athletes of the main group was additionally applied intramuscularly drug chondroitin-sulfate (Astragal). The study showed greater efficacy of the treatment of athletes in the main group, this is confirmed by a significant decrease of pain syndrome, improving of functional status of the knee joints, increase sporting activity and improving the quality of life of athletes according to the survey; improving the biomechanical characteristics of the periarticular muscles and deficit reduction extensor tibiae between damaged and intact limb at angular velocities of 60 and 180 °/c, the positive dynamics of the ultrasonic examination of the knee joints.

Key words: athlete, post-traumatic chondropathy, knee, KOOS, ultrasonography, isokinetic testing, chondroitin-sulfate.

Введение. Травмы коленных суставов и их последствия являются актуальной проблемой спортивной медицины, так как оказывают отрицательное влияние на выполнение тренировочных программ, снижают переносимость физических нагрузок, снижают качество жизни спортсменов и, как следствие, приводят к сокращению периода спортивной карьеры [5]. Острые травмы коленных суставов являются одной из причин развития посттравматической хондропатии. Так же в этиологии данного заболевания у спортсменов игровых видов спорта играют большую роль высокие статодинамические нагрузки на суставы нижних конечностей и повторяющаяся микро-травматизация коленных суставов [7,11].

Проведенное нами обследование 98 спортсменов игровых видов спорта, перенесших травмы коленных суставов различной степени тяжести в анамнезе, показало, что в 61,2% случаев имеют место структурные изменения гиалинового хряща травмированного коленного сустава, соответствующие хондропатии 1-2 степени [2]. Так же в данном исследовании нами выявлено снижение функционального состояния коленных суставов по результатам самооценки с применением опросника KOOS (*Knee injury and osteoarthritis outcome score*): у спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов значения функциональной оценки как в целом по итоговому индексу, так и по отдельным субшкалам («Боль», «Симптомы», «Спорт. Активный отдых», «Качество жизни») были достоверно ниже. Объек-

тивный анализ силовых характеристик мышц сгибателей/разгибателей коленных суставов у спортсменов с данной патологией выявил мышечную асимметрию, оценивающуюся как умеренный дефицит силы на пораженной стороне [2,3].

Таким образом, выявленные нами хронически протекающие дегенеративные процессы в травмированных коленных суставах и их влияние на функциональное состояние спортсменов показали необходимость раннего проведения комплекса лечебных восстановительных мероприятий [4].

Лечение спортсменов с посттравматической хондропатией должно быть комплексным и включать как медикаментозные средства, так и немедикаментозные методы (ЛФК, массаж, физиотерапевтическое лечение). Основу медикаментозной терапии посттравматической хондропатии коленных суставов, по нашему мнению, должны составлять препараты, относящиеся к группе хондропротекторов (хондроитин-сульфат, глюкозамин). На сегодняшний день вопрос об эффективности их применения остается дискуссионным, однако многочисленными клиническими исследованиями подтверждено симптом-модифицирующее свойство, а так же накапливаются данные, указывающие на их структурномодифицирующее действие [10].

Типичным представителем препаратов этой группы является хондроитина-сульфат. Являясь естественным компонентом элементов хряща, хондроитина-сульфат играет биологически активную роль во

многих процессах метаболизма различных структур сустава [8]. В проведенных клинических исследованиях было выявлено, что механизм действия хондроитин-сульфата обусловлен способностью к повышению синтеза коллагена 2, протеогликанов и гиалуроновой кислоты. В ряде исследований был выявлен противовоспалительный эффект: отмечалось снижение инфильтрации воспалительными клетками синовиальной мембраны и степени ее пролиферации, подавление активности матриксных металлопротеиназ, принимающих участие в воспалительных реакциях, деградации костной и хрящевой ткани. Также хондроитин-сульфат обладает антиоксидантными свойствами, подавляя реакцию окисления протеинов, перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов. Таким образом исследования показали, что хондроитин-сульфат воздействует на многие звенья патогенеза остеоартроза коленных суставов. В соответствии с этим, в 2003 году Европейской антиревматической лигой (EULAR) впервые рекомендовано применение хондроитин-сульфата при остеоартрозе коленных суставов [12].

Так как роль посттравматической хондропатии в развитии дегенеративно-дистрофических изменений в коленных суставах доказана [13], применение хондропротективной терапии можно рассматривать и как меру, снижающую риск развития посттравматического остеоартроза. Однако необходимо отметить, что эффективность хондроитин-сульфата возрастает при использовании довольно длительных курсов лечения (4-6 недель, не менее 2 раз в год). В большей мере положительный результат наблюдается при применении ранних стадиях развития дегенеративно-дистрофических процессов в суставе.

Несомненным достоинством хондроитин-сульфата является и то, что он не входит в список запрещенных препаратов и лечение им возможно без ущерба тренировочному и соревновательному процессу.

Цель исследования – изучить влияние и оценить эффективность применения хондропротективной терапии (хондроитин-сульфата) в комплексном восстановительном лечении спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов.

В соответствии с целью, нами были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние хондропротективной терапии на функциональное состояние коленных суставов у спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов.
2. Изучить влияние хондропротективной терапии на биомеханические характеристики околосуставных мышц у спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов.
3. Оценить состояние гиалинового хряща коленных суставов у спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов до и после лечения.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняло участие 60 спортсменов игровых видов спорта (футбол, гандбол, волейбол) различной спортивной квалификации (от 1 взр. до МСМК) с посттравматической хондропатией коленных суставов. Средний возраст спортсменов составил $25,8 \pm 7,2$ лет. Стаж занятий спортом составил 12 ± 4 года.

Критериями включения в исследование:

- спортсмены игровых видов спорта, мужского и женского пола 18-40 лет;
- диагноз хондропатия одного из коленных суставов 1-2 степени;
- способность к адекватному сотрудничеству в процессе лечения;
- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

- внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 недель до начала исследования;
- серьезная травма пораженного сустава в течение 6 мес. до начала исследования;
- артроскопия в течение 1 года до начала исследования;
- прием других хондропротекторов;
- гиперчувствительность к используемому препарату (хондроитин-сульфат);
- острые или обострение хронических заболеваний;
- кровотечения и склонность к кровоточивости;
- противопоказания к физиотерапии.

Критерии исключения из исследования:

- индивидуальная непереносимость хондроитин-сульфата;
- возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- значительное ухудшение общего состояния в период исследования;
- острая травма коленного сустава в период исследования;
- состояния, при которых дальнейшее лечение противопоказано (беременность);
- несоблюдение режима лечения;
- отказ от участия в исследовании.

Комплексное обследование спортсменов включало: опрос с заполнением анкеты KOOS (Knee injury and osteoarthritis outcome score) – шкала исхода травмы и остеоартроза коленного сустава, клинический осмотр, ультразвуковое исследование коленных суставов, изокинетическое двустороннее тестирование мышц сгибателей-разгибателей коленного сустава.

Всех спортсменов мы разделили на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и степени структурных изменений в травмированных коленных суставах. Спортсмены обеих групп прошли курс лечения, включающий физиотерапию (переменное магнитное поле на область травмированного коленного сустава), ЛФК, массаж. Спортсменам основной группы дополнительно было назначено лечение инъекцион-

ной формой хондроитина-сульфата (Артадол) по схеме внутримышечно 30 инъекций, через день (согласно инструкции по применению).

Для изучения субъективной оценки функционального состояния поврежденного коленного сустава использовали шкалу оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава – KOOS (Knee injury and osteoarthritis outcome score), разработанная E. Roos (Department of Ortopedics, Lund University Hospital, Sweden) [9]. Шкала состоит из 5 подразделов: «Боль», «Симптомы», «Сложность выполнения ежедневных бытовых действий», «Спорт, активность на отдыхе», «Качество жизни». В соответствии с цифровым значением от 0 до 4 подсчитывали количество полученных баллов. Затем с помощью формул производили нормализацию показателей с учетом максимальных значений по каждой субшкале в отдельности и вычисление итогового индекса в целом. Оценка показателя: наилучшая ситуация (отсутствие признака) значение $\rightarrow$ (стремиться) к 100, наихудшая (максимальная степень выраженности признака) – значение $\rightarrow$ к 0.

Состояние гиалинового хряща коленных суставов оценивали методом ультразвукографии, так как данный метод является достаточно информативным в диагностике состояния мягкотканых структур, состояния гиалинового хряща и менисков, что подтверждено сравнительной оценкой данных УЗИ и МРТ [1]. Исследование проводили на аппарате Toshiba, Samsung Sonoace R3 с использованием высокочастотного линейного датчика с частотой 7,5–10,0 МГц. Оценивали структуру и толщину гиалинового хряща мыщелков бедренной кости травмированного коленного сустава с вычислением индекса дегенеративного истончения хряща (далее – ИДИХ). Основными зонами для оценки толщины и структуры хряща бедренной кости являлись нагружаемая поверхность в продольной инфрапателлярной проекции в положении сгибания в коленном суставе под углом 90° и задняя поверхность мыщелков бедренной кости в продольной (медиальной и латеральной) подколенной проекции. ИДИХ вычисляли путем отношения толщины гиалинового хряща нагружаемой поверхности к толщине хряща задней поверхности мыщелка бедренной кости. Структурные изменения гиалинового хряща оценивали в соответствии с классификацией, приближенной к классификации ICRS (International Cartilage Repair Society), на основе классификации Outerbridge (1961), дополненной и модифицированной для ультразвуковой диагностики [6]. Согласно данной классификации классификации выделяют 4 степени дегенеративных изменений или хондромалиции:

0 – нормальный хрящ;

1 степень – повышение эхогенности, однородная структура, четкий, умеренно неровный контур, обычной толщины;

2 степень – повышение эхогенности, неоднородная структура, нечеткий, неровный контур, истончение в нагружаемых отделах менее 50%, ИДИХ 0,5 – 0,8;

3 степень – повышение эхогенности, неоднородная структура, нечеткий, выраженно неровный эрозированный контур, значительное истончение в нагружаемых отделах, ИДИХ менее 0,5;

4 степень – добавляются обширные зоны отсутствия хряща.

Ультразвуковыми признаками посттравматической хондропатии коленного сустава являлись: диффузное повышение эхогенности, неровный, нечеткий контур, истончение в нагружаемых отделах мыщелков бедренной кости. В качестве референтного метода нами использовалась магнитно-резонансная томография. МРТ коленных суставов выполнено 10 спортсменам. Исследование проведено на аппарате Magnetom Symphony, фирмы Siemens, (Германия) 1,5 Тс. по программам $pd+T2$ TSE, pd TSE fs, $T1$ TSE, $T2$ me2d в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях с толщиной срезов 3 мм. С целью объективной оценки функционального состояния коленных суставов у спортсменов с посттравматической хондропатией применяли метод изокINETической динамометрии мышц сгибателей и разгибателей голени с применением системы Biodex System 4 Pro (США). Исследование выполнялось по следующему протоколу: режим работы изокINETический, тестирование двустороннее на угловых скоростях 60°/с, 180°/с, 300°/с, количество повторений 5, 10 и 15 соответственно. Перед началом тестирования проводили обучение спортсменов методике работы на системе Biodex System 4 Pro, разминку, индивидуальную стабилизацию исследуемого в кресле пациента, калибровку системы. Тестирование начинали с пораженного коленного сустава.

Для получения относительной функциональной оценки (F, %) тестируемой группы мышц вычисляли соотношение пикового вращающего момента к массе тела по формуле: $F = \text{ПВМ} / \text{ВТ} \times 100\%$. Затем проводили билатеральную сравнительную оценку полученных показателей, для каждой скорости тестирования в отдельности, путем вычисления дефицита силы (ΔF , %) тестируемых групп мышц по формуле: $\Delta F = (F1 - F2) / F1 \times 100\%$, где F1 – относительная функциональная оценка интактной конечности, F2 – относительная функциональная оценка поврежденной конечности. Критерии оценки: дефицит 1-10% – незначительный, коррекции не требует; 11-25% – умеренные отклонения, рекомендована реабилитация для улучшения мышечного баланса, >25% – значительные функциональные нарушения – требуют активного лечения [4,14].

Исследование проведено с соблюдением прав, предусмотренных ст. 7 Международной Конвенции гражданских и политических прав, Федеральным Законом 1998 года №86-ФЗ «О лекарственных средствах»,

приказом Минздрава РФ 2003 года № 266 «Об утверждении правил клинической практики в РФ». Все спортсмены были ознакомлены с правами пациента, предусмотренными законодательством, включались в исследование только после подписания информированного согласия. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка и оценка достоверности различий полученных результатов проводилась с вычислением *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $t > 2,04$ ($t = 2,04$ – граничное значение *t*-критерия Стьюдента при $n = 30$ с вероятностью $P = 0,95$).

Результаты и их обсуждение. В течение исследования спортсменам было предложено трижды заполнить опросник: первый опрос (визит 1) – перед началом курса лечения, второй опрос (визит 3) – после окончания лечения, третий (визит 4) – по истечению периода наблюдения (через 3 месяца после окончания лечения).

Значения показателей субшкал в отдельности и итоговый индекс шкалы KOOS в исследуемых группах до и после лечения представлены в табл. 1.

Нами была проведена оценка достоверности различий показателей параметров шкалы KOOS до и после лечения в обеих группах. Различия считали достоверными при $t_{pr} > 2,04$. Результаты статистической обработки представлены в табл. 2.

Таблица 1

Динамика параметров шкалы KOOS в исследуемых группах до и после лечения

Показатель	Основная группа (n=30) ($\bar{X} \pm \sigma$)			Группа сравнения (n=30) ($\bar{X} \pm \sigma$)		
	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 1	Визит 3	Визит 4
Боль	75,6±12,9	80,2±10,2	84,3±10	75,0±20	79,5±14,2	75,8±12,7
Симптомы	54,4±8,1	61,9±10,7	69,7±10,1	54,9±13,9	60,1±13,8	57,7±7,9
Ежедневная активность	84,1±12,4	85,2±11,3	86,9±9,7	85,4±18	87,8±10,4	86,9±10,2
Спортивная активность	61,2±19,7	69,3±15,9	78,1±13,7	58,2±14,7	66,3±11,8	57,3±13,6
Качество жизни	62,9±18,1	70,3±14	78,9±11,3	61,9±18,2	67,7±13,1	64,7±12,9
Итоговый индекс	72,5±15,9	77±10,2	81,9±9	72,6±15,4	77±8,7	73,9±8,3

Таблица 2

Сравнительная оценка параметров шкалы KOOS в исследуемых группах до и после лечения

Показатель	Основная группа (n=30) ($\bar{X} \pm \sigma$)			Группа сравнения (n=30) ($\bar{X} \pm \sigma$)		
	до	после	$t_{pr} = 2,04$	до	после	$t_{pr} = 2,04$
Боль	75,6±12,9	84,3±10	3	75,0±20	75,8±12,7	0,2
Симптомы	54,4±8,1	69,7±10,1	6,6	54,9±13,9	57,7±7,9	0,97
Ежедневная активность	84,1±12,4	86,9±9,7	1	85,4±18	86,9±10,2	0,4
Спортивная активность	61,2±19,7	78,1±13,7	3,8	58,2±14,7	57,3±13,6	0,25
Качество жизни	62,9±18,1	78,9±11,3	4,2	61,9±18,2	64,7±12,9	0,7
Итоговый индекс	72,5±15,9	81,9±9	2,8	72,6±15,4	73,9±8,3	0,4

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия

Как видно из табл.2, различия значений субшкал «Боль», «Симптомы», «Спортивная активность», «Качество жизни» и итогового индекса KOOS в основной группе статистически достоверны ($t > 2,04$). Различия аналогичных параметров в группе сравнения являются статистически недостоверными ($t < 2,04$).

Сравнительный анализ силовых характеристик разгибателей/сгибателей голени, проведенный до лечения, показал асимметрию силы мышц между поврежденной и интактной конечностью в обеих группах на всех угловых скоростях: среднее значение дефицита силы разгибателей голени на угловой скорости 60°/с – 18%, 180°/с – 13%, 300°/с – 7%; среднее значение дефицита силы сгибателей голени на угловой скорости 60°/с – 13%, 180°/с – 7%, 300°/с – 5%. Таким образом, данные изокинетического тестирования показали, что у спортсменов с посттравматической хондропатией существует умеренный дефицит силовых возможностей разгибателей голени на угловых скоростях 60 и 180°/с и сгибателей на угловой скорости 60°/с, требующий реабилитации для улучшения мышечного баланса.

При повторном исследовании, проведенном после лечения, получены следующие данные: в основной группе среднее значение дефицита силы разгибателей голени на угловой скорости тестирования 60°/с составил 14%, 180°/с – 10%, 300°/с – 7%; среднее значение дефицита силы сгибателей голени на угловой скорости 60°/с – 11%, 180°/с – 8%, 300°/с – 5%. В группе сравнения после лечения среднее значение дефицита силы разгибателей голени на угловой скорости 60°/с – 18%, 180°/с – 13%, 300°/с – 7%; среднее значение дефицита силы сгибателей голени на угловой скорости 60°/с – 13%, 180°/с – 7%, 300°/с – 5%. Результаты статистической обработки и достоверность различий дефицита тестируемых групп мышц в обеих группах до и после лечения отражены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика дефицита силы разгибателей/сгибателей коленного сустава в исследуемых группах до и после лечения

тестируемая угловая скорость	Основная группа (n=30) ($\bar{X} \pm \sigma$), %		<i>t</i> -статистика ($P = 0,95$, $t_{pr} - 2,04$)	Группа сравнения (n=30) ($\bar{X} \pm \sigma$), %		<i>t</i> -статистика ($P = 0,95$, $t_{pr} - 2,04$)
	до	после		до	после	
60°/с разгиб	18,1±2	14,5±2,5	6,2	18,7±1,8	18,4±2,4	0,6
180°/с разгиб	12,8±2,6	10,3±2,6	3,6	13,1±2,9	12,6±1,9	0,8
300°/с разгиб	7,2±3,6	6,6±3,1	0,7	7,8±3,9	7,6±3,4	0,2
60°/с сгиб	12,5±3,6	10,8±4	1,7	12,7±3,4	12,9±3,7	0,2
180°/с сгиб	8,2±3,9	8,4±3,2	0,2	7,8±3,2	7,1±6,1	0,5
300°/с сгиб	5,0±3	5,0±2,5	0	4,8±2,5	5,2±2,2	0,6

Таким образом, при повторном изокинетиче-

ском тестировании нами выявлено статистически достоверное снижение дефицита разгибателей голени между поврежденной и интактной конечностью в основной группе на угловых скоростях – 60 и 180°/с. ($t > 2,04$), изменение дефицита силы разгибателей на угловой скорости 300°/с и сгибателей на всех угловых скоростях статистически недостоверно ($t < 2,04$). В группе сравнения различия анализируемых показателей также статистически недостоверно ($t < 2,04$).

Проведенное ультразвуковое исследование коленных суставов у спортсменов с посттравматической хондропатией показало уменьшение толщины суставного хряща в области нагружаемых поверхностей мыщелков бедренной кости, изменение его структуры в виде неровности, нечеткости контуров, повышения эхогенности, неоднородности экоструктуры. Индекс дегенеративного истончения хряща от 0,55 до 0,75 и соответствует, согласно применяемой классификации, второй степени дегенеративных изменений. Повторное ультразвуковое исследование показало улучшение структуры суставного хряща в основной группе: контуры суставного хряща стали более ровными и четкими, произошло увеличение ИДИХ в среднем на 0,05 (0,2-0,3 мм); в группе сравнения динамики структурных изменений суставного хряща не выявлено.

Выводы. Таким образом, на основании полученных результатов исследования нами сделаны следующие выводы:

1. Применение хондропротективной терапии в комплексном восстановительном лечении спортсменов с посттравматической хондропатией способствует снижению болевого синдрома, улучшению функционального состояния коленных суставов, повышению спортивной активности и улучшению качества жизни спортсменов, что подтверждено достоверными различиями показателей субшкал «Боль», «Симптомы», «Спортивная активность» и «Качество жизни» ($t > 2,04$).

2. В результате проведенного двустороннего изокINETического тестирования мышц разгибателей/сгибателей голени нами выявлено статистически достоверное снижение дефицита разгибателей голени между поврежденной и интактной конечностью в основной группе на угловых скоростях – 60 и 180°/с ($t > 2,04$), изменение дефицита силы разгибателей на угловой скорости 300°/с и сгибателей на всех угловых скоростях статистически недостоверно ($t < 2,04$). В группе сравнения анализируемые показатели также статистически недостоверны ($t < 2,04$). По нашему мнению, это влияние является косвенным и связано с симптом-модифицирующим действием хондропротективного препарата, проявляющимся в уменьшении болевого синдрома, что в свою очередь позволяет спортсмену развивать максимальную силу при тестировании.

3. Ультразвуковое исследование гиалинового хряща коленных суставов в динамике показало

улучшение его структуры у спортсменов основной группы, а так уже увеличение индекса дегенеративного истончения в среднем на 0,05. В группе сравнения динамики изменений структуры суставного хряща по данным ультрасонографии не выявлено.

Таким образом, на основании данных, полученных при исследовании, мы считаем, что комплексное восстановительное лечение спортсменов с посттравматической хондропатией с применением хондропротективной терапии является более эффективным консервативным методом. Применение хондроитин-сульфата не ограничивает возможность спортсменов тренироваться и участвовать в соревнованиях, что является немаловажным фактором в их профессиональной деятельности. Так же, хондропротективная терапия является мерой, снижающей риск развития посттравматического остеоартроза.

Литературы

1. Ермак Е.М. Современные ультразвуковые технологии в диагностике деструктивных и репаративных процессов в костной и хрящевой тканях. Дисс. ... д-ра мед. наук. Челябинск: Ин-т, 2005. 235 с.
2. Капустина Н.В., Смоленский А.В., Сахарова М.В., Абдувосидов Х.А., Запольнова Е.Н. Влияние посттравматической хондропатии на функциональное состояние коленных суставов у спортсменов игровых видов спорта // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2013. № 9 (117). С. 16–22.
3. Капустина Н.В., Запольнова Е.Н. Биомеханическая характеристика околоуставных мышц у спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов // Российский журнал биомеханики. 2014. № 1 (63). С. 32–38.
4. Медиум Плюс. ИЗОКИНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ: цели и задачи. URL: http://www.mediumplus.ru/articles_8.htm (дата обращения: 28.01.2014).
5. Сахбозамани М., Смоленский А.В., Орджоникидзе З.Г., Балакирев А.А. Качество жизни у спортсменов с травмами нижних конечностей // Научно-практический журнал «Спорт & медицина & здоровье». 2002. N 4. С. 51–53.
6. Сенча А.Н., Беляев Д.В., Чижов П.А. Ультразвуковая диагностика. Коленный сустав. Москва: Издательский дом Видар-М, 2012. 200 с.
7. Buckwalter J.A., Mankin H.J. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation // Instr. Course. Lect. 1998. Vol. 4. № 7. P. 487–504.
8. Chondroitin sulfate: antioxidant properties and beneficial effects / Campo G.M., Avenoso A., Campo S. [et al.] // Mini Rev Med Chem 2006;6(12):1311–1320.
9. Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) development of a self-administered outcome measure/ Roos E.M. [et al.] // J. Orthop. Sports Phys. Ther. 1998. Vol. 28. P. 88–96.
10. Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis

of the knee and hip / Reachenbach S., Sterchl R., Scherer M. [et.al.] // Ann. Int. Med. 2007. 146. P. 580–590

11. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee / Michael W.P. [et. al.] // Dtsch. Arztebl. Int. 2010. № 107. P. 152–162.

12. Zhang W., Doherty M., Leeb BF. Et.al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. P. 377–388.

13. Widuchowski W., Widuchowski J., Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies // Knee. 2007. Vol. 14. №3. P. 177–182.

14. Wilk K.E. Rehabilitation of isolated and combined posterior cruciate ligament injuries // Clin. Sports Med. 1994. Vol. 13 (3). P. 649–677.

References

1. Ermak EM. Sovremennyye ul'trazvukovyye tekhnologii v diagnostike destruktivnykh i reparativnykh protsessov v kostnoy i khryashchevoy tkanyakh [dissertation]. Chelyabinsk (Chelyabinsk region): In-t; 2005. Russian.

2. Kapustina NV, Smolenskiy AV, Sakharova MV, Abduvosidov KhA, Zapol'nova EN. Vliyaniye posttravmaticheskoy khondropatii na funktsional'noye sostoyaniye kolennykh sustavov u sportsmenov igrovyykh vidov sporta. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2013;9(117):16-22. Russian.

3. Kapustina NV, Zapol'nova EN. Biomekhanicheskaya kharakteristika okolosustavnykh myshts u sportsmenov s posttravmaticheskoy khondropatiey kolennykh sustavov. Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki. 2014;1(63):32-8. Russian.

4. Medium Plyus. Izokineticheskoye testirovaniye: tseli i zadachi: [Elektronnyy resurs]. URL: http://www.mediumplus.ru/articles_8.htm (data obrash-

cheniya: 28.01.2014). Russian.

5. Sakhebozamani M, Smolenskiy AV, Ordzhonikidze ZG, Balakirev AA. Kachestvo zhizni u sportsmenov s travmami nizhnikh konechnostey. Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Sport & meditsina & zdorov'e». 2002;4;51-3. Russian.

6. Sencha AN, Belyaev DV, Chizhov PA. Ul'trazvukovaya diagnostika. Kolennyi sustav. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar-M; 2012. Russian.

7. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. Instr. Course. Lect. 1998;4(7):487-504.

8. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin sulfate: antioxidant properties and beneficial effects. Mini Rev Med Chem 2006;6(12):1311-20.

9. Roos EM, et al. Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) development of a self-administered outcome measure. J. Orthop. Sports Phys. Ther. 1998;28:88-96.

10. Reachenbach S, Sterchl R, Scherer M, et.al. Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee and hip. Ann. Int. Med. 2007;146:580-90.

11. Michael WP, et. al. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Dtsch. Arztebl. Int. 2010;107:152-62.

12. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et.al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2007;66:377-88.

13. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. Knee. 2007;14(3):177-82.

14. Wilk KE. Rehabilitation of isolated and combined posterior cruciate ligament injuries. Clin. Sports Med. 1994;13(3):649-77.

УДК: 612.017.1.43:616.891.2

DOI: 10.12737/7271

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЭНДОКРИННЫЕ КРИТЕРИИ ЗАТЯЖНЫХ ФОРМ ИСТЕРИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Е.В. ГОВШ, В.Г. ПОДСЕВАТКИН, С.В. КИРЮХИНА, С.В. ПОДСЕВАТКИНА

ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия, 430005

Аннотация. Выявление прогностически неблагоприятных иммунных и эндокринных критериев развития истерического расстройства. В исследовании участвовали пациенты с истерическим развитием личности, истерическим неврозом и здоровые доноры. Иммунологические реакции выполнены общепринятыми методами, гормональные – иммуноферментным анализом. Изменения клеточного и гуморального иммунитета в виде снижения абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов, уменьшения метаболической активности нейтрофилов, соотношения циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы, а также более низкий уровень кортизола свидетельствуют о вовлечении иммуноэндокринных реакций в патогенетические механизмы развития затяжных форм конверсионных заболеваний, и подтверждают необходимость обследования иммунного и гормонального ста-

тусов пациентов, страдающих истерическим развитием личности. Выявленные нами изменения нейроиммунноэндокринной системы можно расценивать как прогностически неблагоприятные в развитии истерического расстройства, и предполагают использование иммуномодуляторов в терапии данных заболеваний.

Ключевые слова: истерические расстройства, истерический невроз, истерическое развитие личности, иммунный статус, гормональный статус.

SOME IMMUNOENDOCRINE CRITERIA PROTRACTED FORMS OF HYSTERICAL DISORDERS

E.V. GOVSH, V.G. PODSEVATKIN, S.V. KIRYUKHINA, S.V. PODSEVATKINA

National Research Mordovia State N.P. Ogarev University, Bolshevistskaya Str., 68, Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

Abstract. The purpose of this study was to identify prognostically unfavorable immune and endocrine development criteria hysterical disorders. The study involved patients with hysterical personality development, hysterical neurosis and healthy donors. Immunological reactions were performed by standard methods, hormonal - immune enzyme analysis. Changes in cellular and humoral immunity in the form of a reduction in the absolute number of T- and B-lymphocytes, decrease the metabolic activity of neutrophils, the ratio of circulating immune complexes of different molecular weight, and lower cortisol levels indicate the involvement of the immune endocrine reactions in the pathogenetic mechanisms of the development of the protracted forms of conversion disorders, and confirm the need for surveys of the immune and hormonal status of patients suffering from hysterical personality development. Identified by the authors the changes in neuro-immune-endocrine system can be regarded as a prognostically unfavorable in the development of hysterical disorders, and involve the use of immunomodulators in the treatment of these diseases.

Key words: hysterical disorders, hysterical neurosis, hysterical personality development, immune status, hormonal status.

В последнее время особое внимание уделяется «триединой» регуляторной «метасистеме», включающей нервный, иммунный и эндокринный контуры регуляции, которые в свою очередь оказывают взаимные регулирующие влияния [5]. В современных теориях развития истерических расстройств, а так же формирования резистентных форм заболеваний, значительное внимание уделяется, с одной стороны стрессовым воздействиям и способности организма им противостоять, с другой – соотношению между неврологическими, иммунобиологическими и эндокринными факторами [3,7,8]. Нарушения корреляционных связей в системе иммунологической и эндокринной защиты, вполне вероятно, играет роль в патогенезе истерических расстройств. Конверсионные расстройства представляют собой различные формы истерических проявлений. Истерические невротические реакции в направлении постепенного нарастания, утяжеления могут трансформироваться в более затяжное истерическое расстройство как истерическое развитие личности. Ряд зарубежных авторов считают, что конверсионные расстройства недооцениваются психиатрами и представляют собой более серьезные психические заболевания, при хроническом течении которых пациент может остаться прикованным к инвалидной коляске [1]. В связи с этим, изучение иммунных и эндокринных механизмов взаимодействия при стресс-обусловленных истерических расстройствах с последующим выявлением прогностически неблагоприятных критериев хронического развития заболевания, является актуальной задачей для науки и практики.

Цель исследования – изучение особенностей некоторых клеточных и гуморальных показателей иммунного и гормонального статусов у пациентов с истерическим развитием личности в сравнении с истерическим неврозом с последующим выделением критериев затяжного течения истерического расстройства.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовало всего 98 человек: 1 мужчина и 97 женщин в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст $42,3 \pm 6,6$, которые были поделены на 3 группы. Первую группу составили пациенты с истерическим развитием личности — 20 человек (все женщины, средний возраст $46,8 \pm 6,5$), вторую группу сравнения — пациенты с истерическим неврозом, 38 человек (из них 37 женщин и 1 мужчина, средний возраст $37,9 \pm 6,7$). Критерием включения пациентов было отсутствие сопутствующей соматической патологии. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров.

Все пациенты находились на лечении в Мордовской республиканской психиатрической больнице и дали информированное согласие на исследование, в соответствии со статьей 11 Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

Всем больным проводили иммунологическое обследование при поступлении в стационар общепринятыми методами, включающими определение в периферической крови следующих показателей:

1. количество лейкоцитов в 1 мкл и их субпопуляций;

2. процентное содержание и абсолютное число Т-лимфоцитов в реакции *розеткообразования с эритроцитами барана* (Е-РОК), В-лимфоцитов – *розеткообразование с эритроцитами мыши* (М-РОК);

3. определение уровня иммуноглобулинов классов А, М и G методом радиальной иммунодиффузии в геле (по Манчини, 1970),

4. тестирование уровня мелких, средних и крупных *циркулирующих иммунных комплексов* (ЦИК) осаждением на полиэтиленгликоле;

5. исследование общей комплементарной активности сыворотки крови гемолитическим методом (способ Kabat E., Mayer M., 1964, модификация Резниковой Л.С., 1967; Dept U.S., 1974);

6. морфофункциональные характеристики сегментоядерных нейтрофилов периферической крови – фагоцитарная активность клеток в отношении частиц латекса, метаболическая активность (НСТ-тест и индекс активации нейтрофилов (ИАН) в спонтанном варианте, метод описал Park B.H. с соавт., 1968; модификация Шубич М.Г., Медниковой В.В., 1978). Концентрацию гормонов кортизола, *тиреотропного гормона* (ТТГ), *свободного тироксина* (Т₄), пролактина определяли в сыворотке крови, взятой утром, натощак при поступлении в стационар, методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией по применению данных иммуноферментных наборов (ЗАО «Хема», Санкт-Петербург). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов t-критерия Стьюдента при 5% уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты иммунного и эндокринного статусов у пациентов со стресс-обусловленными истерическими расстройствами при поступлении в стационар систематизированы в табл. 1, 2.

У обследуемых больных с истерическим развитием личности относительно группы с истерическим неврозом мы наблюдали снижение общего количества лейкоцитов до $4,9 \pm 0,3$, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в абсолютных цифрах до $1240,5 \pm 73,7$ и до $91,6 \pm 16,7$ соответственно, а также угнетение кислород-зависимых систем нейтрофилов в виде уменьшения НСТ-теста до $5,7 \pm 2,3\%$, индекса активации нейтрофильных гранулоцитов до $0,06 \pm 0,03$ у.е. (табл. 1). Такие изменения иммунных реакций возможно связаны с истощением специфических и неспецифических факторов иммунологической резистентности организма, что обусловлено длительностью течения данного заболевания, хронизацией психического процесса. При этом у пациентов с истерическим неврозом отмечалось усиление метаболической активности нейтрофилов: повышение теста с нитросиним тетразолием до $35,2 \pm 3,3\%$ и индекса активации нейтрофилов до $0,42 \pm 0,03$ у.е. даже в сравнении со здоровыми донорами, а также тенденция к увеличению фагоцитоза. Такие изменения иммунной системы разнонаправлен-

ного характера связаны с зависимостью нейроиммунных взаимодействий от длительности, силы, частоты стрессирующего фактора. При исследовании гуморального звена иммунного статуса в группе с истерическим развитием личности отмечали увеличение концентрации иммуноглобулинов классов А, G, а также уровня циркулирующих иммунных комплексов средней фракции до $9,2 \pm 1,1$ у.е., мелкой фракций до $112,5 \pm 12,7$ у.е. относительно группы с истерическим неврозом, что, возможно связано, с эндогенной интоксикацией организма при затяжном течении невротического расстройства и включения аутоиммунных механизмов стресс-патологии [4,6].

При исследовании гормонов гипофиза, щитовидной железы, надпочечников при конверсионном расстройстве выявлено, что заболевание сопровождается изменениями гормонального профиля пациентов (табл. 2). Реакция эндокринной системы обусловлена включением стрессорных механизмов саморегуляции и связана с изменениями активностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем. В сравнении с группой истерического невроза наблюдалось снижение уровня кортизола с $487,7 \pm 31,1$ до $395,4 \pm 40,5$ нмоль/л, что связано с затяжными психоэмоциональными нарушениями [2]. Причем количество тиреотропного гормона и свободного тироксина оставалось практически без изменений, а уровень пролактина увеличивался до $670,2 \pm 45,3$ мМЕ/л по сравнению со здоровыми донорами и пациентами с истерическим неврозом, что возможно связано с длительностью течения данного заболевания, приемом психотропных лекарственных средств, способствующих увеличению уровня пролактина в крови.

Анализ полученных данных позволил сделать некоторые выводы о том, что острая реакция на стресс с развитием истерического невроза сопровождается активацией иммунной системы как результата тесного взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем. Это проявлялось в стимуляции лейкоцитов, в частности нейтрофильного звена с усилением функциональной и метаболической активности клеток, увеличении комплементарная активность сыворотки крови, при этом циркулирующие иммунные комплексы повышались незначительно, в основном за счет мелкой фракции. Уровень кортизола был наиболее высок в данной группе пациентов, что соответствует стресс-обусловленным нарушениям, тиреотропный гормон несколько снижен, а тироксин свободный практически не отличался от уровня здоровых доноров. При затяжном истерическом расстройстве в группе больных с истерическим развитием личности отмечалось снижение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, угнетение кислородзависимых функций нейтрофильных гранулоцитов, повышение иммуноглобулинов классов А, G и более высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с группой больных истерическим неврозом. Причем в

данной группе наблюдалась более низкая концентрация кортизола относительно пациентов с истерическим неврозом, а содержание пролактина было максимально высоким.

приятными маркерами при истерических расстройствах, и могут свидетельствовать о затяжном течении заболевания с формированием истерического развития личности. В связи с этим полученные изменения

в иммунном и гормональном статусах предполагают необходимость проведения данных исследований у пациентов с истерическими расстройствами невротического уровня с целью диагностики и определения дальнейшей тактики лечения.

Таблица 1

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с истерическими расстройствами невротического уровня, $M \pm m$

№ п/п	Исследуемый показатель	Здоровые доноры, n=40	Пациенты с истерическим развитием личности, n=20	Пациенты с истерическим неврозом, n=38
1	Общее число лейкоцитов в $\times 10^9/l$	5,3 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,3б	5,8 $\pm$ 0,4
2	Количество нейтрофилов в %	53,1 $\pm$ 1,5	57,3 $\pm$ 2,0а	55,6 $\pm$ 2,6
3	Количество лимфоцитов в %	40,2 $\pm$ 1,5	33,5 $\pm$ 2,1а	35,0 $\pm$ 2,2а
4	Т-лимфоциты в %	64,1 $\pm$ 1,7	69,4 $\pm$ 2,5а	67,9 $\pm$ 1,5а
5	Абсолютное кол-во Т-лимфоцитов в 1 мкл	1346 $\pm$ 70,2	1240,5 $\pm$ 73,7б	1427,2 $\pm$ 76,6
6	В-лимфоциты в %	10,5 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 3,1а	6,2 $\pm$ 1,5а
7	Абсолютное кол-во В-лимфоцитов в 1 мкл	209,5 $\pm$ 19,9	91,6 $\pm$ 16,7аб	133,2 $\pm$ 21,2а
8	Ig M мг/%	147,7 $\pm$ 16,2	169,5 $\pm$ 31,5	151,7 $\pm$ 18,8
9	Ig G мг/%	1177,0 $\pm$ 53,2	1248,2 $\pm$ 71,3б	960,4 $\pm$ 54,2а
10	Ig A мг/%	160,6 $\pm$ 12,2	157,71 $\pm$ 15,1б	123,7 $\pm$ 7,3а
11	ЦИК крупные у.е.	2,1 $\pm$ 0,13	1,6 $\pm$ 1,5	2,7 $\pm$ 0,72
12	ЦИК средние у.е.	6,4 $\pm$ 1,3	9,2 $\pm$ 1,1аб	5,9 $\pm$ 0,9
13	ЦИК мелкие у.е.	56,8 $\pm$ 7,5	112,5 $\pm$ 12,7аб	79,5 $\pm$ 14,2а
14	Комплемент общий у.е.	4,91 $\pm$ 0,05	4,56 $\pm$ 0,19а	4,72 $\pm$ 0,15а
15	НСТ тест %	25,7 $\pm$ 2,7	5,7 $\pm$ 2,3аб	35,2 $\pm$ 3,3а
16	ИАН у.е.	0,32 $\pm$ 0,04	0,06у.е. $\pm$ 0,03аб	0,42 $\pm$ 0,03а
17	Активность фагоцитоза в %	61,5 $\pm$ 3,1	60,1 $\pm$ 3,3	66,3 $\pm$ 5,4

Примечание (здесь и далее): а – отличие от группы здоровых доноров, достоверно при $p=0,05$; б – отличие от группы больных с истерическим неврозом, достоверно при $p=0,05$

Таблица 2

Показатели гормонального статуса у пациентов с истерическими расстройствами невротического уровня, $M \pm m$

№ п/п	Исследуемый показатель	Здоровые доноры, n=40	Пациенты с истерическим развитием личности, n=20	Пациенты с истерическим неврозом, n=38
1	Кортизол, нмоль/л	360,7 $\pm$ 28,6	395,4 $\pm$ 40,5б	487,7 $\pm$ 31,1а
2	Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,53 $\pm$ 0,23	1,28 $\pm$ 0,54	1,42 $\pm$ 0,3б
3	Тироксин свободный, пмоль/л	15,36 $\pm$ 3,09	14,9 $\pm$ 2,59	16,85 $\pm$ 3,14
4	Пролактин, мМЕ/л	370,2 $\pm$ 31,5	670,2 $\pm$ 45,3аб	429,2 $\pm$ 38,5

Выводы. Дисбаланс иммунных реакций в виде снижения метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, уменьшения количества субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, нарастания циркулирующих иммунных комплексов средней и мелкой фракций, а также снижения уровня кортизола в сыворотке крови являются прогностически неблаго-

Литература

1. Балун О.А. Непсихотические психические расстройства в неврологической клинике. Часть 1: конверсионные расстройства // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2012. №4. С. 77–80.
2. Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Левчук Л.А., Вялова Н.М., Епанчинцева Е.М., Перчаткина О.Э., Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Новая медицинская технология диагностики течения невротических расстройств на основе определения гормональных показателей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. №3. С. 10–11.
3. Кирюхина С.В. Экспериментально-клиническое обоснование патогенетической фармакологической коррекции обсессивно-фобических, конверсионных, астенических расстройств. Автореф. дисс. на соискание уч. степени доктора мед. наук. Саранск, 2010. 40 с.
4. Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. №4. С. 55–58.
5. Ланин Д.В. Анализ регуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска // Анализ риска здоровью. 2013. №1. С. 73–81.
6. Никитина В.Б. Система иммунитета в клинико-патодинамических механизмах непсихотических психических расстройств. Автореф. дисс. на соискание уч. степени доктора мед. наук. Томск, 2011. 42 с.
7. Подсваткин В.Г., Кирюхина С.В., Блинов Д.С., Подсваткина С.В. Опыт применения мексидола в комплексной терапии конверсионного расстройства // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. №4. С. 75–77.
8. Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. «Истерическая болезнь»: современные аспекты нозологической специфичности и психосоматических соотношений

// Психические расстройства в общей медицине. 2006. № 1. С. 16–22.

References

1. Balunov OA. Nepsikhoticheskie psikhicheskie rasstroystva v nevrologicheskoy klinike. Chast' 1: konversionnye rasstroystva. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2012;4:77-80. Russian.

2. Ivanova SA, Gutkevich EV, Levchuk LA, Vyalo-va NM, Epanchintseva EM, Perchatkina OE, Lebedeva VF, Semke VYa. Novaya meditsinskaya tekhnologiya diagnostiki techeniya nevrologicheskikh rasstroystv na osnove opredeleniya gormonal'nykh pokazateley. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i funda-mental'nykh issledovaniy. 2012;3:10-1. Russian.

3. Kiryukhina SV. Eksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie patogeneticheskoy farmakologicheskoy korrektsii obsessivno-fobicheskikh, konversionnykh, astenicheskikh rasstroystv [dissertation]. Saransk (Sara-nusk region); 2010. Russian.

4. Klyushnik TP, Siryachenko TM, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM. Immunologicheskie reaktsii pri razlichnykh formakh psikhicheskoy patologii. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2009;4:55-8. Russian.

5. Lanin DV. Analiz koregulyatsii immunnoy i ney-roendokrinnoy sistem v usloviyakh vozdeystviya fakto-rov riska. Analiz riska zdorov'yu. 2013;1:73-81. Russian.

6. Nikitina VB. Sistema immuniteta v kliniko-patodinamicheskikh mekhanizмах nepsikhoticheskikh psikhicheskikh rasstroystv [dissertation]. Tomsk (Tomsk region); 2011. Russian.

7. Podsevatkin VG, Kiryukhina SV, Blinov DS, Podsevatkina SV. Opyt primeneniya meksidola v kom-pleksnoy terapii konversionnogo rasstroystva. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2009;4:75-7. Russian.

8. Semke VYa, Belokrylova MF. «Istericheskaya bolezнь»: sovremennye aspekty nozologicheskoy spetsifichnosti i psikhosomaticheskikh sootnosheniy. Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine. 2006;1:16-22. Russian.

УДК: 616.37-089

DOI: 10.12737/7272

ВЫБОР КЛАССИФИКАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.Э. ШНЕЙДЕР

ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, ул. Одесская, 52а, г. Тюмень, Россия, 625023

Аннотация. Целью настоящего исследования явился выбор классификации для объективной оценки степени тяжести травматических повреждений поджелудочной железы на основании сравнительного анализа непосредственных результатов хирургического лечения. Предложен новый вариант классификации степени тяжести повреждений поджелудочной железы, учитывающий факт продолжающегося кровотечения из раны и использующий количественные критерии для характеристики повреждений. Проведен сравнительный анализ классификаций D. Smego et al. (1985) и А.К. Ерамишанцевым с соавт. (1994) с предложенным вариантом стратификации пострадавших по степени тяжести повреждений. Исследование построено как ретроспективный анализ лечения 202 пациентов с травматическими повреждениями поджелудочной железы, выполненное за период с 1990 по 2006 года. По каждой из классификаций все пострадавшие были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести повреждения и определено количество, и степень тяжести специфических послеоперационных осложнений, летальность и продолжительность пребывания в стационаре выписанных пациентов. Выявлена прямо пропорциональная статистически значимая зависимость увеличения количества неблагоприятных исходов лечения и продолжительности пребывания в стационаре с увеличением степени тяжести повреждений поджелудочной железы при использовании предложенной автором классификационной схемы. Другие классификации не имели статистически значимых отличий по осложнениям и летальности в группах больных с различными степенями тяжести повреждения поджелудочной железы.

Ключевые слова: травматические повреждения, поджелудочная железа, классификация, степень тяжести.

CHOICE OF CLASSIFICATION FOR DETERMINING THE TACTICS OF SURGICAL TREATMENT OF PANCREATIC INJURIES

V.E. SCHNEIDER

Tyumen State Medical Academy, Odesskaya str., 52-a, Tyumen, Russia, 625023

Abstract. The purpose of this study was the choice of classification for objective assessment of the severity of trau-

matic injuries of the pancreas on the basis of a comparative analysis of the immediate results of surgical treatment. A new variant of the classification of severity traumatic injuries of the pancreas was proposed. Comparative analysis of classifications D. Smego et al. (1985) and A.K. Eramishancev et al. (1994) with the proposed option stratification affected by severity of damage was carried out. The study is based as a retrospective analysis of 202 patients with the treatment of traumatic injuries of the pancreas, made during the period from 1990 to 2006. For each of the classifications of all the patients were divided into 4 groups depending on the severity of the damage and determined the number and severity of specific postoperative complications, mortality, and length of hospital stay of discharged patients. Directly proportional to a statistically significant dependence of the increase in the number of unfavorable outcomes of treatment and duration of hospital stay with increased severity of damage to the pancreas when using the proposed classification author's scheme was revealed. Other classifications were not statistically significant differences in complications and mortality in groups of patients with different degrees of severity of injury to the pancreas.

Key words: traumatic injuries, pancreas, classification, severity of damage.

Одним из ключевых факторов в определении тактики хирургического лечения *травматических повреждений поджелудочной железы (ТППЖ)* является степень их тяжести. По данным анализа литературы выявлено более 20 вариантов классификационных схем тяжести ТППЖ. Такое большое количество предлагаемых классификаций подтверждает мнение об их несовершенстве [1,3,8]. Поиск новых вариантов шкал обусловлен неудовлетворенностью результатами хирургического лечения данной патологии. Послеоперационные осложнения выявляются у 50-76,5% пострадавших с данной патологией, а летальность составляет от 12 до 35% случаев [1,10,12].

Для улучшения исходов оперативного лечения необходимы четкие критерии для деления пациентов в зависимости от используемого объема и вида операции, что позволяет сократить количество тактических ошибок. Для тактики хирургического вмешательства необходимо в первую очередь учитывать тяжесть повреждения органа, а не только его вид. В большинстве классификаций, используемых в 80-90 года 20 века, для стратификации пострадавших с травмой поджелудочной железы использовали именно вид повреждения.

Основным критерием для определения степени тяжести ТППЖ, который не оспаривается ни кем, является нарушение целостности *главного панкреатического протока (ГПП)* [7,9,13,14]. Некоторые авторы построили свои классификации основываясь только на этом критерии. Так С.А. Алиев (2004) выделяет 2 степени повреждения поджелудочной железы: 1) с повреждением ГПП и 2) без повреждения ГПП. А.В. Пугаев с соавт. (1997) также выделяет 2 степени тяжести при закрытой изолированной травме – это ушиб и/или частичный разрыв, и полный разрыв поджелудочной железы. Но при таком делении сложно построить алгоритм лечения, так как для каждой степени тяжести возможно несколько вариантов хирургического лечения.

Поэтому большинство исследователей использовало 3 или 4 степени тяжести повреждений ПЖ. С.А. Кулаженков (1992), М.Г. Урман (2003), А.Е. Аталиев и соавторы (2000) – выделяют 3 степени тяжести: 1) ушиб (гематома, кровоизлияние) без наруше-

ния целостности капсулы; 2) частичный разрыв или ранение без повреждения ГПП и 3) полный разрыв или ранение с повреждением ГПП. Т. Takishima с соавторами (1997) приводит классификацию ТППЖ, японского общества хирургов JAST (*Japanese Association for the Surgery of Trauma*) в которой 3 степень повреждения делится на дистальные повреждения в области тела и хвоста ПЖ (3a) и проксимальные (3b). А.С. Паренко (1980), Y. Laborde et al. (1982), В.Н. Климов и др. (1983), И.М. Мороз и др. (1984), D. Smego et al. (1985), Л.К. Куликов и соавт. (2000) к описанным выше добавляют 4 степень – размождение поджелудочной железы (т.е. повреждение всех структур). М.П. Королев и соавт. (2000) добавляет еще 5 степень – панкреатодуоденальную травму. А.К. Ерамышанцевым и соавт. (1994) и W.F. Northrup et al. (1972) сочетанную панкреатодуоденальную травму относят к 4 степени, причем независимо от степени тяжести повреждения органов.

За рубежом наибольшее распространение получили классификации С.Е. Lucas (1977) и Е.Е. Moore et al. (1990) [8,11]. Главное отличие этих классификаций – деление повреждений по локализации на проксимальные (справа от мезентериальных сосудов) и дистальные. По данным этих авторов проксимальные повреждения поджелудочной железы приводят к большему количеству осложнений и летальности. На их основе Organ Injury Scaling Committee of the American Association for the Surgery of Trauma (AAST) предложил шкалу и алгоритм действия при ТППЖ.

Несмотря на такое большое количество предложенных шкал и классификаций, все они имеют те или иные недостатки. В частности, использование в отечественных классификационных схемах термина «ушиб», по нашему мнению, является ошибочным. Ушиб – это механизм травмы, а не степень повреждения, потому что при ушибе может образоваться и гематома без нарушения целостности капсулы и паренхимы поджелудочной железы, и разрыв различной глубины. Кроме нарушения целостности ГПП, наиболее важным фактором риска осложнений, а значит и критерием тяжести повреждения является продолжающееся кровотечение из раны, так как оно является абсолютным показанием к наложению

швов на ткань поджелудочной железы, что ухудшает условия заживления раны и может служить фактором риска специфических осложнений. Такого же мнения придерживаются и многие другие исследователи [3,7,13,14]. Но мы не встретили в литературе использование этого критерия для стратификации пациентов с ТППЖ.

Наиболее широкое распространение за рубежом и в России в 21 веке получила шкала AAST [1,10,12]. Несмотря на признание, она также не лишена недостатков. В частности, использование таких терминов, как незначительная, большая, обширная, вносит субъективизм и затрудняет интерпретацию степени тяжести повреждения для хирурга. Кроме того, повреждения 1 степени не имеют отличий в тактике лечения со 2 степенью [8,10,11].

Таким образом, выбор классификации для определения тактики хирургического лечения определяется объективной оценкой степени тяжести повреждения органа и удобством применения в клинической практике, т.е. позволяющей четко разделить пациентов на группы по объему оперативного лечения.

Желание четко соотнести степень тяжести ТППЖ с алгоритмом действия хирурга, побудило нас предложить следующий вариант классификации (табл.1) [5]. Ее главными отличиями от американской шкалы AAST является использование количественных критериев при определении легкой и средней степени тяжести повреждения ПЖ и факта продолжающегося кровотечения из раны.

Таблица 1

Классификация травматических повреждений поджелудочной железы по степени тяжести (В.Э. Шнейдер, А.В. Махнев)

Степень повреждения	Описание повреждения	
Легкая	1a 1б	Поверхностная гематома ПЖ до 3 см в диаметре, не требующая ревизии; Поверхностная рана глубиной до 5мм без кровотечения;
Средняя	2a 2б	Гематома, требующая ревизии (более 3 см в диаметре или напряженная); Глубокая рана (более 5 мм) или с продолжающимся кровотечением, но без повреждения ГПП;
Тяжелая	3a 3б	Дистальные повреждения паренхимы с нарушением целостности ГПП; Проксимальные повреждения паренхимы с нарушением целостности ГПП;
Крайне тяжелая	4	Размозжение головки ПЖ или повреждение головки с нарушением целостности ампулы БДС ² .

Примечание: ¹ – главный панкреатический проток;
² – большой дуоденальный сосочек

Цель исследования – выбор классификации для объективной оценки степени тяжести травматических повреждений поджелудочной железы на основании сравнительного анализа непосредственных результатов хирургического лечения.

Материалы и методы исследования. Мы выбрали для сравнительного анализа классификации, имеющие 4 степени тяжести повреждения. Наиболее широко, по данным анализа литературы, в нашей стране в 90-х годах использовались классификации, предложенные D.R. Smego et al. (1985) и А.К. Ерамишанцевым и соавторами (1994) [1,3,4]. Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения в группах пациентов с различными степенями тяжести повреждения, определяемыми по выбранным классификационным схемам и предложенным нами вариантом классификации.

Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ТППЖ, находившихся на лечении в ГБУЗ ТО ОКБ №2 г. Тюмени в период с 1990 по 2006 годы.

Непосредственные результаты хирургического лечения оценивали в группах пациентов, разделенных в соответствии с выбранной классификацией. Объективность исследуемой шкалы определяли по выявлению прямо пропорциональной статистически значимой зависимости увеличения количества неблагоприятных исходов оперативного лечения при увеличении степени тяжести повреждения поджелудочной железы.

Учитывали специфические послеоперационные осложнения (СПО), такие как травматический панкреатит и панкреонекроз, ферментативный перитонит, инфильтрат и флегмона забрюшинного пространства, панкреатогенные абсцессы и жидкостные скопления брюшной полости, аррозивное кровотечение, панкреатические свищи. Степень тяжести послеоперационных осложнений определяли по классификации, предложенной P. Clavien и D. Dindo [6]. Она основана на необходимости того или иного способа лечения и позволяет объективно оценить результат операции. Для сравнения исходов лечения проведен анализ длительности пребывания в стационаре выписанных пострадавших с различными степенями тяжести ТППЖ. Летальность делили на специфическую, т.е. причиной смерти больного были СПО и неспецифическую, не связанную непосредственно с травмой поджелудочной железы.

Критерии включения в исследования были: возраст пострадавших не менее 18 лет, выполнение экстренного хирургического вмешательства по поводу ТППЖ. Из исследования исключены пациенты, поступившие в крайне тяжелом состоянии и умершие в раннем послеоперационном периоде (48 часов) от травматического шока и последствий тяжелой сочетанной травмы, а также пострадавшие поступивших в сроки более суток с явлениями травматического панкреатита и его осложнениями.

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS-21. Мерой центральной тенденции количественных данных служило среднее арифметическое (М), мерой рассеяния – стандартная

ошибка среднего (m), для дискретных количественных переменных – медиана (Me) с верхним ($Q1$) и нижним ($Q3$) квартилями. Для сравнения групп использовались непараметрические методы: дисперсионный анализ, критерий Краскела-Уоллиса и медианный критерий [2]. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа таблиц сопряженности и критерия Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

СПО возникли у 146 (72,3%) пациентов. После операции умер 41 пострадавший, из них от причин непосредственно связанных с повреждениями ПЖ – 18 пациентов. Общая послеоперационная летальность составила 20,3%, а специфическая – 8,9%.

Для сравнения классификаций мы разделили пострадавших на 4 группы в соответствии со степенью тяжести. И провели сравнительный статистический анализ непосредственных результатов хирургического лечения по каждой классификационной схеме. Распределение пациентов по группам и непосредственные результаты хирургического лечения представлены в табл. 2.

Наименьшая разница по результатам оперативного лечения между степенями тяжести оказалась

Таблица 2

Сравнительный анализ классификаций степени тяжести травматических повреждений поджелудочной железы по непосредственным результатам хирургического лечения

Степень тяжести	Количество пациентов, n(%) (n=202)	Специфические послеоперационные осложнения, n(%) (n=146)	Специфическая послеоперационная летальность, n(%) (n=18)	Продолжительность пребывания в стационаре, М±m (койко/день)	Степень тяжести специфических послеоперационных осложнений, Me(Q1;Q3)
D.R. Smego et al. (1985)					
1	49 (24,3)	32 (65,3)	5 (10,2)	21,54±2,34	2 (0;6)
2	112 (55,4)	75 (67,0)	8 (7,1)	25,47±1,91	2 (0;4)
3	36 (17,8)	34 (94,4)	5 (13,9)	42,58±6,17	6 (3;6)
4	5 (2,5)	5 (100,0)	0 (0,0)	34,00±3,00	6 (3;6)
Уровень значимости «р»		0,005	0,749	0,0018	0,003
А.К. Ерамышанцев и соавт. (1994)					
1	44 (21,8)	28 (63,6)	4 (9,1)	20,79±2,36	2 (0;6)
2	107 (53,0)	76 (71,0)	7 (6,5)	26,53±2,12	2 (0;5)
3	29 (14,4)	27 (93,1)	2 (6,9)	41,76±5,59	6 (3;6)
4	22 (10,9)	15 (68,2)	5 (22,7)	20,00±2,99	2 (0;4)
Уровень значимости «р»		0,055	0,143	0,001	0,005
В.Э. Шнейдер, А.В. Махнев (2013)					
1	89 (44,1)	48 (53,9)	2 (2,2)	18,68±1,55	1 (0;2)
2	72 (35,6)	59 (81,9)	11 (12,4)	28,44±2,50	3 (2;6)
3	34 (16,8)	32 (94,1)	2 (6,3)	43,97±4,66	4 (3;6)
4	7 (3,5)	7 (100,0)	3 (42,9)	-	6 (6;7)
Уровень значимости «р»		0,001	0,001	0,0001	0,0001

Результаты и их обсуждение. В исследование вошло 202 клинических случая, отвечающие выбранным критериям. Тактика хирургического лечения в исследуемый период заключалась в выполнении минимального объема операции при повреждениях 1-2 степени. Это остановка кровотечения и дренирование сальниковой сумки. При 3 степени, предпочтение отдавалось формированию панкреатоеюноанастомоза с проксимальной частью поджелудочной железы. Дистальная резекция железы выполнялась только при размождении (4 степень по D.R. Smego et al.). При сочетанных панкреатодуоденальных повреждениях (4 степень по А.К. Ерамышанцевым и соавторам) отключение двенадцатиперстной кишки выполняли при больших разрывах (более 50% диаметра) и давности травмы более 12 часов [4].

при использовании классификации А.К. Ерамышанцева и соавт. (1994). Основная причина несоответствия лежит в том, что 4 степень по данной шкале объединяет все панкреатодуоденальные повреждения, в том числе и легкой степени тяжести. Т.е. не учитывается основной фактор риска – нарушение целостности ГПП, поэтому количество и степень тяжести СПО и продолжительность лечения при 4 степени тяжести оказалась на уровне 1-2 степени.

При применении классификации D.R. Smego et al. (1985) получена значимая разница по количеству специфических осложнений (табл.2). У пациентов с повреждениями ГПП (3-4 степень) количество СПО превысило 94%. В то время как при повреждениях 1-2 степени оказалась 65-67%

(табл.2). А летальность после операции не имела значимой зависимости от степени тяжести, она оказалась выше при 1 и 3 степенях тяжести. Этот парадокс связан с тем, что авторы, предлагая данную классификационную схему, учитывали все летальные исходы, в том числе и несвязанные с травмой поджелудочной железы.

Непосредственные результаты операций у больных 1 и 2 степени, по классификациям D.R. Smego et al. (1985) и А.К. Ерамышанцева и соавторов (1994), между собой не отличаются. Во-первых, потому что тактика хирургического лечения была одинаковой. Во-вторых, можно предположить, что отсутствует критерий увеличивающий риск развития неблагоприятных исходов травмы, а соответственно и тяжесть повреждения, и меняющий объем

хирургического лечения. Таким критерием, по нашему мнению, является продолжающееся кровотечение из раны поджелудочной железы, требующее наложения швов или других способов гемостаза.

Доказательством этого являются результаты сравнительного анализа пациентов стратифицированных по предложенной классификации, учитывающей этот фактор. Выявлена статистически значимая разница количества СПО, их степени тяжести, летальных исходов и продолжительности пребывания в стационаре выписанных больных. Неблагоприятные исходы в группах имели прямо пропорциональную зависимость от степени тяжести ТППЖ.

Выводы. Использование предложенной классификации степени тяжести ТППЖ позволяет распределить пациентов по группам со статистически значимо различающимися результатами лечения, причем с прямо пропорциональной зависимостью увеличения количества неблагоприятных исходов с увеличением степени тяжести повреждений, в отличие от сравниваемых классификаций.

Разработка тактики хирургического лечения по предложенной классификации облегчит выбор объема оперативного лечения, что позволит сократить количество тактических ошибок и улучшить непосредственных результатов операций у этой сложной категории пациентов.

Литература

1. Григорьев Е.Г., Расулов Р.И., Махутов В.Н. Хирургия изолированных и сочетанных повреждений поджелудочной железы. Новосибирск: Наука, 2010. 152 с.
2. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. Москва: Практическая Медицина, 2011. 480 с.
3. Винник Ю.С., Рогов М.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В. Результаты хирургического лечения пострадавших с травмой поджелудочной железы // Медицинская энциклопедия. Мединфа. Режим доступа: <http://medinfo.ru/article/106/116744> опублик. 24.01.2005
4. Махнев А.В., Шнейдер В.Э., Стрелин С.А., Мусин В.М., Созонов А.И. Тактика хирургического лечения больных с травмой поджелудочной железы // Медицинская наука и образование Урала. 2006. Т.7. №5. С.69–70.
5. Шнейдер В.Э., Махнев А.В. Определение степени тяжести травматических повреждений поджелудочной железы // Сб. науч. Тр. VII межрегион. конф., посвященной памяти акад. РАМН, проф. Л.В. Полуэктова «Актуальные проблемы хирургии». Омск: изд-во ОмГМА, 2013. С. 198–205.
6. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of Surgical Complications. A New Proposal

With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey // Ann.Surg. 2004. V.240. P.205–213.

7. Hwang S.Y., Choi Y.C. Prognostic Determinants in Patients with Traumatic Pancreatic Injuries // J. Korean Med. Sci. 2008. № 23. P.126–130.
8. Kashuk J.L., Burch J.M. Duodenum and pancreas; In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore ME, editors. Trauma. New York: McGraw-Hill Companies, 2008. P. 702–721.
9. Khan M.A. Cameron I. The management of pancreatic trauma // J.R.Army Med.Corps. 2010. V.156. N4. P. 221–227.
10. Krige J.E.J., Thomson S.R. Operative strategies in pancreatic trauma – keep it safe and simple // S.Afr.J.Surg. 2011. V.49. N3. P.106–109.
11. Tan K.K. Management of Pancreatic Injuries after Blunt Abdominal Trauma. Experience at a Single Institution // JOP. 2009. V.10. N.6. P.657–663.
12. Pancreatic injury in 284 patients with severe abdominal trauma: outcome, course, and treatment algorithm / Heuer M. [et al.] // Langenbecks Arch.Surg. 2011. №7. P. 1067–1076.
13. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? / Antonacci N. [et al.] // J. Hepatobiliary Panc.Sci. 2011. V.18. №2. P. 195–201.
14. Silveira H.J.V., Mantovani M., Fraga G.P. Trauma do pâncreas: fatores preditivos de morbidade e mortalidade relacionados a índices de trauma // Arq. Gastroenterol. 2009. V.46. № 4. P. 270–278.

References

1. Grigor'ev EG, Rasulov RI, Makhutov VN. Khirurgiya izolirovannykh i sochetannykh povrezhdeniy podzheludochnoy zhelezy. Novosibirsk: Nauka; 2010. Russian.
2. Lang TA, Sesik M. Kak opisyyat' statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentsov; per. s angl. pod red. V.P. Leonova. Moskva: Prakticheskaya Meditsina; 2011. Russian.
3. Vinnik YuS, Rogov MG, Cherdantsev DV, Pervova O.V. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya postradavshikh s travmoy podzheludochnoy zhelezy [Elektronnyy resurs]. Meditsinskaya entsiklopediya. Medinfo. Rezhim dostupa: <http://medinfo.ru/article/106/116744> opubl. 24.01.2005. Russian.
4. Makhnev AV, Shneyder VE, Strelin SA, Musin VM, Sozonov AI. Taktika khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s travmoy podzheludochnoy zhelezy. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2006;7(5):69-70. Russian.
5. Shneyder VE, Makhnev AV. Opredelenie stepeni tyazhesti travmaticheskikh povrezhdeniy podzheludochnoy zhelezy. Sb. nauch. Tr. VII mezhregion. konf., posvyashchennoy pamyati akad. RAMN, prof. L.V. Poluektova «Aktual'nye problemy khirurgii». Omsk: izd-vo OmGMA; 2013. Russian.

6. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann.Surg.* 2004;240:205-13.

7. Hwang SY, Choi YC. Prognostic Determinants in Patients with Traumatic Pancreatic Injuries. *J. Korean Med. Sci.* 2008;23:126-30.

8. Kashuk JL, Burch JM. Duodenum and pancreas; In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore ME, editors. *Trauma*. New York: McGraw-Hill Companies; 2008.

9. Khan MA, Cameron I. The management of pancreatic trauma. *J.R.Army Med.Corps.* 2010;156(4):221-7.

10. Krige JEJ, Thomson SR. Operative strategies in pancreatic trauma – keep it safe and simple. *S.Afr.J.Surg.* 2011;49(3):106-9.

11. Tan KK. Management of Pancreatic Injuries after Blunt Abdominal Trauma. Experience at a Single Institution. *JOP.* 2009;10(6):657-63.

12. Heuer M, et al. Pancreatic injury in 284 patients with severe abdominal trauma: outcome, course, and treatment algorithm. *Langenbecks Arch.Surg.* 2011;7:1067-76.

13. Antonacci N, et al. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? *J. Hepatobiliary Panc.Sci.* 2011;18(2):195-201.

14. Silveira HJV, Mantovani M, Fraga GP. Trauma do pâncreas: fatores preditivos de morbidade e mortalidade relacionados a índices de trauma. *Arq. Gastroenterol.* 2009;46(4):270-8.

УДК: 618.19-008.811.6

DOI: 10.12737/7273

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЛАКТОСТАЗА

А.З. ГУСЕЙНОВ*, И.Н. МИЛЬКЕВИЧ*, Т.А. ГУСЕЙНОВ**

*Клиника доктора Груздева, Крестовский пр., 18, Санкт-Петербург, Россия, 197110

**Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, Россия, 300012

Аннотация. В клинической практике вопросы лечения лактостаза представляют далеко не разрешенную задачу и не теряют своей актуальности. Правильный выбор тактики и комплексный характер лечения обеспечивают не только ликвидацию застоя молока, но и обеспечивают профилактику лактационного мастита.

Для борьбы с лактостазом эффективно применение комплекса мероприятий, изменение кратности и правил кормления – кормление двумя грудями каждые 1,5-2 часа, при необходимости – каждый час. Помогает ликвидации застоя тепловые процедуры, легкий массаж молочных желез, сцеживание, в том числе и использование молокоотсоса. Сцеживание остатков молока должно быть до чувства комфорта в молочной железе.

Основным компонентом терапии лактостаза является использование медикаментозных препаратов. Оптимальным является применение средств, влияющих на снижение уровня пролактина (достинекс, бромокриптин) с препаратами, улучшающими отток молока (прожестожель, окситоцин). Более эффективной и быстросодействующей является сочетанное использование достинекса с окситоцином в сочетании с комплексом лечебных мероприятий.

Только при комплексном подходе можно добиться эффекта терапии, при условии обеспечения мониторинга за развитием патологического процесса и исключения развития мастита.

При отсутствии ожидаемого эффекта в течение суток следует проводить тщательную дифференциально-диагностическую процедуру для исключения лактационного мастита, включая повторное УЗИ молочных желез и пункционную биопсию толстой иглой.

Ключевые слова: лактостаз, комплексное лечение, подавление лактации, лакторея.

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF LACTOSTASIS

A.Z. GUSEYNOV*, I.N. MILKEVICH*, T.A. GUSEYNOV**

*Clinic of Doctor Gruzdev, St. Petersburg, Krestovskiy prospect, 18, 197110

**Tula State University, Lenin Avenue. 92, Tula, Russia, 300012

Abstract. In clinical practice the treatment of lactose are unresolved problem and are relevant. The correct choice of tactics and comprehensive treatment provide not only the elimination of stagnation of milk, but also ensure the prevention of lactational mastitis.

The use of complex measures, change the multiplicity and rules of lactation, namely: feeding by means of two breasts every 1.5-2 hours, if necessary – every hour – are effective in the treatment of lactosis. To eliminate the stagnation of milk it is necessary to use heat, gentle massage of the breast, pumping, including the use of a breast pump. Pumping milk residues should be up feelings of comfort in the breast.

The main component of lactosis therapy is the use of drugs. The use of drugs which affect the reduction of prolactin levels (dostinex, parlodel) with preparations that improve the flow of milk (progestogel, oxytocin) is optimal in therapy. Combined use of dostinex with oxytocin in combination with therapeutic interventions is more effective and fast therapy.

Only an integrated approach allows to achieve a therapeutic effect on condition of ensuring monitoring of development of pathological process and an exception of development of mastitis.

In the absence of expected effect within a day it is necessary to carry out careful differential and diagnostic procedure for exceptions lactational mastitis, including repeated breast ultrasound and needle biopsy by means of thick needle.

Key words: lactostasis, complex treatment, suppression of lactation, lactorea.

В клинической практике вопросы лечения лактостаза представляют далеко не разрешенную задачу и не теряют своей актуальности. Правильный выбор тактики и комплексный характер лечения обеспечивают не только ликвидацию застоя молока, но и обеспечивают профилактику лактационного мастита.

Как известно, лактостаз – патологический процесс в лактирующей молочной железе, характеризующийся преобладанием выработки молока над его оттоком. По данным литературы, определены основные анатомо-физиологические причины развития лактостаза, как и клиника и вопросы диагностики [1,4].

Для правильного выбора тактики и оптимального лечения лактостаза перед клиницистом на практике остро стоят два принципиальных вопроса. Первый и главный вопрос заключается в полном и объективном исключении явлений мастита, ибо по тактике ведения и терапии это разные заболевания и подразумевают противоположную тактику лечения – оперативное лечение при мастите и консервативные мероприятия при лактостазе. Второй, не менее важный вопрос заключается в уточнении вида, выраженности и продолжительности лактостаза с целью подбора адекватной терапии [1,2].

В большинстве случаев лактостаз в начале своего развития, как правило, не вызывает повышения температуры тела или ухудшения общего самочувствия женщины, но если вовремя не начать лечение, то это может привести к развитию гнойного мастита, сопровождающегося появлением у пациенток всех классических признаков воспаления [1,5,6].

С целью дифференциальной диагностики в клинической практике используются известные клинко-инструментальные методы диагностики, где роль УЗИ молочных желез трудно переоценить. По данным исследователей данной проблемы, пункционная биопсия является завершающим этапом диагностики для исключения либо подтверждения мастита. Из клинических особенностей при лактостазе ряд авторов отмечает повышение температуры до 38-38,5°C в течение 12-24 часов, кратковременную преходящую гиперемию кожи в области застоя молока, выраженный болевой синдром, что представляет довольно трудную дифференциально-диагностическую задачу в плане мастита [3,4].

По клиническим наблюдениям ряда исследователей, гиперемия кожи при лактостазе нередко связана не с воспалительными явлениями, а скорее с дефектами проведения мероприятия – механическо-

го повреждения кожи молочной железы пальцами при грубом сцеживании [1].

Проведение полноценной и объективной терапии лактостаза представляет непростую клиническую задачу, где современные подходы сочетаются с устаревшими неэффективными способами.

Цель исследования – изучить результаты применения различных методов лечения пациенток с лактостазом и предложить наиболее эффективный комплексный метод купирования при данном патологическом процессе.

Материалы и методы исследования. Проведенное нами исследование включало лечение 62 женщин с лактостазом. Возраст женщин – от 18 до 42 лет, средний возраст – 27±2,4 лет. Первые роды отмечены у 41 (66,1%), вторые роды – у 13 (21,0%), третьи роды – у 8 (12,9%) пациенток.

Сроки возникновения лактостаза были в диапазоне от 5 дней до 11,5 месяцев, в среднем составив 1,9±0,7 месяца.

Обследование включало проведение лабораторного, клинического и ультразвукового методов исследования в динамике наблюдения: в начале, в процессе и по окончании лечения лактостаза.

Для изучения различных методов лечения пациентки были разделены на 3 группы.

1-ю и 2-ю группы составили 47 женщин с лактостазом, где, наряду с другими мероприятиями, применялись лекарственные препараты.

Лечение в 1-й группе, включающей 24 пациентки, проводилось с применением препарата бромокриптин (по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней – внутрь) и прожестожель (накожные аппликации по 2,5 г геля прогестерона 1 раз в сутки в течение 2-х дней местно).

Во 2-й группе (23 пациентки) лечение включало применение достинекса (по 1/2 табл. 1 раз в день в течение 2 дней) и окситоцина (по 2 капли под язык 3 раза в день в течение 3 дней).

Контрольную (3-ю) группу составили 15 женщин с лактостазом, где применялся комплекс известных мероприятий без использования фармакологических препаратов: кормление через каждые 2-2,5 часа, регулярное ручное и с использованием молокоотсоса сцеживание после кормления, чередование тепловых (до кормления) и холодовых (после кормления) процедур.

Следует отметить, что базовые мероприятия,

перечисленные в контрольной группе, также использовались в 1-й и 2-й группе наблюдения пациенток.

Пациентки в группах были сопоставимы по возрасту, сроку лактостаза, данным клинического и инструментально-лабораторного исследования.

Результаты и их обсуждение. Как показал анализ данных лабораторного исследования, существенных отклонений в группах наблюдения практически не обнаружено. Биохимические показатели во всех группах пациенток оказались в пределах нормы.

В общем анализе крови выявлен небольшой лейкоцитоз (до $10,4-11,9 \times 10^9/\text{л}$) у 7 (29,2%) пациенток в 1-й группе, у 6 (26,1%) – во 2-й и у 5 (33,3%) пациенток – в 3-й группе. Отметим, что имеющееся отклонение количества лейкоцитов во всех группах наблюдения нормализовалось в течение 3-4 дней по ликвидации явлений застоя молока.

Следует отметить, что выявленный нами умеренный лейкоцитоз носил преходящий характер, и его быстрая нормализация подтверждает отсутствие клиники и неосложненное течение лактостаза как патологического процесса.

Сравнительное изучение лекарственного воздействия на молочные железы при лактостазе показало, что не все препараты действуют одинаково эффективно и, главное, имеется отличие в скорости достижения эффекта.

Так, в 1-й группе пациентов, где использовались бромкриптин и прожестожель, такое сочетание препаратов дает возможность выровнять гормональный дисбаланс медленно. Это видно по скорости наступления эффекта в основном на 3-и сутки применения фармакопрепаратов, когда отмечается постепенное уменьшение нагрубания молочной железы, что создает определенные условия для более активного приложения ребенка к груди и комфортного сцеживания молока. Однако срок действия препаратов начинается не ранее чем через 1,5 суток и продолжается до 4-5 суток, когда объективно появлялись признаки рассасывания плотных участков застоя молока.

В противовес этому, во 2-й группе пациенток, при сочетанном применении достинекса с окситоцином регистрировали выраженный и достаточно быстрый эффект уже в течение 1-х суток применения, а явления застоя молока в виде уплотнения и инфильтрации практически ликвидировались в течение 2-2,5 суток. Такой эффект объясняется лекарственной активизацией двух механизмов борьбы с лактостазом: быстрое и эффективное снижение выработки молока достинексом, при параллельной стимуляции выведения молока окситоцином.

Имеется ряд литературных сообщений об опасности использования достинекса с целью снижения выработки молока и высокой вероятности прекращения его выработки при даже малых дозах достинекса [2]. Однако полученные нами результаты исследования опровергают мнения о полном подавлении выра-

ботки молока достинексом: при указанной дозировке в $\frac{1}{2}$ таблетки случаев полного подавления лактации среди пациенток нами отмечено не было.

Эффект окситоцина по снижению застойных явлений объясняется прежде всего механизмом стимулирующего действия препарата на миоэпителиальные клетки ацинусов и протоковой системы молочных желез, что отражается на усилении оттока застойного молока. Особенно важным в применении окситоцина является тот факт, что препарат не влияет на уровень пролактина, соответственно, не подавляет выработку молока, и точкой приложения его является в изучаемой проблеме лишь стимуляция механизмов выведения молока, что является основным субстратом лактостаза.

Наши исследования подтверждают данные ряда авторов о том, что трансдермальное применение прожестожеля, создавая высокую концентрацию прогестерона в зоне применения, не оказывает системного действия и не имеет побочных эффектов. К сожалению, полученные нами данные не позволяют подтвердить быстрый эффект прожестожеля, наблюдаемый рядом специалистов, когда при однократном нанесении 2,5 г геля на кожу молочных желез уже через 15-20 мин отмечалось значительное уменьшение болей и нагрубания молочной железы, что позволяло уже через 30 мин приступить к сцеживанию молока, а уже через один час приложить ребенка к груди. Возможно, на приведенную клиническую ситуацию влияют и другие, малоизученные патогенетические факторы. Следует отметить, что уже через час после нанесения прожестожеля, когда происходит практически полное всасывание препарата из ткани молочной железы в кровеносное русло, грудное вскармливание не представляет опасности для ребенка в плане попадания в его организм препарата [1,3].

Наши исследования показали, что при всех методах борьбы с лактостазом, включая и применение фармакологических препаратов, сцеживание остается важным звеном борьбы и при лактостазе должно проводиться не только аккуратно, но и технически правильно. С этой целью для преодоления лактостаза показал свою эффективность молокоотсос, перед применением которого необходимо провести мягкий и нежный массаж проблемных участков, тепловые процедуры.

Как показывает анализ полученных результатов, принципиальное значение имеет методика массажа молочных желез – все движения должны быть мягкими, плавными, по направлению от основания груди к соскам. Следует отметить, что сильное сдавливание молочных желез при грубом сцеживании может привести к травматизации дольково-протоковой системы молочных желез, как и окружающих мягких тканей, кожи и, в сочетании с другими неблагоприятными факторами, может привести к развитию мастита.

Практическое значение имеет вопрос о количестве сцеживаемого молока и предполагаемом состоянии лактирующих молочных желез после сцеживания. При неправильном сцеживании практическое значение приобретает формирование патологического порочного круга – чем тщательнее сцеживание, тем больше стимулируется выработка молока по типу обратно-пропорциональной зависимости. С этой целью при лактостазе сцеживание до «последней капли», не только недостижимо, но и вредно, и, как следует из практического опыта, необходимо сцеживание проводить до чувства комфорта.

В комплексном лечении лактостаза играет важную роль методика грудного вскармливания. Во-первых, следует отказаться на время от попеременного кормления грудью, во-вторых, перейти на частое кормление через каждые 1,5-2 часа, при необходимости интервал кормления следует сократить до часа. При благоприятном и неосложненном разрешении патологического процесса возможно возвращение к обычной методике кормления.

Наконец, для достижения эффекта используется известная методика чередование тепловых и холодных аппликаций на молочные железы в определенной последовательности: перед кормлением и, соответственно, сцеживанием рекомендуется принимать теплый душ, либо прикладывать на молочные железы влажные теплые салфетки, что способствует улучшению оттока молока. После кормления, наоборот, следует использовать холодные аппликации на 15-20 минут, что в конечном итоге, позволяет уменьшить выработку молока.

При отсутствии ожидаемого эффекта в течение 1,5-2 суток следует проводить тщательную дифференциально-диагностическую процедуру для исключения лактационного мастита. С этой целью обязательно повторное проведение УЗИ молочных желез с пункционной биопсией проблемного участка молочной железы толстой иглой.

При медленном разрешении патологического процесса, после исключения лактационного мастита, консервативные мероприятия, включая применение лекарственных средств, следует продолжить, при необходимости по абсолютным показаниям – с полным подавлением лактации.

Таким образом, для борьбы с лактостазом эффективно применение комплекса мероприятий, изменение кратности и правил кормления – кормление двумя грудями каждые 1,5-2 часа, при необходимости каждый час. Помогает ликвидации застоя легкий массаж молочных желез, сцеживание и использование молокоотсоса. Сцеживание остатков молока должно быть до чувства комфорта.

Заключение. Основным компонентом терапии лактостаза является использование медикаментозных препаратов. Оптимальным является применение препаратов, влияющих на снижение уровня

пролактина (достинекс, бромокриптин) с препаратами, улучшающими отток молока (прожестожель, окситоцин). Более эффективной и быстродействующей является схема сочетанного использования достинекса с окситоцином в комплексе лечебных мероприятий, улучшающих отток молока.

Только при таком подходе можно добиться эффекта терапии при условии обеспечения мониторинга за развитием патологического процесса и исключения развития мастита.

При отсутствии ожидаемого эффекта в течение суток следует проводить повторные дифференциально-диагностические мероприятия для исключения лактационного мастита, включая УЗИ молочных желез с пункционной биопсией.

Литература

1. Гусейнов А.З., Истомин Д.А., Гусейнов Т.А. Основы маммологии. СПб-Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. 240 с.
2. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. 2000. № 5. С. 42–44.
3. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии // Нац. проект «Здоровье». М.: Изд-во «Гэотар-медиа», 2006. С. 840–846.
4. Гусейнов А.З., Милькевич И.Н., Гусейнов Т.А. Патогенетические особенности развития и терапии лактостаза в различные периоды грудного вскармливания // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-107. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4947.pdf> (Дата обращения 18.11.2014).
5. Fructus agnicasti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia / Kilicdag E.B. [et al.] // Intl. J. Gyn&Ob. 2004. Vol. 85. P. 292–293.
6. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy // Ann. Nutr. Metab. 2011. Vol. 59(1). P. 32–37.

References

1. Guseynov AZ, Istomin DA, Guseynov TA. Osnovy mammologii. SPb-Tula: Izd-vo TulGU; 2014. Russian.
2. Ilovayskaya IA, Marova EI. Biologiya prolaktina. Neyroendokrinnyy kontrol' i regulyatsiya sekretsii. Akusherstvo i ginekologiya. 2000;5:42-4. Russian.
3. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Nats. projekt «Zdorov'e». Moscow: Izd-vo «Geotar-media»; 2006. Russian.
4. Guseynov AZ, Mil'kevich IN, Guseynov TA. Patogeneticheskie osobennosti razvitiya i terapii laktostaza v razlichnye periody grudnogo vskarmivaniya [Pathogenetic features of the development and treatment of lactostasis]

in different periods of breastfeeding]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 18];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4947.pdf>

5. Kilicdag EV, et al. Fructus agnasticus and bromocriptine

for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. Intl. J. Gyn&Ob. 2004;85:292-3.

6. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. Ann. Nutr. Metab. 2011;59(1):32-7.

УДК: 661.183: 661.666.1

DOI: 10.12737/7274

ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ОРГАНИЗМА

В.Т. ДОЛГИХ*, Л.Г. ПЬЯНОВА**, В.А. ЛИХОЛОБОВ**, Т.И. ДОЛГИХ*, С.М. ХВОСТУНЦЕВ***

*Омская государственная медицинская академия МЗ РФ, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, Россия, 644000

**Институт проблем переработки углеводородов СО РАН, ул. Нефтезаводская, д.54, г. Омск, Россия, 644000

***Омский областной клинический онкологический диспансер, ул. Завертяева, д. 9, г. Омск, Россия, 644000

Аннотация. Многие современные сорбенты имеют невысокую сорбционную активность по отношению к токсичным веществам белковой природы. Повысить избирательность сорбции по отношению к белковым соединениям можно путем химического модифицирования поверхности сорбентов поливинилпирролидоном. На первом этапе обследовано и пролечено 58 больных, оперированных по поводу опухолей брюшной полости. У 28 пациентов послеоперационный период осложнился разлитым гнойным перитонитом, поэтому в состав комплексной терапии этой группы больных было включено 1-2 сеанса гемосорбции. Использован углеродный сорбент в стерильном физиологическом растворе ВНИИТУ-1, отмеченный золотой медалью Международного салона инноваций и инвестиций, мезопористый характер поверхности которого позволяет удалять из организма человека токсичные вещества низкой и средней молекулярной массы. Сеансы гемосорбции существенно уменьшали гематологические, иммунологические и биохимические нарушения, что в конечном итоге в 3,7 раза снизило летальность в раннем послеоперационном периоде. Второй этап исследований предусматривал разработку формованного селективного углеродного сорбента на основе ВНИИТУ-1, способного избирательно сорбировать из сыворотки крови провоспалительные цитокины. Материалом для стендовых испытаний служила плазма крови, полученная при проведении плазмафереза у 15 больных острым панкреатитом, осложнившимся панкреонекрозом и разлитым гнойным перитонитом. Перфузию плазмы крови проводили с помощью аппарата «Унирол-1» через колонки объемом 10 см³, заполненные сорбентом, со скоростью 15 мл/мин при соотношении «плазма/сорбент» – 10/1. В целом через колонку пропусклось 50 мл плазмы. В плазме крови до и после сорбции определяли содержание TNF α , IL-1 β , IL-4, и IgA. Установлено, что модифицированный гемосорбент ВНИИТУ-1-ПВП по сорбционной способности и селективности существенно превосходит немодифицированный ВНИИТУ-1. Это касается провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β : его концентрация уменьшилась в 33,5 раза, а TNF- α практически не определялся. Уровень противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4, почти в два раза превышал аналогичный показатель в сыворотке крови, пропущенной через ВНИИТУ-1. Содержание IgA практически не менялось.

Ключевые слова: углеродные гемосорбенты, разлитой гнойный перитонит, провоспалительные цитокины.

THE CARBON SORBENTS USE IN CRITICAL STATES OF THE ORGANISM

V.T. DOLGIKH*, L.G. P'YANOVA**, V.A. LIKHOLOBOV**, T.I. DOLGIKH*, S.M. KHOSTANTSEV***

*Omsk State Medical Academy, Lenin Street, d. 12, Omsk, Russia, 644000

**Institute of Hydrocarbon Processing SB RAS, street Neftzavodskaya, 54, Omsk, Russia, 644000

***Omsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, st. Zavertyaev, d. 9, Omsk, Russia, 644000

Abstract. Many modern sorbents have low sorption activity toward toxic substances of protein nature. Sorption selectivity for protein compounds can be enhanced by chemical modification of the sorbent surface with polyvinylpyrrolidone. At the first stage of the study, 58 patients after surgical removal of abdominal cavity tumors were examined and treated. In 28 patients, the postoperative period was complicated with diffuse purulent peritonitis. So, the complex therapy of these patients was supplemented with 1-2 hemosorption sessions using a VNIITU-1 carbon sorbent in a sterile saline solution. The sorbent, which was awarded with a gold medal of the International Salon of Innovations and In-

vestments, has a meso-porous surface that allows toxic substances of low and moderate molecular weight to be removed from the human body. The hemosorption sessions substantially reduced hematological, immunological and biochemical disorders and ultimately decreased mortality in the early postoperative period by a factor of 3.7. The second stage of the study was aimed to develop a molded carbon sorbent based on VNIITU-1 for selective sorption of pro-inflammatory cytokines from blood plasma. Bench testing was performed with blood plasma obtained during plasmapheresis from 15 patients with acute pancreatitis complicated with pancreonecrosis and diffuse purulent peritonitis. Blood plasma perfusion was carried out on a Unirol-1 device using the 10 cm³ columns filled with the sorbent, at a rate of 15 ml/min and a plasma/sorbent ratio of 10/1. Overall, 50 ml of plasma was passed through the column. The TNF α , IL-1 β , IL-4, and IgA contents were determined in blood plasma before and after the sorption. The modified hemosorbent VNIITU-1-PVP showed much higher sorption capacity and selectivity than the initial VNIITU-1. This concerns pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β : its concentration decreased by a factor of 33.5 and TNF- α was virtually absent. The level of anti-inflammatory cytokine interleukin-4 was nearly twofold higher as compared to blood plasma that was passed through VNIITU-1. The IgA content remained virtually unchanged.

Key words: carbon hemosorbents, diffuse purulent peritonitis, pro-inflammatory cytokines.

В последние годы, как в России, так и за рубежом большое внимание уделяется изучению механизмов формирования критических состояний, при которых возникает необходимость коррекции функций и даже замены их в общей системе интенсивного лечения [1]. При таких критических состояниях, как сепсис, перитонит, панкреонекроз, политравма, шоки различной этиологии, наблюдается обширный комплекс патологических синдромов: гиповолемия, гипоксия, ишемия, эндотоксикоз, ацидоз, оксидативный стресс, кальциевый и кислородный парадокс и др., которые, если их не коррипировать, в конечном итоге приводят к летальному исходу [3,4]. Среди этих синдромов особого внимания заслуживает эндотоксемия. Когда традиционные методы купирования эндотоксикоза, аутоиммунного или иммунокомплексного процесса становятся несостоятельными и перестают быть эффективными, то прибегают к экстракорпоральным методам активной гемокоррекции и эфферентной терапии.

Однако многие современные сорбенты имеют невысокую сорбционную активность по отношению к токсичным веществам белковой природы [5]. Основные недостатки сорбентов, связанные с их текстурой и химической природой поверхности, ограничивают возможности их применения, в частности, для сорбционной медицины, протеомики, медицинской диагностики и других целей [6]. Изменение пористой структуры сорбентов и ее регулирование до недавнего времени чаще всего проводили методом «геометрической» модификации материалов, что снижает прочность гранул сорбента, нередко приводит к их разрушению и возможному пылеотделению в кровеносное русло [5]. Выбор сорбента с той или иной пористой структурой позволяет в известной степени влиять на избирательность сорбции тех или иных токсинов и предопределять их терапевтический эффект.

Повысить избирательность сорбции по отношению к белковым соединениям можно также путем химического модифицирования поверхности сорбентов. При этом возрастает их гидрофильность, что является в целом положительным эффектом [2,7,8]. Известно, что гидрофобность материала затрудняет сорбцию белков

и может повлиять на конформацию белковых молекул. На сегодня остается актуальной проблемой повышение эффективности сорбции токсичных веществ определенной природы. С этой целью разрабатываются формованные углеродные сорбенты, модифицированные поливинилпирролидоном, эффективные при гнойно-воспалительных процессах.

Цель исследования – разработать и оценить эффективность применения обычных и формованных углеродных сорбентов в комплексной терапии больных, находящихся в критическом состоянии.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в два этапа. На первом этапе обследовано и пролечено 2 группы больных (n=58), оперированных по поводу опухолей брюшной полости и находившихся в реанимационном отделении Омского областного клинического онкологического диспансера. Послеоперационный период осложнился развитием разлитого гнойного перитонита. Пациенты I группы (n=30; средний возраст 61,6 $\pm$ 3,8 лет) получали стандартный комплекс послеоперационного лечения, пациентам II группы (n=28; средний возраст 64,3 $\pm$ 4,2 лет) в состав комплексной терапии включали 1-2 сеанса гемосорбции, используя углеродный сорбент в стерильном физиологическом растворе ВНИИТУ-1, отмеченный золотой медалью Международного салона инноваций и инвестиций, мезопористый характер поверхности которого позволяет удалять из организма человека токсичные вещества низкой и средней молекулярной массы. Он имеет ряд преимуществ по сравнению с другими сорбентами: высокая степень химической чистоты; минимальное содержание примесей; нетоксичность; большая механическая прочность и гладкий рельеф поверхности гранул; отсутствие пылеобразования (выделения ультрадисперсных частиц); гемосовместимость; инертность по отношению к форменным элементам крови. Степень выраженности эндотоксемии оценивали по величине лейкоцитоза, лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ). Уровень иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли на анализаторе Turbox plus количественным нефелометрическим способом. Со-

держание *туморнекротического фактора* (TNF α) определяли с помощью реагентов ProCon TNF α , а интерлейкина-6 (IL-6) – с помощью ProCon IL-6. На гемонализаторе исследовали содержание эритроцитов, лейкоцитов, а на биохимическом анализаторе – содержание глюкозы, белка, билирубина, мочевины и креатинина. Эти параметры исследовали до и после сеансов гемосорбции.

Второй этап исследований предусматривал разработку формованного селективного углеродного сорбента на основе ВНИИТУ-1, способного избирательно сорбировать из сыворотки крови провоспалительные цитокины, и проведение стендовых испытаний. В Центральной научно-исследовательской лаборатории и на кафедре патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии проведены стендовые испытания по оценке сорбционной способности ВНИИТУ-1 и ВНИИТУ-1, модифицированного полимером аминапроновой кислоты (ВНИИТУ-1-ПВП). Материалом служила плазма крови, полученная при проведении плазмафереза у 15 больных острым панкреатитом, осложнившимся панкреонекрозом и разлитым гнойным перитонитом, при проведении их лечения в отделении гравитационной хирургии Больницы скорой медицинской помощи № 1. Перфузию плазмы крови проводили с помощью аппарата «Унирол-1» через колонки объемом 10 см³, заполненные сорбентом, со скоростью 15 мл/мин при соотношении «плазма/сорбент» – 10/1. В целом через колонку пропусклось 50 мл плазмы. В плазме крови до и после сорбции определяли содержание таких провоспалительных цитокинов, как TNF α , IL-1 β и IL-4, и уровень IgA.

При анализе результатов исследования использованы методы описательной и вариационной статистики. На первом этапе определяли основные статистические характеристики изучаемых параметров, затем проводили тест на нормальность распределения. Поскольку было выявлено нормальное или близкое к нормальному распределению параметров в вариационных рядах и равенство дисперсий распределения признаков в двух сравниваемых группах, то использовали параметрическую статистику: *M* – *выборочное среднее*, *STD* – *выборочное стандартное отклонение*, *p* – *достигнутый уровень значимости*. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали равным *p*=0,05. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета прикладных программ STATISTICA-6, стандартных математических таблиц Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Включение гемосорбента ВНИИТУ-1 в комплексную терапию перитонита у онкологических больных сопровождалось увеличением содержания гемоглобина, тромбоцитов, моноцитов, лимфоцитов и уменьшением выраженно-

сти лейкоцитоза, уровня мочевины, содержания TNF α , значения тимоловой пробы, активности АлАТ и диастазы (табл. 1). Эффективность гемосорбции достигала 85,8%. Показатель «снижение относительного риска» по *летальности* возрастал до 73%, что соответствует клинически значимому эффекту. Показатель «снижение относительного риска» по *выживаемости* достигал 84%, что также соответствует клинически значимому эффекту. Летальность уменьшилась с 53,3% (I группа) до 14,2% (II группа), а причинами смерти послужили полиорганная недостаточность и острая сердечно-легочная недостаточность.

Таблица 1

Влияние гемосорбента ВНИИТУ-1 на изменение гематологических, биохимических и иммунологических показателей у онкологических больных с разлитым гнойным перитонитом (M $\pm$ STD)

Изучаемый показатель	До сорбции	После сорбции
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,0 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,4*
Гемоглобин, г/л	105 $\pm$ 7,2	121 $\pm$ 6,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	280 $\pm$ 20	255 $\pm$ 17
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,8 $\pm$ 0,5	6,7 $\pm$ 0,4*
ЛИИ, усл. ед.	14,0 $\pm$ 4,0	1,1 $\pm$ 0,2*
Глюкоза, ммоль/л	6,6 $\pm$ 0,55	4,7 $\pm$ 0,32*
Белок общий, г/л	59,0 $\pm$ 2,9	64 $\pm$ 2,1
Билирубин общий, ммоль/л	12,0 $\pm$ 0,95	8,7 $\pm$ 1,02*
Мочевина, ммоль/л	10,5 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 0,4*
Креатинин, мкмоль/л	155,0 $\pm$ 11,6	96 $\pm$ 6,5*
TNF α , пг/мл	59 $\pm$ 3,1	10,5 $\pm$ 0,8*
Интерлейкин-6, пг/мл	24 $\pm$ 3,0	5,9 $\pm$ 0,4*
Ig A, г/л	2,7 $\pm$ 0,11	2,9 $\pm$ 0,09
Ig M, г/л	1,0 $\pm$ 0,06	1,1 $\pm$ 0,07
Ig G, г/л	7,5 $\pm$ 0,08	16,3 $\pm$ 0,94*

Примечание: * – <0,05

В Институте проблем переработки углеводов СО РАН разработан комплекс методов химической функционализации поверхности углеродных сорбентов с прочным закреплением азот- и кислородсодержащих групп с целью придания им избирательного характера сорбции токсических веществ белковой природы. Используются различные модификаторы. Наибольший интерес представляют сорбенты, модифицированные полимерами аминапроновой кислоты и смеси адипиновой кислоты с этиленгликолем. Выбор модификатора обусловлен присутствием в составе аминапроновой кислоты двух разных по природе функциональных групп гидрофильного характера (-COOH и NH₂-), разделенных гидрофобной цепью (CH₂)₅. Бифункциональность модифицирующего соединения создает условия для протекания реакции гомополиконденсации с образованием олигомерных и полимерных молекул, обладающих малой подвижностью и низкой растворимостью в воде. Это позволяет обеспечить постоянство химического состава поверхности модифицированного сорбента в процессе работы при контактах с плазмой крови. Важным моментом при

модифицировании поверхности углеродного сорбента является «локальное» (островковое) покрытие полимерной пленкой.

Формованный сорбент ВНИИТУ-1-ПВП по техническим условиям (ТУ – 9398-044-71069834-2013) является аналогом гемосорбента ВНИИТУ-1 (регистрационное удостоверение № ФСР2008/03492 от 25.09.2012 г.). Поверхность формованного сорбента модифицирована поливинилпирролидоном (ПВП) методом пропитки раствором мономера с последующей его полимеризацией. Формованный сорбент ВНИИТУ-1ПВП имеет форму цилиндра черного цвета диаметром 3 мм, длиной от 15 мм до 25 мм с одним внутренним каналом. Удельная поверхность сорбента по адсорбции азота составляет не более 50 м²/г, массовая доля золы не более 0,45%, массовая доля общей серы не более 0,30%, прочность на раздавливание не менее 20 кг/см², рН 6,0-8,0, содержит на поверхности не менее 5,0% ПВП. Сорбент стерилизован, подвергнут паровой стерилизации при 134°C и давлении 2 атм. в течение 45 мин. Сорбент апиrogenен, нетоксичен: токсикологическое заключение (№ 2099.013П от 14 августа 2013 г.) выдано Испытательным лабораторным центром Федерального государственного бюджетного учреждения науки НИИ физико-химической медицины ФМБА России. Этим же НИИ проведена оценка результатов технических испытаний медицинского изделия: акт №12.405 ОРТ/2013 от 26 августа 2013 г.

Как следует из табл. 2, модифицированный сорбент (ВНИИТУ-1-ПВП) по сорбционной способности и селективности существенно превосходит немодифицированный (ВНИИТУ-1). Это касается провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β : его концентрация уменьшилась в 33,5 раза, а TNF α практически не определялся. Уровень противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4, почти в два раза превышал аналогичный показатель в сыворотке крови, пропущенной через ВНИИТУ-1. Уровень IgA практически не менялся.

Таблица 2

Эффективность использования сорбентов ВНИИТУ-1 и ВНИИТУ-1-ПВП (M $\pm$ STD)

Белки плазмы крови	Содержание белков до сорбции, пг/мл	Содержание белков после сорбции, пг/мл	
		ВНИИТУ-1	ВНИИТУ-1-ПВП
IL-1 β , пг/мл	14,0 $\pm$ 3,4	13,4 $\pm$ 3,9	0,4 $\pm$ 0,8*^
IL-4, пг/мл	13,9 $\pm$ 6,0	6,5 $\pm$ 4,0*	10,9 $\pm$ 2,4
TNF α , пг/мл	16,8 $\pm$ 4,0	16,4 $\pm$ 2,1	0*^
IgA, пг/мл	1,2 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,1

Примечание: * – p=0,05 по отношению к исследуемым параметрам до сорбции; ^ – p=0,05 при сравнении изучаемых параметров плазмы при использовании ВНИИТУ-1 и ВНИИТУ-1-ПВП

Выводы:

1. Клинические исследования по оценке эффективности использования углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 в послеоперационном периоде у больных с разлитым гнойным перитонитом, оперированных по поводу опухолей брюшной полости, позволили в 3,7 раза снизить летальность в раннем послеоперационном периоде, существенно уменьшить гематологические, иммунологические и биохимические нарушения.

2. Результаты стендовых исследований плазмы крови больных острым панкреатитом, осложненным панкреонекрозом и разлитым гнойным перитонитом, позволяют утверждать, что формованный сорбент ВНИИТУ-1-ПВП более эффективен по сравнению с ВНИИТУ-1 по сорбции провоспалительных цитокинов: IL-1 β и TNF α .

Литература

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей // Общая реаниматология. 2014. Т.10. № 3. С. 59–73.
2. Бакланова О.Н., Пьянова Л.Г., Талзи В.П. Модифицирование поверхности углеродного сорбента пол-N-винилпирролидоном для аппликационной медицины // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2012. Т. 48. № 4. С. 363–369.
3. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях // Общая реаниматология. 2013. Т.9. № 1. С. 18–22.
4. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Гусева О.Г., Лямин А.Ю., Харламова И.Е., Магилевец А.И. Ранняя диагностика критических постперфузионных расстройств кровообращения // Общая реаниматология. 2012. Т.8. № 3. С. 25–30.
5. Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А., Долгих Т.И., Соколова Т.Ф., Долгих В.Т., Лузянина Л.С., Филиппов С.И., Глущенко А.В., Ершов А.В. Изучение сорбции цитокинов на поверхности модифицированных углеродных сорбентов // Эфферентная терапия. 2010. Т. 6. № 1. С. 16–19.
6. Самсонов К.В. Сравнительная эффективность сорбции бактерий и бактериальных токсинов углеродными и углерод-минеральными сорбентами // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2008. Т.29. С.48–50.
7. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A., Gryadskikh D.A., Golovkina E.M. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption // Fibre Chemistry. 2008. Vol. 40. № 5. P. 445–446.
8. Levashov P.A., Afanasieva O.I., Dmitrieva O.A. Preparation of affinity sorbents with immobilized synthetic ligands for therapeutic apheresis // Biochemistry. 2010. Vol. 4. № 3. P. 303–307.

References

1. Alrksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2014; 10(3):59-73. Russian.

2. Baklanova ON, Pyanova LG, Talzi VP, Knyazheva OA, Sedanov AV, Dolgikh TI, Likhobov VA. Modification of carbon sorbent surface by poly-N-vinylpyrrolidone in application medicine. *Physikokhimiya poverkhnosti I zashchita materialov*. 2012; 48(4):363-9. Russian.

3. Kosovskikh AA, Churlyayev YuA, Kan SL, Lyzlov AN, Kirsanov TV, Vartanyan AR. Central hemodynamics and microcirculation in critical condition. *Obshchaya reanimatologiya*. 2013; 9(1):18-22. Russian.

4. Krichevsky LA, Rybakov VYu, Gueva OG, Lyamin AYU, Kharlamova IE, Magilevits AI. Early diagnosis of critical postperfusion circulatory disorders. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8(3):25-30. Russian.

5. Pyanova LG, Likhobov VA, Dolgikh TI, Sokolova TF, Dolgikh VT, Lusyanina LS, Filippov SI, Glushchenko AV, Yershov AV. Studying the sorption of cytokines on a surface of the modified carbon sorbent. *Effektivnaya terapiya*. 2010; 6(1):16-9. Russian.

6. Samsonov KV. The comparative effectiveness of bacteria and bacterial toxins sorption with carbonic and carbonmineral sorbents. *Byulleten fiziologii i patologii dychaniya*. 2008; 29:48-50. Russian.

7. Belik EV, Brykalov AV, Bostanova FA, Gryadskikh DA, Golovkina EM. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption. *Fibre Chemistry*. 2008; 40(5):445-6.

8. Levashov PA, Afanasieva OI, Dmitrieva OA. Preparation of affinity sorbents with immobilized synthetic ligands for therapeutic apheresis. *Biochemistry*. 2010; 4(3):303-7.

УДК: 616-089-06

DOI: 10.12737/7275

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД И ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ (краткое сообщение)

В.З. ТОТИКОВ, Е.Г. МИНДЗАЕВА, В.Д. СЛЕПУШКИН, З.В. ТОТИКОВ

ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, ул. Пушкинская 40, Владикавказ, РСО-Алания, Россия, 362019

Аннотация. Высокая частота несостоятельности кишечных анастомозов заставляет искать новые пути профилактики этого грозного осложнения. В статье представлены результаты лечения 63 больных, оперированных по поводу опухолей толстого кишечника. У 31 больного (1 группа) в качестве инфузионной терапии во время операции и предоперационной подготовки использовались простые кристаллоидные растворы, у 32 больных (2 группа) в качестве инфузионной терапии использовались сбалансированные полиионные растворы. У больных 2 группы в среднем на 2 суток раньше восстанавливалась функция желудочно-кишечного тракта, регистрировалось меньше осложнений в виде тошноты, уменьшилась частота нагноений послеоперационных ран, был менее выражен болевой синдром, на 4% меньше выявлены случаи несостоятельности анастомоза по сравнению с больными 1 группы. У пациентов 2 группы, у которых интраоперационно отмечен отек кишечной стенки, толщина ее в послеоперационном периоде восстанавливалась на 2-3 сутки, тогда как в 1 группе на 4-5 день. Результаты исследования показали, что оптимальной схемой инфузионной терапии является сочетанное применение во время операции и в предоперационный период низкомолекулярных растворов на основе гидроксипропилкрахмала и сбалансированных полиионных кристаллоидных растворов.

Ключевые слова: инфузионная терапия, несостоятельность анастомоза.

POSSIBILITIES OF PREVENTION OF INSOLVENCY COLONIC ANASTOMOSIS BY MEANS OF INFUSION THERAPY IN THE PREOPERATIVE PERIOD AND DURING THE OPERATION (brief message)

V.Z. TOTIKOV, E.G. MINDZAEVA, V.D. SLEPUSHKIN, Z.V. TOTIKOV

Northern Ossetia State Medical Academy, st. Pushkin 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, Russia, 362019

Abstract. The article presents the results of treatment of 63 patients who were operated on colon cancer. As infusion therapy during surgery and preoperative preparation in 31 patients (the 1st group) the simple crystalloid solutions were used; the balanced polyionic solutions were used in 32 patients (the 2nd group) as infusion therapy. Results in the patients of the 2 groups were the following: the function of the digestive tract was restored on average 2 days earlier, the complications such as nausea and frequency of suppuration of postoperative wounds were decreased, pain syndrome

was less pronounced. Failures anastomosis was revealed a 4% less in comparison with the patients of the 1st group. In patients of the 2nd group with edema of the intestinal wall, the thickness of which in the postoperative period was recovered in 2-3 days, in group 1, the recovery was on the 4-5th day. The results showed that the optimal scheme of infusion therapy is the combined use during surgery and in the preoperative period of low molecular weight solutions based hydroxyethylamine and balanced polyionic crystalloid solutions.

Key words: infusion therapy, the failure of the anastomosis.

Согласно статистике несостоятельность швов анастомозов возникает в 7,5-8,2% оперативных вмешательств [2]. Нарушение целостности колоректальных анастомозов составляет 10,2% случаев [1]. В патогенезе данного осложнения играют роль не только технические проблемы, но и эндогенные факторы, в частности – снижение величины гемоглобина и концентрации общего белка, а также отек тканей анастомозируемых участков и внутрикишечная гипертензия [1,5]. Одной из составных частей лечения хирургических больных является инфузионная терапия [3,4]. В настоящее время для восполнения объема циркулирующей жидкости как во время, так и в ближайшие сроки после оперативных вмешательств используются кристаллоиды и коллоиды [4,6]. Среди первых в последние несколько лет стали применяться сбалансированные многокомпонентные (полиионные) растворы, а среди второй группы – коллоиды на основе *гидроксиэтилкрахмала* (ГЭК) [4]. Но, систематизированных исследований по рациональному применению тех или иных инфузионных сред в пред-, интра- и послеоперационный период в литературе практически нет, за исключением отдельных разрозненных данных [4].

Цель исследования – выявить пути оптимизации профилактики послеоперационных осложнений, в том числе и снижения частоты несостоятельности швов толстокишечного анастомоза, за счет повышения эффективности схемы инфузионной терапии у больных в предоперационном и операционном периодах.

Материалы и методы исследования: всего обследовано 63 больных, оперированных по поводу опухолей толстого кишечника в возрасте от 42 до 68 лет (средний возраст 53 ± 4 года), из них мужчин – 55, женщин – 8 человек. В зависимости от вида инфузионной терапии больные были распределены на две группы: 1 группа (31 пациент) – в качестве инфузионной терапии во время операции и предоперационной подготовки получали простые кристаллоидные растворы – физиологический раствор хлорида натрия, раствор Рингера; 2 группа (32 пациента) – в качестве инфузионной терапии в те же сроки получали сбалансированные полиионные растворы (Ионостерил, ПлазмаЛит) и растворы ГЭК 130/0,4 в соотношении 3:1.

Результаты и их обсуждение. У больных 2 группы в среднем на 2 суток раньше восстанавливалась функция *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), регистрировалось меньше осложнений в виде тош-

ноты, уменьшилась частота нагноений послеоперационных ран, был менее выражен болевой синдром, на 4% меньше выявлены случаи несостоятельности анастомоза по сравнению с больными 1 группы. У пациентов 2 группы, у которых интраоперационно отмечен отек кишечной стенки, толщина ее в послеоперационном периоде восстанавливалась на 2-3 сутки, тогда как в 1 группе на 4-5 день.

У больных с инфузией растворов ГЭК и полиионных растворов оксигенация тканей кишечника восстанавливалась на 2-3 суток ранее, чем у больных с инфузией кристаллоидных растворов.

Инфузия только кристаллоидных растворов приводила к увеличению концентрации ионов натрия и повышению осмолярности содержимого желудочно-кишечного тракта в течение 10 дней в послеоперационном периоде. Инфузия низкомолекулярных растворов ГЭК вместе с полиионными растворами нормализовывали содержание ионов натрия и осмолярность содержимого ЖКТ в первые 3-е суток послеоперационного периода.

Выводы:

1. Схема последовательности развития патофизиологических механизмов, формирующих неблагоприятное течение послеоперационного периода у больных, получавших инфузию только кристаллоидных растворов заключается в следующем: ухудшение оксигенации кишечной стенки, накопление ионов натрия в стенке кишечника, ведущее к ее отеку. Полученные патофизиологические механизмы формируют клиническое течение: ухудшение функционирования ЖКТ, возникновение болевого синдрома, нагноение раны, несостоятельность анастомоза.

2. Анализ степени развития или регрессии патофизиологических механизмов показывает, что в послеоперационном периоде у хирургических больных наиболее оптимальной схемой инфузионной терапии является сочетанное применение во время операции и в предоперационный период низкомолекулярных растворов ГЭК и сбалансированных полиионных кристаллоидных растворов.

Литература

1. Гаглов Н.И. Клинико-эндоскопическая оценка и профилактика несостоятельности толстокишечных анастомозов / Дисс. на соискание ученой степени кандидата мед наук. Владикавказ, 2006. 132 с.
2. Корепанов В.И. Кишечный шов (иллюстрированный обзор литературы). М., 1992. 30 с.
3. Инфузионная терапия в периоперационном

периоде / Решетников С.Г. [и др.] // Интенсивная терапия. 2008. Т. 13. №1. С. 37–49.

4. Патологические и фармакологические подходы к инфузионно-трансфузионной терапии острых кровотечений / Слепушкин В.Д. [и др.] // Ростов-на-Дону, 2008. 160 с.

5. Тотиков В.З. Хирургическая тактика при обтурационном нарушении проходимости ободочной кишки // Автореф. дисс. докт. мед. наук, 1993. 32 с.

Referencers

1. Gagloev NI. Kliniko-endoskopicheskaya otsenka i profilaktika nesostoyatel'nosti tolstokishechnykh anas-

tomozov [dissertation]. Vladikavkaz; 2006. Russian.

2. Korepanov VI. Kishechnyy shov (illyustrirovanny obzor literatury). Moscow; 1992. Russian.

3. Reshetnikov SG, et al. Infuzionnaya terapiya v perioperatsionnom periode. Intensivnaya terapiya. 2008;13(1):37-49. Russian.

4. Slepishkin VD, et al. Patofiziologicheskie i farmakologicheskie podkhody k infuzionno-transfuzionnoy terapii ostrykh krvotacheniy. Rostov-na-Donu; 2008. Russian.

5. Totikov VZ. Khirurgicheskaya taktika pri obturatsionnom narushenii prokhodimosti obodochnoy kishki [dissertation]; 1993. Russian.

УДК: 611.36

DOI: 10.12737/7276

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ARFI-ЭЛАСТОМЕТРИИ

Т.Ю. ДАНЗАНОВА, Г.Т. СИНЮКОВА, П.И. ЛЕПЭДАТУ, Е.А.ВИШЛЕНКОВА, Е.А. ГУДИЛИНА, Л.А.КОСТЯКОВА

*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
Каширское шоссе, 24, г. Москва, Россия, 115478*

Аннотация. Целью исследования являлось определить возможности ARFI эластометрии в диагностике новообразований печени. Исследование включало 95 больных с новообразованиями печени. 22 пациента были исключены из исследования из-за глубокого расположения образования или невозможности измерить скоростные показатели. Поэтому были проанализированы данные, полученные при ARFI эластометрии новообразований 73 больных. Верификация диагноза была достигнута гистологическим исследованием материала в 93% случаях и данными МРТ, РКТ в 7% случаях. Больные были распределены по диагнозу: 4 – с доброкачественными новообразованиями, 33 – с гепатоцеллюлярным раком, 4 – с холангиоцеллюлярным раком, 19 – с метастазами колоректального рака, 13 – с метастазами других локализаций. Доброкачественные новообразования включали в себя две фокальные нодулярные гиперплазии, одну гепатоцеллюлярную аденому и одну кавернозную гемангиому больших размеров. Полученные результаты сравнивались с показателями неизменной паренхимы печени у 77 человек. Средняя скорость составила: 2,83 м/с в доброкачественных новообразованиях, 1,55 м/с в неизменной паренхиме печени, 2,5 м/с в узлах гепатоцеллюлярного рака, 2,66 м/с в узлах холангиоцеллюлярного рака, 2,79 м/с в метастазах колоректального рака, 2,79 м/с в остальных метастазах. Ассоциированным пороговым значением для диагностики большинства злокачественных новообразований, следует считать скорость более 2 м/с. Чувствительность в группах колебалась от 59% до 100%, а специфичность от 70% до 86%. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких параметрах скоростных показателей (средние значения, медиана, пороговые значения >2,3 м/с) при доброкачественных новообразованиях. Это объясняется немногочисленностью группы, а также большими размерами образований – от 5,0 до 24,0 см, что говорит о длительном течении заболевания с развитием фиброзных изменений в них, поэтому жесткость образований становится более высокой. Представленные данные показывают, что количественная эластометрия сдвиговой волной может использоваться в качестве дополнительного диагностического инструмента в онкологии, но требуется дальнейшее накопление научных данных, так как значения групп перекрываются между собой.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, ARFI эластометрия; новообразования печени.

CHARACTERISTICS OF LIVER TUMORS BY MEANS OF ARFI-ELASTOGRAPHY

T.YU. DANZANOVA, G.T. SINYUKOVA, P.I. LEPEDATU, E.A.VISHLENKOVA, E.A. GUDILINA, L.A. KOSTJAKOVA

*Russian Oncological Research N.N. Blokhin Center of Russian Academy of Medical Science,
Kashirskoe av., 24, Moscow, Russia, 115478*

Abstract. The purpose of this study was to determine the possibility of ARFI- elastography for diagnosis of tumors of the liver. The study included 95 patients with liver tumors. 22 patients were excluded from the study because of the

deep location of the formation or the inability to measure the speed performance. Therefore the tumors in 73 patients were obtained by ARFI-elastography and analyzed. Verification of the diagnosis was achieved by histological examination of the material in 93% of cases and by MRI, CT in 7% of cases. Patients were divided by diagnosis: 4 – with benign tumors, 33 – with hepatocellular carcinoma, 4 – with cholangio-carcinoma, 19 – with metastatic colorectal cancer, 13 – with metastases of other cancer. Benign tumors included two focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma, one cavernous hemangioma a large size. The obtained results were compared with normal liver parenchyma in 77 people. Average speed was: 2.83 m/s in the benign, 1.55 m/s in the normal liver parenchyma, 2.5 m/s at the nodes of hepatocellular carcinoma, 2.66 m/s at the nodes cholangio-carcinoma, 2.79 m/s in the metastasis of colorectal cancer, 2.79 m/s in the remaining metastases. Associated threshold value for the diagnosis of the majority of malignant tumors, it is necessary to consider the speed of over 2 m/s. Sensitivity groups ranged from 59% to 100% and a specificity of 70% to 86%. The results indicate higher speed performance parameters (mean, median, threshold values > 2.3 m/s) in benign tumors. This is due to a small group, as well as the large size of entities – from 5.0 to 24.0 cm, indicating that the long-term course of the disease with the development of fibrosis in them, so the stiffness of education becomes higher. These data prove that the quantitative elastography shear wave can be used as an additional diagnostic tool in oncology, but further accumulation of scientific data, since the values of the groups overlap.

Key words: ultrasound, acoustic radiation force impulse, elastography, focal liver mass.

Введение. Ультразвуковое исследование используется в качестве первого диагностического метода, чтобы оценить новообразования печени. Изображение очагов печени основывается на отличии структуры образования и окружающей паренхимы печени. Хотя УЗИ с внутривенным контрастированием, РКТ и МРТ в состоянии дифференцировать различные новообразования печени, но больные подвергаются потенциальному риску, связанному с побочными эффектами, вызванными контрастными препаратами и лучевой нагрузкой, особенно, когда могут потребоваться повторные исследования [8].

В последнее десятилетие отмечается возрастающий интерес к оценке эластических свойств тканей с помощью ультразвука. Анализ деформации тканей при компрессии может быть выполнен во время ультразвукового исследования. Данная методика получила название компрессионная, или качественная эластография [9]. Фокусированный акустический импульс *acoustic radiation force impulse* (ARFI) – новая методика ультразвуковой оценки ригидности ткани, которая проводится при обычном исследовании в В-режиме. При получении изображения в режиме ARFI вначале создается высокоинтенсивный точечный импульс короткой продолжительности, который вызывает поперечное распространение волн. ARFI-эластограмма представляет собой качественное изображение относительной жесткости тканей в выбранной зоне интереса, и чем эластичнее ткань, тем больше его смещение. Также возможно количественно измерить скорость распространения поперечной волны в зоне интереса, и чем жестче ткань, тем выше скорость. Данной методике дано название эластография сдвиговой волной [2,5]. В литературе появляются все больше публикаций, связанных с применением ARFI-эластографии для характеристики новообразований печени, чтобы оценить возможности новой методики.

Цель исследования – определить возможности ARFI-эластографии сдвиговой волной в диагностике

новообразований печени.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н.Блохина» РАМН за период с 2012 по 2013 гг. Очаговые образования в печени методом УЗИ определялись у 95 пациентов. После проведения эластометрии сдвиговой волной очагов печени 22 пациента были исключены из исследования по следующим причинам: глубина расположения очагов более 5 см (n=17), неинформативные результаты в виде XXX (n=5), поэтому данные, которые были положены в анализ количественной оценки скорости сдвиговой волны в очагах печени получены у 73 больных. Если у пациента были множественные образования печени, то для изучения было выбрано только одно из них.

Возраст больных колебался от 19 до 77 лет, средний возраст составил 53 года; женщин было 38, мужчин – 35. Диагноз злокачественных новообразований поставлен 69, доброкачественных – 4 пациентам. Верификация диагноза была достигнута гистологическим исследованием материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем, либо при оперативной резекции печени у 68 больных. У остальных 5 пациентов диагноз, при наличии очаговых образований, подтверждался РКТ и МРТ с внутривенным контрастированием.

ARFI эластография была выполнена на ультразвуковом аппарате Acuson S2000 (Siemens, Германия) при помощи конвексного датчика. Измерения скорости распространения поперечной волны при эластометрии новообразований печени с применением фокусированного акустического импульса выполнялись 10 раз. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия) и одобрено Этическим комитетом ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н.Блохина». От каждого пациента получено информированное согласие.

Данные были внесены в программу Microsoft

Таблица 1

Результаты эластометрии сдвиговой волны образований печени

Группы	Средние значения (м/с)	ДИ средних значений	Медиана (м/с)	ДИ медианы	Минимальные-максимальные значения (м/с)
Доброкачественные образования (n=4)	2,83±0,54	1,5-4,1	3,1	1,1-4,5	0,5-4,5
Группа норма (n=77)	1,55±0,07	1,4-1,7	1,3	1,2-1,4	0,6-6,9
Злокачественные образования (n=69)	2,64±0,11	2,4-2,8	2,5	2,2-2,9	0,5-6,5

Excel, а статистическая обработка выполнена с использованием программы MedCalc, GraphPad, а также применением ROC -анализа. Количественные параметры были представлены в виде максимальных, минимальных и средних значений, медианы. Оптимальные пороговые значения были выбраны при максимальной сумме чувствительности и специфичности. Различия между группами считались достоверными при $p \leq 0,05$. Точные доверительные интервалы 95% были вычислены для каждого прогнозирующего теста.

Результаты и их обсуждение. Для того, чтобы определить скоростные характеристики при различных очаговых образованиях, изучена эластометрия в образованиях печени у 73 из 95 больных. 22 пациента были исключены из исследования из-за глубокого расположения образования или невозможности измерить скоростные показатели. То есть при наличии образований в печени данная методика имела ограничения в возможности её проведения у 23% больных.

Полученные результаты сравнивались с показателями неизменной паренхимы печени (n=77), обозначенные в графиках как норма; группа с доброкачественными образованиями (n=4) обозначалась как ДО, а группа со злокачественными образованиями (n=69) – рак. Доброкачественные образования были представлены: двумя случаями фокальной нодулярной гиперплазии, одной кавернозной гемангиомой размерами 24 см, одной гепатоцеллюлярной аденомой. На рис. 1 показано точечное распределение показателей в различных группах.

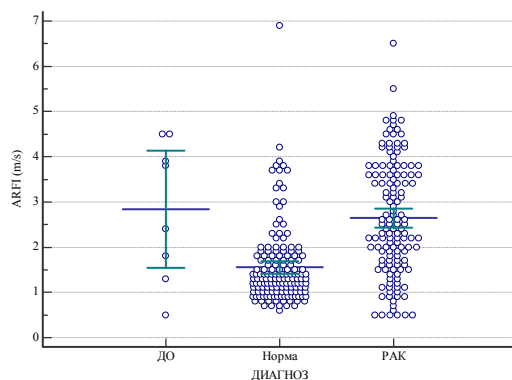


Рис. 1. Точечное распределение эластометрических показателей в образованиях печени

Как видно на рис. 1 точечное распределение показателей в группе со злокачественными новообразованиями более выраженное, а средние значения в группе без образований более низкие. В табл. 1 представлены числовые параметры эластометрии образований печени в зависимости от исследуемой группы.

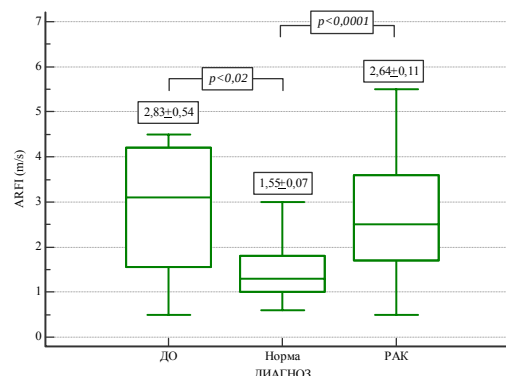


Рис. 2. Распределение эластометрических показателей образований печени

Из табл. 1 видно, что хотя медиана и средние значения при доброкачественных новообразованиях являются самыми высокими, но в группе пациентов, у которых измерения проводились в паренхиме печени разброс минимальных и максимальных значений скорости сдвиговой волны перекрывался с данными остальных групп. На рис. 2 показаны значения эластометрических показателей образований печени.



Рис. 3. Эластограмма ГЦР в режиме ARFI CB



Рис. 4. Эластограмма ХЦР в режиме ARFI CB



Рис. 5. Эластограмма метастаза меланомы в режиме ARFI CB



Рис. 7. Эластограмма гепатоцеллюлярной аденомы в режиме ARFI CB



Рис. 8. Эластограмма фокальной нодулярной гиперплазии в режиме ARFI CB

Таблица 2

Результаты эластометрии сдвиговой волной образований печени

Группы	Средние значения (м/с)	ДИ средних значений	Медиана (м/с)	ДИ медианы	Минимальные-максимальные значения (м/с)
ГЦР (n=33)	2,5±0,15	2,2-2,8	2,2	1,7-3,0	0,5-4,9
Метастазы (n=13)	2,78±0,27	2,2-3,3	2,6	2,2-3,4	0,5-6,5
Метастазы колоректального рака (n=19)	2,79±0,20	2,4-3,2	2,8	2,2-3,5	0,5-5,5
ХЦР (n=4)	2,66±0,35	1,8-3,4	2,4	1,8-3,9	1,7-4,5

Из табл. 2 видно, что средние значения и медиана при ГЦР и ХЦР являются самыми низкими при злокачественных новообразованиях, а средние значения при метастазах колоректального рака и метастазах рака других локализаций одинаковые, хотя медианы незначительно различаются – 2,8 м/с против 2,6 м/с. Распределение эластометрических показателей образований печени показано на рис. 9.

На рис.9 представлен интерквартильный размах, который составил: 1,5-3,6 для ГЦР, 1,5-4,2 м/с для группы с доброкачественными образованиями, 1,9-3,8 для метастазов, 2,0-3,7 для метастазов колоректального рака, 1,0-1,8 м/с для группы нормы и 1,9-3,2 м/с для ХЦР. Различия между группами были признаны статистически значимыми ($p<0,05$). Информативность эластометрии в диагностике новообразований представлена в табл. 3.



Рис. 6. Эластограмма метастаза колоректального рака в режиме ARFI CB

Интерквартильный размах составил: 1,5-4,2 м/с для группы с доброкачественными образованиями, 1,0-1,8 м/с для группы нормы и 1,7-3,6 м/с для группы со злокачественными образованиями. Различия между группами были признаны статистически значимыми ($p<0,05$). Средние значения скоростных показателей в паренхиме печени были самыми низкими.

При ROC-анализе AUC составила $0,771\pm0,02$, 95% доверительный интервал $0,719-0,818$, $P<0,0001$. Ассоциированное пороговое значение для злокачественных новообразований при наибольшей сумме показателей – $>1,9$ м/с, с чувствительностью 68% и специфичностью 82%. Более высокие цифры специфичности в 94% получены при оптимальном пороговом значении $>3,3$ м/с, но чувствительность при этом падает до 35%.

По диагнозу больные были распределены на 6 групп: первая – с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) ($n=33$), вторая – с доброкачественными образованиями ($n=4$), третья – с метастазами в печени, кроме метастазов колоректального рака ($n=13$), четвертая – с метастазами колоректального рака ($n=19$), эту группу решили выделить отдельно из-за большого количества, четвертая группа – измерялись показатели в неизменной паренхиме печени ($n=77$), в графиках обозначена как норма, пятая группа – с холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) ($n=4$). На рис. 3-8 показаны различные эластограммы новообразований с применением режима ARFI сдвиговой волной (CB).

В табл. 2 представлены числовые параметры эластометрии образований печени в зависимости от диагноза.

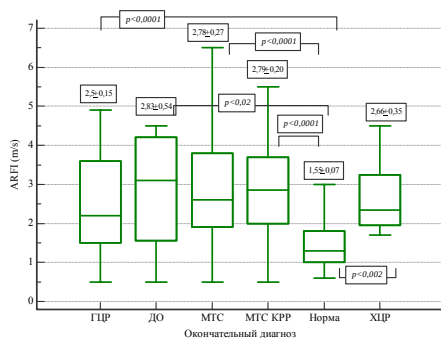


Рис. 9. Распределение эластометрических показателей образований печени

Таблица 3

Информативность эластометрии в диагностике новообразований печени

Диагноз	AUC	Ассоциированное пороговое значение (м/с)	Ч %	С %	Оптимальное пороговое значение (м/с)	Ч %	С %
Доброкачественные образования	0,760	>2,3	62	86	>3,7	50	97
ГЦР	0,742	>1,9	59	82	>4,2	11	99
ХЦР	0,874	>1,6	100	70	>4,2	12	99
Метастазы колоректального рака	0,794	>1,9	79	82	>3,9	18	99
Метастазы других локализаций	0,781	>2	73	86	>4,2	19	99

Из табл. 3 видно, что пороговым значением для диагностики большинства новообразований, включая доброкачественные, следует считать скорость около 2 м/с. Интересно, что полученные результаты свидетельствуют о более высоких параметрах скоростных показателей (средние значения, медиана, пороговые значения) при доброкачественных новообразованиях. Скорее всего, это объясняется немногочисленностью группы, а также большими размерами образований – от 5,0 до 17 см, что говорит о длительном течении заболевания с развитием фиброзных изменений в них, поэтому жесткость образований становится более высокой. Ожидаемое увеличение числовых значений при ХЦР не нашло своего подтверждения, хотя опухоли желчных протоков характеризуются высокой десмопластической реакцией стромы.

В литературных источниках на сегодняшний день отмечен большой разброс скоростных показателей новообразований печени, а также показателей информативности, полученных с помощью технологии ARFI. В исследованиях Heide R., Frulio N. и др. средние значения скорости СВ были схожи с нашими и составили: для ГЦР $2,4 \pm 1,01$ м/с, метастазов – $3,0 \pm 1,36$ м/с, гепатоцеллюлярной аденомы – $1,90 \pm 0,86$ м/с и ФНГ – $3,14 \pm 0,63$ м/с. ARFI-эластометрия не позволила дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования, так как между группами не было статистически значимых различий, и высокие значения ARFI наблюдались как в

доброкачественных, так и в злокачественных очагах. Эта ситуация объяснялась изменениями внутри очага в виде некроза, кровоизлияния и наличия коллоида. Также не исключалось воздействие таких факторов, как химиоэмболизация воротной вены, синдром печеночной синусной обструкции и холестаз [7,10].

В работе Gallotti A. и др. получены аналогичные с нашими данные средних значений: 2,17 м/с при ГЦР, 2,87 м/с в метастазах и 2,75 м/с в ФНГ. Оцениваемые различия не были статистически значимыми. Тем не менее, метод рекомендуется в качестве неинвазивного способа получения дополнительной информации [8]. В мета-анализе Ying L. и др., основанном на восьми исследованиях 590 очагов печени, чувствительность и специфичность ARFI для идентификации злокачественных образований печени достигала 86% и 89% соответственно, поэтому метод может помочь избежать инвазивных биопсий [11]. Тем не менее, в рекомендациях Европейской Федерации обществ по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) говорится, что ARFI может использоваться для оценки фиброза печени, но несмотря на некоторые перспективные результаты, не может быть рекомендована для дифференциальной диагностики злокачественных образований печени [6].

Таким образом, метод эластометрии сдвиговой волной продемонстрировал увеличение скоростных показателей при любых образованиях печени, с пороговым значением >2 м/с и высокими показателями информативности, но дифференцировка их по нозологическим формам оказалась невозможна. Конечно, метод новый, и врачи с новой надеждой обращаются к нему для того, чтобы определить, помогает ли он в диагностике новообразований, особенно, в их дифференцировании. Исследователи сравнивают эластометрию сдвиговой волной с импульсно-волновой доплерографией [2]. Во всем мире и в нашем учреждении было проведено большое количество работ, связанных с определением скоростных показателей в сосудах новообразований различной локализации для определения характерных признаков при помощи спектральной доплерографии [1,3-4]. И, хотя, статистически было доказано, что при злокачественных новообразованиях средние значения скорости в опухолевых сосудах выше, чем в самом органе или доброкачественных образованиях, но отмечался большой интервал значений, который перекрывался с данными других групп. Из-за этого данный метод не нашел практического применения и на сегодняшний день в диагностической работе не используется.

Выводы. Метод эластометрии сдвиговой волной должен быть неоднократно повторен во многих центрах, чтобы удостовериться в правильности полученных результатов, следует провести стандартизацию метода, чтобы он мог быть легко воспроизводим на всех ультразвуковых аппаратах, независимо от про-

изготовителя, потому, что каждый производитель привносит в программное обеспечение свои оригинальные разработки.

Представленные данные показывают, что количественная эластометрия сдвиговой волной может использоваться в качестве дополнительного диагностического инструмента в онкологии, но требуется дальнейшее накопление научных данных, так как значения групп перекрываются между собой.

Литература

1. Гудилина Е.А. Возможности ультразвуковой томографии и доплерографии в диагностике новообразований грудной стенки, плевры, лёгких и средостения: автореф дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
2. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография // Медицинский алфавит. 2013. Т. 1-2. №10. С. 14–19.
3. Костякова Л.А. Возможности ультразвуковой томографии в диагностике и оценке эффективности лечения опухолей опорно-двигательного аппарата: автореф дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
4. Синюкова Г.Т., Корженкова Г.П., Данзанова Т.Ю. Ультразвуковое исследование молочной железы в онкологии: Практическое руководство. М., 2007. 160 с.
5. Возможности применения ARFI-эластометрии для оценки жесткости поджелудочной железы у детей / Феоктистова Е.В., Пыков М.И., Амосова А.А. [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014. №1. С. 54–62.
6. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013 / Cui X.W., Friedrich-Rust M., De Molo C. [et al.] // World J Gastroenterol. 2013. V. 38. N19. P. 6329–6347.
7. Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data / Frulio N., Laumonier H., Carteret T. [et al.] // J Ultrasound Med. 2013. V. 32. N1. P. 121–130.
8. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ultrasound imaging of solid focal liver lesions / Gallotti A., D'Onofrio M., Romanini L. [et al.] // Eur J Radiol. 2012. 81. P. 451–455.
9. Real time elastography - a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis / Gheorghe L., Iacob S., Iacob R. [et al.] // J Gastrointestin Liver Dis. 2009. 18. P. 439–446.
10. Heide R., Strobel D., Bernatik T., Goertz R.S. Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry //

Ultraschall Med. 2010. 31. P. 405–409.

11. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis / Ying L., Lin X., Xie Z.L. [et al.] // Eur Radiol. 2012. 22. P. 2798–2805.

References

1. Gudilina EA. Vozmozhnosti ul'trazvukovoj tomografii i dopplerografii v diagnostike novoobrazovaniy grudnoj stenki, plevry, ljogkih i sredostenija [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2003. Russian.
2. Zykin BI, Postnova NA, Medvedev ME. Ul'trazvukovaja jelastografija. Medicinskij alfavit. 2013;1-2(10):14-9. Russian.
3. Kostjakova LA. Vozmozhnosti ul'trazvukovoj tomografii v diagnostike i ocenke jeffektivnosti lechenija opuholej oporno-dvigatel'nogo apparata onkologii. [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.
4. Sinjukova GT, Korzhenkova GP, Danzanova TJ. Ul'trazvukovoe issledovanie molochnoj zhelezy v onkologii: Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow; 2007. Russian.
5. Feoktistova EV, Pykov MI, Amosova AA, et al. Vozmozhnosti primeneniya ARFI-jelastometrii dlja ocenki zhestkosti podzheludochnoj zhelezy u detej. Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2014;1:54-62. Russian.
6. Cui XW, Friedrich-Rust M, De Molo C, et al. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. World J Gastroenterol. 2013;19(38):6329-47.
7. Frulio N, Laumonier H, Carteret T, et al. Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. J Ultrasound Med. 2013;32(1):121-30.
8. Gallotti A, D'Onofrio M, Romanini L, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ultrasound imaging of solid focal liver lesions. Eur J Radiol. 2012;81:451-455.
9. Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, et al. Real time elastography - a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;18:439-446.
10. Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz RS. Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry. Ultraschall Med. 2010;31:405-409.
11. Ying L, Lin X, Xie ZL, et al. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis. Eur Radiol. 2012;22:2798-2805.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

С.С. КИРЕЕВ, Л.В. МАТВЕЕНКОВА

ФГБОУ ВПО Тульский государственный университет, ул. Болдина, 128, Тула, Россия, 300012

Аннотация. При проведении исследования в отделении реанимации и интенсивной терапии Тульской областной клинической больницы выявлено, что в микробном пейзаже возбудителей внутрибольничных инфекций превалирует грамотрицательная флора (75% выделенных штаммов), при этом в большинстве случаев в качестве этиологически значимых микроорганизмов выявлены *P. Aeruginosa* – 50%, в равных долях *E. Coli* и *S. Epidermidis* – по 17% каждая, в меньшей степени *Enterobacter* 14% и *Acinetobacter* 11%. В 14% случаев обнаружены ассоциации микроорганизмов. При выборе препаратов для антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций, вызванных палочковой флорой, необходимо учитывать следующие факты: с одной стороны, в отношении большинства видов сохраняется активность карбапенемов, с другой – получают распространение панрезистентные штаммы *P. Aeruginosa*, нечувствительные в т.ч. к имипенему и меропенему. В этой ситуации актуальной является задача снижения селективного давления карбапенемов за счет выбора альтернативных препаратов с доказанной активностью в отношении других представителей госпитальной флоры. В отношении выделенных штаммов *K. Pneumoniae* отмечена активность амикацина. Культуры *E. Coli* были чувствительны к амикацину, гентамицину.

Ключевые слова: внутрибольничная инфекция, микробный пейзаж, антибактериальная терапия.

INTENSIVE THERAPY OF THE INTRAHOSPITAL INFECTION IN OFFICE OF REANIMATION AND INTENSIVE THERAPY

S.S. KIREEV, L.V. MATVEENKOVA

Tula State University, street Boldin, 128, Tula, Russia, 300028

Abstract. The research carried out at the Reanimation and Intensive Care Department of Tula Region Clinical Hospital showed that the microflora of causative agents of intrahospital infections is dominated by gram-negative flora (75% of the revealed strains), with the most etiologically significant microorganisms being in most cases *P. Aeruginosa* – 50%, *E. Coli* and *S. Epidermidis* in equal shares, 17% each, to a lesser degree – *Enterobacter* (14%) and *Acinetobacter* (11%). Associations of microorganisms were found in 14% of cases. Choosing the medicines of antibacterial therapy of intrahospital infections caused by bacilli the following facts should be taken into account: on the one hand, carbapenems stay active in relation to most species, on the other hand, we see proliferation of panresistant strains *P. Aeruginosa* resistant to imipenem and meropenem. Taking all that into account, it is especially urgent to decrease the selective pressure of carbapenems by choosing alternative medicines whose activity in relation to other representatives of hospital flora has been proved. The revealed strains of *K. Pneumoniae* have proved to be sensitive to amikacin. *E. Coli* cultures were sensitive to amikacin and gentamicin.

Key words: intrahospital infection, microflora, antibacterial therapy.

Введение. По данным Европейского регионального бюро ВОЗ *внутрибольничная инфекция* (ВБИ) представляет собой любое клинически выраженное заболевание микробного происхождения, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения за медицинской помощью, вне зависимости от появления симптомов заболевания у пациента во время пребывания в стационаре или после выписки.

Инфекция – одна из ведущих причин летальности в *отделении реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) и, при развитии инфекционных осложнений, может достигать 60%, а расходы на лечение составляют примерно 40% всех затрат в отделении [1,2,12]. Микробиологический мониторинг – важный параметр эпидемиологического надзора, позволяю-

щий определить этиологическую структуру ВБИ, обнаружить циркуляцию госпитальных штаммов, оценить качество дезинфекционно – стерилизационного режима, а также выявить предвестники эпидемиологического неблагополучия и своевременно и целенаправленно провести профилактические мероприятия [Федеральный закон РФ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» № 52-ФЗ от 30 марта 1999 г.]. Целесообразность и актуальность проблемы ВБИ подтверждены изучением распространенности инфекции среди пациентов ОРИТ однократным проспективным исследованием 1265 ОРИТ 85 стран мира EPIC II (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care) 8 мая 2007 г. среди пациентов ОРИТ [12].

Столь острой и важной проблеме посвящено

большое число работ отечественных ученых анестезиологов-реаниматологов [1,3,5-7], которые выделили главные факторы, способствующие ВБИ:

- длительность нахождения в ОРИТ (>48 ч),
- механическая вентиляция легких,
- наличие травмы,
- катетер в центральной вене,
- катетер в легочной артерии,
- катетер в мочевом пузыре,
- проведение медикаментозной профилактики стрессовых язв.

По данным классического исследования EPIC, в котором принимали участие почти 1500 ОРИТ 17 европейских стран, более 40% пациентов этих отделений имели признаки инфекции, причем у половины из них они возникли уже в ходе их пребывания в ОРИТ. В целом, частота возникновения нозокомиальных инфекций в ОРИТ в 5-10 раз выше по сравнению с пациентами других отделений и в среднем составляет около 20% [9,10,11].

Тяжесть состояния пациентов обуславливает почти 10-кратное увеличение потребления *антимикробных препаратов* (АМП) в ОРИТ по сравнению с обычными отделениями стационара. Антибактериальную терапию обычно получают более 60% пациентов ОРИТ, при этом наиболее часто используются антибиотики широкого спектра действия или комбинации нескольких АМП [4,7,8].

По объективным причинам, связанным со структурой госпитализированных пациентов, с учётом основной нозологии, доли лиц с тяжёлой сопутствующей патологией, характеру оперативных вмешательств, частоте и специфике используемых инвазивных технологий, отделения реанимации заметно различаются. Кроме того, присутствует региональный аспект микробной колонизации. Это и обуславливает необходимость отслеживать и объективизировать диагностику и методы интенсивной терапии в каждом конкретном ОРИТ РФ. Задачей настоящего исследования являлось изучение микробного пейзажа в ОРИТ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» и оценка эффективности терапии АМП.

Материалы и методы исследования. Материалом для работы служил клинический материал от пациентов ОРИТ Тульской областной клинической больницы, поступивший для микробиологического исследования в 2010-12гг. Критерием включения было развитие инфекционной патологии не ранее чем через 48 часов после госпитализации. Основными направлениями диагнозами являлись: «вентилятор – ассоциированная пневмония», «гнойный трахеобронхит», «перитонит», «сепсис». Всего исследовано 462 пробы различного клинического материала: кровь, отделяемое из трахеи, моча, отделяемое хирургических ран, желчь, ликвор, мазки с раневых поверхностей, из зева и носа. В ходе работы выделены 12 штаммов этиологически значимых микроорганизмов.

С учетом рода выделенных микроорганизмов проведен анализ чувствительности к следующему списку препаратов: амикацин, ампициллин/сульбактам, ванкомицин, гентамицин, имипенем, меропенем, нитрофурантоин, оксациллин, рифампицин, цефепим, цефоперазон, цефтазидим, ципрофлоксацин, хлорамфеникол, цефотаксим, цефазолин.

Микробный пейзаж возбудителей госпитальных инфекций. В микробном пейзаже госпитальной флоры ОРИТ преобладают грамотрицательные палочки, удельный вес которых составляет 68,89%. В качестве ведущих патогенов отмечены *P. Aeruginosa*, удельный вес которых составил 31,7%. Частота обнаружения *K. Pneumoniae* равнялась 2,5%, а *E. Coli* – 17,4%. Грамположительная флора представлена преимущественно *S. Epidermidis* – 17,4% и *S. Aureus* – 8% выделенных культур. Грибковая флора *Candida* получена в 3,7% случаев.

В качестве основных инфекционных агентов из эндотрахеального аспирата пациентов с диагнозами «гнойный трахеобронхит» и «вентилятор-ассоциированная пневмония» отмечены *P. Aeruginosa*, изолированные у 43% обследованных. Реже выделяли *Acinetobacter* – 24%, *Enterobacter* – 17%, *E. Coli* – 12,5%, *S. Epidermidis* – 10%. Следует отметить, что в 20% случаев это были микробные ассоциации из двух микроорганизмов.

Из отделяемого послеоперационных ран пациентов с диагнозами «перитонит», «панкреонекроз» высеваемость *P. Aeruginosa* составила 27%. С такой же частотой находили *S. Epidermidis*. Достоверно ниже была частота находок *Enterobacter* и *E. Coli* – по 15%. *S. Aureus* и *Acinetobacter* определены в 8% случаев. При инфицировании поверхности кожи и мягких тканей, в т.ч. пролежней, в качестве основных возбудителей отмечены *S. Aureus* и *E. Coli*, полученные в 33% случаев каждая. Следует отметить, что при исследовании раневого отделяемого достаточно часто высевали *Enterobacter* и *S. Epidermidis* – в 17% каждая.

В тоже время, при обнаружении этих микроорганизмов необходимо отличать случаи колонизации от истинной инфекции. Для исключения ложноположительных результатов необходимо соблюдение техники взятия материала.

Отличительной особенностью уринокультур, выделенных от пациентов ОРИТ, является высокий процент грибковой флоры и синегнойной палочки – по 21% каждая. Грамотрицательная флора представлена преимущественно *E. Coli* – 43% и

K. Pneumoniae, полученной от 7% обследованных, как и *Acinetobacter*. В 7% случаев находили ассоциации из двух микроорганизмов: *Clostridium perfringens* и *Corynebacterium JK*.

При исследовании гемокультур отмечен лишь единичный случай обнаружения в крови *S. Epidermidis*.

Наши данные согласуются с многоцентровыми

национальными и международными исследованиями, что уже более 10 лет *P. Aeruginosa* выступает в качестве одного из наиболее частых возбудителей госпитальных инфекций, особенно в ОРИТ. Частота развития синегнойной инфекции и по нашим исследованиям во многом определяется:

- нозологической структурой пациентов,
- тяжестью их исходного состояния,
- распространенностью инвазивных процедур, в частности,
- длительная респираторная поддержка,
- катетеризация мочевого пузыря,
- проведение длительной инфузионной терапии.

Необходимость обсуждения проблемы антибактериальной терапии инфекций, вызываемых данным микроорганизмом, наряду с их высокой распространенностью, связана также с ростом его резистентности практически ко всем из используемых в широкой практике антибиотикам, трудностями эрадикации данной микрофлоры и высокой летальностью пациентов.

Одним из факторов тяжести инфекции в послеоперационном периоде в нашем отделении была аспирационная пневмония, как мы полагаем в результате клинического и функционального обследования, вследствие аспирации (микроаспирации) большего или меньшего количества контаминированного содержимого носоглотки, полости рта или желудка и развития за этим инфекционного процесса. В нашем отделении, по анализу исходов заболевания и интенсивной терапии, от 11 до 14% летальных исходов в послеоперационном периоде обусловлено развитием аспирационного синдрома. Мы считаем, что основными факторами риска развития аспирационной пневмонии были:

- нарушения сознания различного генеза;
- острая или хроническая алкогольная интоксикация;
- высокие дозы седативных лекарственных средств и наркотических анальгетиков;
- инсульт и травма ЦНС;
- общая анестезия, включающая седацию при проведении эзофагогастроскопии;
- наличие патогенных микроорганизмов в носоглотке;
- заболевания полости рта: пародонтоз, гингивит;
- ахалазия пищевода;
- трахеобронхиальные свищи;
- гастроэзофагеальный рефлюкс (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- механические и ятрогенные факторы, повреждающие верхние отделы дыхательных путей и ЖКТ: эндотрахеальные трубки, назогастральные зонды (в т.ч. для зондового питания), трахеостома;
- рвота различного генеза.

Этиология большинства пневмоний у наших пациентов была полимикробная. У тяжелых больных,

длительное время находящихся на стационарном лечении – это доминирование грамотрицательной кишечной флоры в сочетании с анаэробами.

Использование назогастральных зондов для динамической аспирации содержимого или, наоборот, для зондового энтерального питания – факторы, по нашему мнению, не только повышающие вероятность аспирации, но и способствующие колонизации ротоглотки грамотрицательной кишечной флорой и *S. Aureus*. Однако установить действительно «аспирационную» природу легочной инфекции бывает не всегда легко. Установлено, что в 81,6% ВАП развивается после 5 суток ИВЛ, а в этиологии ВАП главную роль играют *P. Aeruginosa* и MRSA. Присоединение пневмонии сопровождается атрибутивной летальностью, ростом экономических затрат и риском распространения в ОРИТ бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам.

Вторая группа больных с признаками ВБИ – это были пациенты с абдоминальным сепсисом. Изучены факторы риска развития, среди которых наибольшее значение имеют:

- шок,
- интестинальная недостаточность длительностью более 5 суток,
- открытый способ санации трахеи,
- использование для адаптации к респиратору миорелаксантов и глубокой седации.

Атрибутивная летальность и факторы риска смерти. До сих пор не снят с повестки дня вопрос о существовании атрибутивной летальности при ВАП. Погиб больной с пневмонией от основного заболевания или он умер непосредственно от пневмонии? По данным ряда авторов атрибутивная летальность составляет от 1 до 23%.

Распространение антибиотикорезистентных штаммов госпитальной флоры в ОРИТ. Исследование активности антисинегнойных препаратов свидетельствует о распространении полирезистентных штаммов. Синегнойная палочка демонстрирует крайне высокий уровень устойчивости к цефепиму, рифампицину, кларитромицину и нитрофурантоину – в 18% случаев. В 17% случаев чувствительна к цефоперазону, в 12% – к амикацину, в 10% – к гентамицину. Данные по антибиотикочувствительности основных представителей энтеробактерий, изолированных в ходе исследования, свидетельствуют об устойчивости данных изолятов к пенициллинам и цефалоспорином I–III поколений. Кроме того, большинство культур было нечувствительно к цефепиму. Таким образом, список бета-лактамов, обладающих высокой активностью в отношении основных представителей энтеробактерий ограничен карбапенемами.

В отношении *K. Pneumoniae* среди аминогликозидов наилучшие показатели отмечены у амикацина. Отличительной особенностью *E. Coli* было сохранение у 30% штаммов природной чувствительности к

ампициллину. В группе аминогликозидов как наиболее значимый препарат отмечен амикацин – 30% чувствительных штаммов. Активность фторхинолонов была в 15% случаев. Учитывая, что большинство штаммов *E. Coli* выделено из послеоперационных ран, и данный вид является представителем нормальной микрофлоры кишечника, можно предположить примерно в 1/3 случаев (когда выделяются культуры, обладающие хорошей чувствительностью) эндогенное инфицирование.

В отношении *S. Aureus* отмечена высокая активность рифампицина – 96%, амикацина – 60%, ципрофлоксацина – 50%. Быстрый ответ на антимикробную терапию – положительная динамика общесоматического статуса и признаки разрешения внутрилегочного инфильтрата через 1-2 дня лечения – больше свидетельствует об остром химическом пневмоните. В этих случаях следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшего приема антибиотиков.

Зондовое питание также требует пристального наблюдения: контроль за правильным положением зонда и остаточным объемом в желудке необходим в течение всего периода его проведения. Иногда приходится прибегать к рентгенологическому контролю положения катетера, особенно при использовании зондов малого диаметра.

Известно, что назогастральные зонды негативно влияют на нижний пищеводный сфинктер и другие составляющие запирающего аппарата кардиального отдела желудка, являясь фактором риска аспирации. Использование тонких зондов облегчает страдания больных, повышая комфортность и снижая риск аспираций. Однако, последнее положение не нашло подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

Интересно, что по данным С. Baeter et al. и R. Park et al., не наблюдается достоверной разницы в частоте развития аспирационных пневмоний у пациентов, получающих энтеральное зондовое питание через назогастральный зонд и питающихся через лапароскопически наложенную гастростому.

Заключение. При проведении исследования в микробном пейзаже возбудителей госпитальных инфекций превалирует грамотрицательная флора (75% выделенных штаммов). При этом, в большинстве случаев в качестве этиологически значимых микроорганизмов выявлены *P. Aeruginosa* – 50%, в равных долях *E. Coli* и *S. Epidermidis* – по 17% каждая, в меньшей степени *Enterobacter* – 14% и *Acinetobacter* – 11%. В 14% случаев обнаружены ассоциации микроорганизмов.

При выборе препаратов для антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций, вызванных палочковой флорой, необходимо учитывать следующие факты: с одной стороны, в отношении большинства видов сохраняется активность карбапенемов, с другой – получают распространение панрезистентные штаммы *P. Aeruginosa*,

нечувствительные в т.ч. к имипенему и меропенему. В этой ситуации актуальной является задача снижения селективного давления карбапенемов за счет выбора альтернативных препаратов с доказанной активностью в отношении других представителей госпитальной флоры. В отношении выделенных штаммов *K. Pneumoniae* отмечена активность амикацина. Культуры *E. Coli* были чувствительны к амикацину, гентамицину.

При выборе препаратов для антибактериальной терапии госпитальных инфекций, вызванных кокковой флорой, необходимо принять во внимание, что все штаммы *S. Aureus* оказались ванкомицинрезистентными. К сожалению, классическое рутинное исследование мокроты не всегда позволяет установить истинную природу пневмонии: сложности с забором, хранением, транспортировкой анаэробов, а также высокая вероятность контаминации флорой ротоглотки повышают вероятность ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Тем не менее, простое исследование по Граму с дальнейшим культуральным исследованием может помочь в диагностике и правильном выборе лечения. Часто именно грамотрицательные анаэробные бактерии кишечной группы (особенно в случаях нозокомиальной пневмонии) определяют резистентность пневмонии к антибиотикотерапии, поэтому микробиологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам позволит руководствоваться не только эмпирическим выбором препаратов. В настоящее время, помимо исследования мокроты, предложены методы получения материала для бактериологического исследования, характеризующиеся высокой специфичностью и чувствительностью – бронхоальвеолярный лаваж и защищенная брашбиопсия, делающие доступным качественный забор бронхиального секрета для дальнейшего определения аэробов и анаэробных бактерий.

Современные фторхинолоны, такие как левофлоксацин и моксифлоксацин, создают в ткани легкого и эндобронхиальном секрете высокие бактерицидные концентрации и обладают определенной антианаэробной активностью, поэтому их можно использовать как препараты резерва, особенно при аллергии на бета-лактамы.

«Внутрибольничные» случаи аспирационной пневмонии требуют особого подхода в выборе антибактериального препарата, поскольку высока вероятность развития инфекционного процесса, вызванного полирезистентными нозокомиальными штаммами аэробных грамотрицательных бактерий (представителями *Enterobacteriaceae* и неферментирующими бактериями). В отделении реанимации и интенсивной терапии, а также при развитии пневмонии у больных, находящихся в

стационаре более 5 дней, «проблемными» возбудителями являются *P. Aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. У пациентов, находящихся в коме после тяжелой травмы центральной нервной системы, вследствие декомпенсации почечной патологии и сахарного диабета, к указанным выше «проблемным» патогенам присоединялся полирезистентный *S. Aureus*.

Особое место в рациональной профилактике аспираций занимает тактика ведения больных на ИВЛ. Основные превентивные мероприятия входят в систему мер, направленных на предупреждение вентилатор – ассоциированных пневмоний. Важное место занимает санация верхних дыхательных путей, особенно подсвязочного пространства.

К сожалению, использование антибиотиков для профилактики аспирационных пневмоний, особенно у тяжелых стационарных больных, не оправдано ввиду клинической неэффективности и риска селекции резистентной флоры.

Однако эффективность АБТ будет зависеть от нескольких факторов: своевременности начала и высокой эффективности эмпирического выбора антибиотика в отношении конкретного возбудителя. Острое начало инфекции и раннее развитие полиорганной недостаточности, иногда возникающее на догоспитальном этапе, могут быть основными факторами недостаточной эффективности лечения вообще и АБТ в частности.

Литература

1. Бельский Д.М. Госпитальные инфекции в отделении реанимации нейрохирургического профиля. Распространенность, факторы риска и определение подходов к профилактике. Автореф. дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2012.
2. Богушевич Ю.А. Нозокомиальные инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургической клиники многопрофильной больницы и рационализация мер по их профилактике. Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь, 2010.
3. Гайдун К.В., Лещенко И.В., Муконин А.А. Аспирационная пневмония: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и рациональной антибактериальной терапии // Медицина неотложных состояний. 2008. №2. С. 3–21.
4. Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: возможна ли стандартизация терапии? // Consilium Medicum. 2004. V.6. №4. С. 21–25.
5. Зейналов Б.Р. Инфекционные осложнения в многопрофильном хирургическом стационаре. Эпидемиологический диагноз и мероприятия по контролю // Fundamental research. 2010. №8. Р. 22–31.
6. Киреев С.С., Матвеев А.Ф., Серова Н.Т., Гургенидзе В.Н. Динамические сдвиги жизненно-важных

параметров у больных с абдоминальной патологией на этапах хирургической коррекции // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.18. №2. С. 63–64.

7. Киреев С.С., Асланян В.А., Гургенидзе В.Н., Асланян А.А., Антошина О.В. Внеорганная детоксикация у больных с абдоминальной инфекцией // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16. № 2. С. 98.

8. Страчунский Л.С., Кречиков В.А. Моксифлоксацин – фторхинолон нового поколения с широким спектром активности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001. 3(3). С. 243–258.

9. Bartlett J.G. Pneumonia. In: Management of respiratory tract infections. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

10. Johnson J., Hirsch C. Aspiration pneumonia: recognizing and managing a potentially growing disorder // Postgrad Med. 2003. 113 (3). Р. 83–92.

11. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland / Padkin A., Goldfrad C., Brady A.R. [et al.] // Crit. care Med. 2003. 31 (9). Р. 2332–2338.

12. International Study of Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units / Vincent J.L., Rello J., Marshall J. [et al.] // J.A.M.A. 2009. 302 (21). Р. 323–329.

References

1. Bel'skiy DM. Gospital'nye infektsii v otdelenii reanimatsii neyrokhirurgicheskogo profilya. Rasprostranennost', faktory riska i opredelenie podkhodov k profilaktike [dissertation]. Ekaterinburg (Ekaterinburg region); 2012. Russian.
2. Bogushevich YuA. Nozokomial'nye infektsii v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii khirurgicheskoy kliniki mnogoprofil'noy bol'nitsy i ratsionalizatsiya mer po ikh profilaktike [dissertation]. Perm' (Per'm region); 2010. Russian.
3. Gaydul' KV, Leshchenko IV, Mukonin AA. Aspiratsionnaya pnevmoniya: nekotorye aspekty etio-logii, patogeneza, diagnostiki i ratsional'noy antibakterial'noy terapii. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2008;2:3-21. Russian.
4. Gel'fand BR, Yakovlev SV, Protsenko DN, Belotserkovskiy BZ. Nozokomial'naya pnevmoniya, svyazannaya s iskusstvennoy ventilyatsiey legkikh: vozmozhna li standartizatsiya terapii? Consilium Medicum. 2004;6(4):21-5. Russian.
5. Zeynalov BR. Infektsionnye oslozhneniya v mnogoprofil'nom khirurgicheskom statsionare. Epidemiologicheskii diagnoz i meropriyatiya po kontrolyu. Fundamental research. 2010;8:22-31. Russian.
6. Kireev SS, Matveev AF, Serova NT, Gurgenidze VN. Dinamicheskie sdvigi zhiznenno-vazhnykh parametrov u bol'nykh s abdominal'noy patologiei na etapakh khirurgicheskoy korrektsii. Vestnik novykh meditsin-skikh tekhnologiy. 2010;18(2):63-4. Russian.
7. Kireev SS, Aslanyan VA, Gurgenidze VN,

Aslanyan AA, Antoshina OV. Vneorgannaya detoksikatsiya u bol'nykh s abdominal'noy infektsiey. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(2):98. Russian.

8. Strachunskiy LS, Krechikov VA. Moksifloksatsin – ftorkhinolon novogo pokoleniya s shirokim spektrom aktivnosti. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2001;3(3):243-58. Russian.

9. Bartlett JG. Pneumonia. In: Management of respiratory tract infections. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

10. Johnson J, Hirsch C. Aspiration pneumonia: recognizing and managing a potentially growing disorder. Postgrad Med. 2003;113(3):83-92.

11. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. Crit. care Med. 2003;31(9):2332-8.

12. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International Study of Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. J.A.M.A. 2009;302(21):323-9.

УДК: 616.7-084(470.63)

DOI: 10.12737/7278

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ПЯТИГОРСКЕ

А.В. МИХАЭЛИС, Ю.Е.АНТОНЕНКОВ, В.П. КОСОЛАПОВ

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036

Аннотация. При проведении исследования в качестве модели по организации реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата был выбран Пятигорский курорт. Наличие в Ставропольском крае, включающем и Пятигорские курорты, санаториев с необходимыми условиями для организации лечебно-диагностической и консультативной помощи, явилось причиной такого решения. В основу организации исследования был положен программно-целевой метод. Кроме того был использован комплекс методов: статистический, методы прогнозирования заболеваемости, экспертных оценок, метод социологического опроса, клинко-экономическое исследование, функционально-организационное моделирование. Были обследованы пациенты санатория «Ленинские скалы» за 2009-2013 годы. Количество пациентов, обследованных при проведении исследования, составило 30933 человека. Во время исследования проводилось изучение демографических, медицинских, социологических, климатогеографических, социально-гигиенических и других факторов риска, влияющих на заболеваемость лиц, вошедших в категорию исследованных. Когда рассматривалось влияние факторов на эффективность лечения, проводимого в санатории, то среди факторов, особенно отличающихся в этом направлении, отмечены такие, как возраст, климатогеографические, характер предыдущего лечения и другие. Отмечая один из факторов, влияющих на эффективность санаторно-курортного лечения менее всего – это возраст пациентов более 70 лет.

Ключевые слова: заболеваемость, курорт, пациенты, опорно-двигательный аппарат, анкеты, проблемные вопросы.

REHABILITATION OF PATIENTS WITH MUSCULOSKELETAL PATHOLOGY IN THE PYATIGORSK

A.V. MICHAELIS YU.E.ANTONENKOV, V.P. KOSOLAPOV

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Studentcheskaya str., 10, Voronezh, Russia, 394036

Abstract. In the study as a model for the organization of rehabilitation of patients with diseases of the musculoskeletal system was chosen Piatigorsky resort. The presence in the Stavropol Territory, Pyatigorsk and includes resorts, sanatoriums with the necessary conditions for the organization of medical diagnostic and counseling was the reason for the decision. The arrangement of the study was based on program-target method. The complex methods were: statistical, forecasting methods morbidity, estimated, the method of a sociological survey, clinical and economic study, functional and organizational modeling. Patients were examined in sanatorium "Lenin rocks" for 2009 - 2013 years. Number of patients examined in the study, was 30 933 person. During the study, the authors carried out a study of demographic, medical, sociological, climatic, social, hygienic and other risk factors affecting the incidence of persons. To study the effects of factors on the efficiency of their treatment in a sanatorium, the authors revealed such as age, climatic, the nature of previous treatment, and others. Factor, that less affects on the effectiveness of treatment, is the age of the patients more than 70 years.

Key words: incidence, resort, patients, musculoskeletal system, profiles, problematic issues.

Одним из приоритетных направлений на современном этапе развития отечественного здравоохранения, который характеризуется поиском возможностей укрепления здоровья и сохранения высокого жизненного баланса любого человека, является совершенствование системы восстановительной медицины, осуществляющей и профилактику заболеваний [1]. Велика роль именно санаторно-курортного лечения, в общем комплексе профилактических и лечебных мер, направленных на укрепление здоровья человека, которое базируется на достижениях современной курортологии [2].

В Российской Федерации функционирует поэтапная система медицинской реабилитации больных с опорно-двигательной патологией, включающая амбулаторный, стационарный и санаторно-курортный этапы. Реформирование здравоохранения, наряду с кардинальными социально-экономическими изменениями в обществе, определили углубление старых и возникновение новых проблем в системе санаторно-курортного лечения, как завершающего этапа взаимодействия пациента с практическим здравоохранением. Первый курортный институт в нашей стране был создан в Пятигорске 4 мая 1920 г. Произошло это потому, что именно здесь зародилась и уже 60 лет развивалась русская курортная наука. Назывался он тогда Бальнеологическим институтом на Кавказских Минеральных Водах и с первых дней продолжал традиции Русского бальнеологического общества. Семнадцать членов общества стали первыми сотрудниками молодого института, и среди них такие известные ученые, как А.А. Лозинский, С.М. Петелин, А.И. Огильви, Е.А. Ларин. Серьезное внимание ученые института уделяют этапному, преемственному, восстановительному периоду с включением курортного этапа. К настоящему времени уже разработаны вопросы этапной терапии многих хронических заболеваний, но среди многочисленных нозологических форм ими пока мало уделяется внимание заболеваниям, в основе которых лежит преимущественное поражение соединительной ткани [3]. Патологические изменения в опорно-двигательном аппарате могут быть как воспалительного (преимущественно), так и дистрофического характера. Нередки изменения в периапартулярных и мягких тканях опорно-двигательного аппарата (периапартиты, миозиты, бурситы, тендовагиниты, лигаментиты, панникулиты). Выделяется группа болезней системных (чаще врожденных) поражений соединительной ткани (артрогриппоз, остеохондродистрофия, арахнодактилия, гиперэластоз и т.д.). Относительно часты изменения в костной системе типа остеохондропатии (асептический субхондральный некроз) и группа коллагеновых болезней, представляющая собой болезни с первичным прогрессирующим поражением соединительной ткани [4]. Заболевания опорно-двигательного аппарата занимают

второе место среди общего списка заболеваний. Дегенеративные заболевания суставов (остеоартроз различной локализации) представляют важнейшую медико-социальную проблему для общественного здравоохранения [5].

Важным принципом санаторно-курортного лечения является его комплектность – использование разнообразных природных лечебных факторов в сочетании с физиотерапевтическими процедурами, диетотерапией, лекарственными и другими лечебными средствами и методами. Целый ряд медицинских и социально-экономических аспектов обуславливают значимость этой патологии: распространенность, прогрессирующее течение, снижение качества жизни пациентов, значительные экономические потери в связи с временной нетрудоспособностью трудоспособного населения и т.п. [6-8]. Экономический ущерб, связанный с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и обусловленный прямыми и косвенными затратами, в ряде стран составляет от 1 до 2,5% валового национального продукта [8,9].

Таким образом, актуальность данного исследования определялась необходимостью разработки подходов и решений деятельности санатория на курорте Пятигорск, для которого характерна физиологичность лечебного воздействия природных физических факторов при реабилитации пациентов с опорно-двигательной патологией.

В связи с вышеизложенным была сформулирована цель исследования.

Цель исследования – на основе комплексного исследования лиц, проходящих санаторно-курортное лечение в пятигорском санатории «Ленинские скалы», через анкетирование социально-гигиенических и медико-биологических элементов, наметить пути улучшения лечения для пациентов с опорно-двигательной патологией.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных в диссертационном исследовании первого автора задач была включена работа с выкопированными данными годовых отчетов и проведение социологических опросов пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата санатория «Ленинские скалы» с учетом медико-социальных характеристик. Репрезентативность выборки определялась по формулам Л.Е. Полякова [10,11]. Анализ исходных анкетных данных должен выявить основные проблемные вопросы в части оказания пациентам санаторно-курортной помощи в интересах формирования в дальнейшем предложений по мерам улучшения качества их обслуживания и выработки рекомендаций по уточнению характеристик лиц, прибывающих на лечение. При этом для каждого опрошенного из числа пациентов, проходивших лечение в санатории «Ленинские скалы», рассматривались следующие данные: пол, возраст, вес, рост, место жительства, образование, наличие работы в настоящее время, место

работы, связь работы с химическими веществами, связь работы с радиоактивностью, общественно-профессиональная группа, общий трудовой стаж, оценка выполняемой работы с точки зрения физической нагрузки, преобладающий вид нагрузки, количество проходимых в день километров, семейное положение, оценка жилищно-бытовых условий, оценка материального положения, число приемов пищи, поддержание диеты, наличие запоров, характеристика сна, его длительность, курение, употребление алкоголя и количество, наличие анамнеза у родственников по заболеваниям опорно-двигательного аппарата, наличие заболеваний печени и желчевыводящих путей, сахарного диабета, в какой медицинской организации лечились до санатория, неприятные ощущения в ногах (руках, позвоночнике, шее), наличие любви к бане или горячему пару, наличие любви к тесному ремню, узким джинсам, чулкам и т.п., количество раз лечения в данном санатории и в других, а также вопросы по физическим нагрузкам. Предварительно нами был составлен алгоритм, на основе которого собран материал с использованием программно-аппаратного комплекса подвергнут математико-статистической обработке данных.

Результаты и их обсуждение. Санаторий «Ленинские скалы» расположен у подножия горы Машук, откуда открывается панорама всего города Пятигорск. На территории санатория работает канатная дорога. Санаторий принимает отдыхающих круглый год. В спальных корпусах на 305 мест имеются одно-, двух- и трехместные номера. Лечебный профиль санатория «Ленинские скалы» - это заболевания органов пищеварения, эндокринные заболевания, аллергические и неврологические заболевания, заболевания мужской и женской половой сферы, эндокринные заболевания, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, а также реабилитация больных, перенесших различные травмы, болезни костно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата, периферических сосудов, аллергические заболевания. По лечебному профилю и прибывают большинство пациентов в санаторий, как видно из проведенного анализа.

Таблица 1

Социальный состав больных, поступивших на лечение в санаторий «Ленинские скалы» за исследуемый период

наименование \ год	2009	2010	2011	2012	2013
всего	7857	7163	6962	5343	3639
рабочие	115	180	103	53	53
служащие	658	663	584	278	278
ИТР	143	177	71	122	122
пенсионеры	572	583	949	1570	2570
учащиеся	4563	4497	4830	2632	196
лица других социальных групп	1806	1063	425	688	420

Общее количество пациентов, поступивших на

санаторно-курортное лечение в санаторий «Ленинские скалы» за период проведенного исследования, как уже указывалось, составило 30933 человек (2009 год – 7875 человек, 2010 год – 7163 человека, 2011 год – 6962 человека, 2012 год – 5343 человек, 2013 год – 3639 человек). Постепенное уменьшение общего числа прибывающих пациентов связано и с проводимой в санатории реорганизацией. Данный санаторий за период исследования принимал как взрослых пациентов, так и пациентов – детей и подростков. Количество взрослых пациентов ежегодно значительно преобладает над пациентами детьми и подростками. Социальный состав больных, поступивших на лечение в санаторий «Ленинские скалы» за исследуемый период, представлен в табл. 1. В качестве исходных данных для реализации поставленной цели использованы результаты анкетирования граждан, имеющих заболевания опорно-двигательного аппарата, которые проходят лечение в санатории «Ленинские скалы». Для принятия решения по результатам статистической обработки анкетных данных были приняты ограничения следующего содержания. Если более 80% пациентов санатория однозначно (одинаково) оценивают свое состояние здоровья, принимается решение о том, что вся исследуемая группа пациентов имеет соответствующую характеристику своего состояния здоровья/социального положения, поскольку: в анкетах не указывался критерий принятия решения о состоянии здоровья/социальной характеристике пациентов и такая высокая частота принятия пациентами соответствующего решения (даже с учетом человеческого фактора – настроения в момент анкетирования и т.п.) при 2-6 вариантах ответов (помимо ответов, предполагающих особое мнение пациентов) на вопросы анкеты свидетельствует о преобладании выбранного физиологического/социального состояния над остальными. В опросе приняли участие 160 мужчин и 450 женщин. При этом 5 человек из числа опрошенных не указали свой пол. Общее количество ответов пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата санатория «Ленинские скалы» на различные вопросы анкеты составило от 540 до 614 человек, так как часть пациентов отвечала не на все поставленные в анкете вопросы. При этом в ряде случаев пациенты выбирали несколько приемлемых для них ответов (так, например, на вопрос о расположении места боли большинство опрошенных выбрали более 1 варианта ответа). Тем не менее, данные особенности были учтены при расчете, как процентного соотношения пациентов, так и частот соответствующих решений (мнений) по результатам опроса. Результаты анкетирования показали, что пациенты делятся на возрастные группы следующим образом: до 30 лет – 1%, от 30 до 39 лет – 5%, от 40 до 49 лет – 9%, от 50 до 59 лет – 29%, от 60 до 69 лет – 38%, от 70 до 79 лет – 17%, 80 лет и старше –

1%; из числа пациентов санатория «Ленинские скалы» 86% проживают в городе, 8% – в поселке городского типа, 2% – в сельском округе и 4% – в сельском населенном пункте; по образованию пациенты санатория делятся следующим образом: высшее образование имеют 42% опрошенных, незаконченное высшее – 3%, средне-специальное – 44%, среднее – 8%, начальное – 3%; при этом работает в настоящее время 41% опрошенных, и не работают, соответственно – 59%; по месту работы пациенты санатория разделились следующим образом: производство – 11%; учреждение – 19%; сфера культуры – 2%; здравоохранение – 9%; частная фирма – 5%; домохозяйка – 4%; сельское хозяйство – 2%; учатся – 0%; работают в другом месте – 2%; не работают – 46%; у 6% пациентов санатория работа была связана с химическими веществами, а у 94%, соответственно, не была; у 1% пациентов санатория работа была связана с радиоактивностью, а у 99%, соответственно, не была; по общественно-профессиональным группам пациенты санатория разделились следующим образом: рабочий – 12%; служащий – 31%; пенсионер – 47%; инвалид – 3%; предприниматель – 3%; студентов – нет; безработный – 1%; прочее – 3%; по трудовому стажу пациенты делятся следующим образом: до 5 лет – 1%; 5-9 лет – 1%; 10-19 лет – 10%; 20-29 лет – 30%; 30-39 лет – 37%; 40 лет и более – 21%; работу с точки зрения физической нагрузки пациенты оценили следующим образом: легкая – 33%; средней тяжести – 61%; тяжелая – 6%; в работе преобладающий вид нагрузки у пациентов санатория следующий: смешанная – 54%; умственная – 27%; физическая – 12%; эмоциональное напряжение – 7%; пациенты санатория проходят в день: 1 км – 29%; 2 км – 28%; 3 км – 20%; 4 км – 7%; 5 км – 10%; 6 и более км – 6%; по семейному положению пациенты разделились следующим образом: вдовец (вдова) – 22%; женат (замужем) – 58%; не женат (не замужем) – 11%; разведен(а) – 9%; пациенты санатория оценили свои жилищные условия следующим образом: неудовлетворительные – 2%; удовлетворительные – 48%; хорошие – 50%; при этом, пациенты оценили свое материальное положение как: неудовлетворительное – 5%; удовлетворительное – 58%, хорошее – 37%; по числу приемов пищи пациенты разделились следующим образом: два – 8%; три – 65%; четыре и более – 27%; из числа опрошенных 44% поддерживают диету, и, соответственно, 56% нет; у 46% пациентов санатория бывают запоры, а у 54% пациентов не бывает; свой сон пациенты санатория характеризуют следующим образом: спокойный – 52%; беспокойный – 40%; бессонница – 8%; при этом длительность сна варьируется в пределах от 6 часов до 10 часов и более: до 6 часов – 23%; 7 часов – 37%; 8 часов – 30%; 9 часов – 8%; 10 часов и более – 2%; курят 19% опрошенных, не курят 80%, иногда курят – 1%; из числа пациентов употребляют алкоголь 23%, воздерживаются от употребления алкоголя

77%; при этом из числа употребляющих алкоголь 2-3 раза в неделю употребляют 5% опрошенных, 1 раз в неделю – 14%, 1 раз в месяц – 17%, 1 раз в квартал – 31%, реже 1 раза в квартал – 33%; у родителей или близких родственников 56% опрошенных были болезни опорно-двигательного аппарата, у 44%, соответственно, не было; из числа пациентов 57% имеют заболевания печени и желчевыводящих путей, 43% не имеют соответствующих заболеваний; из числа опрошенных 6% болеют сахарным диабетом и, соответственно 94% не болеют; по расположению места боли, с которой прибыли в санаторий, пациенты разделились следующим образом: нижние конечности – 53%; верхние конечности – 31%; спина – 76%; шея – 55%; ничего не болит у 1%; из числа пациентов 67% проходили лечение до посещения санатория в поликлинике, 10% – в амбулатории, 23% – в стационаре; по наличию неприятных ощущений до обращения в медицинскую организацию пациенты разделились следующим образом: боль – 73%; чувство затекания – 38%; онемения – 55%; поноса – 42%; не было неприятных ощущений – 1%; любят баню или горячий пар 52% опрошенных, не любят – 48%; тесную одежду, ремни любят носить 20%, не любят – 80%; пациенты проходят лечение в рассматриваемом санатории: 1-й раз – 74%; 2-й раз – 17%; 3-й раз – 6%; 4-й раз – 2%; 5-й раз – 1%; при этом в других санаториях по данному заболеванию лечилось ранее 69% опрошенных; свое здоровье в настоящее время пациенты санатория оценили следующим образом: отличное – 2%; очень хорошее – 1%; хорошее – 11%; удовлетворительное – 79%; неудовлетворительное – 7%; по сравнению с самочувствием, которое было год назад, здоровье сейчас значительно лучше, чем год назад у 11% пациентов, несколько лучше, чем год назад у 27%, примерно так же, как год назад у 43%, несколько хуже, чем год назад у 17%, гораздо хуже, чем год назад у 2% пациентов; ограничения состоянием здоровья различных нагрузок в большей степени характеризуется следующим: тяжелые физические нагрузки – 76%; наклоны, приседания – 44%; прохождение расстояния в несколько кварталов – 39%; физическое и эмоциональное состояние пациентов совсем не мешает времяпрепровождению в коллективе у 28%, немного мешает у 26%, умеренно мешает у 43%, сильно мешает у 3% пациентов; по силе испытываемой физической боли за последний год пациенты разделились следующим образом: совсем не испытывал – 9%; очень слабую – 9%; слабую – 9%; умеренную – 61%; сильную – 10%; очень сильную – 2%; по ситуациям, когда боль мешает работе, (за последний год) пациенты разделились следующим образом: совсем не мешала – 8%; немного мешала – 24%; умеренно мешала – 58%; сильно мешала – 9%; очень сильно мешала – 1%; медицинской помощью, оказанной в санатории остались удовлетворены 73% пациентов,

11% удовлетворены не в полной мере, 11% больше удовлетворены, чем неудовлетворены, неудовлетворены – 1%, затрудняются ответить 4% опрошенных.

Из полученных данных, очевидно, что ни на один из вопросов анкеты, связанных с состоянием здоровья, пациенты однозначно не ответили (частоты встречаемости однотипных ответов не достигли 80%, следовательно, пациенты санатория однозначно (одинаково) не могут оценить свое состояние здоровья по предложенным показателям), что вполне естественно, так как в опросе принимали участия различные возрастные и социальные группы населения.

Выводы:

1. Для более эффективного планирования работы и разработки прогнозов развития и конкретных программ их реализации необходимы не разовые исследования, а исследования, проводимые в динамике, для начала была взята пятилетняя глубина изучения проблемы и создан вопросник для получения мнения пациентов опорно-двигательного профиля;

2. Необходимо обратить внимание на порядок и особенности лечения пациентов старших возрастных категорий (с более тяжелыми формами заболевания опорно-двигательного аппарата) и, при необходимости, предусмотреть «усиленное» лечение для таких пациентов;

3. Для пациентов с тяжелыми формами заболеваний упростить процедуру получения повторного направления на лечение в санаторий «Ленинские скалы», поскольку повторные посещения санатория однозначно положительно сказываются на их состоянии здоровья;

4. Усилить (при необходимости) дифференцированность подхода к лечению заболеваний различных составных частей опорно-двигательного аппарата, что обеспечит учет особенностей заболевания (лечения) именно расположения места боли.

Литература

1. Хальфин Р.А., Какорина Е.П., Михайлова Л.А. Статистический учёт и отчётность учреждений здравоохранения / Под ред. В.И. Стародубова. М.: МЦФЭР, 2005. С. 368.

2. Дмитренко Л.Б., Просветова Л.Н., Вериковская Н.В. Анализ и прогнозирование показателей процесса реабилитации для обеспечения высокого качества реализации санаторно-курортных услуг // Системный анализ и управление в медицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины. 2007. Т. 6. № 4.

3. Биржаков М.Б., Никифоров В.И. Индустрия туризма. Перевозки. СПб.: Издательский дом Герда, 2001. 87с.

4. Технология управления учреждениями здравоохранения: Руководство для профессионального образования / Под общ. ред. профессора Н.К. Гусевой; 2 изд. Н.Новгород: изд-во НГМА, 2009. 272 с.

5. Контроль качества и обеспечение качества

медицинской помощи в медицинской организации: учебное пособие /под ред. Н.К. Гусевой. Н.Новгород: изд-во НГМА, 2010. 292 с.

6. Кучеренко В.З., Яковлев Е.П., Кудрявцев Ю.Н. Некоторые подходы к оценке качества лечебно-диагностического процесса // Пробл. управления здравоохранением. 2003. №1. С. 13–17.

7. Ревматология: Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.

8. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Насонова В.А. Ревматические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 12. С. 5–12.

9. Стародубов В.И., Флек В.О., Дмитриева Е.Д., Титова И.А. Использование системы счетов в здравоохранении /под общ. ред. д-ра мед. наук, акад. РАМН В. И. Стародубова. М.: МЦФЭР, 2007. 320 с.

10. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика: Пособие для врачей. Л.: Медицина, 1974. 384 с.

11. Поляков Л.Е., Малинский Д.М. Метод комплексной вероятностной оценки состояния здоровья населения // Сов. здравоохран. 1973. №3. С. 34–42.

References

1. Khal'fin RA, Kakorina EP, Mikhaylova LA. Statisticheskiy uchet i otchetnost' uchrezhdeniy zdравookhraneniya. Pod red. V.I. Starodubova. Moscow: MTsFER; 2005. Russian.

2. Dmitrenko LB, Prosvetova LN, Verikovskaya NV. Analiz i prognozirovaniye pokazateley protsessа reabilitatsii dlya obespecheniya vysokogo kachestva realizatsii sanatorno-kurortnykh uslug. Sistemnyy analiz i upravleniye v meditsinskikh sistemakh: zhurnal prakticheskoy i teoreticheskoy biologii i meditsiny. 2007;6(4). Russian.

3. Birzhakov MB, Nikiforov VI. Industriya turizma. Perevozki. SPb.: Izdatel'skiy dom Gerda; 2001. Russian.

4. Tekhnologiya upravleniya uchrezhdeniyami zdравookhraneniya: Rukovodstvo dlya professional'nogo obrazovaniya / Pod obshch. red. professora N.K. Gusevoy; 2 izd. N.Novgorod: izd-vo NGMA; 2009. Russian.

5. Kontrol' kachestva i obespecheniye kachestva meditsinskoy pomoshchi v meditsinskoy organizatsii: uchebnoye posobie /pod red. N.K. Gusevoy. N.Novgorod: izd-vo NGMA; 2010. Russian.

6. Kucherenko VZ, Yakovlev EP, Kudryavtsev YuN. Nekotorye podkhody k otsenke kachestva lechbeno-diagnosticheskogo protsessа. Probl. upravleniya zdравookhraneniem. 2003;1:13-7. Russian.

7. Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian.

8. Folomeeva OM, Erdes ShF, Nasonova VA. Revmaticheskie zabolevaniya u naseleniya Rossiyskoy Fede-

ratsii v nachale XXI veka. Terapevticheskiy ar-khiv. 2007;79(12):5-12. Russian.

9. Starodubov VI, Flek VO, Dmitrieva ED, Titova IA. Ispol'zovanie sistemy schetov v zdrazvo-okhranenii /pod obshch. red. d-ra med. nauk, akad. RAMN V. I. Starodubova. Moscow: MTsFER; 2007. Russian.

10. Merkov AM, Polyakov LE. Sanitarnaya stati-

stika: Posobie dlya vrachev. L.: Meditsina; 1974. Russian.

11. Polyakov LE, Malinskiy DM. Metod kompleksnoy veroyatnostnoy otsenki sostoyaniya zdorov'ya naseleniya. Sov. zdrazvookhr. 1973;3:34-42. Russian.

УДК: 616.233

DOI: 10.12737/7279

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ЖИТЕЛЕЙ ОТДАЛЕННЫХ РАЙОНОВ И СЕЛА В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО ЦЕНТРА САНАТОРНОГО ТИПА: ИТОГИ РАБОТЫ ЗА ДЕСЯТЬ ЛЕТ

И.Н. ЕРМАКОВА

Тверская государственная медицинская академия Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, Россия, 170100

Аннотация. Цель: совершенствование специализированной медицинской помощи детям с бронхиальной астмой, жителям отдаленных районов и села. Материалы и методы: обследовано 1024 ребенка с бронхиальной астмой, (сплошная выборка, 2003 г.) наблюдались (2003-2013 гг.) ежегодно. Из них 391 ребенок, сельские жители – основная группа (диспансерное наблюдение осуществлялось участковым педиатром) и 633 ребенка, жители областного города – группа сравнения (диспансерное наблюдение осуществлялось участковым педиатром совместно с пульмонологом/аллергологом). Применялись: сплошной документальный и выборочный, текущий, проспективный методы наблюдения и метод экспертных оценок. Результаты: показано (2003) существенное ($p=0,03$) несоответствие оценки врачами первичной медико-санитарной помощи (участковым педиатром, врачом общей практики или семейным врачом) тяжести течения бронхиальной астмы и отсутствие лечения бронхиальной астмы у 28% пациентов основной группы наблюдения. Выявлено экспертным методом (осмотр врача пульмонолога/аллерголога, клинико-инструментальное обследование, 2008) несоответствие в диагностике бронхиальной астмы легкое и среднетяжелое течение ($p=0,03$). Доказана клиническая эффективность ведения детей с бронхиальной астмой, сельских жителей в условиях регионального респираторного центра санаторного типа: за десять лет снизилось на 25% число детей с бронхиальной астмой, тяжелое течение, уменьшилось число больных бронхиальной астмой, среднетяжелое течение ($p=0,03$) и значительно увеличилось число больных с легкой бронхиальной астмой ($p=0,01$). В 2013 г. пациенты основной группы наблюдения получали адекватную базисную терапию бронхиальной астмы; почти в 2 раза ($p=0,03$) уменьшилось количество обострений бронхиальной астмы, более чем в 2 раза ($p=0,03$) вызовов СМП и потребности в госпитализации; количество детей с контролируемым течением бронхиальной астмы увеличилось с 26 до 64% ($p=0,05$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, региональный центр на базе санатория, жители села и отдаленных районов.

CLINICAL EFFICACY OF TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, POPULATION IN REMOTE AREAS IN TERMS OF REGIONAL RESPIRATORY CENTRE AS SANATORIUM TYPE: WORK RESULTS FOR 10 YEARS

I.N. ERMAKOVA

Tver State Medical Academy, st. Sovetskaya, d. 4, Tver, Russia, 170100

Abstract. The purpose of this work is to improve the specialized medical care for children with bronchial asthma, people living in remote areas and villages. Materials and methods: The study involved 1,024 children with asthma (solid sample, 2003) which were observed in period of 2003 to 2013. There are 391 children-villagers as the main group; clinical examination was carried out by district pediatrician and 633 children as regional city residents (the comparison group); clinical examination was carried out by district pediatrician together with pulmonologist or allergist. The author used the methods of observation (solid documentary and selective, current, prospective) and the method of expert evaluations. Results: a significant discrepancy ($p=0,03$) in the evaluation by district pediatrician, practitioner or family doctor of severity bronchial asthma and absence of bronchial asthma treatment in 28% of patients of the main group has been demonstrated in 2003. The discrepancy in the diagnosis of bronchial asthma of light degree and medium severe degree ($p=0.03$) were detected by a positively accepted method (examination of pulmonologist/allergist, clinical and instrumental examination, 2008). Clinical efficacy of treatment of children with bronchial asthma as residents in regional respiratory centre has been proven. For ten years the number of children with BA decreased by 25%, the number of bronchial asthma patients with moderate current ($p=0.03$) decreased and the number of patients with medium severe degree bron-

chial asthma ($p=0.01$) significantly increased. In 2013, the patients of the main group observations received adequate basic therapy bronchial asthma; number of children with asthma decreased in 2 times ($p=0.03$); the calls in the ambulance and the need for hospitalization decreased more than 2 times ($p=0.03$); the number of children with controlled bronchial asthma increased from 26 to 64% ($p=0.05$).

Key words: bronchial asthma, children, regional center as the sanatorium type, villagers, remote areas.

Бронхиальная астма (БА) наиболее частое хроническое заболевание у детей, имеющее высокую медико-социальную значимость. Эффективная стратегия лечения и профилактики может снизить как заболеваемость, так и объем материальных средств на оказание помощи детям, страдающим БА [1-3]. В этом аспекте важно глубокое изучение всех факторов, способствующих развитию и сохранению симптомов БА у детей, страдающих БА, жителей села [4].

Настоящее исследование проведено в течение 2003-2013 гг. в Тверском регионе (в целом по области и г. Твери), – типичном по основным медико-демографическим параметрам регионе Центрального Федерального округа России [5,6]. Распространенность БА, по данным обращаемости, у детей Тверского региона увеличилась в два раза с 0,48% (2003 г.) до 0,83% (2005 г.) и сформировалось «плато» (0,95-0,98%) за 2006-2013 годы. Более 1/3 больных БА (38%) – жители отдаленных районов и села (диспансерное наблюдение осуществляется только участковым педиатром). Частота диагнозов БА (2003), установленных у детей в учреждениях практического здравоохранения г. Твери (диспансерное наблюдение осуществлялось участковым педиатром совместно с пульмонологом/аллергологом) значимо ($p<0,05$) выше, чем по области. Распространенность БА у детей, жителей отдаленных районов и села, по данным обращаемости, отличалась в различных районах области почти в 5 раз [4]. Это позволило предположить, что в районах с низкой распространенностью БА зарегистрированы не все случаи заболевания, и связано, по-видимому, с низкой обращаемостью жителей этих районов за медицинской помощью к специалисту аллергологу, пульмонологу областной детской клинической больницы; недостаточная обеспеченность кадрами (врачами педиатрами, аллергологами/пульмонологами).

Полученные ранее результаты исследования показали большую гетерогенность БА, влияние генетических факторов на частоту развития тяжелого течения БА и их связь с факторами окружающей среды [4,9]. Неблагоприятные факторы окружающей среды и неудовлетворительные бытовые условия (сырость, плесень в помещениях) выявлены более чем у половины больных БА, жителей отдаленных районов и села и значимо при ($p=0,01$) по сравнению с жителями областного города. Воздействие табачного дыма при курении родителей и родственников, совместно проживающих с детьми, было выявлено у 36% наблюдаемых нами больных БА. В семьях детей, проживающих в сельской местности, отмечается более высокий процент пассивного курения, по сравнению с жителями

областного города (27 и 59% соответственно; $p=0,01$). Выявленные медико-биологические и социально-демографические факторы у детей с БА жителей отдаленных районов и села, оказывают существенное влияние на риск развития и проявления тяжелого течения БА, что диктует необходимость раннего осуществления у них профилактических программ, направленных на улучшение контроля заболевания. Необходимо тщательное наблюдение и обследование больных БА, выявление факторов риска с учетом места жительства ребенка, для разработки индивидуальных программ ведения детей с БА, жителей отдаленных районов и села.

Цель исследования – совершенствование медицинской помощи детям с бронхиальной астмой и повышение доступности специализированной медицинской помощи детям, жителям отдаленных районов и села.

Объект и методы исследования. Под наблюдением находились дети и подростки с бронхиальной астмой, получающие медицинскую помощь в поликлиниках и стационарах области и г. Твери (2003-2013 гг.). Для оценки клинической эффективности организации медицинской помощи детям с БА, жителей отдаленных районов и села в условиях новой формы регионального детского респираторного центра санаторного типа обследованные 1024 ребенка БА, (сплошная выборка, 2003 г.) наблюдались ежегодно на протяжении десяти лет (2003-2013 гг.). Из них у 391 ребенка с БА, жителей отдаленных районов и села, диспансерное наблюдение осуществлялось участковым педиатром (основная группа наблюдения) и у 633 детей с БА, жителей областного города, диспансерное наблюдение осуществлялось участковым педиатром совместно с пульмонологом/аллергологом (группа сравнения). БА диагностировали в соответствии с критериями, изложенными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997-2013 гг.).

Работа осуществлялась совместно с врачами первичной медико-санитарной помощи, врачами санатория и специалистами пульмонологами/аллергологами, ториноларингологами, фтизиатрами. В качестве основной базы исследования использовались ОДКБ г. Твери, детский кардиопульмонологический санаторий «Прометей» и ЦРБ 36 районов области. Курс реабилитации детей с БА, сельских жителей, осуществляли в отделении санатория «Прометей», клинической базы детского регионального респираторного центра санаторного типа.

Сбор информации в соответствии с программой исследования осуществлялся из трех источников:

- данные официальной статистики государственных учреждений и организаций;
- выкопировка данных из первичной и учетной медицинской документации в специально разработанные карты;
- непосредственное наблюдение (анкетирование);
- клинико-функциональное обследование.

Применялись: сплошной документальный и выборочный, текущий, проспективный методы наблюдения и метод экспертных оценок.

Исследование проведено с соблюдением этапности в соответствии с поставленными задачами. На I этапе исследования изучены литературные данные, частота диагнозов БА, установленных в учреждениях практического здравоохранения и объема средств базисной (противовоспалительной терапии) и средств неотложной помощи у детей, жителей Тверского региона, по данным медицинской статистики 2003 г.

На II этапе исследования для выявления медико-биологических и социально-гигиенических факторов риска развития БА у сельских жителей, изучены факторы, способствующие развитию БА и провоцирующие обострение заболевания, с учетом возраста (5 лет и младше, от 6 до 14 лет и 15-17 лет). Методом анкетирования (2003г) обследовано 1024 ребенка с БА (результаты исследования фиксировались в специально разработанной нами «Анкете ребенка, страдающего бронхиальной астмой»). На основании полученных данных, для постоянного мониторингирования тяжести течения БА, нами был создан в 2003 году регистр детей, больных БА области и г. Твери, который ведется по настоящее время [4].

На III этапе исследования анализ динамики факторов риска, прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы у детей и оценка клинической эффективности ведения детей, жителей отдаленных районов и села в условиях детского респираторного центра санаторного типа.

Статистическая обработка материала проводили с использованием программных пакетов MS Excel 2006, Biostat, Statistica 6.1 for Windows. Данные представляли как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD), рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего значения. Проверка нормальности распределения данных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сопоставления данных в группах применяли параметрические методы статистики, при ненормальном распределении – непараметрические методы статистики. Исследование проводилось в соответствии с действующим в настоящее время руководством ИСН по Доброкачественной клинической практике, согласно принципам биоэтики. Терапия проводилась на основе информированного согласия

больного согласно п. 4.6.1. Приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) МЗ РФ.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты исследования показали (табл 1), что основную группу диспансерного наблюдения больных БА, жителей отдаленных районов и села составляют (66,8%) дети школьного возраста (6-14 лет), дети 5 лет и младше – 7,9% и подростки (15-17 лет) – 25,3%.

Таблица 1

Характеристика больных БА, с учетом возраста и места жительства ребенка (2003 г.)

Показатель (место жительства ребенка)	Больные БА (5 лет и младше)		Больные БА (6 -14 лет)		Больные БА (15 - 17 лет)		Всего детей, больных БА	
	Абс.	%±95	Абс.	%±95	Абс.	%±95	Абс.	%±95
Больные БА, жители села и отдаленных районов	31	7,9±2,7	261	66,8±4,8	99	25,3±4,4	391	100
Из них, больные БА, жители села	10	6,2±3,8	111	68,9±7,3	40	24,9±6,8	161	100
Из них, больные БА, жители отдаленных районов	21	9,1±3,8	150	65,2±6,3	59	25,7±5,8	230	100
Больные БА, жители г. Твери	46	7,3±2,1	402	63,5±3,8	185	29,2±3,6	633	100
Больные БА, жители области и г. Твери	77	7,5±1,6	663	64,8±3,0	284	27,7±2,8	1024	100

Из них, 161 ребенок с БА, жители села и 230 детей с БА, жители отдаленных районов, всего 391 (38,2%) ребенок с БА, которые составили основную группу наблюдения – диспансерное наблюдение осуществлялось участковым педиатром. Группу сравнения составили 633 ребенка, больных БА, жители областного города (диспансерное наблюдение осуществлялось участковым педиатром совместно с пульмонологом/аллергологом).

Таблица 2

Динамика распределение детей, больных бронхиальной астмой, жителей области и г. Твери с учетом степени тяжести заболевания (2003-2013 гг.)

БА, степень тяжести	Дети, больные БА, жители области и г. Твери		Дети, больные БА, жители области и г. Твери		Дети, больные БА, жители области и г. Твери	
	2003 год		2008 год		2013 год	
	Абс	%±95	Абс	%±95	Абс	%±95
БА, легкое течение	161	15,7±2,3*	358	18,7±1,8*	883	38,2±2,0*
БА, среднетяжелое течение	747	73,0±2,8**	1381	72,2±2,0**	1245	53,8±2,1**
БА, тяжелое течение	116	11,3±2,0	175	9,1±1,3	186	8,0±1,1
Всего:	1024	100	1914	100	2314	100

Примечание: * – различие частот БА, легкое течение по критерию Стьюдента для частот (p=0,01); ** – различие частот БА, среднетяжелое течение по критерию Стьюдента для частот (p=0,03)

Как представлено в табл. 2, анализ структуры тяжести БА (2003 г.) у детей области и г. Твери, по данным медицинской статистики, обнаружил отчетливое преобладание БА, среднетяжелое течение ($73,0 \pm 2,8\%$) и значительное число детей с БА, тяжелое течение ($11,3 \pm 2,0\%$) и незначительное число детей с БА, легкое течение ($15,7 \pm 2,3\%$). Активное внедрение Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997-2013 гг.) привело к положительным результатам. Проведенный анализ структуры тяжести БА за десять лет (2003-2013 гг.) у детей области и г. Твери (табл. 1) выявил положительные тенденции: снизилось на 25% число больных тяжелой БА, существенно уменьшилось число больных БА, среднетяжелое течение ($73,0 \pm 2,8\%$ и $53,8 \pm 2,1\%$ соответственно; $p=0,03$) и значимо увеличилось число больных с БА, легкое течение ($15,7 \pm 2,3\%$ и $38,2 \pm 2,0\%$ соответственно; $p=0,01$).

Как представлено в табл. 3, в реальной клинической практике дети, жители отдаленных районов села на амбулаторном этапе (2003 г.) получали неадекватную базисную терапию БА и терапия ИГКС значимо реже назначалась в качестве базисной терапии БА, среднетяжелое и тяжелое течение по сравнению с кромоглициевой кислотой ($22,5 \pm 4,2$ и $56,9 \pm 5,0\%$ соответственно; $p=0,02$). Важно отметить, что в течение последних 12 месяцев (2002 г.) из 391 ребенка с БА, жителей села и отдаленных районов, почти каждый третий больной ($27,6\%$) не получал базисную терапию.

Таблица 3

Распределение больных БА с учетом объема противовоспалительной терапии, степени тяжести заболевания и места жительства ребенка (2003 г.)

БА, степень тяжести	Всего детей, больных БА (n=1024чел)		Терапия кромонами (n=593чел)		Базисная терапия ИГКС (n=170чел)		Не получали базисную терапию (n=288чел)	
	Абс	%±95	Абс	%±95	Абс	%±95	Абс	%±95
БА, легкое течение	161	100	76	$47,2 \pm 7,8$	1	$0,6 \pm 1,23$	84	$53,4 \pm 7,8^{**}$
БА, средней степени тяжести	747	100	454	$60,8 \pm 3,6^{*}$	89	$11,9 \pm 2,3^{*}$	204	$27,3 \pm 3,3^{**}$
БА, тяжелое течение	116	100	36	$31,0 \pm 8,6$	80	$69,0 \pm 8,6$	-	-
Жители г.Твери	633	100	371	$58,6 \pm 3,9$	82	$13,0 \pm 2,7$	180	$28,4 \pm 3,6$
Жители села и отдаленных районов	391	100	222	$56,9 \pm 5,0$	88	$22,5 \pm 4,2$	108	$27,6 \pm 4,5$

Примечание: * – различие частот БА, среднетяжелое течение в зависимости терапии кромонами и ИГКС по критерию Стьюдента для частот ($p=0,03$); ** – различие частот БА, легкое и среднетяжелое течение без базисной терапии по критерию Стьюдента для частот ($p=0,03$)

Проведенный анализ объема длительной противовоспалительной терапии (2003 г.) у детей БА,

жителей села и отдаленных районов не выявил значимых различий по сравнению с детьми областного города (табл. 3). При этом, в течение последних 12 месяцев базисная терапия не проводилась вообще у 288 ($28,1\%$) детей, больных БА. Из них у 84 ($29,2\%$) детей заболевание имело легкое течение, а у 204 детей ($70,8\%$) – среднетяжелое. Таким образом, из 747 детей с БА, среднетяжелое течение, в $27,3\%$ случаев пациенты, жители Тверского региона не получали базисную терапию.

Как представлено в табл. 3, больные БА, среднетяжелое течение, независимо от места жительства ребенка, существенно реже получали ИГКС по сравнению с терапией кромоглициевой кислотой в качестве базисной ($11,9 \pm 2,3\%$ и $60,8 \pm 3,6\%$ соответственно; $p=0,01$). Терапия ИГКС (короткими курсами) применялись в качестве базисной терапии у 170 ($16,6\%$) больных БА, среднетяжелое и тяжелое течение, а кромоглициевая кислота в качестве базисной терапии была у 593 ($57,9\%$) больных с БА, различной степени тяжести, в том числе у детей с БА, тяжелое течение в 31% случаев.

Необходимо отметить, что обследование (2008 г.) экспертным методом (осмотр врача пульмонолога/аллерголога, клинко-инструментальное обследование; сплошная выборка) детей Нелидовского района, страдающих БА выявило существенное несоответствия в диагностике БА по сравнению с данными медицинской статистики (табл. 4).

Таблица 4

Распределение детей с БА, жителей Нелидовского района по степени тяжести по данным медицинской статистики и экспертной оценки (2008 г.)

БА, степень тяжести	Дети, больные БА Нелидовского района (мед.стат)		Дети, больные БА Нелидовского района (осмотр специалиста)		Дети, больные БА Тверского региона (мед.стат.)	
	Абс	% ± 95	Абс	% ± 95	Абс	% ± 95
БА, легкое течение	7	$15,6 \pm 10,6$	27	$60,0 \pm 14,6^{*}$	358	$18,7 \pm 1,8^{*}$
БА, средней степени тяжести	33	$73,3 \pm 13,0^{**}$	13	$28,9 \pm 13,3^{**}$	1381	$72,2 \pm 2,0^{**}$
БА, тяжелое течение	5	$11,1 \pm 9,2$	5	$11,1 \pm 9,2$	175	$9,1 \pm 1,3$
Всего:	45	100	45	100	1914	100

Примечание: * – различие частот у детей с БА, легкое течение по критерию Стьюдента для частот ($p=0,02$); ** – различие частот у детей с БА, среднетяжелое течение по критерию Стьюдента для частот ($p=0,03$)

Анализ структуры тяжести БА у детей Нелидовского района, по данным медицинской статистики, соответствовал распределению всех детей с БА Тверского региона (табл. 4), тогда как, по данным осмотра врача пульмонолога легкое течение БА выявлено почти в 4 раза чаще и существенно превышало дан-

ный показатель ($60,0 \pm 14,6\%$ и $18,7 \pm 1,8\%$ соответственно; $p=0,02$). Частота диагнозов БА, среднетяжелое течение у детей Нелидовского района, по данным осмотра врача пульмонолога значительно меньше, по сравнению с данным медицинской статистики у детей, больными БА Нелидовского района ($28,9 \pm 13,3\%$ и $73,3 \pm 13,0\%$ соответственно; $p=0,03$).

Осмотр врача пульмонолога/аллерголога детей Нелидовского района, (сплошная выборка) с анализом медицинской документации показал, что диспансерное наблюдение больных БА, тяжелое течение осуществлялось участковым педиатром совместно с пульмонологом/аллергологом областной детской клинической больницы и данные медицинской статистики (табл. 3) соответствовал данным осмотра специалиста ($11,1 \pm 9,2$ и $11,1 \pm 9,2\%$ соответственно; $p=0,05$).

Анализ полученных результатов (сплошная выборка) экспертной оценки тяжести течения БА у детей, жителей Нелидовского района, выявил существенное несоответствие оценки легкой и средней тяжести БА врачами первичной медико-санитарной помощи (участковым педиатром, врачом общей практики или семейным врачом) и врачами специалистами (пульмонологом/аллергологом) ($p=0,03$) и гиподиагностику БА, легкое течение ($p=0,02$).

Таблица 4

Лекарственные средства (отн %) длительной поддерживающей терапии и симптоматические препараты у детей, больных БА

Международное непатентованное название лекарственного средства	мкг/сут	БА, легкое течение (%)			БА, средней тяжести (%)			БА, тяжелое течение (%)		
		2003	2008	2013	2003	2008	2013	2003	2008	2013
Кетотифен	2-4	37	15	0	44	0	0	55	0	0
Монтелукаст натрия	4-10	3	8	38	5	25	35	0	5+ игкс	25+ игк
Кромогликат натрия	15-40	47	43,1	23,1	61	28	0	54,3+ игкс	15+ игкс	0
Беклометазона дипропионат	100-400	0	0	0	8	4	0	19	4	0
Флутиказона дипропионат	100-250	0	1	0	6	29	48	35	29	0
Будесонид суспензия, 250/мл	500-1000	0	0	0	5	10	3	5	15	15
сальметерол/флутиказона пропионат 50/100	100/200	0	0	0	4	24	35	14	50	42
Формотерол/будесонид 4,5/80	9/160	0	0	0	2	13	43	3	31	49
Мометазон 200	200-400	0	0	0	0	0	3	0	0	5
Формотерол/мометазон 5/100	20/400	0	0	0	0	0	3	0	0	5
Сальбутамол 100	100-400	25	67	100	55	100	100	84	100	100
Фенотерол/ипратропия бромид	0,6/0,12	5	15	68	34	57	100	47	88	100

Для оценки эффективности внедрения Национальной программы в Тверской области изучали

адекватность назначаемой терапии БА у детей за период 2003-2013 гг. В табл. 4, представлен спектр лекарственных препаратов базисной терапии БА, назначаемых на поликлиническом этапе с учетом степени тяжести заболевания.

В 2003 году терапия БА различной степени тяжести у детей г. Твери и области, включала (табл. 4) длительные курсы кетотифена в 37% случаев. Базисную терапию (2003 г) получали менее 1/2 больных БА, в основном с тяжелым течением БА. При этом, противовоспалительную терапию кромоны короткими курсами (1 мес.) получали 54% больных тяжелой БА и только 17% из них – комбинированные ИГКС. Доля ИГКС в противовоспалительной терапии БА средней тяжести на поликлиническом этапе (2003 г.) составляла всего 11,9% (табл. 4).

Как представлено в табл 4, активное внедрение современных подходов к лечению БА привело к положительным результатам: за период 2003-2013 гг. доля ИГКС в длительной поддерживающей терапии БА, среднетяжелое течение существенно увеличилась и ИГКС применялись (2008 г.) в качестве базисной терапии у 66% детей с БА, среднетяжелое течение и практически у всех детей с БА, тяжелое течение, в том числе 2/3 из них – комбинированные препараты.

В 2013 гг. все дети с БА, среднетяжелое течение получали ИГКС, в том числе 81% из них – комбинированные препараты и все дети с БА, тяжелое течение получали комбинированные ИГКС, в том числе в сочетании с антагонистом лейкотриеновых рецепторов (монтелукастом).

Важным условием успешного лечения БА у детей стало использование АСТ и проведение образовательных программ на базе респираторного центра санатория. Занятия «Астма-школы» проводятся в учебном классе, оборудованном наглядными пособиями. Цикл занятий проводил врач-пульмонолог, который осуществляет наблюдение за больными и контроль за проведением элиминационных мероприятий, анализ результатов мониторингирования ПСВ, коррекцию терапии.

Таким образом, полученные результаты исследования выявили существенное ($p=0,03$) несоответствие оценки врачами первичной медико-санитарной помощи (участковым педиатром, врачом общей практики или семейным врачом) тяжести течения БА и отсутствие лечения БА у 28% пациентов основной группы наблюдения. Это указывало на неадекватную терапию БА и низкую доступность специализированной помощи детям с БА, жителей отдаленных районов и села. С учетом выявленных региональных особенностей, низкой доступности специализированной помощи детям с БА, жителей отдаленных районов и села, возможности финансирования санаторного этапа обеспечения данного контингента больных, нами был разработан (2006) и внедрен новый способ лечения и диспансерного наблюдения

больных БА в условиях отделения пульмонологического санатория, клинической базой детского регионального респираторного центра санаторного типа [8]. Это позволило повысить доступность специализированной помощи детскому населению и диспансерное наблюдение детей с БА, жителей отдаленных районов и села осуществлять участковым педиатром совместно с пульмонологом/аллергологом.

Проводили оценку экономической эффективности различных вариантов длительной противовоспалительной терапии БА, среднетяжелое течение в течение 6 месяцев у детей школьного возраста – жителей села [7]. Анализ соотношения «затраты–эффективность» позволил дать экономическую оценку целесообразности использования комбинированного препарата ИГКС для длительной поддерживающей терапии БА средней тяжести. Сравнительное изучение доступности специализированной помощи детям, проживающих в отдаленных районах и на селе за 12 мес до включения в исследование и через 12 мес, выявило эффективность предложенного нами нового способа ведения детей с БА, на базе респираторного центра – детского пульмонологического санатория: почти в 2 раза ($p=0,03$) уменьшилось количество обострений БА, более чем в 2 раза ($p=0,03$) вызовов СМП и потребности в госпитализации, приводит к увеличению доли детей с контролируемым течением заболевания (с 26 до 48-64%; $p=0,05$), улучшению функции внешнего дыхания, что повышает физическую активность ребенка.

Полученные фармакоэкономические данные позволили обосновать пересмотр финансовых ресурсов здравоохранения в пользу обеспечения детей школьного возраста, страдающих БА эффективным, безопасным и экономически выгодным комбинированным ИГКС и повысить качество медицинской помощи детям – жителям села.

Для соблюдения преемственности на санаторном, поликлиническом и стационарном этапах лечения и реабилитации, в рекомендациях при выписке из респираторного центра врачом пульмонологом/аллергологом составляется индивидуальный план наблюдения больного БА на 6-12 мес и маршрутный лист с уточненным диагнозом. Каждые 3-6 месяцев врач-пульмонолог/аллерголог уточняет и при необходимости корректирует индивидуальную тактику ведения больного БА совместно с участковыми педиатрами. Оценка течения БА у детей проводится при посещении врача, на основании опроса больных, характера клинических проявлений и исследования ФВД (ПСВ), дневника пациента, который заполнялся пациентом и родителями ежемесячно перед визитом к врачу (график ПСВ).

Как показали результаты проведенного исследования, новая организационная модель регионального детского респираторного центра санаторного типа – позволила выполнить главное условие дис-

пансерного наблюдения детей с БА, жителей отдаленных районов и села – мониторинг заболевания участковым педиатром и специалистами.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». - 4-е изд., перераб. и доп. Москва: оригиналмекет, 2013. 184 с.
2. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения». Вып.8. М., 2008. 176 с.
3. Мокина Н.А. Семенова И.В. Оптимизация комбинированной базисной терапии у детей со среднетяжелой бронхиальной астмой на санаторном этапе // Доктор.Ру. 2012. 9 (77). С. 26.
4. Ермакова И.Н. Внешние факторы, влияющие на развитие и проявления бронхиальной астмы у детей Тверского региона // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. №2. С. 90–87.
5. Березовский И.В., Березовская М.А., Красненков В.Л. Демографические проблемы в Тверской области. Российская академия медицинских наук // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2010. № 2. С. 31–33.
6. Красненков В.Л., Камруззаман С., Козлова Т.Д. Особенности демографической ситуации в Тверской области. Российская академия медицинских наук // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2008. №3. С. 90–87.
7. Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Эффективность детского клинического пульмонологического санатория в качестве базы регионального респираторного центра // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. №3. С. 118–115.
8. Ермакова И.Н., Кушнir С.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-экономический анализ длительной поддерживающей терапии комбинированными препаратами бронхиальной астмы у детей школьного возраста - жителей села // Педиатрическая фармакология. 2011. № 4. С. 22–16.
9. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Ушаков В.Ф., Еськов В.В. Управление программой диспансеризации и реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевт. 2013. № 7. С. 4–15.

References

1. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika». 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: originalmekt; 2013. Russian.
2. Mizernitskiy YuL, Tsaregorodtsev AD, Korsunskiy AA. Organizatsiya raboty sovremennogo pediatricheskogo pul'monologicheskogo tsentra. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya». Vyp.8.

M/oscov; 2008. Russian.

3. Mokina NA, Semenova IV. Optimizatsiya kombinirovannoy bazisnoy terapii u detey so srednetyazheloy bronkhial'noy astmoy na sanatornom etape. Doktor.Ry. 2012;9(77):26. Russian.

4. Ermakova IN. Vneshnie faktory, vliyayushchie na razvitie i proyavleniya bronkhial'noy astmy u detey Tverskogo regiona. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(2):87-90. Russian.

5. Berezovskiy IV, Berezovskaya MA, Krasnenkov VL. Demograficheskie problemy v Tverskoy oblasti. Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. 2010;2:31-3. Russian.

6. Krasnenkov VL, Kamruzzaman S, Kozlova TD. Osobennosti demograficheskoy situatsii v Tverskoy oblasti. Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo insti-

tuta obshchestvennogo zdorov'ya. 2008;3:87-90. Russian.

7. Ermakova IN, Mizernitskiy YuL. Effektivnost' detskogo klinicheskogo pul'monologicheskogo sanatoriya v kachestve bazy regional'nogo respiratornogo tsentra. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):115-8. Russian.

8. Ermakova IN, Kushnir SM, Mizernitskiy YuL. Kliniko-ekonomicheskoy analiz dlitel'noy podderzhivayushchey terapii kombinirovannymi preparatami bronkhial'noy astmy u detey shkol'nogo vozrasta - zhitel'ey sela. Pediatricheskaya farmakologiya. 2011;4:16-22. Russian.

9. Khadartsev AA, Es'kov VM, Ushakov VF, Es'kov VV. Upravlenie programmoy dispanserizatsii i reabilitatsii bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh. Terapevt. 2013;7:4-15. Russian.

УДК: 616.127-005.4:616.24-002.5]-08:004.032.26

DOI: 10.12737/7281

ОЦЕНКА ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

М.А. АЛЫМЕНКО, Г.С. МАЛЬ, В.М. КОЛОМИЕЦ, Н.В. СЕРГЕЕВА

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. К. Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305041*

Аннотация. В настоящее время разрабатываются и реализуются программы массовой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, основанные на превентивной лекарственной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Туберкулез легких оказывает влияние на состояние системы кровообращения, которое можно рассматривать, прежде всего, как обусловленные туберкулезом легких функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, вызванные сопутствующие туберкулезу легких, заболеваниями как сердечно - сосудистой системы, так и другими болезнями органов дыхания. Что касается специфических (туберкулезных) поражений сердца и сосудов, то они наблюдаются крайне редко и в настоящее время влияние их на патоморфоз туберкулеза не выражено.

Современные схемы лечения ишемической болезни сердца и гипертонической болезни применимы и к больным туберкулезом. Эффективное лечение ишемической болезни сердца и гипертонической болезни у больных туберкулезом, достигаемое посредством лекарственных средств, ведет к нормализации функции сердечно-сосудистой системы, что позволяет проводить длительную химиотерапию противотуберкулезными препаратами и способствует излечению туберкулеза.

Исследование показало возможность прогнозирования степени гиполлипидемического эффекта у больных ИБС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких, что может обеспечить правильный выбор препарата при гиполлипидемической терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиполлипидемические препараты, инфильтративный туберкулез легких, нейронные сети.

EVALUATION OF SPENT PHARMACOTHERAPY IN THE PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH PULMONARY TUBERCULOSIS BY MEANS OF THE NEURAL NETWORK TECHNOLOGIES

M.A. ALYMENKO, G.S. MAL', V.M. KOLOMIETCH, N.V. SERGEEVA

Kursk State Medical University, st. Marx, 3, Kursk, Russia, 305041

Abstract. Current, the programs of mass prevention of the cardiovascular diseases, based on preventive medicinal correction of risk factors of cardiovascular diseases, such as hyperlipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, are

developed and realized.

Pulmonary tuberculosis influences on state of blood system, which can be considered as functional disorders of the cardiovascular system caused by tuberculosis. These violations caused by concomitant tuberculosis lung diseases, such as cardiovascular and other diseases of the respiratory system. Specific (tuberculosis) damages of the heart and blood vessels are rare and currently their influence on pathomorphosis of tuberculosis isn't expressed. Modern schemes of treatment of coronary heart disease and hypertension are also applicable to patients with Pulmonary tuberculosis. Effective treatment of coronary heart disease and hypertension in patients with tuberculosis by means of the drugs, allows to normalize the function of the cardiovascular system and to carry out long-chemotherapy by anti-TB drugs and cures of tuberculosis. The study showed the ability to predict the degree of lipid-lowering effect in patients with coronary heart disease in combination with infiltrative tuberculosis of the lungs that can provide the right choice of drug in lipid-lowering therapy.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, lipid-lowering drugs, infiltrative tuberculosis of lung, neural networks.

Введение. В настоящее время разрабатываются и реализуются программы массовой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, основанные на превентивной лекарственной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гиперлипидемия (ГЛП), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет [7]. В индустриальных странах ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самая частая причина летальности и основная причина потери трудоспособности по болезни [2]. В молодом возрасте ИБС чаще развивается у мужчин [1]. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 млн. человек (700 человек на 100 тыс. населения) [3].

Туберкулез легких оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, вызванное сопутствующими туберкулезу легких, заболеваниями. Что касается специфических (туберкулезных) поражений сердца и сосудов, то они наблюдаются крайне редко и в настоящее время влияние их на патоморфоз туберкулеза не выражено [7].

Однако при решении проблемы эффективного лечения болезней сердечно-сосудистой системы или ее функциональных нарушений при туберкулезе необходимо учитывать, что кроме значительного распространения туберкулеза даже на фоне стабилизации эпидемической ситуации, в настоящее время при его лечении применяются стандартные режимы антибактериальной терапии и используемые при этом препараты, особенно резервного ряда, которые могут вызывать значительные функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы [6].

Современные схемы лечения ИБС и артериальной гипертензии применимы и к больным туберкулезом. Эффективное лечение ИБС и гипертонической болезни, достигаемое посредством лекарственных средств, ведет к улучшению состояния больных туберкулезом, к нормализации функции сердечно-сосудистой системы, что позволяет проводить длительную химиотерапию противотуберкулезными препаратами и способствует излечению туберкулеза [3].

Принимая решение о назначении того или иного препарата, у больного туберкулезом с ИБС, врач должен ответить на 2 основных вопроса – какой и

насколько гипополидемиический эффект будет достигнут при длительном лечении больного, а также прогноз проводимого лечения [4,5].

В последние годы отмечается интерес к прогнозированию лечебного эффекта фармакологических препаратов с помощью нейронных сетей. Использование нейронных сетей в медицине открывает новые возможности в прогнозировании течения заболеваний, определении его степени тяжести, оценки нормы и патологии.

Таким образом, применение данного метода к решению диагностических задач тактики ГЛП в сочетании с туберкулезом легких практически не изучено, в связи с чем, исследование данной проблемы является актуальным и перспективным [6].

Цель исследования – оценить гипополидемиический эффект розувастатина (Роксеры) и выявить возможность прогнозирования гипополидемиической эффективности данного препарата у больных ИБС с ГЛП в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких с помощью нейросетевого анализатора Neuro Pro 0.25.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 100 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет ($52,2 \pm 6,8$) с ИБС и изолированной и/или сочетанной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких (табл. 1.)

Таблица 1

Характеристика больных с различными типами ГЛП в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких

Показатели	ГХС (n=58)		ГХС + ГЛП (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы	$58,7 \pm 1,2$, $p=0,047$		$55,4 \pm 3,6$, $p=0,039$	
I ФК	19	32,8	8	19,1
II ФК	39	67,2	25	80,9
Курение, %	14	24,1	39	92,8
Алкоголь, %	44	75,9	7	7,2

В исследование включались больные ИБС со стабильной стенокардией I-II функциональных классов, инфильтративным туберкулезом легких преимущественно в фазе распада, исходное содержание ХС > 4,5 ммоль/л и/или исходное содержание ТГ > 1,7 ммоль/л,

без выраженной гипоальфахолестеринемии.

Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГЛП, клиническая форма туберкулеза легких).

При решении задачи прогнозирования гиполлипидемического эффекта у больных ИБС использовались искусственные нейронные сети.

Среди различных структур НС одной из наиболее известных является многослойная структура, в которой каждый нейрон произвольного слоя связан со всеми аксонами нейронов предыдущего слоя или, в случае первого слоя, со всеми входами НС. Такие НС называются полносвязными. В многослойных же сетях оптимальные выходные значения нейронов всех слоев, кроме последнего, как правило, не известны, и двух или более слойный персептрон уже невозможно обучить, руководствуясь только величинами ошибок на выходах НС [5].

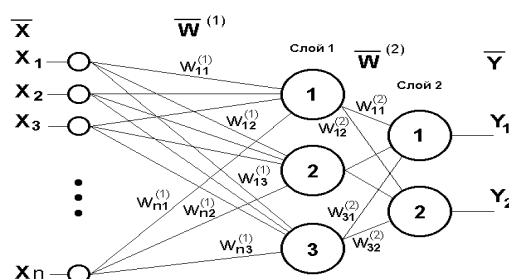


Рис. 1. Многослойный персептрон

Структура НС – это количество входов, выходов, количество скрытых слоев и количество нейронов в каждом скрытом слое, а так же функция активации каждого нейрона – может быть любая.

В качестве примера простейшей НС в работе использовался многослойный персептрон (рис. 1).

От имеющихся в настоящее время нейросетевых программных продуктов NeuroPro 025 отличает наличие возможности целенаправленного упрощения НС для последующей генерализации вербального описания.

Нейронные сети вошли в практику везде, где нужно решать задачи прогнозирования, классификации, когда имеется связь между предикторами (входами) и прогнозируемыми переменными (выходами), даже, если эта связь имеет очень сложную природу и ее трудно выразить в обычных терминах корреляций или различий между группами, представлялось актуальным проанализировать возможности прогноза гиполлипидемического эффекта у больных ИБС при различных вариантах фармакологической коррекции.

Вопрос о необходимых и достаточных свойствах сети для решения того или иного рода задач представляет собой целое направление нейрокомпьютерной науки. Так как, проблема синтеза НС сильно зависит от решаемой задачи, дать общие подробные рекомендации затруднительно.

Очевидно, что процесс функционирования НС,

то есть сущность действий, которые она способна выполнять, зависит от величин синаптических связей, поэтому, задавшись определенной структурой НС, отвечающей какой-либо задаче, необходимо найти оптимальные значения всех переменных весовых коэффициентов. Этот этап называется обучением НС, и от того, насколько качественно он будет выполнен, зависит способность сети решать поставленные перед ней проблемы во время эксплуатации.

Таким образом, в ходе настоящей работы предполагалось использовать программу искусственной НС для прогнозирования гиполлипидемического эффекта у больных ИБС с ГЛП в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких.

Исследование проведено в соответствии со следующим протоколом.

Протокол исследования:

1. Больные туберкулезом легких принимают основной курс лечения 4 антибактериальными препаратами в соответствии со стандартными схемами химиотерапии.

2. Биохимическое исследование сыворотки крови на I визите пациента (I точка исследования), а также на всех этапах исследования.

3. Гиполлипидемическая терапия начиналась в суточной дозе 10 мг в сутки розувастатином (Роксера) и осуществлялась в течение 4 недель (II точка), 8 недель (III точка), а также продолжалась у пациентов в случае не достижения целевого уровня ЛП.

Результаты и их обсуждение. Анализ исходных показателей системы ЛП сыворотки крови до начала коррекции ГЛП показал, что уровень ХС был в пределах $7,09 \pm 0,4$ ммоль/л, а уровень ТГ – $1,82 \pm 0,2$ у больных ИБС с изолированной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких. У больных ИБС с сочетанной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких уровень ХС варьировал в пределах $5,6 \pm 0,8$ ммоль/л, а уровень ТГ – $2,35 \pm 0,5$ ммоль/л.

Таблица 2

Динамика липопротеидного спектра сыворотки крови (ммоль/л) у больных с изолированной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких при 8-недельной коррекции розувастатином (Роксера) (M $\pm$ SD, n=58)

Сроки наблюдения	Показатели				
	ХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛОНП	АИ
I	$7,09 \pm 1,2$ $p=0,042$	$1,62 \pm 0,2$ $p=0,024$	$5,38 \pm 1,3$ $p=0,032$	$0,74 \pm 0,1$ $p=0,013$	$6,8 \pm 2,2$ $p=0,032$
II	$6,4 \pm 2,2$ $p=0,037$	$1,46 \pm 1,1$ $p=0,005$	$4,82 \pm 1,2$ $p=0,027$	$0,67 \pm 0,2$ $p=0,025$	$5,0 \pm 1,4$ $p=0,035$
III	$5,38 \pm 3,2$ $p=0,028$	$1,31 \pm 2,1$ $p=0,047$	$3,37 \pm 1,8$ $p=0,024$	$0,36 \pm 0,2$ $p=0,034$	$4,9 \pm 0,7$ $p=0,043$

В ходе проведенной 8-и недельной фармакотерапии розувастатином (Роксера) в дозе 10 мг у больных ИБС с изолированной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких отмечалось достоверное

снижение уровня ХС на 24,1%, ТГ – 19,1%, ХС ЛОНП – 51,3%, ХС ЛНП – 37,3%, АИ – 27,9% (табл. 2).

В ходе проведенной 8-и недельной фармакотерапии розувастатином (Роксера) в дозе 10 мг у больных ИБС с сочетанной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких отмечалось достоверное снижение уровня ХС на 16,3%, ТГ – 25,5%, ХС ЛОНП – 27,1%, ХС ЛНП – 25,23%, атерогенного индекса (АИ) – 30,4% (табл. 3).

Таблица 3

Динамика липопротеидного спектра сыворотки крови (ммоль/л) у больных с сочетанной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких при 8-недельной коррекции розувастатином (Роксера) (M±SD, n=42)

Сроки наблюдения	Показатели				
	ХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛОНП	АИ
I	4,9±0,8, p=0,012	2,35±0,5, p=0,034	2,88±1,6, p=0,043	1,07±0,5, p=0,034	4,6±1,8, p=0,032
II	4,46±1,7, p=0,023	2,1±0,4, p=0,023	2,37±0,7, p=0,03	0,97±0,4, p=0,043	3,0±0,5, p=0,042
III	4,1±1,7, p=0,025	1,75±0,5, p=0,013	2,1±0,6, p=0,034	0,8±0,3, p=0,05	3,2±0,4, p=0,025

По результатам состояния липидной системы было проведено обучение НС для осуществления последующего прогнозирования. С помощью нейросетевого анализатора Neuro Pro 0.25 было осуществлено прогнозирование гипохолестеринемического эффекта розувастатина (Роксеры) у больных ИБС с изолированной и сочетанной ГХС в сочетании с туберкулезом легких по различным выходным параметрам нейросети.

По выходному параметру нейросети «ХС» прогнозировался наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект 22% у 22,1% больных (рис. 2А). В то время, как по выходному параметру нейросети «ХС ЛНП» наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект 21% прогнозировался у 18,2% больных (рис. 2Б).

По выходному параметру нейросети «ХС» прогнозировался наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект у больных ИБС с сочетанной ГХС в сочетании с туберкулезом легких 14% у 11% больных (рис. 3А). В то время, как по выходному параметру нейросети «ХС ЛНП» наименее выраженный гипохолестеринемический эффект 20% прогнозировался у 18,9% больных, а наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект 30% прогнозировался у 17,3% больных (рис. 3Б).

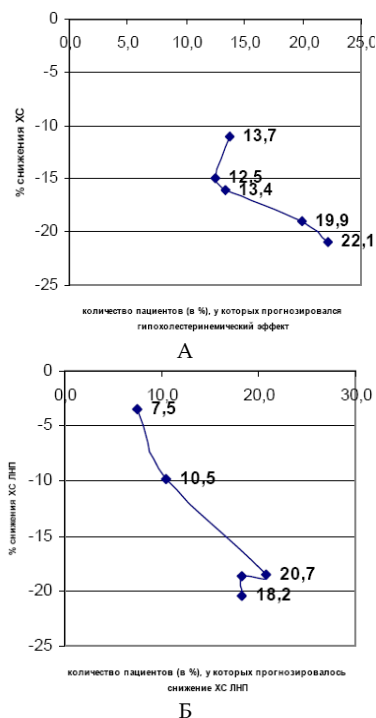


Рис. 2. Прогноз гипохолестеринемического эффекта розувастатина (Роксера) у больных ИБС с изолированной ГХС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких с помощью нейросетевого классификатора по выходному параметру «ХС» (А) и «ХС ЛНП» (Б)

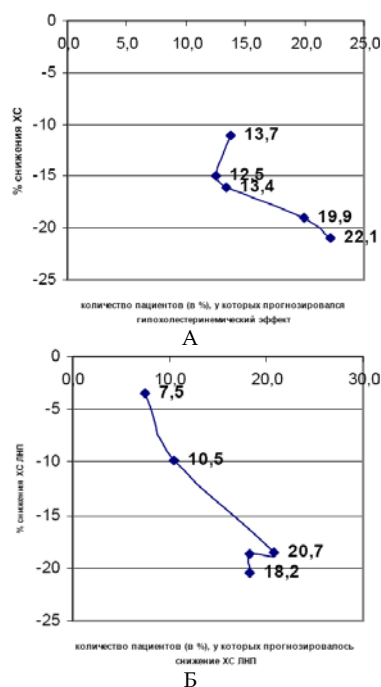


Рис. 3. Прогноз гипохолестеринемического эффекта розувастатина (Роксера) у больных ИБС с сочетанной ГХС в сочетании с туберкулезом легких с помощью нейросетевого классификатора по выходному параметру «ХС» (А) и «ХС ЛНП» (Б)

Выводы:

1. Проведенное исследование показало возможность прогнозирования степени гиполипидемиче-

ского эффекта у больных ИБС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких, что обеспечит адекватность и экономичность использования антиатерогенной терапии.

2. Фармакокоррекция гиперлипидемии розувастатином (Роксера) в течение 8 недель в дозе 10 мг/сут способствовала снижению уровня холестерина на 24,1% у больных ИБС при изолированной гиперхолестеринемии и 16,3 % – при сочетанной ГХС у больных ИБС в сочетании с инфильтративным туберкулезом легких.

Литература

1. Аронов Д.М. Статины – основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС // Русский медицинский журнал. 2012. №4. С. 1–7.
2. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. №11(3). С. 82–86.
3. Грацианский Н.А. Статины: Современные представления о гиполипидемической терапии. Обзор рекомендаций EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidemias. М.: 2011.
4. Булгакова И.В., Булушева О.Ю., Швецов А.Д. Изучение связи полиморфизма Val432Leu гена CYP 1B1 с развитием гипертонической болезни в популяции русских жителей Центральной России // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013. №3. С. 11–16.
5. Рассел С. Искусственный интеллект: современный подход, 2006. 1424 с.
6. Меньшиков А.А., Белов В.В., Аксенов В.В. 30-и летняя выживаемость у мужчин 40-59 лет в зависимости от наличия артериальной гипертензии и инфаркта

та миокарда // Вестник ЮУрГУ. 2012. №42. С. 99–104.

7. Фтизиатрия. Национальное руководство/под ред. М.И.Перельмана. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 512 с.

References

1. Aronov DM. Statiny – osnovnoe lekarstvennoe sredstvo dlya real'nogo snizheniya smertnosti ot IBS. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2012;4:1-7. Russian.
2. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subklinicheskiy ateroskleroz kak faktor riska serdechno-sosudistyykh oslozhneniy. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012;11(3):82-6. Russian.
3. Gratsianskiy NA. Statiny: Sovremennye predstavleniya o gipolipidemicheskoy terapii. Obzor rekomendatsiy EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidemias. Moscow; 2011. Russian.
4. Bulgakova IV, Bulusheva OYu, Shvetsov AD. Izuchenie svyazi polimorfizma Val432Leu gena CYP 1B1 s razvitiem gipertonicheskoy bolezni v populyatsii russkikh zhiteley Tsentral'noy Rossii. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2013;3:11-6. Russian.
5. Rassel S. Iskuststvennyy intellekt: sovremennyy podkhod; 2006. Russian.
6. Men'shikov AA, Belov VV, Aksenov VV. 30-i letnyaya vyzhivaemost' u muzhchin 40-59 let v zavisimosti ot nalichiya arterial'noy gipertenzii i infarkta miokarda. Vestnik YuUrGU. 2012;42:99-104. Russian.
7. Ftiziatriya. Natsional'noe rukovodstvo/pod red. M.I.Perel'mana. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian.

УДК: 616.8

DOI: 10.12737/7282

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГИСТРАТОРА АКТИВНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ И ПОСЛЕДСТВИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВЭЙДОН ПХАН*, КЬЁОКО ОХАШИ**, ШИН КВОК***, ЙОШИХАРУ ЯМАМОТО***

* Отделение неврологии, Шугуанская больница относящаяся к Университету Традиционной Китайской Медицины, No. 185 Pu An Road, Shanghai, China, 200021

** Исследовательская программа по развитию биопсихиатрии, Больница им.МакЛиана, ул. Милл 115, Белмонт, Массачусетс 02478, США

*** Высшая Школа Медицины, Университет Токио, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, 113-8655

Аннотация. Носимые и портативные актографы дают возможность длительной записи показателей пациента, которые могут быть использованы также для количественной оценки симптомов различных заболеваний. Нами изучены некоторые приложения актографии, как аналитической методики, которые являются достаточно чувствительными и надежными, чтобы определить тяжесть и последствия неврологических заболеваний, таких как синдром беспокойных ног, периодические движения конечностей во сне, нарушения сна, болезнь Паркинсона, депрессия, поведенческие и психологические симптомы при сосудистой деменции, сезонных аффективных расстройствах и острой ишемии мозга, а также последствия клинических мероприятий, используемых для их лечения. Дальнейшие исследования должны разработать аналитические методы для оценки других неврологи-

ческих заболеваний с использованием актографической регистрации.

Ключевые слова: актография; количественная оценка степени тяжести; неврологические заболевания; расстройства движения.

Объект и методы исследования. Аномальная активность – один из важнейших синдромов для большинства неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, церебральный инфаркт, заболевание двигательных нейронов, синдром усталых ног, болезнь Альцгеймера, а также бессонница. Большинство оценок клинических шкал не в состоянии адекватно и количественно отразить тяжесть заболевания [1]. Портативный регистратор активности (также называемый «актиграфиком» или «актиграммой») (рис. А) – это монитор активности размером с наручные часы, с компьютером, который записывает и измеряет физическую деятельность человека, включая долгосрочную запись деятельности пациента [2,3], и, следовательно, может быть использован для количественной записи симптомов подобных заболеваний [4-7]. В режиме перехода через ноль, графы интегрированы в каждую секунду записи с интервалами более 1 минуты (рис. В), а данные сохраняются во внутренней памяти. Устройство имеет 20 специфических и чувствительных режимов записи с диапазонными фильтрами и высокочувствительными порогами. В большинстве неврологических исследований режим №13 мини-регистратора движения (фильтр диапазона ускорения сигнала: 2-3 Гц, высокочувствительный порог: высокий, усиление: низкое) используется для оценки нарушения движений [1,8,9]. Записанные данные переносятся на внешний компьютер с помощью предустановленного программного обеспечения. Во время разработки последовательных методов исследования – изучено прогрессирование болезни у пациентов с болезнью Паркинсона, Альцгеймера, синдромом усталых ног, тремором и нарушением сна [5-10]. Здесь мы рассмотрим некоторое применение регистратора, в частности аналитический метод, который является достаточно чувствительным и надёжным для определения тяжести заболевания и соответственно последствий лечения.

Использование при оценке тяжести и последствий синдрома усталых ног и нарушений сна. Во время сна регистратор может показывать приблизительную оценку уровня активности конечностей [11]. Недавно Пхан и др. использовали запись активности для определения тяжести синдрома усталых ног и результатов лечения акупунктурой [10]. Пациенту запрещалось употреблять напитки с содержанием кофеина после полудня и до записи, а также разрешалось спать до самостоятельного утреннего пробуждения. Все испытуемые носили регистратор активности на доминирующей части поражённой лодыжки (рис. С) на протяжении 2 дней подряд в серии временных рамок (2 недели каждая), в течение 6 недельного пе-

риода наблюдения. Требуемые данные для анализа были разделены на 2 временных периода: ранняя активность во сне (каждый первый час времени сна), и ночная активность (всё ночное время сна). Исследователи выработали стандартное акупунктурное лечение, но не индивидуальное, в результате аномальная активность ноги (в ночное время и каждый первый час) снижалась в течение 2, 4 и 6 недель в сравнении с исходным показателем. Данные результаты показывают, что стандартная акупунктура может улучшить аномальную активность при синдроме усталых ног, а изменение записей регистратора потенциально удобный инструмент для определения тяжести заболеваний и эффекта после лечения.

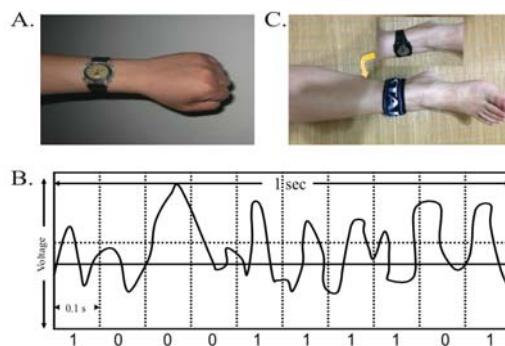


Рис. Портативный регистратор активности в режиме перехода через ноль. Примечание: Регистратор активности оснащён компьютером, который записывает и подсчитывает физическую активность человека, если надето на запястье, рисунок (А). Рисунок (В) демонстрирует режим записи устройства. Если активность выше чем заданный порог, то компьютер зарегистрирует импульс как два, подсчёт интегрирован в каждую секунду записи интервалами более минуты. На рисунке (С) показано использование регистратора для записи активности ноги; он носится на доминирующей части поражённой лодыжки

Периодические движения конечностями во время сна повторяются, однообразные движения нарушают сон, в результате вызывая бессонницу, не восстанавливающий сон, и/или дневную сонливость. Плант [10] проанализировал использование регистратора активности на лодыжке для количественной оценки периодических движений конечностями во время сна и продемонстрировал значительную неоднородность среди ограниченного числа работ с точки зрения типа используемых регистраторов, положения устройства на нижней конечности методов подсчёта периодических движений конечностями во время сна. Регистраторы различны в зависимости от чувствительности и спецификации определения периодических движений, скорее всего это связано с техническими характеристиками.

Чхен и др. нашли связь между симптомами бес-

сонницы и объективными оценками характера сна у общей популяции пожилых людей согласно регистратору активности. Несмотря на то что симптомы бессонницы были ассоциированы с объективно установленными характеристиками сна, клинический ответ был больше похож на общую характеристику качества сна, чем на отчёт о специфических характеристиках сна по данным регистратора активности [11].

Данные полученные в предыдущих исследованиях были разделены на дневную активность (между 6 утра и 6 вечера), вечернюю активность (между 6 и 9 вечера) и ночную активность (между 9 вечера 6 утра) для количественной оценки особенностей дневной и ночной активности^[12-15]. Кроме того, исследователи также проанализировали уровень активности и определили латентность и эффективность сна, время активности пробуждения от сна, длительность пробуждения, при условии показателей не менее 5 часовой записи (5 ч) для оценки качества сна [13-14].

Ряд исследований показал, что нарушение ночного сна может быть вызвано аномальной активностью, а улучшения могут быть признаком того, что нарушение сна можно лечить согласно альтернативным теориям [4-15]. Латентность ко сну, эффективность сна, и 5 часов записей регистратора, также, как и оценки больничного сна являются потенциально подходящими инструментами для измерений нарушения сна, включая бессонницу. Чи и др. определили эффективность одного из составляющих ТКМ для пациентов, страдающих от хронического обструктивного заболевания лёгких [16]. Ежедневна краткая характеристика и биоритмы латентности ко сну, эффективности сна, время активности пробуждения от сна и показатели 5 часов записей регистратора активности были заметно лучше в группе лечения ТКМ, чем в контрольной группе. Это означает, что записи регистратора активности могут предоставить полезную объективную информацию по контролю хронического обструктивного заболевания лёгких и оценки эффективности лекарств от нарушения сна.

Результаты и их обсуждение. *Использование при оценке тяжести двигательных и не двигательных симптомов болезни Паркинсона.* Болезнь Паркинсона – это нейродегенеративное заболевание не только из-за опорно-двигательных симптомов, но также и из-за не опорно-двигательных, включая вегетативные нарушения, нарушение сна и депрессию [19]. Записи регистратора не могут напрямую продемонстрировать характеристики нарушения движений. Пхан и др. использовали фрактальный анализ с исключённым трендом *detrended fractal analysis*, который был использован для анализа с помощью метода случайных блужданий, с последней модификацией «реальный мир» (приложение для решения реальных задач) для различных сигналов, включая последовательность времени деятельности [17]. Автомодельные колебания похожи друг на друга, без разницы извлекаются ли колебания медлен-

но в течении длительного промежутка времени или резко в течении короткого времени. Согласно данному свойству, Пхан и др. использовали единственный параметр, именующийся показателем степенной зависимости, который развился из фрактального анализа с исключённым трендом, чтобы охарактеризовать колебания [1]. Данный показатель относится к скорости перехода, таких как внезапное начало и смещение или последовательные изменения движения. Показатель степенной зависимости, для максимума или минимума колебаний локомоторной деятельности, был бы крайне полезен для оценочных целей. Найдено, что показатель степенной зависимости локального максимума наиболее чувствителен и точно отображает характер нарушения движений у пациентов с Паркинсоном, не будучи под влиянием тремора или условий повседневной жизни. Нижний порог показателя степенной зависимости локального максимума или минимума использовался для определения эффекта лечения двигательных симптомов болезни Паркинсона [18]. Исследователи^[8] также учли эффект 24-часового шума гальванической вестибулярной стимуляции на показатель степенной зависимости дневной активности запястья, что показатель степенной зависимости локального максимума был значительно ниже с шумом гальванической вестибулярной стимуляции, чем с поддельной стимуляцией, что наводит на мысли о более частой смене поведения от низких до высоких уровней активности, или менее серьёзной акинезии после гальванической вестибулярной стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона.

Пхан и др., [3] использовали продольную конструкцию, в которой физическая активность и тяжесть заболевания были установлены многократно с интервалом в 4 месяца, в течении более чем 3-х летнего периода наблюдения пациентов с болезнью Паркинсона. У этих пациентов обнаружено повышение итоговой суммы максимальных значений показателя степенной зависимости в объединённой шкале болезни Паркинсона, что является позитивным объединением между изменениями в максимальных значениях в этой шкале. Изменения физической активности, пойманные регистратором, ассоциируется с выраженностью клинических симптомов Паркинсона с течением времени. Это предполагает, что при использовании в сочетании с общепринятыми измерениями объединённой шкалы болезни Паркинсона записи регистратора активности – физической деятельности могут предоставить клинический, количественный инструмент, который констатирует развитие болезни, или ответную реакцию на лечение в амбулаторных клинических условиях.

Комелла и др., [20] использовали латентность ко сну, эффективность сна и 5 часовой параметр для доступа к результатам эффекта лечения с помощью перголида в ночное время, с записями регистратора о эффективности и фрагментации сна. Другие исследо-

ватели [14] оценили терапевтический эффект лечения на нарушение сна при болезни Паркинсона. Оценка дневной, вечерней, ночной активности со шкалой сна болезни Паркинсона и объединённой шкалой болезни Паркинсона количественно показали, что лечение улучшает эффективность сна при Паркинсоне, без каких-либо значительных побочных действий. Найденная активность и локальный показатель степенной зависимости во время сна, а также во время бодрствования были значительно снижены. Улучшения ритма сон-бодрствование, которое было определено с помощью ежедневных записей, более вероятно является отражением улучшения при болезни Паркинсона. Это показывает, что лечение оказывает благотворное воздействие на допустимый уровень отклонения путём ослабления симптомов Паркинсона, не усугубляя вредные эффекты, вызванные леводопой, как продемонстрировано в IV части оценок улучшения объединённой шкалы болезни Паркинсона.

Использование регистратора активности при остром ишемическом инсульте с расстройством функций двигательного аппарата верхних конечностей. Для реабилитации пациентов с острым ишемическим инсультом, восстановление качества сна – один из важнейших факторов в повседневной жизни пациентов. Баккен [21] измерил активность и сон пациентов с первым в их жизни приступом используя регистратор на запястье. Исследование показало, что в острой фазе, дневная деятельность пациентов имела сильную взаимосвязь с дневным сном. Боль и нижние физические функции могут быть важным фактором, влияющим на дневную активность в острых и последующих фазах. Характер сна в острой фазе может влиять на дневную жизнедеятельность пациента до 6 месяцев после инсульта. Было предложено использовать регистратор активности для измерения качества сна и боли в реабилитационный период у пациентов, перенесших инсульт.

Пхан и др., [4] использовали регистратор для определения тяжести заболеваний у пациентов с острым ишемическим инсультом или болезнью Паркинсона в 2 разных специфических методах, показатель степенной зависимости и фрактальный анализ с исключённым трендом, с клиническими показателями полученными от методов оценки Фагл-Мэер и меры функциональной независимости у пациентов с острым ишемическим инсультом, или с объединённой шкалой болезни Паркинсона у этих пациентов, предлагая записи регистратора и анализы показателя степенной зависимости или фрактального анализа с исключённым трендом, которые могут предоставить полезную объективную и специфическую информацию по контролю за пациентами с Паркинсоном или острой ишемическим инсультом, а также данные о наблюдении за работой лекарств, соответственно.

Использование регистратора для оценки сезонного аффективного расстройства и слабоумия. Се-

зонное аффективное расстройство – это расстройство повторяющегося настроения, под влиянием которого попадают около 6% взрослых живущих вдали от экватора [22]. Большинство пациентов с сезонным аффективным расстройством имеет атипичные симптомы депрессии, характеризующиеся как усталость, патологическое увеличение продолжительности сна и тяга к углеводам. Охаш и др., [22] исследовали являются ли суточные или полусуточные ритмы изменениями в колебаниях в более коротких временных рамках, путём вычисления показателя дневной и ночной активности на основе записанных данных регистратора у детей с сезонным аффективным расстройством. Обнаружено, что дети с сезонным аффективным расстройством имеют больший показатель степенной зависимости в сравнении с контрольной группой во время дневного периода с большей и меньшей деятельностью, это означает, что здоровая контрольная группа имеет более резкие всплески активности и падения, в то время как дети с сезонным аффективным расстройством имеют более медленный переход в дневных и ночных уровнях деятельности. Другое исследование [23] попыталось определить количественные показатели психомоторной деятельности, которые соответствуют клиническим представлениям о пониженной активности активирующего эффекта лечения. Это было установлено при использовании регистратора у пациентов с сезонным аффективным расстройством, до и после двухнедельного лечения «яркой» светотерапией. Две недели терапии не оказали существенного влияния на средний уровень дневной деятельности, но произвели значительное снижение инерционного сопротивления у пациентов с 50% или более сокращением уровня депрессии Гамильтона, что отражено в пониженной тенденции к сопротивлению на низких уровнях активности. Также была сильная взаимосвязь между степенью усталости и мерой сопротивления на высоких уровнях активности против низких в первоначальной реакции, но не в первоначальных реакциях без ответа. Данные результаты показывают, что светотерапия меняет природу дневной активности у пациентов с ранней реакцией, сокращая их тенденцию к сопротивлению на низких уровнях, возможно отражая ослабления психомоторного развития.

Пхан и др., [9] определили тяжесть поведенческих и психологических симптомов слабоумия для сосудистой деменции, с помощью записей регистратора активности и сравнили их с результатами клинических записей, таких как нейропсихиатрический опросник, шкала поведенческой патологии болезни Альцгеймера. Продemonстрировано, что анализ дневной активности, ночной активности и вечерней активности может отразиться на уровне колебаний поведенческих и психологических симптомов слабоумия для сосудистой деменции, а также может слу-

жить полезной оценочной информацией для сосудистой деменции вместе с клиническими записями.

Ху и др., [24] исследовали как двигательная система выполняет сложные масштабно-инвариантные конфигурации активности в широком диапазоне временных рамок. Были проанализированы характер дневной активности у молодых, взрослых с ранней стадией Альцгеймера, согласно старшей контрольной группе, и очень старые люди с поздней стадией Альцгеймера, согласно очень старой контрольной группе. У молодых была найдена активность, которая выставила устойчивую масштабно-инвариантную взаимосвязь во всех протестированных временных масштабах. Взаимосвязь 1,5-8 ч. снижается с возрастом и крайне заметно снижена у старшей и очень старой контрольных групп. В независимости от возраста эффект Альцгеймера последовательно сокращался в масштабно-инвариантной взаимосвязи 1,5-8 ч, что ведёт к большему сокращению масштабно-инвариантной взаимосвязи у очень старых людей с поздней стадией Альцгеймера. Таким образом, старение и болезнь Альцгеймера значительно масштабно-инвариантную активность колебаний в течении множественных временных масштабов.

Заключение. Портативный регистратор активности может помочь врачам в получении более объективных и количественных показателей для оценки клинических лечений или исследований, углубляя наше понимание свойств неврологических заболеваний используя физическую активность, как метод интегративной медицины [25]. Указанные методы могут быть использованы для оценки прогрессирования болезни и эффектов клинического лечения. Дальнейшие исследования должны быть направлены в сторону чувствительных и специфических методов для доступа к большему количеству неврологических заболеваний.

*Исследование было спонсировано
и поддержано Национальным Фондом
Естественных Наук Китая (81373619).*

Литература

1. Pan W., Ohashi K., Yamamoto Y., Kwak S. Power-law temporal autocorrelation of activity reflects severity of parkinsonism // *MovDisord.* 2007. 22. P. 1308–1313.
2. Van Someren E.J., Pticek M.D., Speelman J.D., Schuurman P.R., Esselink R., Swaab D.F. New actigraph for long-term tremor recording // *MovDisord.* 2006. V. 21. N8. P. 1136–1143.
3. Pan W., Kwak S., Li F., Wu C., Chen Y., Yamamoto Y., Cai D. Actigraphy monitoring of symptoms in patients with Parkinson's disease // *Physiol&Behav.* 2013. V. 119. P. 156–160.
4. Sun Y., Wu C., Wang J., Pan W. Quantitative evaluation of movement disorders by specified analysis according to actigraphy records // *Int J Integr Med.* 2013. N1. P. 8. DIO: 10.5772/56338
5. Girardin Jean-Louis, Sleep estimation from wrist

activity in patients with major depression, *Physiology & Behavior* 70 (2000) 49–53.

6. Steven W. Lockley, Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms // *J Sleep Res.* 1999. N. 8. P. 175–183.
7. Associations Between Obstructive Sleep Apnea, Metabolic Syndrome, and Sleep Duration / Chin K., [et al.] // *As Measured With an Actigraph, in an Urban Male Working Population in Japan, Sleep.* 2010. V. 33. N1. P. 89–95.
8. Pan W., Soma R., Kwak S., Yamamoto Y. Improvement of motor functions by noisy vestibular stimulation in central neurodegenerative disorders // *J Neurol.* 2008. 255. 1657–1661.
9. Quantitative evaluation of severity of behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with vascular dementia / Pan W., Yoshida S., Liu Q., Wu C. [et al.] // *Transl Neurodeger.* 2013. 2. P. 9. DOI: 10.1186/2047-9158-2-9.
10. Plante DT. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med Rev.* 2014. 18(5). P. 425–434.
11. Insomnia Symptoms and Actigraph-Estimated Sleep Characteristics in a Nationally Representative Sample of Older Adults / Chen J.H., Waite L., Kurina L.M., Thisted R.A. [et al.] // *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2014 Sep 8;pii: glu144. PubMed PMID: 25199910.
12. Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome / Pan W., Wang M., Li M., Wang Q. [et al.] // *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine,* 2014.
13. Katayama S. Actigraph analysis of diurnal motor fluctuations during dopamine agonist therapy // *Eur Neurol.* 2001. 46 Suppl 1. P. 11–17.
14. A compound belonging to traditional Chinese medicine improves nocturnal activity in Parkinson's disease / Pan W., Kwak S., Liu Y., Fang Z. [et al.] // *Sleep Med.* 2011. 12. P. 307–308.
15. Therapeutic effect of Yang-Xue-Qing-Nao granules on sleep dysfunction in Parkinson's disease // Pan W., Kwak S., Li G., Chen Y. [et al.] // *Chin Med.* 2013. 8:14 doi:10.1186/1749-8546-8-14
16. Qi C., Song X., Wang J., Qin B., Pan W., Su X. Bufe Huoxue capsules improve sleep disorders in geriatric chronic obstructive pulmonary disease // *Shang HaiZhong Yi Yao Da XueXueBao.* 2013. 47(8). P. 35–38.
17. Ohashi K., NunesAmaral L.A., Natelson B.H., Yamamoto Y. Asymmetrical singularities in real-world signals // *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2003. 68. 065204
18. Pan W., Kwak S., Liu Y., Sun Y., Fang Z., Qin B., Yamamoto Y. Traditional Chinese medicine improves activities of daily living in Parkinson's disease // *Parkinsons Dis.* 2011.doi:10.4061/2011/789506
19. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease / Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K., Bhattacharyya K.B. [et al.] // *Neurology.* 2009. 73(19). P. 1584–1591.

20. Comella C.L., Morrissey M., Janko K. Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy // *Neurology*. 2005. 64(8). P. 1450–1451.

21. Bakken L.N., Kim H.S., Finset A., Lerdal A. Stroke patients' functions in personal activities of daily living in relation to sleep and socio-demographic and clinical variables in the acute phase after first-time stroke and at six months of follow-up // *J Clin Nurs*. 2012. 21(13-14). P. 1886–1895.

22. Ohashi K., Polcari A., Teicher M.H. Scale-Invariant Locomotor Activity Patterns in Children with SAD // *Int J Integr Med*. 2013. 1. P. 12. DOI:

10.5772/56408.

23. Ohashi K, Yamamoto Y, Teicher MH. Locomotor micro-activities associated with therapeutic responses in patients with seasonal affective disorders // *Integrative Medicine International*. 2014. 1(2). In Press

24. Hu K., Van Someren E.J., Shea S.A., Scheer F.A. Reduction of scale invariance of activity fluctuations with aging and Alzheimer's disease: Involvement of the circadian pacemaker // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(8):2490-4.

25. Pan W and Zhou H. Inclusion of Integrative Medicine in Clinical Practice // *Integrative Medicine International*. 2014. 1(1). P. 1–4.

THE USE OF ACTIGRAPHY FOR EVALUATING SEVERITY AND EFFECTS OF NEUROLOGICAL DISEASES

WEIDONG PAN*, KYOKO OHASHI^{***}, SHIN KWAK^{***}, YOSHIHARU YAMAMOTO^{***}

*Department of Neurology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai Traditional Chinese Medicine, No. 185 Pu An Road, Shanghai, China, 200021

**Developmental Biopsychiatry Research Program, McLean Hospital, 115 Mill St., Belmont, Massachusetts 02478, USA

***The University of Tokyo, Tokyo, Japan Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, 113-8655

Abstract. Portable actigraph units allow to long-term of monitoring human cycles and can also be used to quantify the symptoms of various diseases. The authors studied some applications of actigraphy as analytical methods that are sufficiently sensitive and reliable to determine the severity and consequences of neurological disorders, such as restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, sleep disorders, Parkinson's disease, depression, behavioural and psychological symptoms in vascular dementia, seasonal affective disorders and acute ischemia of the brain, and the effects of clinical interventions used to treat them. Further research should develop analytical methods to assess other neurological diseases by actigraphic registration.

Key words: actigraphy; quantitative assessment of severity; neurological disorders; movement disorders.

Background. Abnormal activity is one important syndrome for most neurological diseases such as *Parkinson's disease* (PD), *Huntington's disease* (HD), *cerebral infarction* (CI), *motor neuron disease* (MND), *restless leg syndrome* (RLS), *Alzheimer's disease* (AD), and even insomnia. Many clinical scales may not adequately and quantitatively reflect the disease severities^[1]. Portable actigraphy (also called an actigraph or actigram) (Figure A) is a custom wrist watch-sized activity monitor equipped with a computer that can record and quantify human physical activity, and enable long-term recording of a patient's activities [2,3], and hence might be a device for quantitative assessment of the symptoms for these diseases [4-7]. In its *zero-crossing mode* (ZCM), the counts are integrated into each 1-second record over 1-minute intervals (Figure B) and the data is stored in the internal memory. It has 20 types of recording modes for different sensitivities and specificities with series filter ranges and sensitive thresholds. In most neurological studies, mode 13 of the Mini-Motionlogger (filter range of acceleration signals: 2-3 Hz, sensitive threshold: high, gain: low) is often used for evaluation of movement disorders [1,8,9]. The recorded data will be transmitted to an external computer by software installed on the device. By developing series methods, studies have quantitatively represented the disease progression in patients with PD,

AD, RLS, tremor, and sleep disturbance [5-10]. Here, we review some applications of using actigraphy with analytical methods that are sufficiently sensitive and reliable to determine the severity of these diseases and effects of treatments on these diseases.

Use in evaluating the severities and the effects of RLS and sleep disorders. During sleep, actigraphy might indicate the approximate activity level or account of the limbs [11]. Recently, Pan W et al., used the records of leg activities to evaluate the severity and acupuncture effects of RLS [10]. Subjects were not allowed to consume caffeinated beverages from the afternoon preceding the recordings and were allowed to sleep until spontaneous awakening in the morning. All subjects wore an actigraphy on the ankle of the affected dominant side or worse side (Figure C) for 2 consecutive days in the series time windows (2 weeks each) during the 6-week observation period. The data acquired from the actigraphy were separated into two time periods for analysis: early sleep activity (ESA, each first hour of night bedtime activity), and nocturnal activity (NA, all nocturnal bedtime activity). Researchers found standard but not customized acupuncture treatment reduced the abnormal leg activity of NA and ESA significantly in week 2, week 4, and week 6 compared with the baseline. The results indicate that standard acupuncture might improve the abnormal leg

activity in RLS patients and thus the change of actigraphy records is a potentially suitable tool for evaluating the severity and effects of treatments for RLS.

Periodic limb movements of sleep (PLMS) are repetitive, stereotyped movements that can disrupt sleep and result in insomnia, non-restorative sleep, and/or daytime sleepiness. Plante DT [10] reviewed the use of leg-worn actigraphs to quantitatively measure PLMS and demonstrated significant heterogeneity among a limited number of studies in terms of type of actigraphy utilized, position of the device on the lower extremity, and methods employed to count PLMS. Actigraphy varies in its sensitivity and specificity to detect PLMS, which is likely related to the technical specifications.

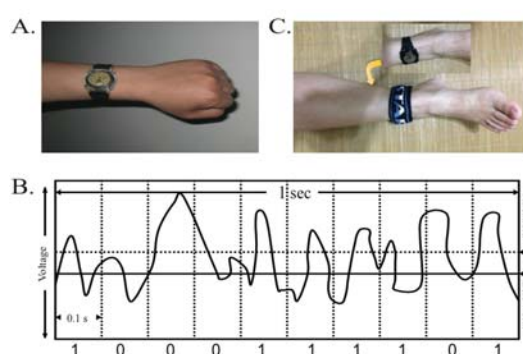


Figure. Portable actigraphy and the zero-crossing mode (ZCM). Actigraphy equipped with a computer can register and quantify human physical activity, if worn on the wrist of the subject (A). (B) demonstrates the record mode of actigraphy. If the activity is higher than the defined threshold, the device will register the counts as two, the counts are integrated in each 1-sec record over 1-minute intervals. (C) indicates using actigraphy to record leg activity; it is worn on the ankle of the affected dominant side or worse side.

Chen JL et al. reported the relationship between insomnia symptoms and objective assessments of actigraphy-estimated sleep characteristics in a general population of older adults. They found although insomnia symptoms were significantly associated with objectively estimated sleep characteristics, clinical responses seemed to be general indicators of sleep quality rather than reports of specific sleep characteristics by actigraphy records [11].

In previous studies, the data acquired from actigraphy were categorized into diurnal activity (DA, between 6 a.m. and 6 p.m.), evening activity (EA, between 6 p.m. and 9 p.m.), and nocturnal activity (NA, between 9 p.m. and 6 a.m.) to quantitatively assess diurnal and nocturnal activity properties [12-15]. Furthermore, researchers have also analyzed the activity levels and determined *sleep latency* (SL), *sleep efficiency* (SE), awake times, awake time duration, and the least 5-hour activity (5h) to quantitatively assess sleep quality [13-14].

A series of studies have demonstrated that nocturnal sleep disturbance may arise from abnormal activities, and the demonstration of improvements may

indicate that sleep disturbance can be treated according to alternative theories [14-15]. The SL, SE, and 5h of actigraphy records as well as clinical sleep scores would be potentially suitable tools with which to evaluate sleep disturbance including insomnia. Qi C et al. evaluated the effects of one TCM compound on patients with geriatric *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) [16]. The daily profiles and biorhythms, SL, SE, awake time activity, and 5h of actigraphy records were markedly better in the TCM treatment group than in the control group. This indicates evaluating actigraphy records may provide useful objective information for controlling COPD in out-patient clinics and for evaluating sleep disorders drugs.

Use in evaluating the severities of movement and non-movement symptoms for PD. PD is a neurodegenerative disorder not only with respect to motor symptoms, but also non-motor symptoms, including autonomic disturbance, sleep disturbance, and depression [19]. The actigraphy records could not demonstrate the disability of movement disorder directly. Pan W et al. used *detrended fractal analysis* (DFA), which has been used for random-walk analysis, with a recent modification for various "real-world" signals including activity time series [17]. Fluctuations with self-similarity look similar to each other, whether one extracts slow fluctuations over long periods or rapid fluctuations during short periods. According to this property, Pan W et al. used a single parameter called a *power law exponent* (PLE) developed from DFA, to characterize the pattern of fluctuations [1]. This exponent relates to the rapidness of the activity transitions, such as abrupt onsets and offsets, or gradual changes in movements. The PLE, for its local maxima or minima of fluctuations of locomotor activity, would be the most useful for quantitative purposes. They found that the PLE for local maxima most sensitively and reliably reflects disability of movement disorder for patients with PD without being influenced by the presence of tremor or the patterns of daily living. Lower PLE for local maxima or minima has been used to evaluate the effects of TCM in treating motor syndromes of PD [18]. Researchers [8] have also evaluated the effect of 24-hour noisy *galvanic vestibular stimulation* (GVS) on PLE of daytime wrist activity and found the PLE for the local maxima was significantly lower with noisy GVS than with sham stimulation, which is suggestive of more frequent switching behavior from low to high levels of activity or less severe akinesia after GVS for patients with PD.

Pan W et al., [3] used a longitudinal design in which physical activity and disease severity were assessed repeatedly during a 4-month interval, over a 3-year observational period, in patients with PD. They found an increase in the maxima values of PLE and the *unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS) total score in PD patients and that there was a positive association between changes in maxima values and UPDRS scores. Changes in physical activity, as captured by

actigraphy, are associated with increased severity in clinical symptoms of PD over time. This suggests that, when used in conjunction with the conventional UPDRS measure, actigraphy records of physical activity may provide clinicians a quantitative tool with which to monitor activity-based disease progression or responses to treatment in outpatient clinic settings.

Comella et al., [20] used SL, SE and 5h parameters to assess the effect of pergolide treatment at nighttime on actigraphy records of SE and sleep fragmentation. Other researchers [14] evaluated the therapeutic effect of one TCM on sleep dysfunction in PD. The DA, EA, and NA with *Parkinson's disease sleep scale* (PDSS) and UPDRS scores quantitatively demonstrated the TCM had a sleep effect in PD without any significant side effects. They found activity during sleep-time was markedly decreased and the local PLE value was significantly decreased during sleep-time as well as during awake-time. Improvement of wake-sleep rhythm, which is determined by browsing the day to day recorded activities, is likely a reflection of an improvement in PD. It could demonstrate TCM may have beneficial effects on ADL by ameliorating the symptoms resulting from parkinsonism without exacerbating the L-dopa-induced adverse effects, as demonstrated in the improvement in scores of UPDRS Part IV.

Using actigraphy to evaluate the severity of acute cerebral infarction (ACI) combined with upper limb motor function disorder. During clinical administration in the rehabilitation of ACI patients, the recovery of sleep quality is one important factor on the daily lives of patients. Bakken [21] evaluated the activity and sleep of first-time stroke patients using wrist actigraphy. The study showed that in the acute phase, diurnal activities of the patients had a strong correlation with sleep during the day. Pain symptoms and lower physical function may be important factors affecting the diurnal activities both in the acute phase and the follow-up. Sleep patterns in the acute phase may influence the patients' diurnal functioning up to 6 months post stroke. They suggested actigraphy might be used to observe sleep quality and pain in the rehabilitation period in stroke patients.

Pan W et al., [4] used actigraphy to measure the severities of patients with ACI or PD by 2 different specified methods, PLE and DFA, with the clinical scores obtained by *Fugl-Meyer Assessment* (FMA) and *Functional Independence Measure* (FIM) in patients with ACI or with UPDRS in PD, suggesting actigraphy records and analysis of its PLE or DFA might provide useful objective and specific information for controlling ACI or PD patients and monitoring drug administrations, respectively.

Using actigraphy to evaluate seasonal affective disorder and dementia. *Seasonal affective disorder* (SAD) is a recurring mood disorder that affects about 6% of adults living far from the equator [22]. Most patients with SAD have atypical depressive symptoms charac-

terized by fatigue, hypersomnia, and carbohydrate cravings. Ohashi et al., [22] investigated whether circadian and hemi-circadian rhythms are alterations in fluctuations within shorter time scales by calculating the scaling exponent of diurnal and nocturnal activities of actigraphy recordings of children with SAD. They found children with SAD had larger PLE compared to controls during diurnal periods with higher and lower activities, which means that healthy controls have more abrupt activity bursts and dips while children with SAD have more sluggish transitions in their diurnal and nocturnal activity levels. Another study [23] attempted to identify quantitative metrics of psychomotor activity that correspond to the clinical perceptions of hypo-activity and to the early activating effects of treatment. This was assessed using actigraphy in patients with SAD before and following two weeks of bright light therapy. Two weeks of therapy had no significant effect on mean levels of diurnal activity, but produced a significant reduction in inertial resistance in patients who had a 50% or greater reduction in Hamilton Depression scores, as reflected in reduced tendency to persist at low levels of activity. There was also a strong correlation between ratings of fatigue and measures of persistence at high versus low activity in initial responders, but not in initial non-responders. These findings suggest that light therapy alters the nature of diurnal activity troughs in early responsive patients, reducing their tendency to persist at low levels, possibly reflecting an alleviation of psychomotor retardation.

Pan W et al., [9] evaluated the severity of *behavioral and psychological symptoms of dementia* (BPSD) for *vascular dementia* (VD) from actigraphy records and compared the results with clinical scores such as *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) and the *behavioral pathology in Alzheimer's disease* (BEHAVE-AD) rating scale. They demonstrated that analysis of *diurnal activity* (DA), *nocturnal activity* (NA), and *evening activity* (EA) may reflect the degree of fluctuation of VD-BPSD, and might provide a useful assessment of VD-BPSD accompanied by clinical scores for VD.

Hu et al., [24] investigated how human motor control system executive complex scale-invariant patterns of activity over a wide range of time scales. The daytime activity patterns in young adults, elderly people with early-stage AD matched with elderly controls, and very old people with late-stage AD matched with very old controls were analyzed. They found activity in young adults exhibited robust scale-invariant correlations across all tested time scales. The correlations at 1.5-8 h declined with age and were significantly reduced in the elderly and very old controls. An age-independent AD effect further reduced the scale-invariant correlations at 1.5-8h, leading to the greatest reduction of the scale-invariant correlations in very old people with late-stage AD. Thus, aging and AD significantly attenuate the scale invariance of activity fluctuations over multiple time scales.

Conclusion. Portable actigraphy may assist physicians in obtaining more objective and quantitative indexes to evaluate clinical treatments or studies, furthering our understanding of the properties of neurological diseases by using physical activity as integrative medicine [25]. The specified methods may be useful for the evaluation of disease progression and the efficacy of clinical administrations. Further study should address more sensitive and specified methods to assess more neurological diseases quantitatively.

Acknowledgments. This study was sponsored and supported by the National Natural Science Foundation of China (81373619)

References

1. Pan W, Ohashi K, Yamamoto Y, Kwak S. Power-law temporal autocorrelation of activity reflects severity of parkinsonism. *MovDisord.* 2007;22:1308-1313
2. Van Someren EJ, Pticek MD, Speelman JD, Schuurman PR, Esselink R, Swaab DF. New actigraph for long-term tremor recording. *Mov Disord.* 2006; 21(8):1136-43
3. Pan W, Kwak S, Li F, Wu C, Chen Y, Yamamoto Y, Cai D. Actigraphy monitoring of symptoms in patients with Parkinson's disease. *Physiol&Behav.* 2013; 119:156-160
4. Sun Y, Wu C, Wang J and Pan W. Quantitative evaluation of movement disorders by specified analysis according to actigraphy records. *Int J Integr Med.* 2013; 1:8 doi: 10.5772/56338
5. Girardin Jean-Louis, Sleep estimation from wrist activity in patients with major depression. *Physiology & Behavior.* 70;(2000):49-53.
6. Steven W. Lockley, Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms, *J Sleep Res* 1999;8:175-83.
7. Chin K, et al., Associations Between Obstructive Sleep Apnea, Metabolic Syndrome, and Sleep Duration, As Measured With an Actigraph, in an Urban Male Working Population in Japan, *Sleep.* 2010;33(1):89-95
8. Pan W, Soma R, Kwak S and Yamamoto Y. Improvement of motor functions by noisy vestibular stimulation in central neurodegenerative disorders. *J Neurol.* 2008;255:1657-61.
9. Pan W, Yoshida S, Liu Q, Wu C, et al. Quantitative evaluation of severity of behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with vascular dementia. *TranslNeurodeger.* 2013;2:9. doi: 10.1186/2047-9158-2-9
10. Plante DT. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2014;18(5):425-34.
11. Chen JH, Waite L, Kurina LM, Thisted RA, et al. Insomnia Symptoms and Actigraph-Estimated Sleep Characteristics in a Nationally Representative Sample of Older Adults. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2014 Sep 8. pii: glu144. PubMed PMID: 25199910.
12. Pan W, Wang M, Li M, Wang Q, et al. Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine,* 2014, In Press
13. Katayama S. Actigraph analysis of diurnal motor fluctuations during dopamine agonist therapy. *Eur Neurol.* 2001; 46 Suppl 1:11-7.
14. Pan W, Kwak S, Liu Y, Fang Z et al., Yamamoto Y. A compound belonging to traditional Chinese medicine improves nocturnal activity in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2011; 12:307-308.
15. Pan W, Kwak S, Li G, Chen Y et al. Therapeutic effect of Yang-Xue-Qing-Nao granules on sleep dysfunction in Parkinson's disease. *Chin Med.* 2013;8:14 doi:10.1186/1749-8546-8-14
16. Qi C, Song X, Wang J, Qin B, Pan W, Su X. Bu-fei Huoxue capsules improve sleep disorders in geriatric chronic obstructive pulmonary disease. *Shang HaiZhong Yi Yao Da XueXueBao.* 2013;47●8●●35-38
17. Ohashi K, NunesAmaral LA, Natelson BH, Yamamoto Y. Asymmetrical singularities in real-world signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2003; 68:065204
18. Pan W, Kwak S, Liu Y, Sun Y, Fang Z, Qin B, Yamamoto Y. Traditional Chinese medicine improves activities of daily living in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011. doi:10.4061/2011/789506
19. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73(19):1584-91.
20. Comella CL, Morrissey M, Janko K. Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology.* 2005;64(8):1450-1.
21. Bakken LN, Kim HS, Finset A, Lerdal A. Stroke patients' functions in personal activities of daily living in relation to sleep and socio-demographic and clinical variables in the acute phase after first-time stroke and at six months of follow-up. *J ClinNurs.* 2012; 21(13-14): 1886-95
22. Ohashi K, Polcari A, and Teicher MH. Scale-Invariant Locomotor Activity Patterns in Children with SAD. *Int J Integr Med.* 2013; 1:12 doi: 10.5772/56408.
23. Ohashi K, Yamamoto Y, Teicher MH. Locomotor micro-activities associated with therapeutic responses in patients with seasonal affective disorders. *Integrative Medicine International.* 2014;1(2):In Press
24. Hu K, Van Someren EJ, Shea SA, Scheer FA. Reduction of scale invariance of activity fluctuations with aging and Alzheimer's disease: Involvement of the circadian pacemaker. *ProcNatlAcadSci U S A.* 2009; 106(8):2490-4.
25. Pan W and Zhou H. Inclusion of Integrative Medicine in Clinical Practice. *Integrative Medicine International.* 2014;1(1):1-4.

Раздел III

МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

УДК: 616.12-073.97-71

DOI: 10.12737/7283

БЕСКОНТАКТНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ

М.Д. ПОДОЛЬСКИЙ*, С.А. ТАРАКАНОВ*, И.А. КУЗНЕЦОВ**

* Центр медицинского, экологического приборостроения и биотехнологий Национального Исследовательского Университета Информационных Технологий, Механики и Оптики,
Биржевая линия, д.14-16, г. Санкт-Петербург, Россия, 199034

** Общество с ограниченной ответственностью «Кардио-патруль»,
наб. Р. Карповки, 16 литер А, пом. 16Н, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022

Аннотация. В настоящей статье рассматриваются современные подходы к регистрации электрокардиограммы в течение длительного времени. Проведен обзор существующих решений на базе контактных, клейких и тканевых, и бесконтактных электродов. Как оптимальное решение предлагается последний тип электродов. Основополагающий принцип работы новых электродов заключается в фиксации емкостных параметров в отличие от классической регистрации напряжений. Возможность функционировать через слой ткани, тем самым обеспечивая пригодный уровень комфорта для долгосрочных применений, является преимуществом таких электродов по сравнению с контактными клейкими и контактными сухими текстильными электродами для мониторингирования электрокардиограммы. Главная проблема, характерная для любых электродов, заключается в наличии шумов при движении человека, негативно сказывающихся на полезном сигнале. Для минимизации влияния артефактов некоторые разработчики систем регистрации электрической активности сердечной и мозговой деятельности пошли по пути организации изготовления дорогостоящих микрочипов, что может быть препятствием для внедрения бесконтактных датчиков на общедоступный рынок. Авторы настоящей статьи предлагают подход к решению трудностей, возникающих при снятии сигналов непрямым способом, без применения специализированного микрочипа. Приводятся результаты собственных изысканий.

Ключевые слова: длительное мониторирование ЭКГ, бесконтактные электроды, артефакты движения.

NON-CONTACT ELECTRODES

M.D. PODOLSKY*, S.A. TARAKANOV*, I.A. KUZNETSOV**

* Center of medical, ecological instrumentation and biotechnologies of National Research University of Information Technologies,
Mechanics and Opticians, Exchange line d.14-16, St. Petersburg, Russia, 199034

** Limited liability company «Kardio-patrul», Quay R. Karpovki, 16 liter A, pom. 16H, St. Petersburg, Russia, 197022

Abstract. This paper reviews current approaches to the registration of the electrocardiogram for a long period. A review of existing solutions based on contact adhesive and fabric electrodes and non-contact ones is carried out. The last type of electrodes is offered as an optimal solution. The fundamental principle of operation of the new electrodes is fixing the capacitance parameters, in contrast to the classical voltage registration. The ability to operate through a tissue, thereby providing a suitable level of comfort for long-term utilizing of these electrodes is advantage in comparison with the contact adhesive and the contact dry textiles ones for electrocardiogram monitoring. The main problem is that all types of the electrodes are affected with noise spoiling useful signal when the person moves. To minimize the influence of artifacts, some developers of registration systems for measuring electrical activity of heart and brain have chosen the way of manufacturing high-cost microchips, what can be an obstacle for non-contact sensors penetrating of the public market. The authors propose an approach to solving the difficulties in signal recordings in indirect way without using of specialized microchip. The results of their own research are presented.

Key words: long-term ECG monitoring, non-contact electrodes, artifacts of movement.

Для получения достоверной значимой диагностической и прогностической информации о состоя-

нии сердечно-сосудистой системы обследуемого желательно обеспечить его длительное непрерывное

мониторирование ЭКГ (вплоть до нескольких месяцев). Для реализации такой возможности необходимо решить две основных задачи: обеспечить требуемый уровень комфорта, необходимый при длительном ношении устройства, регистрирующего сигнал ЭКГ, и применить средства минимизации влияния возникающих при движении человека артефактов сигнала.

Наиболее распространенные на сегодняшний день обычные контактные ЭКГ электроды не решают первую задачу. Прямой контакт электродов с кожным покровом приводит к излишнему потоотделению и раздражению, и, как следствие, к невозможности регистрации электрокардиограммы более двух-трех суток подряд.

В процессе совершенствования контактных ЭКГ электродов в практику стали внедряться различные типы клейких электродов однократного применения, которые не требуют очистки после использования и упрощают процесс исследований. Как правило, одноразовые электроды являются плавающими с зажимом для подключения проводников, что позволяет осуществить тонкую настройку процесса снятия ЭКГ под конкретного пользователя. Некоторые одноразовые клейкие электроды уже при изготовлении смазываются проводящей пастой, благодаря чему не требуется наносить ее между электродом и подготовленной поверхностью кожи.

В последнее время как альтернатива клейким стали появляться так называемые текстильные или сухие электроды [5,8]. Несмотря на привлекательную возможность интегрировать электроды непосредственно в ткань, качество регистрируемого сигнала оказывается хуже по сравнению с клейкими электродами. Кроме того, некоторые производители одежды для мониторинга ЭКГ рекомендуют смачивать перед применением контактные поверхности электродов, что вызывает определенную степень дискомфорта.

Наиболее перспективными по мнению авторов статьи являются бесконтактные активные электроды [2,4,7]. Их существенное преимущество – возможность работать через тонкий слой ткани. Бесконтактные электроды не требуют прямого электрического контакта с телом. Для них нет необходимости приготовления участка кожи перед снятием измерений. Они полностью невосприимчивы к состоянию кожи и могут быть интегрированы в одежду так, чтобы дискомфорт был сведен к минимуму. Принцип их действия основан на регистрации емкостных параметров в отличие от классической регистрации напряжений.

Одними из наиболее успешных разработчиков систем измерения ЭКГ с помощью бесконтактных электродов являются исследователи из Университета Калифорнии в Сан-Диего [1]. Их беспроводная система регистрации мозговой и сердечной деятельности состоит из набора простых емкостных электро-

дов (датчиков), изготовленных на стандартной печатной плате со специализированным микрочипом. Сигналы оцифровываются непосредственно в каждом из датчиков и передаются через последовательное подключение, тем самым минимизируя количество проводов, размещаемых на теле. Небольшой беспроводной базовый блок отправляет физиологические данные посредством технологии телеметрии на удаленное устройство для обработки, выдачи и хранения, также он снабжает электроэнергией всю систему. Рядом с базовым блоком устанавливают контактный электрод для заземления.

Каждый электрод конструируется из двух печатных плат. Верхняя печатная плата содержит малошумящий дифференциальный усилитель и 16-битный аналого-цифровой преобразователь. Благодаря общему 10-проводному ленточному (плоскому) кабелю осуществляется одновременная поддержка электропитания электродов, цифровое управление и аналоговый режим связи между электродами.

Нижняя печатная плата сконструирована из высокоскоростного входного импедансного усилителя на основе изготавливаемого специально для электродов микрочипа. Низ поверхности печатной платы – это твердый медный наполнитель, изолированный паяльной маской и функционирующий как емкостный электрод.

Проектирование высокоскоростного входного импедансного усилителя с низким уровнем шума является главной трудностью в реализации бесконтактных электродов. При увеличении толщины изоляционного материала шум начинает играть существенную роль в детектировании ЭКГ, например, R-волна ЭКГ становится неотчетливой [2]. Материал ткани также вносит свою роль в наличие шумов. Исследования показали [3], что наилучшее качество сигнала достигается при использовании хлопковой рубашки по сравнению с шерстяной или акриловой.

Мы в настоящее время тоже занимаемся поиском путей решения задач мониторинга ЭКГ. Мы также базируемся на принципе регистрации ЭКГ посредством бесконтактных электродов. Только в нашем случае основной проблемой было обеспечение качественного сигнала без применения специализированного дорогостоящего микрочипа импедансного усилителя. Исходя из выработанных научно-технических основ, нами была доработана принципиальная схема бесконтактного датчика ЭКГ (рис. 1), на базе которой был изготовлен прототип (рис. 2). Главная задача заключалась в выборе наиболее подходящего операционного усилителя, входной каскад которого согласован с источником сигнала с помощью внешних дискретных элементов, в частности, полевого транзистора для улучшения амплитудно-частотной характеристики и чувствительности схемы.

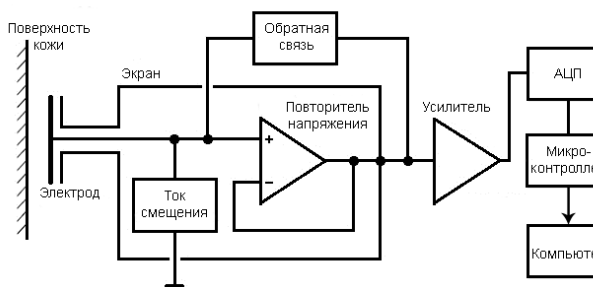


Рис. 1. Принципиальная схема бесконтактного датчика ЭКГ



Рис.2. Прототип датчика для бесконтактного измерения ЭКГ

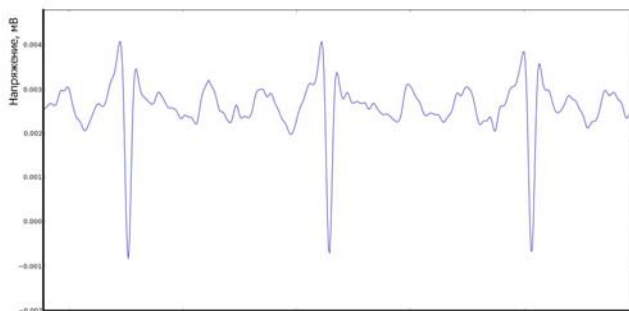


Рис. 3. Сигнал ЭКГ, полученный в результате тестирования

В процессе тестирования наш прототип показал приемлемый для регистрации ЭКГ уровень шума (рис. 3). Первичные тесты были проведены в состоянии полного покоя и при задержке дыхания. Столь строгие требования были обусловлены высокой чувствительностью к артефактам движения, в том числе артефактам, связанным с дыхательной активностью и биоэлектрической активностью мышц человека. В настоящее время мы работаем над совершенствованием модуля программного обеспечения для обработки и визуализации на экране персонального компьютера записываемых данных с тем, чтобы уменьшить влияние артефактов движения на выходной сигнал. Для этих целей задействуются алгоритмы на основе нахождения автокорреляции регистрируемого сигнала [6].

Заключение. Таким образом, бесконтактные электроды имеют хорошие перспективы для решения указанных во введении задач, так как способны обеспечить необходимый уровень комфорта при длительном мониторингировании физиологических параметров и должном уровне обработки артефактов.

Помимо снятия ЭКГ сигнала бесконтактные электроды могут служить эффективным инструментом для фиксации сигналов электрической активности головного мозга (ЭЭГ) и движения мышц (ЭМГ). Также датчики могут быть задействованы для регистрации физиологических сигналов, вызванных электрической активностью мышц глаз, что позволит отслеживать положение глаз. Авторы разрабатывают программное обеспечение, благодаря которому будет расширен спектр применений бесконтактных датчиков.

Бесконтактные датчики могут быть востребованными в системах контроля физиологического состояния операторов на опасных производствах, водителей транспортных средств, в том числе и общественного транспорта. Кроме того, чрезвычайно полезными датчики окажутся в телемедицине, при массовой диспансеризации, для контроля нагрузок летчиков и спортсменов, в системах визуализации, распознавания жестов и образов.

Главная проблема бесконтактных датчиков – наличие артефактов при движении, существенно влияющих на качество сигнала, над совершенствованием решения которой в настоящее время работают и авторы статьи.

Литература

1. Chi Y.M. Wireless non-contact cardiac and neural monitoring. Proceeding WH '10 Wireless Health, 2010. P. 15–23.
2. Chi Y. M., Cauwenberghs G. Wireless non-contact EEG/ECG electrodes for body sensor networks // Body Sensor Networks (BSN), 2010 International Conference on. Singapore. 2010. P. 297–301.
3. Lim Y.G., Kim K.K., Park S. ECG measurement on a chair without conductive contact // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2006. Vol. 53. № 5. P. 956–959.
4. Martins R.C., Primor D., Paiva T. High-performance groundless EEG/ECG capacitive electrodes // Medical Measurements and Applications Proceedings, 2011 IEEE International Workshop on. Bari. 2011. P. 503–506.
5. Paradiso R., Pacelli M. Textile electrodes and integrated smart textile for reliable Biomonitoring // Engineering in Medicine and Biology Society, 2011 Annual International Conference of the IEEE. Boston. 2011. P. 3274–3277.
6. Robust artefact detection in long-term ECG recordings based on autocorrelation function similarity and percentile analysis / C. Varon [et al.] // Engineering in Medicine and Biology Society, 2012 Annual Interna-

tional Conference of the IEEE. San Diego. 2012. P. 3151–3154.

7. Svard D., Cichocki A., Alvandpour A. Design and evaluation of a capacitively coupled sensor readout circuit, toward contact-less ECG and EEG // Biomedical Circuits and Systems Conference, 2010 IEEE. Paphos. 2010. P. 302–305.

8. Woven electronic fibers with sensing and display functions for smart textiles / K. Cherenack [et al.] // Advanced Materials. 2010. Vol. 22. № 45. P. 5178–5182.

References

1. Chi YM. Wireless non-contact cardiac and neural monitoring. Proceeding WH '10 Wireless Health; 2010.

2. Chi YM, Cauwenberghs G. Wireless non-contact EEG/ECG electrodes for body sensor networks. Body Sensor Networks (BSN), 2010 International Conference on. Singapore; 2010.

3. Lim YG, Kim KK, Park S. ECG measurement on a chair without conductive contact. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2006;53(5):956-9.

4. Martins RC, Primor D, Paiva T. High-performance groundless EEG/ECG capacitive electrodes. Medical Measurements and Applications Proceedings, 2011 IEEE International Workshop on. Bari; 2011.

5. Paradiso R, Pacelli M. Textile electrodes and integrated smart textile for reliable Biomonitoring. Engineering in Medicine and Biology Society, 2011 Annual International Conference of the IEEE. Boston; 2011.

6. Varon C, et al. Robust artefact detection in long-term ECG recordings based on autocorrelation function similarity and percentile analysis. Engineering in Medicine and Biology Society, 2012 Annual International Conference of the IEEE. San Diego; 2012.

7. Svard D, Cichocki A, Alvandpour A. Design and evaluation of a capacitively coupled sensor readout circuit, toward contact-less ECG and EEG. Biomedical Circuits and Systems Conference, 2010 IEEE. Paphos; 2010.

8. Cherenack K, et al. Woven electronic fibers with sensing and display functions for smart textiles. Advanced Materials. 2010;22(45):5178-82.

УДК: 612.172+597.82-08

DOI: 10.12737/7284

НОВЫЙ СПОСОБ РЕГИСТРАЦИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ РАБОТЫ ИЗОЛИРОВАННОГО НЕФИКСИРОВАННОГО СЕРДЦА ЛЯГУШКИ

Д.В. СОСИН, В.А. ПРАВДИВЦЕВ, А.В. ЕВСЕЕВ

Смоленская государственная медицинская академия, ул. Крупской, 28, Смоленск, Россия, 214019

Аннотация. Целью статьи явилась презентация нового способа регистрации механической работы изолированного нефиксированного сердца лягушки, основанного на динамическом измерении его биоимпеданса, с возможностью одновременной записи ЭКГ. В ходе опытов с помощью компьютерной реографической установки «Реоспектр» («Нейрософт», Россия) непрерывно измеряли биоимпеданс сердца травяной лягушки (*Rana temporaria*), помещенного в раствор Рингера для хладнокровных животных. Для демонстрации чувствительности способа во всех опытах (n=10) осуществляли стимуляцию миокарда адреналином. Результаты опытов проиллюстрированы фрагментами импеданскардиограмм и электрокардиограмм, записанных синхронно.

Установлено, что уже через 4 мин. после аппликации гормона частота следования кардиоциклов увеличивалась на 50-70%. Максимальную частоту наблюдали обычно спустя 6-8 мин. после адреналиновой стимуляции. К 8-й мин. частота сердечных сокращений в 2,5 раза превышала исходный показатель. «Амплитуда» сокращений также фазно менялась. Наибольший положительный инотропный эффект адреналина наблюдали спустя 4-5 мин. после его применения – величина волн импеданскардиограмм увеличивалась по сравнению с исходным состоянием на 126,6%. По завершении амплитудного пика статистически достоверное уменьшение размера волн в сравнении с их стартовым значением отмечали спустя 14-16 мин. после аппликации.

Основным техническим достижением предлагаемого способа регистрации механической работы изолированного сердца является возможность просто и легко без риска повреждения миокарда получать необходимые данные о сократительной активности различных отделов сердечной мышцы лягушки.

Ключевые слова: лягушка, изолированное нефиксированное сердце, реографическая установка, биоимпеданс, адреналин.

NEW METHOD FOR MECHANICAL WORK REGISTRATION OF ISOLATED NON-FIXED FROG HEART

D.V. SOSIN, V.A. PRAVDIVTSEV, A.V. EVSEYEV

Smolensk State Medical Academy, Krupskaya str., 28, Smolensk, Russia, 214019

Abstract. The purpose of article was a presentation of the new method for mechanical work registration of an iso-

lated non-fixed frog heart, based on dynamic determining of its bio-impedance with possibility of simultaneous ECG registration. During experiments the bio-impedance of a grass frog heart (*Rana temporaria*) placed in Ringer solution for coldblooded animals have been determined continually by using of the computer reographic apparatus "Reospectrum" ("Neurosoft", Russia). For proving of the method sensitivity was performed stimulation of a heart by adrenalin in all experiments (n=10). The results were illustrated by both impedance-cardiogram (ICG) and electrocardiogram fragments recorded synchronously.

It have been established that in 4 min after hormone application the heart rate rises in 50-70%. The highest rate usually was observed in 6-8 min after stimulation by adrenalin. After 8 min the heart rate became 2.5 times faster than initial parameter. "Amplitude" of contractions changes in phase too. The largest positive inotropic effect of adrenalin was observed in 4-5 min – the amplitude of ICG waves increase in 126.6% in comparison with initial point. After amplitude peak the significant decrease of waves was registered in 14-16 min after the application in comparison with initial parameter.

The main technical achievement of the method for mechanical work registration of isolated heart is possibility to obtain required data characterized contractile activity of different arias of frog heart muscle easily and simply without risk of myocardium injure.

Key words: frog, isolated non-fixed heart, reographic apparatus, bio-impedance, adrenalin.

Для экспериментальной фармакологии, физиологии и патофизиологии представляет большой интерес изучение влияний фармакологических соединений, биологически активных веществ и различных повреждающих факторов внешней среды на функциональную активность сердечной мышцы [1,4,9,13]. Чтобы доказать факт прямого действия перечисленных агентов на миокард, нередко возникает необходимость постановки опытов в условиях полной изоляции сердца от целостного организма [5,7,12].

Зачастую в опытах с изоляцией сердца у хладнокровных и теплокровных животных для оценки состояния миокарда используется электрокардиографический метод [12,15]. Несмотря на свою информативность, простоту и доступность, ЭКГ-метод страдает рядом недостатков, главным из которых является невозможность получения сведений о механической работе органа [12]. В свою очередь известно, что в рамках осуществления процессов электромеханического сопряжения механические проявления дестабилизации работы сердца, как правило, опережают электрические [2,12]. Последнее подчёркивает важность получения достоверных сведений о сократительной деятельности желудочков и предсердий.

Наиболее удобными и привычными объектами исследования в изучении контрактильной активности изолированного сердца являются лягушки и жабы. С этой целью в 1911 г. В. Штраубом был предложен способ регистрации механической работы сердца лягушки, фиксированного на канюле, ставший классическим [3]. К недостаткам метода относят его сравнительную трудоёмкость, сложности при осуществлении оперативных вмешательств и технических процедур с высокой вероятностью повреждения органа, необходимость фиксации сердца на канюле, архаичность механической кимографической регистрации.

Цель исследования – презентация нового способа регистрации механической работы изолированного нефиксированного сердца лягушки, основанного на динамическом измерении его биоимпе-

данса, с возможностью одновременной записи ЭКГ. Частными задачами разработки предлагаемого метода являлись упрощение и облегчение регистрации общей сократительной активности сердечной мышцы лягушки, а также его отделов без риска повреждения миокарда с возможностью использования компьютерной техники.

Материалы и методы исследования. Методика апробирована на травяных лягушках *Rana temporaria* (n=10). Изоляцию сердечной мышцы выполняли под лёгким эфирным наркозом, после чего сердце с фрагментом ткани помещали в чашку Петри, содержащую 20 мл раствора Рингера для холоднокровных животных (рис. 1). Использование раствора Рингера соответствующего состава в сравнении с другими физиологическими растворами является предпочтительным, т.к. предоставляет оптимальные условия для изолированных органов холоднокровных [11]. Температура раствора на протяжении опыта поддерживалась на уровне 18-20°C.



Рис. 1. Расположение электродов при регистрации импеданскадиограммы (ИКГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) изолированного нефиксированного сердца лягушки [6]. 1 и 2 – электроды для регистрации ИКГ; 3 и 4 – электроды для регистрации ЭКГ; 5 – сердце

В ходе опытов с помощью компьютерной реографической установки «Реоспектр» («Нейрософт», Россия) непрерывно измеряли импеданс (биоимпеданс) миокарда, который, как известно, меняется в зависимости от фаз сердечной деятельности [2]. Во

время систолы сердечная мышца уплотняется, при этом биоимпеданс ткани увеличивается. Во время диастолы сердце расслабляется с одновременным уменьшением биоимпеданса. Важно отметить, что основное назначение установки «Реоспектр» – регистрация реограмм, кривых, отражающих динамику кровенаполнения доступных для исследования органов и тканей. Принцип действия установки «Реоспектр» основан на измерении полного сопротивления исследуемых тканей и органов при пропускании через них высокочастотного низкоамплитудного электрического тока. Установка также позволяет синхронно регистрировать ЭКГ, что расширяет возможности анализа сократительной активности сердечной мышцы [6].

В ходе опытов за динамикой процесса наблюдали на мониторе компьютера. Регистрировали *импеданскардиограмму* (ИКГ) – кривую, в значительной мере отражающую механическую деятельность изолированного нефиксированного сердца лягушки. Электроды для регистрации ИКГ располагали следующим образом. 1 электрод с контактной плоскостью в виде тонкой серебряной пластинки (толщина 0,1 мм, площадь 2,5×2,5 мм) располагали на передней поверхности сердца в области коронарной борозды, отделяющей предсердия от желудочка (рис. 1). 2 электрод погружали в раствор Рингера на расстоянии 10-20 мм от сердца. «Амплитуду» сокращений выражали в единицах сопротивления проходящему через миокард электрическому току (Ом). Одновременно с ИКГ регистрировали суммарную электрическую активность миокарда – ЭКГ. С этой целью другую пару электродов (3 и 4) располагали в растворе Рингера по обеим сторонам от сердца. Кривую ЭКГ также выводили на монитор компьютера (рис. 2).

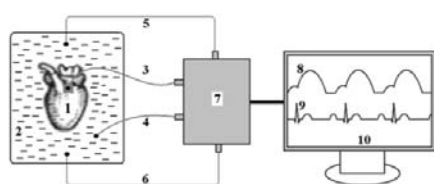


Рис. 2. Схема регистрации импеданскардиограммы (механическая работа) и электрокардиограммы (электрическая работа) изолированного нефиксированного сердца лягушки [6]. 1 – сердце; 2 – раствор Рингера в емкости; 3 и 4 – реографические электроды; 5 и 6 – электроды для регистрации электрокардиограммы; 7 – установка «Реоспектр»; 8 – импеданскардиограмма; 9 – электрокардиограмма; 10 – монитор компьютера

Для демонстрации чувствительности способа во всех опытах осуществляли стимуляцию миокарда адреналином. Схема опыта была следующей. После изоляции сердца, размещения электродов для записи ИКГ и ЭКГ, на протяжении 15 мин. регистрировали его спонтанную работу. Стабилизация частоты сердечных сокращений обычно происходила через

10-12 мин. после изоляции. По истечении 15 мин. на сердца лягушек апплицировали по 3 капли 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, который предсказуемо оказывал положительное влияние на работу миокарда по показателям частоты сокращений, их силы, скорости проведения возбуждения [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Как было установлено, в соответствии с данными ИКГ и ЭКГ исходная частота сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки составила $18,2 \pm 3,6$ кардиоциклов в минуту, в то время как «амплитуда» сокращений в среднем достигала $150,5 \pm 23,4$ Ом. На рис. 3 демонстрируется динамика изменений частотных характеристик миокарда после аппликации 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (5 опытов). На рис. 4 приведен фрагмент записи одного из таких опытов.

Согласно полученным результатам, уже через 4 мин. после аппликации гормона частота следования кардиоциклов увеличивалась на 50-70% (положительный хронотропный эффект). Максимальную частоту наблюдали обычно спустя 6-8 мин. после адреналиновой стимуляции. В частности, к 8-й мин. она достигала $45,4 \pm 7,2$ /мин, что в 2,5 раза превышало исходный показатель ($p < 0,005$). Вместе с тем, через 10-12 мин. после стимуляции частота следования кардиоциклов начинала плавно снижаться.

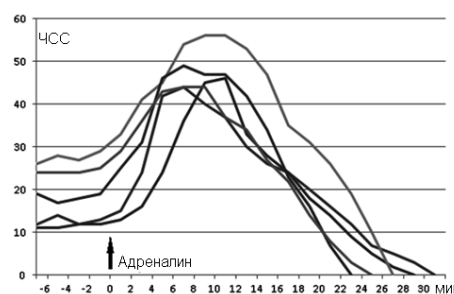


Рис. 3. Изменение частоты сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (данные 5-ти опытов).

По вертикали – частота сокращений в минуту.

По горизонтали – время в минутах

«Амплитуда» сердечных сокращений также фазно менялась. Наибольший положительный инотропный эффект адреналина наблюдали спустя 4-5 мин. после его применения – величина волн ИКГ увеличивалась по сравнению с исходным состоянием на 126,6% и достигала $313,8 \pm 48,6$ Ом ($p < 0,01$). По завершении амплитудного пика статистически достоверное уменьшение размера волн в сравнении с их стартовым значением отмечали спустя 14-16 мин.

после аппликации. Незадолго до асистолии желудочка показатель уменьшался в среднем на 61% ($p < 0,05$), при этом, как правило, предсердия продолжали сокращаться ещё в течение 5-10 мин.

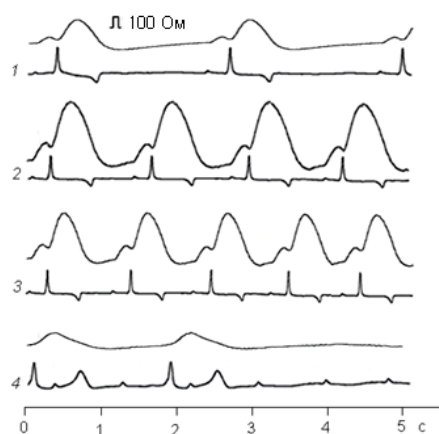


Рис. 4. Изменение частоты и «амплитуды» сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после стимуляции миокарда 0,1% раствором адреналина гидрохлорида. 1) исходная работа сердца; 2) работа сердца через 4 мин. после стимуляции; 3) работа сердца через 8 мин. после стимуляции; 4) работа сердца через 24 мин. после стимуляции

Одновременно с изменениями хроинонотропного характера, на ЭКГ отмечали признаки повышения скорости проведения возбуждения по миокарду, что проявлялось укорочением сегмента PQ (положительное дромотропное действие). Максимальное укорочение с $0,22 \pm 0,07$ до $0,14 \pm 0,04$ с. наблюдали через 6-8 мин. после адреналиновой стимуляции ($-34,4\%$, $p < 0,05$). Тем не менее, по достижении пиковой частоты формировалась негативная тенденция, длительность сегмента PQ начинала увеличиваться и за 5-7 мин. до асистолии желудочка статистически достоверно превышала исходное значение ($0,29 \pm 0,06$ с, $p < 0,05$).

В целом опыты полностью подтвердили гипотезу, согласно которой изменения биоимпеданса изолированного сердца совпадают с механическими проявлениями его активности [11]. Благодаря методике регистрации импеданскардиограммы, оценка изменения параметров электромеханического сопряжения миокарда в значительной мере объективизировалась, т.к. стало возможным сопоставление записи ЭКГ и динамики изменения механической работы сердца. Механические проявления активности сердца справедливо считаются более лабильными в сравнении с электрическими. Этот факт приобретает особое значение в плане изучения влияния на сердце кардиотропных и кардиопротекторных средств [1,4,7,10,14].

Итак, опытным путём было доказано, что в ответ на аппликацию 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, миокард демонстрирует типичные реакции в виде усиления функциональной активности – хроно- и дромотропные эффекты гормона были

выявлены и зарегистрированы на ИКГ и ЭКГ. Следует отметить, что адреналиновая стимуляция позволяет существенно сократить время опыта. Известно, что интактное сердце лягушки может сокращаться в растворе Рингера часами (до суток), что существенно увеличивает разброс показателя продолжительности работы [2,8]. В свою очередь применение адреналина в несколько раз сокращало время механической работы сердца и выравнивало индивидуальные показатели активности.

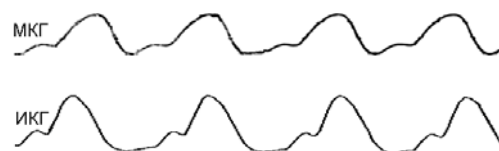


Рис. 5. Механокардиограмма (МКГ) и импеданскардиограмма (ИКГ). МКГ приведена по Prosser C.L. и Brown F.A., 1962; ИКГ – оригинальная запись

На рис. 5, представлены для сравнения механокардиограмма, записанная по методике Штрауба, и импеданскардиограмма, записанная с помощью установки «Реоспектр». Из рисунка видно, что форма обеих кривых идентична. Последнее подтверждает возможность использования нового метода регистрации механической активности с соответствующими целями. При этом, как показали последующие наблюдения, изменяя расположение на поверхности сердца контактного электрода установки «Реоспектр» можно получать сведения о механической работе не только органа в целом, но также его различных функциональных областей – желудочка, предсердно-желудочковой области, отдельных предсердий.

Так, на рис. 6 представлены ИКГ, зарегистрированные локально от желудочка и от левого предсердия.

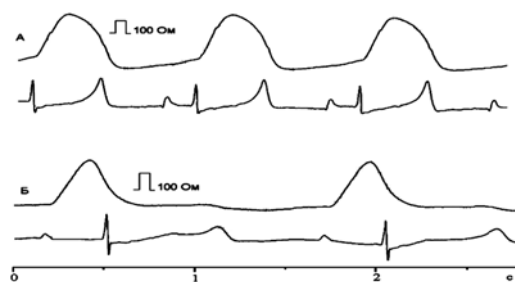


Рис. 6. Импеданскардиограммы, зарегистрированные от желудочка изолированного сердца лягушки (А) и от левого предсердия (Б)

Ещё одним преимуществом предлагаемого способа регистрации является возможность проведения на изолированном нефиксированном сердце лягушки более продолжительных экспериментов, в сравнении с опытами, в которых сердце фиксируется на канюле, т.к. фиксация оказывает повреждающее действие на сердечную мышцу и тем самым укора-

чивает период наблюдения адекватных реакций со стороны миокарда [7].

Заключение. Таким образом, основным техническим результатом предлагаемого способа регистрации механической работы изолированного сердца является возможность просто и легко без риска повреждения миокарда получать данные о сократительной активности различных отделов сердечной мышцы лягушки. Регистрируемая в опытах импеданс-кардиограмма позволяет проводить объективный анализ влияний на сердце фармакологических веществ, биологических агентов и факторов внешней среды в условиях продолжительного эксперимента при одновременной записи электрокардиограммы и сохранении полученных результатов в цифровом формате.

Литература

1. Ашмарин И.П., Сухова Г.С., Кузьмин В.С. Обратимое ингибиторное действие аденозиндифосфатрибозы на изолированное сердце крысы и на сердце крысы *in vivo* // Кардиология. 2006. № 4. С. 39–45.

2. Бабкина Ю.И. Влияние вещества π Q1983 на работу изолированного сердца лягушки // Сб. мат. обл. конкурса студ. науч. работ, 2011 г. Смоленск: ВА ВПВО ВС РФ, 2011. С. 34–49.

3. Большой практикум по физиологии человека и животных // Под общ. ред. Л.Л. Васильева и И.А. Ветюкова. М.: Советская наука, 1954. С. 104–106.

4. Маслов Л.Н., Горбунов А.С., Лишманов Ю.Б. Кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования на модели изолированного сердца // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 2012. № 3. С. 290–291.

5. Нестеров В.П., Демина И.Н., Нестеров С.В. Ионы натрия в системе электро-механического сопряжения миокарда и скелетных мышц лягушки *Rana temporaria* // Ж. эволюц. и биохим. физиологии. 2002. Т. 38. № 1. С. 20–24.

6. Сосин Д.В., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Способ регистрации механической работы изолированного сердца лягушки // Патент №2479871. 2013.

7. Циркин В.И., Дворянский С.А., Сизова Е.Н., Трухин А.Н. Повышение бета-адренореактивности изолированного сердца лягушки под влиянием сывотки пуповинной крови человека // Вятский мед. вестник. 2003. № 2. С. 32–39.

8. Calcium paradox induces apoptosis in the isolated perfused *Rana ridibunda* heart: involvement of p38-MAPK and calpain / Aggeli I.K., Zacharias T., Papapaylou G [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2013. Vol. 91. N 12. P. 1095–1106.

9. Effects of far infrared rays irradiated from ceramic material (BIOCERAMIC) on psychological stress-conditioned elevated heart rate, blood pressure, and oxidative stress-suppressed cardiac contractility / Leung T.K., Chen C.H., Tsai S.Y. [et al.] // Chin. J. Physiol. 2012.

Vol. 55. N 5. P. 323–330.

10. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart / Mazza R., Gattuso A., Mannarino C. [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2008. Vol. 295. N 1. P. 113–122.

11. Prosser C.L., Brown F.A.. Comparative animal physiology. 2-d edition // W.B. Saunders company, Philadelphia London, 1962. 458 p.

12. Sevcencu C., Ardelean C., Tarba C. Electrical and mechanical effects induced by cold temperatures in the ventricle of isolated *Rana ridibunda* hearts // Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol. 2007. Vol. 148. N 1. P. 196–203.

13. Wang Y., Li G.S. Effect of vagal nerve stimulation on heart rate and heart rate variability in the toads // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2010. Vol. 26. N 2. P. 229–232.

14. Composition of fatty oils from semen *ziziphi spinosae* and its cardiotoxic effect on isolated toad hearts / Xie J., Zhang Y., Wang L. [et al.] // Nat. Prod. Res. 2012. Vol. 26. N 5. P. 479–483.

15. Zhai X.H., Wang Z.H., Wu Q.H. Influence of caffeine on the isolated heart and action potential of sciatic nerve of toad // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2008. Vol. 24. N 4. P. 397–398.

References

1. Ashmarin IP, Sukhova GS, Kuz'min VS. Obratimoe ingibitornoe deystvie adenozindifosfatribozy na izolirovannoe serdtse krysy i na serdtse krysy *in vivo*. Kardiologiya. 2006;4:39-45. Russian.

2. Babkina YuI. Vliyanie veshchestva π Q1983 na rabotu izolirovannogo serdtsa lyagushki. Sb. mat. obl. konkursa stud. nauch. rabot, 2011 g. Smolensk: VA VPVO VS RF; 2011. Russian.

3. Bol'shoy praktikum po fiziologii cheloveka i zhivotnykh // Pod obshch. red. L.L. Vasil'eva i I.A. Vetyukova. Moscow: Sovetskaya nauka; 1954. Russian.

4. Maslov LN, Gorbunov AS, Lishmanov YuB. Kardioprotekturnyy effekt ishemicheskogo postkonditsionirovaniya na modeli izolirovannogo serdtsa. Byul. eksperim. biol. i meditsiny. 2012;3:290-1. Russian.

5. Nesterov VP, Demina IN, Nesterov SV. Iony natriya vsisteme elektro-mekhanicheskogo sopryazheniya miokarda i skeletnykh myshts lyagushki *Rana temporaria*. Zh. evolyuts. i biokhim. fiziologii. 2002;38(1):20-4. Russian.

6. Sosin DV, Pravdivtsev VA, Evseev AV, inventors; Sposob registratsii mekhanicheskoy raboty izolirovannogo serdtsa lyagushki. Russian Federation patent RU 2479871. 2013. Russian.

7. Tsirkin VI, Dvoryanskiy SA, Sizova EN, Trukhin AN. Povyshenie beta-adrenoreaktivnosti izolirovannogo serdtsa lyagushki pod vliyaniem syvorotki pupovinnoy krvi cheloveka. Vyatskiy med. vestnik. 2003;2:32-9.

Russian.

8. Aggeli IK, Zacharias T, Papapavlou G, et al. Calcium paradox induces apoptosis in the isolated perfused *Rana ridibunda* heart: involvement of p38-MAPK and calpain. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013;91(12):1095-106.

9. Leung TK, Chen CH, Tsai SY, et al. Effects of far infrared rays irradiated from ceramic material (BIOCERAMIC) on psychological stress-conditioned elevated heart rate, blood pressure, and oxidative stress-suppressed cardiac contractility. *Chin. J. Physiol.* 2012;55(5):323-30.

10. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, et al. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008;295(1):113-22.

11. Prosser CL, Brown FA. Comparative animal

physiology. 2-d edition. W.B. Saunders company, Philadelphia London; 1962.

12. Sevcencu C, Ardelean C, Tarba C. Electrical and mechanical effects induced by cold temperatures in the ventricle of isolated *Rana ridibunda* hearts. *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.* 2007;148(1):196-203.

13. Wang Y, Li GS. Effect of vagal nerve stimulation on heart rate and heart rate variability in the toads. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2010;26(2):229-32.

14. Xie J, Zhang Y, Wang L, et al. Composition of fatty oils from semen *ziziphi spinosae* and its cardiotonic effect on isolated toad hearts. *Nat. Prod. Res.* 2012;26(5):479-83.

15. Zhai XH, Wang ZH, Wu QH. Influence of caffeine on the isolated heart and action potential of sciatic nerve of toad. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2008;24(4):397-8.

УДК: 57.085.2:546.41:544.431.15

DOI: 10.12737/7285

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ГИБРИДНЫХ КОМПОЗИТОВ С ГИДРОКСИАПАТИТОМ НА ОСНОВЕ ПОЛИСТИРОЛА IN VITRO

О.Г. СИТНИКОВА*, С.Б. НАЗАРОВ*, О.В. АЛЕКСЕЕВА**, Н.А. БАГРОВСКАЯ**, М.М. КЛЫЧЕВА*, И.Г. ПОПОВА*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Победы, д. 20, Иваново, Россия, 153045, e-mail: ivniimid@inbox.ru

**Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН, Академическая, д. 1, Иваново, Россия, 153045, e-mail: ova@isc-ras.ru

Аннотация. В работе исследованы полистирольные композиты, полученные методом полива полимерных растворов (полистирола) на тефлоновую подложку и с последующим высушиванием образцов до постоянной массы при 293 К. Методом механического диспергирования проведена иммобилизация частиц гидроксиапатита в матрице полистирола. Концентрация гидроксиапатита в полимерных системах составила 0,03; 0,1; 0,5 мас.%. Определены сорбционные и структурные характеристики гидроксиапатита, такие как площадь удельной поверхности и объём пор. Исследовано влияние концентрации гидроксиапатита в композитах на процессы свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной активности «сливной» сыворотки крови и «сливной» сыворотки после контакта с композитом, содержащим гидроксиапатит in vitro. На основании хемилюминесцентного анализа установлено, что полимерные композиты с концентрацией гидроксиапатита 0,1 и 0,5 мас.% повышают показатели хемилюминесценции: быстрая вспышка $I_{\max}$ и светосумма S , что свидетельствовало об активации свободнорадикальных процессов, при этом увеличивался тангенс угла наклона кривой tga и снижались параметры a и Z , что отражало увеличение антиоксидантной активности. Проведено исследование содержания малонового диальдегида и суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови методом спектрофотометрии. Отмечено увеличение показателя антиоксидантной активности после воздействия композита, содержащего 0,5 мас.% гидроксиапатита в «сливной» сыворотке крови что подтверждает антиоксидантный эффект композита по сравнению с контрольной сывороткой крови.

Ключевые слова: гидроксиапатит, свободнорадикальное окисление липидов, антиоксидантная активность, хемилюминесценция.

THE STUDY OF FREE RADICAL PROCESSES AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HYBRID COMPOSITES WITH HYDROXYAPATITE ON THE BASIS OF POLYSTYRENE IN VITRO

O.G. SITNIKOVA*, S.B. NAZAROV*, O.V. ALEKSEEVA**, N.A. BAGROVSKAYA**, M.M. KLYCHEVA*, I.G. POPOVA*

*State Research Institute of Maternity and Childhood, Victory, 20, Ivanovo, Russia, 153045, e-mail: ivniimid@inbox.ru

**Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences, Academic, 1, Ivanovo, Russia, 153045, e-mail: ova@isc-ras.ru

Abstract. The polystyrene composites, received by application polymeric solution (polystyrene) on teflon base sheet with the following samples drying at 293 K to constant mass were studied. The hydroxiapatite particles immobilization

in polysterene matrix was made by mechanical dispersion. The polimeric's systames hydroxiapatite concentration were 0,03; 0,1; 0,5 mac.%. The authors determined sorption and structural hydroxiapatite's characteristics such as specific surface area and pore volume. The authors studied the influence of hydroxiapatite concentration in composites on lipid free radical processes and antioxidant activity of confluent blood serum and confluent serum after contact with composite, including hydroxiapatite in vitro. It was noted that polymeric composites with 0,1 and 0,5 mac% hydroxiapatite concentration increase the hemiluminescence parameters based on hemiluminescence analysis: fast flashes I_{max} and lightsum S. These data argue for free radical processes activation, so curve slope ratio increased tga and parameters A and Z decreased. It's reflects the antioxidant activity increasing. The authors performed the investigation of malonic dialdehyde content and total blood serum antioxidant activity by spectrophotometry. The antioxidant activity increasing after composites impact, including 0.5mac% hydroxiapatite in confluent blood serum was determined. These data argue for composites' antioxidant effects in comparison with control blood serum.

Key words: hydroxiapatite, lipid free radical process, antioxidant activity, hemiluminescence.

В настоящее время внимание ученых привлечено к проблеме получения экологически безопасных, гибридных полимерных материалов, содержащих в качестве наполнителей частицы *гидроксипатита* – Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ (ГАП). Известно, что ГАП является основным минеральным компонентом натуральной костной ткани. Он образует пористую трехмерную матрицу, определяющую высокие физико-механические характеристики кости [6].

Исследования по влиянию ГАП на биохимические процессы в живых организмах не многочисленны. Рядом авторов была исследована интенсивность *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) и антиоксидантная активность гомогенатов печени и мышц крыс после двусторонней овариоэктомии и инъекций аллогенного гидроксипатита. Выявлено, что введение определенной концентрации аллогенного ГАП способствует нормализации процессов ПОЛ и повышает активность каталазы – фермента, входящего в состав антиоксидантной системы [3].

В работах других авторов отмечено, что наночастицы ГАП обладают противоопухолевым эффектом, механизм действия которого не ясен, но *in vitro* показано, что введенные в клетки глиомы наночастицы ГАП стимулируют оксидантный стресс, приводящий к накоплению АФК и усилению апоптоза, что, в свою очередь, снижает активность антиоксидантного фермента *супероксиддисмутазы* (СОД) [10].

Большинство ранее представленных в литературе работ посвящено композиционным материалам с ГАП, предназначенным для использования в ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и тканевой инженерии [9]. В этой связи развитие новых методов, позволяющих включать частицы ГАП в полимерную матрицу, позволять создавать композиты целевого назначения для биохимии и медицины, которые также как и порошок ГАП, будут способны усиливать пролиферативную активность остеобластов, усиливать процессы репаративного остеогенеза на месте введения материала, задерживать развитие воспалительной реакции в костной ране [8].

В экспериментальной работе представлены данные по стимулирующему действию композитов на основе природного биополимера каррагинана и ГАП

на лейкопоз [2].

Антиоксидантная активность композитов с ГАП основе синтетических полимеров практически не изучена. В то же время в работе [1] показано, что композиты на основе полистирола и неорганического наполнителя, фуллерена, способны проявлять антиоксидантные свойства в процессе перекисного окисления липидов в сыворотке крови. В этой связи возникает определенный интерес к исследованию влияния синтетических полимерных композитов с ГАП на свободнорадикальные процессы и антиоксидантную активность в биологических жидкостях (сыворотка крови) *in vitro*.

Цель работы – исследование свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности гибридных композитов с различными концентрациями ГАП на основе полистирола *in vitro*.

Материалы и методы исследования. В качестве полимерной матрицы для получения композита был выбран атактический *полистирол* (ПС) с М 1·10⁵ Aldrich (США). Наполнителем служил порошок ГАП марки Aldrich (США) общей формулы – Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂. Размер частиц ГАП определяли методом лазерной дифракции на анализаторе размера частиц «Analysette 22» СОМРАСТ с диапазоном измерения от 0,3 до 300 мкм, установлено, что образцы ГАП, в основном, содержат микрочастицы с размерами от 60 до 90 мкм, мезопористой структуры. Растворы ПС в оксилоле и полимерные системы с ГАП готовили гравиметрически и далее перемешивали на магнитной мешалке со скоростью 180 об/мин в течение 72 часов до получения однородного геля. Концентрация ГАП в полимерных системах составляла 0,03; 0,1; 0,5 мас.%. Пленки получали методом полива полимерных растворов на тефлоновую подложку с последующим высушиванием образцов до постоянной массы при 293 К. Толщина пленок составляла 60-70 мкм.

Для исследования влияния полученных композиционных пленок на свободнорадикальные процессы и антиоксидантную активность *in vitro* использовали «сливную» сыворотку крови от 10 пациенток гинекологической клиники ФГБУ «Ив. НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Все пациентки при поступлении в клинику

подписывали информированное согласие на обследование, включающее взятие крови других процедур, на что имелось одобрение этического комитета. Забор крови осуществлялся у небеременных женщин, поступивших в клинику с нарушениями менструальной функции эндокринного генеза.

Предварительно пробирки, содержащие 1 мл «сливной» сыворотки крови и образцы исходной или композиционной пленок размером 1,5 см² и массой 5 мг с определенной концентрацией ГАП (0,03; 0,1 и 0,5 мас. %), инкубировали при 4 С° с целью снижения влияния микробиологических факторов в течение 1 часа, контролем служила «сливная» сыворотка крови без композита. Определение концентрации свободных радикалов и антиоксидантную активность в исследуемых образцах проводили методами индуцированной хемилюминесценции (ХЛ). В качестве индукторов ХЛ использовали перекись водорода (H₂O₂) с сульфатом железа II (FeSO₄). Метод основан на каталитическом разложении перекиси водорода ионами двухвалентного железа по реакции Фентона, образующиеся при этом свободные радикалы вступают в процесс инициации СРО в исследуемом биологическом субстрате. При рекомбинации свободных радикалов происходит выделение квантов света, которые регистрировались прибором «БХЛ-07» (фирма «Медозон», Нижний Новгород, Россия) в течение 40 секунд. Для регистрации ХЛ в измерительную кювету биохемилюминометра вносили 0,1 мл сыворотки крови, 0,4 мл фосфатного буфера pH 7,5, 0,4 мл раствора сульфата железа (0,05 мМ), 0,2 мл 2% раствора пергидроля, помещали в измерительную камеру прибора и регистрировали ХЛ. Для оценки ХЛ регистрировали значение максимальной интенсивности свечения (I_{max}) за все время опыта; светосумму свечения (S), то есть площадь под кривой после достижения максимума; безразмерный параметр (а), характеризующий полную относительную интенсивность излучения за время измерения; нормированную светосумму (Z) за время измерения; тангенс угла наклона кривой хемилюминесценции – tgα. Показатели I_{max} и S дают представление о потенциальной способности биологического объекта к свободнорадикальному окислению липидов, антиоксидантный потенциал коррелирует с параметрами – а, Z, tgα, так снижение величин а и Z и повышение tgα свидетельствует о повышении антиоксидантной активности. Содержание малонового диальдегида (МДА), конечного продукта ПОЛ, проводилось по методу, основанному на образовании триметинового комплекса МДА с 2-тиобарбитуровой кислотой [6,7]. Определение показателя суммарной антиоксидантной активности (АОА) определяли по методу [4]. Показатели «сливной» сыворотки (контроль) были приняты за 100%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ SDS. Учитывая характер распределения, отличный от нор-

мального, описание представлено в виде медианы – середины распределения изучаемого признака и интерквартильного интервала (ME[Q₂₅; Q₇₅]). Сравнение средних величин в группах проводили с использованием критерия Wilcoxon. Статистически значимыми считали различия при p=0,05 [5].

Результаты и их обсуждение. Исследование влияния полученных композиционных пленок на свободнорадикальные процессы и антиоксидантную активность была изучена методом хемилюминесцентного анализа «сливной» сыворотке крови *in vitro*. Кинетика индуцированной ХЛ, сопровождающая окисление липидов, была исследована в системах после контакта сыворотки крови с ПС и композиционными пленками. На рис. представлены кинетические хемилюминесцентные зависимости, характеризующие протекание свободнорадикального окисления (СРО) липидов. В табл. 1 суммированы основные показатели ХЛ для всех исследуемых систем.

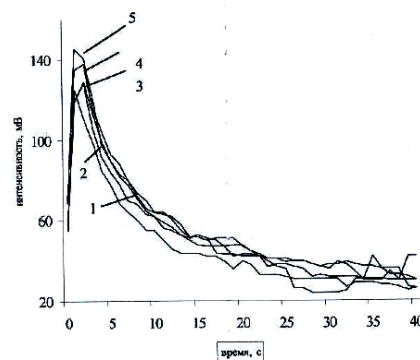


Рис. Кинетика ХЛ в различных системах: 1 – «сливная» сыворотка крови; 2 – сыворотка крови после контакта с ПС пленкой; 3, 4, 5 – композитами, содержащими 0,03, 0,1 и 0,5 мас.% ГАП, соответственно

Таблица 1

Показатели индуцированной хемилюминесценции «сливной» сыворотки крови под действием контакта с ПС пленкой и композитами, содержащими ГАП

Концентрация ГАП в композите, %	Показатели хемилюминесценции, % Медиана [25; 75 перцентили]				
	I max	S	a	Z	tga
Исследуемые пробы					
Контроль n=10	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]
ПС пленка, n=10	101 [101; 102]	98 [96; 102]	98 [94; 98]	98 [94; 98]	97 [92; 100]
0,03%, n=10	102 [97; 107]	101 [95; 102]	101 [96; 102]	102 [95; 104]	100 [100; 100]
0,1 %, n=10	113* [105; 121]	110* [104; 121]	98 [96; 100]	98 [96; 100]	116* [104; 127,5]
0,5 %, n=10	112* [107; 20]	110* [100; 114]	95* [89; 101]	94* [86; 103]	123* [112; 146]

Примечание: здесь и далее звездочкой * отмечены достоверные отличия по отношению к контролю, таким образом: * – p<0,05

Всплеск свечения ХЛ, связанный с выходом свободных радикалов, наблюдался в течение 2 секунд от начала реакции. При этом интенсивность свечения

(I_{max}) по сравнению с аналогичным показателем для контрольной сыворотки крови достоверно возросло с увеличением концентрации ГАП в композите, (табл. 1), что связано с усиленным образованием в биологической жидкости свободных радикалов липидов и активных форм кислорода (HO₂[•], O₂[•], O₂⁻, OH[•]). Следует отметить, что значения показателей хемилюминисценции быстрая вспышка I_{max} и светосумма S оказались увеличенными только в сыворотке крови, после воздействия композитов с концентрациями ГАП: для I_{max} – 0,1 мас.% (p=0,0051) и 0,5 мас.%, (p=0,0069), для S. – 0,1 мас.% (p=0,0077) и 0,5 мас.%, (p=0,0209). При воздействии на систему композита, содержащего 0,03 мас.% ГАП, достоверного увеличения показателей I_{max} (p=0,5896) и S (p=0,8927) не отмечено.

Достоверное повышение показателя тангенса угла наклона – tga (p=0,0051), характеризующего максимальную крутизну спада хемилюминесцентной кривой, с концентрацией ГАП 0,1 и 0,5 мас.%, и снижение величины Z – нормированной светосуммы композита с концентрацией ГАП 0,5 мас.% (p=0,0468), (табл.1) свидетельствуют о том, что эти композиты могут влиять на реакцию свободнорадикального окисления как антиоксиданты. Вероятно, введение в «сливную» сыворотку крови композита с более высоким содержанием ГАП, активизирует звенья антиоксидантной защиты.

Достоверного изменения показателей ХЛ в «сливной» сыворотке крови после воздействия исходной полистирольной пленки (концентрация ГАП 0%) не выявлено.

Интенсивность ПОЛ в исследуемых образцах сыворотки крови была также оценена по содержанию МДА и показателя суммарной АОА сыворотки крови методом спектрофотометрии.

Отмечено, что после воздействия композита, содержащего 0,5 мас.% ГАП, в «сливной» сыворотке крови увеличение показателя АОА (p=0,0431), что свидетельствует об антиоксидантном эффекте композита в данной системе по сравнению с контрольной сывороткой крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов (МДА, АОА) «сливной» сыворотки крови под действием контакта с ПС пленкой и композитами, содержащими ГАП

Концентрация ГАП в композите, %	Показатели ПОЛ, %	
	МДА	АОА
Контроль n=10	100 [100; 100]	100 [100; 100]
0,5 %, n=10	98 [92; 100]	116* [111; 117]

Выводы:

1. Выявлено, что полимерные композиты с концентрацией частиц 0,1 и 0,5% мас. гидроксиапатита обладают способностью активизировать свободнорадикальные процессы.

2. Установлен антиоксидантный эффект полимерных композитов при концентрации частиц гидроксиапатита 0,1 и 0,5% мас.

Литература

1. Алексеева О.В., Багровская Н.А., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Исследование антиоксидантной активности нанокompозитов на основе полистирола in vitro // Жидкие кристаллы и их практическое использование. 2011. №3. С. 90–96.
2. Захаров Н.А., Скибинский К.В., Байриков И.М., Мизина П.Г., Кузьмина В.Е., Ермак И.М., Чалых А.Е., Калинин В.Т. Синтез и исследование органоминерального нанокompозита гидроксиапатит кальция/каррагинан // Конденсированные среды и межфазные границы. 2007. Т. 9. № 2. С. 112–124.
3. Писарева Е.В., Власов М.Ю., Орлова Е.В. Влияние аллогенного гидроксиапатита на активность каталазы, уровень диеновых и малонового диальдегида у крыс // Вестник Самарского государственного университета. Естественнонаучная серия. 2012. № 9(100). С. 217–225.
4. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопросы медицинской химии. 1990. № 4. С. 90–92.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
6. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. М.: Мокеев, 2000. С. 29–51.
7. Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Дюжев Ж.А., Клычева М.М., Попова И.Г., Алексеева О.В., Агафонов А.В. Исследование влияния различных видов наноразмерного диоксида кремния на развитие оксидантного стресса и антиоксидантную активность in vitro // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 3. С. 17–21.
8. Ishihara M. Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and patient toxemia of pregnancy // Clin. Chim. Acta. 1978. Vol. 84. P. 1–9.
9. Effect of calcium carbonate on clinical compliance of apatitic calcium phosphate bone cement / Khairoun I. [et al.] // J Biomed Mater Res. 1997. № 38. P. 356–360.
10. Chapman M.W., Bucholz R., Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial // J. Bone Joint. Surg. Am. 1997. № 4. P. 495–502.
11. Oxidative stress and apoptosis induced by hydroxyapatite nanoparticles in C6 cells / Xu J. [et al.] // J. Biomed Mater Res A. 2012. № 3. P. 738–745.

References

1. Alekseeva OV, Bagrovskaya NA, Sitnikova OG, Nazarov SB. Issledovanie antioksidantnoy aktivnosti nanokompозitov na osnove polistirola in vitro. Zhidkie

kristally i ikh prakticheskoe ispol'shchovanie. 2011;3:90-6. Russian.

2. Zakharov NA, Skibinskiy KV, Bayrikov IM, Mizina PG, Kuz'mina VE, Ermak IM, Chalykh AE, Kalinnikov VT. Cintez i issledovanie organomineral'nogo nanokompozita gidroksiapatit kal'tsiya/karraginan. Kondensirovannyye sredy i mezhfaznye granitsy. 2007;9(2):112-24. Russian.

3. Pisareva EV, Vlasov MYu, Orlova EV. Vliyanie allogennogo gidroksiapatita na aktivnost' katalazy, uroven' dienovykh i malonovogo dial'degida u krys. Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennonauchnaya seriya. 2012;9(100):217-25. Russian.

4. Promyslov MSh, Demchuk ML. Modifikatsiya metoda opredeleniya antioksidantnoy aktivnosti syvorotki krovi. Voprosy meditsinskoy khimii. 1990;4:90-2. Russian.

5. Rebrova OYu. Statisticheskyy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002. Russian.

6. Rozhinskaya LYa. Sistemnyy osteoporoz. Moscow: Mokeev; 2000. Russian.

7. Sitnikova OG, Nazarov SB, Dyuzhev ZhA, Kly-

cheva MM, Popova IG, Alekseeva OV, Agafonov AV. Issledovanie vliyaniya razlichnykh vidov nanorazmernogo dioksida kremniya na razvitie oksidantnogo stressa i antioksidantnuyu aktivnost' in vitro [The nanoparticles of silica derivatives affect oxidative stress progression and antioxidant activity in vitro]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;3:17-21. Russian.

8. Ishihara M. Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and patient toxemia of pregnancy. Clin. Chim. Acta. 1978;84:1-9.

9. Khairoun I, et al. Effect of calcium carbonate on clinical compliance of apatitic calcium phosphate bone cement. J Biomed Mater Res. 1997;38:356-60.

10. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial. J. Bone Joint. Surg. Am. 1997;4:495-502.

11. Xu J, et al. Oxidative stress and apoptosis induced by hydroxyapatite nanoparticles in C6 cells. J. Biomed Mater Res A. 2012;3:738-45.

*Работа выполнена при поддержке гранта
РФФИ 12-03-97528-р_центр_а*

УДК: 612.087.1, 681.518.22

DOI: 10.12737/7286

СПОСОБ РЕГИСТРАЦИИ ДВИЖЕНИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЯ СОННОГО АПНОЭ

Н.В. ИВАХНО, А.В. ПРОХОРЦОВ, Е.Н. СЕНИНА, С.С. ФЕДОРОВ

ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», пр. Ленина, 92, Тула, Россия, 300012

Аннотация. Рассмотрена актуальная задача разработки инструментальных методов исследования и диагностики состояния сонного апноэ, не требующих постоянного присутствия квалифицированного медицинского персонала и наличия дорогостоящей аппаратуры.

Предложен способ регистрации движений грудной клетки с использованием микромеханического акселерометра, обладающего сверхмалыми габаритными размерами, малой массой, энергопотреблением и себестоимостью, который наряду с датчиком контроля ороназального потока и пульсоксиметром позволяет произвести распознавание типа апноэ. При проведении экспериментальных исследований акселерометр размещался на грудной клетке, измеряя суммарный вектор ускорения, обусловленный движением грудной клетки и ускорением свободного падения. В результате проведенного математического моделирования обработки сигнала установлен оптимальный фильтр нижних частот Баттерворта 6-го порядка, обеспечивающий выделение полезного сигнала. В статье приведены результаты измерения ускорения по оси *x* и оси *z* при непрерывном дыхании и его временной остановке.

Результаты измерения ускорения по трем осям показали, что наиболее значимыми для регистрации являются оси *x* и *z*. Использование предложенного метода измерения движения грудной клетки с помощью акселерометров позволяет определить остановку дыхания, при этом запаздывание по времени составляет не более 0.5 секунд. Данный способ может быть использован в дополнение к датчикам пульсоксиметра и ороназального потока, что обеспечит регистрацию апноэ.

Ключевые слова: синдром сонного апноэ, акселерометр, фильтр, выделение сигнала.

METHOD FOR REGISTERING MOVEMENT OF THE CHEST AT THE DIAGNOSIS OF THE SLEEP APNEA

N.V. IVAKHNO, A.V. PROHORTSEV, E.N. SENINA, S.S. FEDOROV

Tula State University, Lenin av., 92, Tula, Russia, 300012

Abstract. The paper considers the actual problem of the development of instrumental methods of examination and diagnostics of carotid apnea. These methods don't require the constant presence of health personnel and the expensive equipment.

The authors proposed a method of registering movement of the chest using a micromechanical accelerometer with extremely small dimensions, low weight, power consumption and cost, along with sensor control oro-nasal flow and pulse oximeter, it allows the recognition of the type of apnea. During experimental studies, the accelerometer was placed on the chest, measuring the total vector acceleration due to the movement of the chest and the acceleration of free fall. Mathematical modeling of signal processing has allowed the optimal lowpass filter Butterworth 6th order, ensuring the selection of the useful signal. The article presents the results of measuring the acceleration along the x-axis and z-axis with continuous breathing and temporary stop. The results of measuring acceleration along three axes showed that the most significant for registration are the x-axis and z-axis. The use of proposed method of measuring the motion of the thorax by means of accelerometers allows to detecting the cessation of breathing, the time lag isn't more than 0.5 seconds. This method can be used in addition to the pulse oximeter sensors and oro-nasal flow, which will provide registration apnea.

Key words: sleep apnea syndrome, accelerometer, filter selection signal.

Большая распространенность синдрома сонного апноэ (ССА) требует достоверных методов диагностики этого заболевания. Несмотря на то, что в некоторых случаях диагноз может быть поставлен с высокой степенью точности уже на основании клинической картины, он должен в обязательном порядке подтверждаться специальными инструментальными методами исследования [1].

Как показал обзор тематической литературы [1-3], в настоящее время используются различные методы диагностики ССА, представленные на рис. 1.



Рис. 1. Классификация современных методов диагностики ССА

В существующих методах традиционной диагностики состояния сонного апноэ используют контактные датчики и измеряют несколько параметров. Ряд вышеперечисленных методик являются косвенными и не позволяют достоверно установить наступают ли у пациента в течение сна остановки дыхания. Результаты этих методов исследования могут лишь насторожить лечащего врача и способствовать более детальному обследованию пациента. Кроме того, эти методики не дают достоверного ответа на вопрос, какой тип апноэ имел место – обструктивный, центральный

(ЦСА) или смешанный. Прямые методы диагностики позволяют дифференцировать апноэ по типам, но требуют постоянного присутствия квалифицированного медицинского персонала [3,4]. Кроме того, применение этих методов исследования (полисомнография, кардиореспираторное мониторирование) зачастую ограничено из-за высокой стоимости аппаратуры. Большое количество электродов влияет на положение человека во время сна, в результате, некоторые люди плохо спят, что может привести к неправильной оценке тяжести заболевания.

Применение методов дистанционного обнаружения движений человека, основанных на законах радиолокации, а также использование токо-вихревых датчиков является перспективным направлением в медицине [5,7]. Однако, в настоящее время трудно оценить результат воздействия электромагнитных волн на организм пациента в ходе исследований, проводимых в течение нескольких часов сна и на протяжении нескольких ночей.

Поэтому, установка инструментальных методов исследования и диагностики ССА является актуальной научно-технической задачей.

Цель работы – теоретико-экспериментальное обоснование возможности регистрации движения грудной клетки для повышения эффективности диагностики состояния сонного апноэ.

Материалы и методы исследования. Способ диагностики состояния ССА заключается в регистрации движений грудной клетки с использованием микромеханического акселерометра, так как он обладает сверхмалыми габаритными размерами, малой массой, энергопотреблением и себестоимостью, который наряду с датчиком контроля ороназального потока и пульсоксиметром, рассмотренными в работе [2], позволяет произвести распознавание типа апноэ (рис. 2).

На рис. 3 изображен человек, на грудную клетку которого помещен многофункциональный модуль с элементами измерения параметров движения. Перемещение грудной клетки регистрируется относительно трех осей x, y, z [6]. В зависимости от цели исследования, указанный многофункциональный модуль может быть помещен и на живот.



Рис.2. Функциональная схема информационно-измерительной системы диагностики ССА

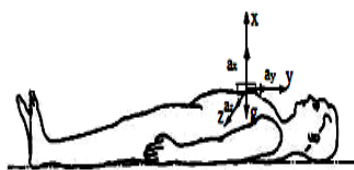


Рис. 3. Размещение акселерометра на человеке

Ребра образуют подвижные соединения с телами и поперечными отростками позвонков. Через эти две точки проходит ось, вокруг которой вращаются ребра. Когда, в результате сокращения мышц, ребра поднимаются, размеры грудной клетки увеличиваются как в боковом, так и в передне-заднем направлении [4]. При вдохе верхние отделы грудной клетки увеличиваются в основном в передне-заднем, а нижние – в боковых направлениях.

При размещении акселерометра на грудной клетке, будет измеряться ускорение, которое состоит из ускорений, обусловленных движением грудной клетки и ускорением свободного падения [6]. Показания, снимаемые по 3-м осям акселерометра, обозначим a_x , a_y , a_z . Вследствие того, что сложно вычислить проекции ускорения свободного падения на измерительные оси акселерометра и вычесть их из показаний акселерометра, будем определять суммарный вектор ускорения перемещения грудной клетки [7]: $A = \sqrt{a_x^2 + a_y^2 + a_z^2} - 9.8$.

В результате моделирования предложенного способа в среде Mathcad при различных исходных данных о дыхании человека получены графики изменения ускорения при движении грудной клетки. При этом задавалась частота дыхания от 0,1 до 1 Гц, перемещение грудной клетки в среднем бралось $x_0=2\text{см}=0,02\text{ м}$. Диапазон изменения ускорения составил от 0,008-1 м/с². Таким образом, можно предъявить требования к акселерометру используемому для реализации предлагаемого метода: диапазон измерений до 2 g, порог чувствительности на уровне 10⁻³ м/с², полоса пропускания 100 Гц.

Результаты и их обсуждение. Во время эксперимента трехосный измерительный блок АИСТ-350Т

[8], в состав которого входят недорогие микромеханические акселерометры, помещенный на грудную клетку и живот пациента, снимал показания ускорения при непрерывном дыхании и при его временной остановке. Данные при помощи программы aistWin записывались в компьютер (частота дискретизации составила 250 Гц) и обрабатывались в программе MathCAD.

Вследствие того, что при проведении эксперимента использовались недорогие, а, следовательно, и довольно грубые акселерометры их показания необходимо было от-

фильтровать. В результате проведенного математического моделирования обработки сигнала установлен оптимальный фильтр, обеспечивающий выделение полезного сигнала – фильтр нижних частот Баттерворта, 6-го порядка.

Матрица коэффициентов для фильтра:

$$K = \begin{bmatrix} 1.809 \times 10^{-4} & 1 & 1.831 \times 10^{-4} & 1 & 1.842 \times 10^{-4} & 1 \\ 8.189 \times 10^{-4} & -1.996 & 8.108 \times 10^{-4} & -1.964 & 8.083 \times 10^{-4} & -1.952 \\ 1.569 \times 10^{-4} & 0.987 & 1.551 \times 10^{-4} & 0.965 & 1.542 \times 10^{-4} & 0.953 \end{bmatrix}$$

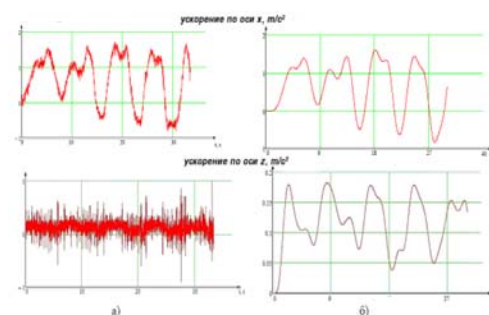


Рис. 4. Измерение ускорения по осям x и z при перемещении грудной клетки при непрерывном дыхании (а-без фильтрации, б – с фильтрацией выходного сигнала)

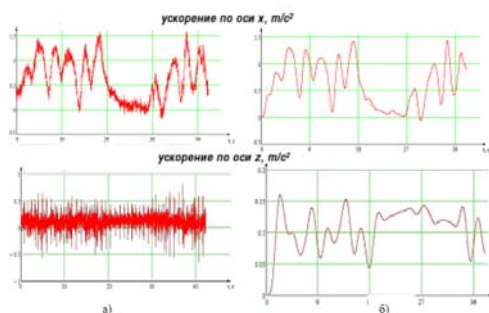


Рис. 5. Измерение ускорения по трем осям при перемещении грудной клетки при временной остановке дыхания (а – без фильтрации, б – с фильтрацией выходного сигнала)

В результате проведенных экспериментальных исследований получены следующие графики (рис. 4-5), показывающие изменение ускорения по трем осям при разных видах дыхания с фильтрацией и без фильтрации выходного сигнала. Период времени перемещения грудной клетки и живота равен 4 секундам.

Остановка дыхания зарегистрирована с 19 по 26 сек., продолжительностью 7 сек. Наиболее информативные результаты регистрации ускорения обнаружены по оси x и по оси z .

Период времени перемещения грудной клетки равен 4 секундам. Остановка дыхания зарегистрирована с 20 по 26 сек., продолжительностью 6 секунд.

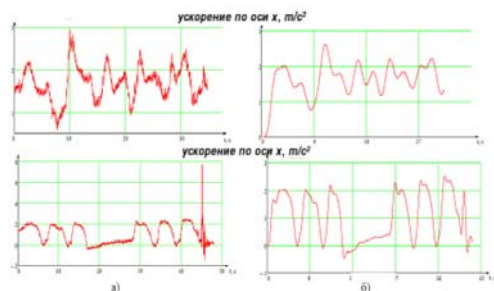


Рис. 6. Измерения ускорения по оси x при перемещении живота при непрерывном дыхании (верхние графики), при остановке дыхания (нижние графики) (а – без фильтрации, б – с фильтрацией выходного сигнала)

Выводы. Анализ результатов экспериментальных исследований показал, что использование предложенного метода измерения движения грудной клетки с помощью акселерометров позволяет определить остановку дыхания, при этом запаздывание по времени составляет не более 0,5 секунд. Данный способ может быть использован в дополнение к датчикам пульсоксиметра и ороназального потока, что обеспечит регистрацию апноэ, распознавание его типа, и при реализации в виде прибора даст возможность проводить диагностику на уровне поликлинических учреждений.

Литература

1. Бузунов Р.В., Легайда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. Москва, 2012. 121 с.
2. Ивахно Н.В., Савельев В.В., Мизарев А.М. Аппаратная реализация комплекса диагностики остановки дыхания во время сна. Известия ТулГУ: технические науки. 2013. №9. часть 2. С. 293–298.
3. Восстановительная медицина. Монография. Под редакцией Хадартцева А.А., Гонтарева С.Н., Агасарова Л.Г. Тула: Издательство ТулГУ- Белгород, 2011. Том IV. 204 с.
4. Ivakhno N.V., Merkulova O.V. Mathematical model of apnea diagnostics data-measuring system. 4th Russian-Bavarian Conference of Biomedical Engineering. Moscow, 2008. P. 324–328.
5. Мокров Е.А., Папко А.А. Акселерометры физических измерений - элементы микросхемотехники // Нано- и микросистемная техника. 2002. №1. С. 3–9.
6. Тимошенко С.П. Элементы микроэлектромеханических систем, реализуемых на составных структурах // Микросистемная техника. 2002. №4. С. 3–6.

7. Еськов В.М., Хадартцев А.А., Троицкий М.С. Методы регистрации различных видов движения, как основа разработки механотренажеров // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2014. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4957.pdf>.

8. Хадартцев А.А., Борисова О.Н., Киреев С.С., Еськов В.М. Реабилитационно-восстановительные медицинские технологии в медико-биологических исследованиях ученых Тульской области (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2014. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4972.pdf>.

References

1. Buzunov RV, Legeyda IV, Tsareva EV. Khrap i sindrom obstruktivnogo apnoe sna u vzroslykh i detey. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev. Moscow; 2012. Russian.
2. Ivakhno NV, Savel'ev VV, Mizarev AM. Apparatnaya realizatsiya kompleksa diagnostiki ostanovki dykhaniya vo vremya sna. Izvestiya TulGU: tekhnicheskie nauki. 2013;9(2):293-8. Russian.
3. Vosstanovitel'naya meditsina. Monografiya. Pod redaktsiyey Khadartseva A.A., Gontareva S.N., Agasarova L.G. Tula: Izdatel'stvo TulGU- Belgorod; 2011. Russian.
4. Ivakhno NV, Merkulova OV. Mathematical model of apnea diagnostics data-measuring system. 4th Russian-Bavarian Conference of Biomedical Engineering. Moscow; 2008.
5. Mokrov EA, Papko AA. Akselerometry fizicheskikh izmereniy – elementy mikroskhemotekhniki // Nano- i mikrosistemnaya tekhnika. 2002;1:3-9. Russian.
6. Timoshenkov SP. Elementy mikroelektromekhanicheskikh sistem, realizuemykh na sostavnykh strukturakh. Mikrosistemnaya tekhnika. 2002;4:3-6. Russian.
7. Es'kov VM, Khadartsev AA, Troitskiy MS. Metody registratsii razlichnykh vidov dvizheniya, kak osnova razrabotki mekhanotrenazherov [Registration methods of different types of motion as a basis for the development of mechanical simulators]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal [Internet]. 2014 [cited 2014 Oct 24];1: [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4957.pdf>.
8. Khadartsev AA, Borisova ON, Kireev SS, Es'-kov VM. Reabilitatsionno-vosstanovitel'nye meditsinskikh tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh uchenykh Tul'skoy oblasti (obzor literatury) [Registration methods of different types of motion as a basis for the development of mechanical simulators]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal. [Internet]. 2014 [cited 2014 Oct 24];1: [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4972.pdf>.

Раздел IV

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ

УДК: 612.82.821

DOI: 10.12737/7287

ИОННО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ПАМЯТИ. МЕХАНИЗМЫ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ В БИБЛИОТЕКЕ ПАМЯТИ

И.Г. ГЕРАСИМОВ*, А.А. ЯШИН**

* *Донецкий национальный технический университет, ул. Артёма, 58, г. Донецк, Украина, 83001*

** *Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, 128, Тула, Россия, 300012*

Аннотация. В контексте разрабатываемой авторами модели памяти исследованы механизма поиска нужной информации в библиотеке памяти. Предложены непротиворечивые, с позиций биофизикохимии и математической логики, варианты таких механизмов. Как и в предыдущих статьях, особо подчеркнута роль спектра активности ионов водорода. Отмечено, что события (факты) размещаются в библиотеке памяти по оси времени – стратиграфия памяти (по В.В. Набокову) – и подчиняются внутреннему хронотипу (по А.А. Ухтомскому). Затронут вопрос о векторизации времени в биологических системах применительно к функционированию механизмов поиска информации в библиотеке памяти.

Отметим, что векторизация времени в биосистемах лежит в основе «скоростной» работы всех механизмов памяти. А сам механизм памяти функционирует постоянно; тот же сон, даже глубокий, – суть работа подсознания, то есть все то же обращение к образам и содержанию памяти. Кроме того, вовсе не следует, даже учитывая принцип антропоморфизма в конструировании человеком технических устройств памяти, ассоциировать характерное для них «сжатие» информации с работой мозга: здесь информация не «сжимается», а своего рода перекодировка, приводящая к меньшей энергоёмкости процессов и уменьшению энтропийности их. Также заметим, что собственно геометрию накопителей с присущими им спектрами активности ионов водорода логично рассматривать в характеристиках подобия, имеющего фрактальную размерность, что доставляет определенное удобство для сравнения структуры в оговоренном в работе смысле: одинаковые подобные элементы структуры вносят одинаковый вклад в формирование фрактальной размерности.

Ключевые слова: поиск информации, библиотека памяти, стратиграфия поиска, внутренний хронотип, спектр активности ионов водорода, поиск по каталогам.

ION-MOLECULAR MEMORY MODEL. MECHANISMS OF INFORMATION SEARCH IN THE LIBRARY MEMORY

I.G. GERASIMOV*, A.A. YASHIN**

* *Donetsk National Technical University, st. Artem, 58, Donetsk, Ukraine, 83001*

** *Medical Institute, Tula State University, st. Boldin, 128, Tula, Russia, 300012*

Abstract. In the context of developed by the authors of the memory model, the mechanism of information search in the library memory were studied. The authors proposed consistent variants of such mechanisms from the positions of biophysics, chemistry and mathematical logic. As in the previous articles, the role of the spectrum of the activity of hydrogen ions was highlighted. Events (facts) are placed in the library memory on the time axis - stratigraphy memory (according to V.V. Nabokov) and are subject to internal chronotype (according to A.A. Ukhomsky). The authors touched a question upon vectorization time in biological systems in relation to the functioning of mechanisms of information search in the library memory. The authors note that the vectorization time in biosystems is the basis of the "speed" work of all mechanisms of memory. The mechanism of memory functions; for example, sleep, even deep - its essence is the work of the subconscious, i.e. the reference to the images and content of memory. Even taking into account the principle of anthropomorphism in the design of technical devices memory by individual, don't associate characteristic for these devices "compression" of information from the brain work: here the information is not "shrinks" and recoded, contributing to lower power consumption of the process and reducing the overall entropy. The authors argue that the geometry of the drive with inherent spectra of the activity of hydrogen ions it is logically to consider the characteristics

of similarity. This characteristic has fractal dimension that gives some level of comfort to compare patterns, which were discussed in this work. Identical and similar items patterns contribute equally to the formation of fractal dimension.

Key words: information search, library memory, stratigraphy of search, internal chronotype, the spectrum of activity of hydrogen ions, directory search.

Введение. В последней статьи серии показана взаимосвязь между структурными элементами библиотеки памяти человека [1-7]. Завершим обсуждение ее структуры механизмами поиска информации в этой библиотеке.

Возможные механизмы поиска информации в библиотеке памяти. Любой процесс (реакция на раздражитель, мышление и проч.) требует обращения к памяти. Механизмы памяти функционируют постоянно. Вряд ли можно не думать ни о чем, хотя осознание этого факта может быть далеко не всегда. Даже во сне происходит извлечение информации из памяти (спонтанно и хаотически), что собственно и есть сновидения. Внешние сигналы при этом могут отсутствовать или не восприниматься. Стимул возникает внутри самой системы.

Какие-то элементы памяти лежат на поверхности (буквы алфавита, цифры, многие слова, результаты элементарных арифметических действий, например, таблица умножения).

Если в информации нет необходимости, то ее все равно, что нет. Для того, чтобы возникла информация, для извлечения информации из памяти, нужно запустить какой-то процесс, который, очевидно, связан с передачей энергии (в данном случае суть – информации) в библиотеку, возбуждением каких-то элементов хранения и извлечения информации вплоть до получения нужной. На языке выдвинутого положения, энергия, переданная элементам памяти и активизирующая их, смещает равновесие в буферных системах, так что информация, записанная на *спектре активности ионов водорода* (САИВ) [4], становится доступной для декодирования.

Представление о том, что на пути к мозгу информация должна подвергаться «сжатию» [3] далеко не очевидно. Во-первых, «сжатия» информации может не быть вообще, благодаря перекодировке, которая приводит к меньшей энергоемкости накапливаемой информации по сравнению с исходной. В ряде случаев часть исходной информации при этом утрачивается. Аналог – например, текст, переписанный с бумажного носителя на магнитный и еще более – на лазерный, или видеофильм на фотопленке и более – в оцифрованном виде. В последнем примере почти очевидна потеря части информации по сравнению с исходной, что тем не менее не мешает восстановлению фактов. Это же замечание относится к «свертыванию» в мозге оси времени (впрочем, о нем – позже), которое столь же безапелляционно утверждается [8]. Во-вторых, если «сжатие» информации и имеет место, то это место может быть расположено не обязательно «на пути к мозгу», но в нем самом.

Тем не менее, если не «сжатие», то более компактное размещение информации в каких-то специальных отделах библиотеки, наверняка полезно для организации каталогов памяти. Поскольку они являются структурированными элементами, образование их приводит к уменьшению энтропии, необходимости энергии. Энергия на такие нужды может быть получена из запасенной энергии, которая произведена при классификации информации по отделам библиотеки памяти посредством ее прохождения по энергетическому каскаду [7].

Для поиска по каталогам в памяти должен быть задан вектор поиска. В качестве такого вектора могут выступать определенные параметры САИВ или один из них, по величинам которых разрешается или запрещается поиск в данном направлении (отделе библиотеки). Нужно заметить, что движение информации, поступающей в библиотеку памяти, и извлекаемой из нее – не однонаправлено. Если первая берет свое начало извне и движется от периферии вглубь библиотеки, то вторая – наоборот. Отсюда ясно, что поиск последней осуществляется изнутри. Тем не менее, направление вектора поиска информации задается от периферии и определяется поставленной задачей: что именно, какой факт или факты, необходимо найти. Кроме того, условно говоря, «многокомнатная» (но «бездверная», поиск идет сквозь стены, полы и потолки и даже с перескоками через комнаты или ряд их) система организации памяти зачастую приводит к ситуации, когда «шел в комнату, попал в другую» [9].

Непосредственно вектором поиска должна служить некая интегральная характеристика накопителя информации, близкая по величине многим фактам, имеющим полностью или частично схожее содержание, но и отличная для того или иного набора фактов – от многих иных наборов. При этом разные информационные аспекты одного и того же факта (например, информация о цвете, размере или местоположении в системе бытовых знаний искомого объекта) должны вносить подобный, если не одинаковый, вклад в величину этой характеристики. Таким образом, структура материального накопителя фактов должна заключать в себе информацию о различных его аспектах. При этом в данном контексте под структурой следует понимать и геометрию накопителя и/или присущий ему САИВ. Учитывая сказанное, в качестве такой интегральной величины логично рассматривать характеристику подобия – фрактальную размерность геометрии либо САИВ накопителя [10].

Использование фракталов очень удобно для

сравнения структуры в оговоренном смысле: одинаковые и подобные элементы структуры, по определению, вносят одинаковый вклад в формирование фрактальной размерности. По такой причине, одинаковые структуры будут обладать одинаковой фрактальной размерностью. Различия в величине последней будут увеличиваться по мере удаления от подобия между структурами – не важно по какой причине: то ли в результате появления в одной из сравниваемых структур элементов с иной фрактальной размерностью, то ли вследствие отсутствия в одной из них ряда элементов, присущих другой, то ли, наконец, потому, что при одинаковом в каждой из сравниваемых структур наборе подобных элементов различия между ними возросли (подобие уменьшилось). Не трудно видеть, что фракталы, выступая как скаляры, могут быть весьма полезны для формирования каталогов памяти, а, будучи векторами, – для поиска по ним.

Другой интересный вопрос о поиске информации в библиотеке памяти связан с тем, что события (факты) размещаются в памяти по оси времени [8] – стратиграфия памяти, по В. В. Набокову [11]. Для этого должны существовать своеобразные часы (внутренний хронотоп по А. А. Ухтомскому). Вопрос о времени считают одним из трудных в структуре в памяти [8]. В существующих моделях памяти время рассматривается преимущественно в процессах обучения (запоминания), как, например, в [12], а не с позиции временного упорядочения хранящейся в библиотеке памяти информации. Однако в памяти имеется возможность оценить последовательность событий (упорядоченность во времени) или судить об их одновременности. Совершенно очевидно, что информация не складывается слоями, более свежая поверх уже имеющейся, последующая на предыдущую. На это указывает хотя бы хорошо всем известный парадокс, когда старое зачастую вспоминается лучше нового, доступней его. При этом далеко не всегда запоминаются календарные числа, даты, время, а если и запоминаются, то специально, мотивированно. В общем, последовательность событий, когда и если фиксируется, то фиксируется автоматически. Следовательно, в системе существует какой-то счетчик времени, который постоянно включен, независимо от сознания, однако его не следует отождествлять со шкалой времени (вектором времени) биологической системы в целом [13,14].

Счетчик времени в терминах развиваемой модели может быть организован следующим образом. Любой факт представляет собой энергетический квант. На входе в библиотеку памяти, в сопряжении с диспетчером находится элемент, который отсчитывает количество пропущенных фактов. Молекулярный накопитель памяти, независимо от его структуры, содержит аналогичный элемент, на котором фиксируется порядковый номер факта. При входе

информации (факта) в библиотеку памяти, во-первых, квант энергии передается на хронометр, изменяя его конформацию, и, во-вторых, происходит комплиментарное изменение элемента, фиксирующего номер поступившего факта на накопителе памяти. Таким образом, устанавливается последовательность получения фактов, что и является внутренним временем. Это не есть время в бытовом или даже в физическом понимании. Для того чтобы привязать факт к привычному (тому или иному) календарю или часам, необходимо дополнительная информация: запоминание даты, времени и прочих привычных атрибутов времени происходит осознанно, тогда как последовательность фактов (событий) может быть структурирована по шкале времени безотносительно к какому-либо календарю или часам (раньше, позже, одновременно). Очевидно, подобная временная организация памяти присуща и животным. Тот же условный рефлекс требует строгого выполнения последовательности действий: например, собака, прежде чем пометить место на территории, предварительно поднимает ногу.

Насколько велик физически может оказаться подобный счетчик, который следует определить как «фактометр?» Примем продолжительность жизни в 100 лет, что составляет чуть более чем $3 \cdot 10^9$ с или $3 \cdot 10^{12}$ мс, и пусть необходимо расположить по шкале времени факты, поступающие с интервалом в одну миллисекунду. Примерно именно такую продолжительность (1 мс) имеет потенциал действия [15], обеспечивающий поступление сигнала с периферии в мозг. Время реакции на стимул на два порядка больше [16,17]. Чтобы решить поставленную задачу для указанных условий необходимо и достаточно наличия двенадцатиразрядного счетчика с десятью градациями (аналог – измеритель пройденного пути на спидометре автомобиля). В используемых терминах это означает, что для подсчета всех фактов, которые могут в принципе поступить с указанной частотой и продолжительностью времени, достаточно двенадцати ионов водорода (H^+), при их квантовании по активности на десяти уровнях. Последнее вполне вероятно [17], а H^+ , обеспечивающих отсчет фактов, может быть и больше двенадцати, и тогда необходимых для функционирования фактометра уровней их активности становится соответственно меньше.

По сути дела, описанный счетчик (фактометр) подсчитывает кванты энергии (но не информации), причем, независимо от объема информации, один факт несет один квант энергии, соответствующий единовременному поступлению (и это слово подчеркнем) информации. Понятно, что для нормального функционирования должен быть один общий фактометр на всю библиотеку памяти. Скорей всего это именно так. Нет данных, которые бы противоречили тому, что вход в библиотеку памяти единственный. Наоборот, наличие множества или хотя бы несколь-

ких входов привели бы к определенным трудностям или даже полной неразберихе, хаосу и росту энтропии в библиотеке памяти. С другой стороны, входов информации в головной мозг (не в библиотеку памяти) всего шесть типов, каждый из которых, в принципе, может быть многоканальным. Это пути от пяти органов чувств (слух, зрение, обоняние, вкус, осязание) и шестой путь (не путать с шестым чувством), по которому поступает информация о внутреннем состоянии организма от практически не ощущаемого состояния внутреннего комфорта до полного дискомфорта, включая невыносимые боли, в том числе физические, что весьма близко к тактильному восприятию. Однако то, что информация воспринимается через множество каналов, еще ни о чем не говорит: воспринимается, не значит запоминается. Несмотря на множество каналов поступления информации, число их все же ограничено и ничто не препятствует направлять в библиотеку памяти всю информацию от них на один вход. Такой выход тем более вероятен, что возможно запоминание факта, содержащего информацию, полученную одновременно не от одного органа чувств. Например, информацию зрительную и слуховую, чем пользуются меломаны (прослушивание музыки на концерте, когда глаза не закрыты от наслаждения), или даже зрительную, вкусовую и обонятельную, что характерно для гурманов. Таким образом, любой факт, поступающий в библиотеку памяти, получает временную, в оговоренном смысле, метку и располагается на шкале времени. Другой вопрос, всегда ли оказывается возможно вспомнить о месте факта на ней, но это уже проблема извлечения информации, о чем позже. Поиск же информации может осуществляться (и зачастую осуществляется) с учетом показаний фактометра. Следовательно, структурные элементы библиотеки памяти следует дополнить еще одним – фактометром [7]. Вопрос о векторизации времени и его возможности его обращения (течения в обратном направлении) в биологических системах обсуждается [14].

Почти всем известны «яркие воспоминания» и не многим – «озарение», о котором, тем не менее, все слышали. Это окраска спектра памяти, и, как кажется, не лишь эмоциональная. Так называемое «озарение», впрочем, – часть мыслительного процесса, в котором память, наверняка участвует. В данном контексте, вероятно, подразумевается спектральная частота, степень красноты (озарение, заря – окрашены в красные тона). О чем же идет речь с точки зрения физики и химии? Цвет (длина волны) и яркость – количественные характеристики светового спектра. Возможно (?), что красный запоминается лучше других цветов и яркость определяет именно его: говорят о ярко-красном, реже – о ярко-желтом, крайне редко – о ярко-зеленом, о ярко-синем – почти никогда. По температуре же красный – наиболее горячий цвет, то есть красный цвет обладает наи-

большей энергией, и может быть, поэтому он запоминается лучше других. Замечательно, что физико-химические и химические связи, образованные при участии атомов водорода, поглощают в инфракрасной (!) области спектра. И, если ионы водорода действительно определяют механизмы формирования памяти, то при ее хорошем качестве (ярко) красная окраска может оказаться не случайной.

Литература

1. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Введение. Основные определения. Виды памяти (краткий обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 4. С. 165–171.
2. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Материальные носители доставки и хранения информации // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20– № 4. С. 171–176.
3. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Потенциальные источники, передатчики, детекторы и накопители информации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4701.pdf> (дата обращения 20.12.14).
4. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Способы кодирования (формализации) и переноса информации // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. № 1. С. 100–104.
5. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Формирование информационного пространства памяти посредством ионов водорода // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4752.pdf> (дата обращения 20.12.14).
6. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Структура памяти, ее пропускная способность, коммутаторы и диспетчеры информации // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. № 3. С. 191–195.
7. Герасимов И.Г., Яшин А.А. Ионно-молекулярная модель памяти. Структурные элементы библиотеки памяти и взаимосвязь между ними // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. № 3. С. 195–198.
8. Батуев А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. СПб.: Питер, 2005. 317 с.
9. Федер Е. Фракталы. М.: Мир, 1991. 254 с.
10. Набоков В.В. Ада, или Эротиада: Семейная хроника. Харьков: Фолио, 2006. 601 с.
11. Barrouillet P., Bernardin S., Portrat S., Vergauwe E., Camos V. Time and cognitive load in working mem-

ory // J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn. 2007. V. 33. № 3. P. 570–585.

12. Герасимов И.Г. Векторизация времени в биологических системах // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8. № 2. С. 95–97.

13. Пригожин И. От существующего к возникающему. М.: Наука, 1985. 326 с.

14. Шульговский В.В. Основы нейрофизиологии. М.: Аспект Пресс, 2000. 277 с.

15. Кирой В.Н. Физиологические методы в психологии. Ростов-на-Дону: ООО «ЦВВР», 2003. 224 с.

16. Суворов Н.Ф., Таиров О.П. Психофизиологические механизмы избирательного внимания. Л.: Наука, 1985. 287 с.

17. Даниэльс Ф., Олберти Р. Физическая химия. М.: Мир, 1978. 632 с.

References

1. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Vvedenie. Osnovnye opredeleniya. Vidy pamyati (kratkiy obzor). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):165-71. Russian.

2. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Material'nye nositeli dostavki i khraneniya informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):171-6. Russian.

3. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Potentsial'nye istochniki, peredatchiki, detektory i nakopiteli informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 20];1. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4701.pdf>.

4. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Sposoby kodirovaniya (formalizatsii) i perenosa informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(1):100-4. Russian.

5. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Formirovanie informatsionnogo prostranstva pamyati posredstvom ionov vodoroda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal. [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 20];1. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/47525.pdf>.

6. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Struktura pamyati, ee propusknaya sposobnost', kommutatory i dispetchery informatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):191-5. Russian.

7. Gerasimov IG, Yashin AA. Ionno-molekulyarnaya model' pamyati. Strukturnye elementy biblioteki pamyati i vzaimosvyaz' mezhdu nimi. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):195-8. Russian.

8. Batuev AS. Fiziologiya vysshey nervnoy deyatel'nosti i sensorykh sistem. SPb.: Piter; 2005. Russian.

9. Feder E. Fraktaly. Moscow: Mir; 1991. Russian.

10. Nabokov VV. Ada, ili Erotiada: Semeynaya khronika. Kharkov: Folio; 2006. Russian.

11. Barrouillet P, Bernardin S, Portrat S, Vergauwe E, Camos V. Time and cognitive load in working memory. J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn. 2007;33(3):570-85.

12. Gerasimov IG. Vektorizatsiya vremeni v biologicheskikh sistemakh. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;8(2):95-7. Russian.

13. Prigozhin I. Ot sushchestvuyushchego k vznikayushchemu. Moscow: Nauka; 1985. Russian.

14. Shul'govskiy VV. Osnovy neyrofiziologii. Moscow: Aspekt Press; 2000. Russian.

15. Kirov VN. Fiziologicheskie metody v psikhologii. Rostov-na-Donu: ООО «TsVVR»; 2003. Russian.

16. Suvorov NF, Tairov OP. Psikhofiziologicheskie mekhanizmy izbiratel'nogo vnimaniya. L.: Nauka; 1985. Russian.

17. Daniel's F, Olberti R. Fizicheskaya khimiya. Moscow: Mir; 1978. Russian.

Раздел V

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК: 616:579.61; 616:612.017.1

DOI: 10.12737/7288

ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БАКТЕРИЙ *BACILLUS SP.* ИЗ МНОГОЛЕТНЕМЕРЗЛЫХ ПОРОД ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ

Л.Ф. КАЛЁНОВА, А.М. СУББОТИН, А.С. БАЖИН, М.А. НОВИКОВА

Тюменский научный центр СО РАН, ул. Малыгина, 86, ТюмНЦ СО РАН, Тюмень, Россия, 625026

Аннотация. Ископаемые бактерии в многолетнемерзлых породах эволюционно адаптированы к отрицательным температурам (-5°C), а современные бактерии-пробиотики адаптированы к существованию в теплокровном организме (37°C). Установлено, что при -5°C ферментативная активность ископаемых бактерий *Bacillus sp.* штамма MG8 находится на минимальном уровне. При понижении температуры инкубации до -16°C ферментативная активность бактерий MG8 увеличивается в 3 раза, при повышении температуры до 42°C в 1,5 раза относительно штамма IP5832 бактерий-пробиотиков *Bacillus cereus*. Ископаемый штамм *Bacillus sp.* MG8 и штамм бактерий-пробиотиков *B. cereus* IP5832 при температуре инкубации 37°C практически не отличаются друг от друга по ферментативной активности *in vitro* и степени токсичности для лабораторных животных *in vivo*. Инкубация ископаемых бактерий *Bacillus sp.* при -5°C способствует снижению их токсичности для теплокровных животных в 5 раз по сравнению с *Bacillus cereus* IP5832 и повышению иммуностимулирующего эффекта в дозах от $0,005 \cdot 10^6$ до $50 \cdot 10^6$ микробных клеток на мышь. Полученные данные показывают, что ископаемые сапрофитные бактерии штамма MG8 *Bacillus sp.* из мерзлоты являются менее токсичными для современных млекопитающих, чем даже бациллы-пробиотики медицинского назначения. Реакции иммунной системы свидетельствуют о наличии у штамма MG8 *Bacillus sp.* системного иммуностимулирующего эффекта, характерного для действия адаптогенов и пробиотиков. Не исключено, что подобные свойства *Bacillus sp.* могли иметь изначально или приобрели в процессе адаптации изолированных колоний к экстремальным условиям вечной мерзлоты.

Ключевые слова: микроорганизмы из многолетнемерзлых пород, ферментативная активность, температура инкубации, токсичность, реакции иммунной системы.

DEPENDENCE OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE PERMAFROST BACTERIA *BACILLUS SP.* ON TEMPERATURE

L.F. KALENOVA, A.M. SUBBOTIN, A.S. BAZHIN, M.A. NOVIKOVA

Tyumen Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, st. Malygina, 86, TyumNTs SB RAS, Tyumen, Russia, 625026

Abstract. Fossil bacteria in permafrost evolutionarily adapted to low temperatures (-5°C), modern probiotics bacteria are adapted to living in warm-blooded animals (37°C). It was found that at -5°C , the enzymatic activity of fossil bacteria *Bacillus sp.* MG8 is a minimal strain. At lowering the incubation temperature to -16°C , the enzymatic activity of bacteria MG8 increases in 3 times, at the temperature 42°C - in a 1.5times relative IP5832 strain probiotic bacteria *Bacillus cereus*. Fossil strain *Bacillus sp.* MG8 and probiotic bacterial strain *B. cereus* IP5832 at incubation temperature 37°C practically don't differ from each other in the enzymatic activity *in vitro* and toxicity in laboratory animals *in vivo*. Incubation fossil bacteria *Bacillus sp.* at -5°C allows to reduce their toxicity in warm-blooded animals in 5 times in comparison with *Bacillus cereus* IP5832, and to increase immunostimulating effect in the doses from $0,005 \cdot 10^6$ to $50 \cdot 10^6$ microbial cells per mouse. The obtained data show that fossil saprophytic bacteria strain MG8 *Bacillus sp.* from permafrost are less toxic to modern mammals than even bacilli-probiotics for medical purposes.

Key words: microorganisms from permafrost, enzymatic activity, incubation temperature, toxicity, immune system reactions.

Разработанный как компонент стратегической безопасности в России Системный экологический

мониторинг предусматривает установление причинно-следственных связей между внешними воздейст-

виями, здоровьем и качеством жизни людей; прогнозирование неблагоприятных явлений и процессов; предупреждение, минимизацию или ликвидацию негативных природных и техногенных воздействий. В перспективе – поиск новых подходов к лечению заболеваний, восстановление «защитной» стратегии вместо «лечебной» [1]. В последнее десятилетие получило свое развитие новое научное направление – *геомедицина*, одной из задач которой является поиск средств адаптации человека к современным условиям, связанным с вариациями погоды и климата, загрязнением окружающей среды, длительными полетами и погружениями и т.д. [3].

Наиболее адекватными мерами для восстановления «защитной» стратегии и построения эффективной системы адаптации к широкому спектру внешних воздействий могут служить микроорганизмы-пробиотики. Они активируют преимущественно неспецифические реакции в макроорганизме, которые заключаются в повышении резистентности к инфекциям и неблагоприятным факторам внешней среды. Хотя большинство бактерий, обладающих пробиотическими свойствами, являются представителями семейств *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, все чаще в таком качестве стали использоваться сапрофитные бактерии, в особенности из рода *Bacillus* [6]. Бактерии рода *Bacillus* широко распространены в биосфере, включая воздушный бассейн, почвенный покров, моря и океаны, внутренние водоемы материков и криогенные среды. Это наиболее древние микроорганизмы, с которыми на протяжении всей истории своего существования сталкивался человек. Неудивительно, что при таком широком распространении микроорганизмы рода *Bacillus* могут оказывать выраженное влияние на жизнедеятельность организмов растительного [4] и животного происхождения [6-9]. В настоящее время активно изучаются возможности их использования в медицине и ветеринарии в качестве пробиотиков и только российскими учеными заявлены более 20 наименований препаратов на основе представителей рода *Bacillus*. В качестве примера медицинского использования можно привести лекарственный препарат «Бактисубтил» (Франция), действующим началом которого является *B. cereus* JP 5832.

В последнее десятилетие внимание научной общественности привлекают ископаемые бактерии, выделенные из *многолетнемерзлых пород* (ММП), возраст которых исчисляется тысячами и даже миллионами лет. Так, в пробах многолетнемерзлых пород Центральной Якутии возрастом более 3,5 млн. лет обнаружены жизнеспособные микроорганизмы, в том числе из рода *Bacillus*. [2,5]. Исследование одного штамма из сообщества ископаемых бактерий продемонстрировало его способность повышать качество и продолжительность жизни лабораторных мышей [10]. Учитывая, что в вечной мерзлоте в течение

длительного времени (тысячелетия) существуют постоянно пониженные температуры, значительные ограничения состава питательного субстрата, особые состояния энергетического обмена представляется актуальным оценить влияние других температурных условий на биологический потенциал ископаемых бактерий. Актуальность подобного роста исследований ассоциируется также с важностью проблемы создания новых биопрепаратов, способных повышать адаптационный потенциал современных живых систем.

Цель исследования – изучить влияние температуры на биологическую активность микроорганизмов *Bacillus sp.* из многолетнемерзлых пород в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования выбран штамм MG8 *Bacillus sp.*, выделенный из проб реликтовой мерзлоты Центральной Якутии, средняя температура которой составляет -5°C. *Bacillus sp.* штамм MG8 (РМО) стационарно хранится в жидком азоте при температуре -180°C в полистироловых пробирках в аликвотах по 10·10⁶ микробных клеток (м.к.л.) в 1 мл дистиллированной воды. Перед культивированием РМО размораживаются в течение 30 минут при температуре 20-22°C. Температурный оптимум роста бацилл находится в пределах 20°C-26°C, они хорошо растут при 37°C, при -5°C признаки роста колоний обнаруживались через 2-3 месяца, а при -16°C роста колоний не выявлено в течение 6 месяцев.

В данном исследовании определяли влияние температуры преинкубации на биологическую активность бактерий *in vitro* (численность, жизнеспособность и ферментативная активность) и *in vivo* (выживаемость и реактивность иммунной системы теплокровного организма). В качестве контроля сравнения выбран штамм IP5832 современных бацилл-пробиотиков *B. cereus* (СМО) из лекарственного препарата «Бактисубтил» (Франция). Накануне исследования СМО в аликвотах по 10·10⁶ в 1 мл дистиллированной воды выдержали в жидком азоте в течение недели. Дальнейшие манипуляции с СМО проводили параллельно с РМО.

Для исследования биологической активности штамма MG8 *in vitro* бактерии аликвотировали по 2000·10⁶; 1000·10⁶; 500·10⁶; 250·10⁶ м.к.л. в 2 мл физиологического раствора (0,9% раствора NaCl) в стерильные полистироловые пробирки. В течение 72 часов аликвоты бактерий инкубировали при выраженных положительных температурах (42°C и 37°C); температурах, близких к температуре вечной мерзлоты и циклам «замораживания-оттаивания» (5°C и -5°C), и выраженной отрицательной температуре (-16°C). Затем выдерживали их в течение 30 минут при температуре 20-22°C, делали посевы аликвот на плотные питательные среды по 5 чашек Петри на дозу, культивировали при 26°C (оптимальная темпе-

ратура роста РМО) и через 24 часа проводили подсчет выросших колоний. Высевы проводили в трех повторностях для каждой температуры. Это позволило оценить влияние температуры преинкубации на сохранение численности и жизнеспособности бактерий. Для оценки влияния температуры преинкубации на ферментативную активность бактерий *in vitro* проводили их посевы на питательные среды с легкоусвояемыми углеводородными соединениями (маннитом, глюкозой, маннозой, сахарозой, арабинозой и среду Симмонса).

Исследование биологической активности MG8 *in vivo* проведено на лабораторных животных. На 290 мышах F1 CBA/Black-6 весом 18-21 г была оценена степень выживаемости животных после введения бактерий. Для этого бактерии (РМО и СМО) преинкубировали в течение 72 часов при температурах 42°C, 37°C, 4°C, -5°C и -16°C, выдерживали 30 минут при температуре 20-22°C и вводили животным внутрибрюшинно в 3-х дозах: 1000·10⁶; 500·10⁶ и 250·10⁶ м.к.л. в 0,5 мл физиологического раствора. Контрольным животным вводили по 0,5 мл физиологического раствора, преинкубированного в аналогичных температурных условиях. В группах с РМО было по 12 животных (так как это исследование проводилось впервые), в группах с СМО по 8 животных и в группах с физиологическим раствором по 6 животных. Наблюдение за животными проводили в течение 10 суток со вскрытием по 1-2 животных из группы через 1, 3, 5, 7 и 10 суток и визуальной оценкой состояния внутренних органов.

Для оценки влияния РМО и СМО на функциональную активность иммунной системы использовались бактерии, предобработанные температурой по схеме с наименьшим токсическим эффектом РМО. Бактерии выдерживали при -5°C в течение 72 часов с последующим 30 минутным оттаиванием при 20-22°C. Эксперимент проведен на 88 мышах F1 CBA/Black-6 весом 18-21 г, разделенных на 11 равных групп. Использовали 5 доз – 50·10⁶; 5·10⁶; 0,5·10⁶; 0,05·10⁶ и 0,005·10⁶ м.к.л./мышь. Бактерии вводили внутрибрюшинно в 0,5 мл 0,9% NaCl. Контрольным животным вводили 0,5 мл смыва 0,9% раствора NaCl с чистой питательной среды. На 14 сутки определяли индексы внутренних органов (тимус, селезенка, надпочечники) по отношению веса органа к весу тела (%); поглотительную (ФП, %) и метаболическую (НСТ-тест, %) активность макрофагов селезенки; активность клеточного иммунитета в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по Crowle и гуморального иммунитета по числу антителообразующих клеток в селезенке (АОК/сел) по Cunningham.

Все манипуляции с животными проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу МЗ СССР №755 от 12.03.1977 г.) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных живот-

ных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETSN № 123, Страсбург, 18 марта 1986 года). Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента в программе SPSS «11,5 for Windows». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 [11].

Результаты и их обсуждение. Из результатов, представленных в табл. 1 видно, что инкубация бактерий в течение 72 часов при положительных (42°C, 37°C, 5°C) и отрицательных (-5°C, -16°C) температурах не оказывает значимого влияния на численность и жизнеспособность РМО и СМО в условиях *in vitro*.

Таблица 1

Концентрация микроорганизмов (x10⁶ м. к.л.) *in vitro*

Штамм	Исходный уровень	«42°C»	«37°C»	«5°C»	«-5°C»	«-16°C»
СМО	2000±10	2210±70	2230±90	2000±20	1970±40	1960±50
	1000±60	1010±60	1120±80	1100±70	980±60	980±60
	500±40	520±30	530±20	510±30	490±30	490±30
РМО	2000±50	2020±80	2130±70	2170±80	2040±60	2000±70
	1000±70	1010±60	1030±80	1020±80	1000±40	980±20
	500±30	500±20	540±20	510±30	520±20	510±30

В то же время ферментативная активность бактерий (табл. 2) изменялась. Максимальные отличия между штаммами ископаемых и современных бактерий по ферментативной активности отмечены для температур -16°C (отличие по 4 показателям из 6) и 42°C (3 отличия), а при температурах 37°C, -5°C и 5°C по 1 отличию. Эти данные могут свидетельствовать, во-первых, что температура преинкубации оказывает влияние на функциональную активность ископаемых и современных штаммов бактерий *in vitro*. Во-вторых, что ископаемые и современные штаммы бацилл по-разному реагируют на изменение температуры окружающей среды. В-третьих, в экстремальных температурных условиях ископаемый штамм бацилл в 1,5-3 раза ферментативно более активен, чем его современный аналог. При понижении температуры до -16°C ферментативная активность РМО повышается в отношении моносахаридов (глюкоза и манноза) и дисахаридов (сахароза), а при повышении температуры инкубации до 42°C ферментативная активность РМО повышается в отношении моносахаридов (арабиноза) и спиртов (маннит). Факт минимальной ферментативной активности РМО при температуре -5°C может служить основанием для предположения, что в условиях мерзлоты данный штамм бактерий может находиться в состоянии гипометаболизма.

Температура преинкубации оказала влияние на биологическую активность бактерий *in vivo* (табл. 3). Первое, что обращает на себя внимание, это меньшая токсичность у штамма MG8 из ММП для современных теплокровных организмов, чем у штамма JP 5832 микроорганизмов-пробиотиков из лекарственного препарата даже в максимальной дозе 1000·10⁶

м.к.л./мышь и вне зависимости от их температурной предобработки. Тем не менее, повышение температуры преинкубации РМО, эволюционно адаптированных к существованию при отрицательных температурах в ММП, в определенной мере увеличивает их токсичность для современных теплокровных организмов. Так, введение мышам РМО после их преадаптации к повышенным температурам (42°C и 37°C) выживаемость животных в течение 24 часов после введения бактерий в дозе 1000·10⁶ м.к.л. была минимальной и составила лишь 8,4% (в обоих случаях). Дальнейшей гибели животных не отмечалось. Максимальный уровень выживаемости животных отмечен при введении животным РМО после их инкубации при -5°C: на дозы в 1000·10⁶, 500·10⁶ и 250·10⁶ м.к.л. выживаемость мышей составляет, соответственно, 41,7%, 91,7% и 100%. То есть, преинкубация бактерий штамма MG8 при температуре -5°C (естественные температурные условия обитания в мерзлоте) снижает их уровень токсичности для теплокровных организмов почти в 5 раз (!) относительно температур 37°C и 42°C.

Таблица 2

Ферментативная активность бактерий in vitro

Температура	«42°C»	«37°C»	«5°C»	«-5°C»	«-16°C»
СМО					
Маннит	-	-	-	-	-
Глюкоза	+	-	+	+	-
Манноза	-	-	-	-	-
Сахароза	-	-	-	-	-
Арабиноза	-	+	-	+	+
Среда Симмонса	+	+	-	-	-
РМО					
Маннит	+	-	-	-	-
Глюкоза	+	-	+	+	+
Манноза	-	-	-	-	+
Сахароза	-	-	-	-	+
Арабиноза	+	-	-	-	-
Среда Симмонса	-	+	+	-	-
Число отличий между штаммами	3	1	1	1	4

Таблица 3

Выживаемость животных в течение суток (%)

Доза (м. к.л./мышь)	«42°C»	«37°C»	«5°C»	«-5°C»	«-16°C»
Контроль (физ.раствор)	100	100	100	100	100
СМО					
1000·10 ⁶	0	0	0	0	0
500·10 ⁶	41,7	58,4	50	25	37,5
250·10 ⁶	100	100	100	100	100
РМО					
1000·10 ⁶	8,4	8,4	16,7	41,7	33,4
500·10 ⁶	58,4	62,5	66,7	91,7	83,4
250·10 ⁶	100	100	100	100	100
Отличие между штаммами (%)	42	7,9	11,1	86,7	57,7

Для СМО – наоборот, минимальный уровень выживаемости животных отмечен при введении СМО после преинкубации при -5°C, а максимальный

– при 37°C (табл. 2). Минимальный уровень отличия между штаммами в данном исследовании отмечен для температуры преинкубации бактерий 37°C (всего 7,9%).

У выживших животных после введения РМО в дозе 1000·10⁶ м.к.л. и СМО в дозе 500·10⁶ м.к.л. вне зависимости от температуры преинкубации бактерий наблюдалось незначительное выпадение шерстного покрова, изменение консистенции и цвета кала. У выживших животных этих групп в течение первой половины периода наблюдения отмечали снижение двигательной активности и аппетита, вялость поведенческих реакций. При вскрытии животных из данных групп через сутки отмечалось неравномерное полнокровие печени, селезенки, изменения лимфоидного аппарата кишечника. На седьмые сутки у животных все указанные изменения возвратились к норме. У животных, которым вводили СМО в дозе 250·10⁶ м.к.л. первые сутки наблюдались незначительные изменения поведенческих реакций. Визуально нарушений внутренних органов не отмечалось.

Исходя из результатов проведенного исследования для определения влияния РМО на структурно-функциональные параметры иммунной системы животным вводили бактерии, преинкубированные при -5°C в течение 72 часов (схема с максимальной выживаемостью животных после введения РМО). В качестве контроля сравнения использовались СМО медицинского назначения (*Bacillus cereus* штамм IP5832), адаптированные к обитанию в теплокровном организме. СМО также преинкубировали при -5°C в течение 72 часов.

Таблица 4

Вес тела и индексы внутренних органов

Доза (м.к.л./мышь)	Вес, г	Индекс тимуса, %	Индекс селезенки, %	Индекс надпочечников, %
Контроль	19,8±0,27	0,234±0,012	0,460±0,017	0,056±0,002
СМО («-5°C»)				
0,005·10 ⁶	20,2±0,8	0,245±0,016	0,474±0,029	0,059±0,003
0,05·10 ⁶	19,9±1,1	0,285±0,018*	0,617±0,036**	0,063±0,003*
0,5·10 ⁶	19,5±0,9	0,213±0,019	0,727±0,042**	0,064±0,002**
5·10 ⁶	19,1±0,8	0,216±0,021	0,748±0,053**	0,072±0,003**
50·10 ⁶	18,9±0,9	0,281±0,024*	0,485±0,036	0,078±0,03*
РМО («-5°C»)				
0,005·10 ⁶	20,4±0,6	0,291±0,015**	0,733±0,035**	0,065±0,003*
0,05·10 ⁶	20,1±1,3	0,217±0,016	0,641±0,047	0,059±0,003
0,5·10 ⁶	19,8±1,2	0,190±0,017*	0,559±0,042	0,061±0,003
5·10 ⁶	19,6±0,8	0,189±0,016*	0,600±0,045	0,049±0,001*
50·10 ⁶	19,3±0,9	0,275±0,013*	0,359±0,026**	0,083±0,003**

Примечание: отличие показателей в опытной группе от контрольного уровня * – p=0,05; ** – p=0,01.

Из результатов, представленных в табл. 4, видно, что после введения бацилл вес животных значимо не отличался от контрольного уровня, а между индексами тимуса и надпочечников не выявлено обратной отрицательной связи, что может свидетельствовать об отсутствии явного стрессорного эффекта у обоих штаммов бактерий в указанных дозах. Основное от-

личие между штаммами выявлено для дозы в $0,005 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь – РМО способствуют одновременному увеличению структурных показателей иммунной системы (индексы тимуса и селезенки, $p < 0,01$), а у СМО подобные изменения отмечены для дозы на порядок выше – $0,05 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь.

Наиболее значимо на введение сапрофитных бактерий обоих штаммов и их дозы отреагировала функциональная активность иммунной системы (табл. 5). Реакции иммунной системы на введение СМО (бацилл-пробиотиков) начинают регистрироваться на дозы от $0,5 \cdot 10^6$ м.к.л. на животное и выше. При увеличении дозы СМО до $50 \cdot 10^6$ м.к.л. реакции иммунной системы изменяются резко: возрастает на 72,3% поглотительная и в 2,3 раза метаболическая активность макрофагов, функциональная активность гуморального иммунитета увеличивается особенно значимо – в 6,3 раза, при этом активность клеточного иммунитета снижается на 16,5% относительно контрольных значений. Эти данные могут свидетельствовать, что пороговой величиной, способной повышать активность иммунной системы животных до верхних пределов их физиологической нормы является доза СМО в $5 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь. Выше этой дозы СМО могут вызывать гиперактивность иммунной системы, особенно ее гуморального звена.

Таблица 5

Функциональная активность иммунной системы

Доза (м.к.л./мышь)	ФП, %	НСТ, %	ГЗТ, %	АОК/сел.
Контроль	17,0±1,16	11,3±0,86	26,0±1,78	79170±3115
СМО («-5°C»)				
0,005·10 ⁶	16,8±2,3	11,6±1,9	25,7±2,2	80987±8212
0,05·10 ⁶	16,2±2,5	12,3±1,9	27,9±1,8	82347±6534
0,5·10 ⁶	20,7±2,2**	16,9±2,0**	28,7±2,9	143596±12345*
5·10 ⁶	26,2±3,1**	21,4±2,5**	32,65±1,62*	155213±11213**
50·10 ⁶	29,3±3,6**	26,4±3,9**	21,7±1,9*	584648±51382**
РМО («-5°C»)				
0,005·10 ⁶	19,6±1,38	15,4±1,26**	34,5±2,26**	166136±6747**
0,05·10 ⁶	28,9±1,94**	14,5±0,93*	29,1±2,48	312075±14242**
0,5·10 ⁶	29,9±2,1**	16,6±0,91**	30,2±2,55	266532±8516**
5·10 ⁶	31,8±2,6**	20,0±1,3**	30,9±2,72	259854±7448**
50·10 ⁶	26,7±2,06**	19,1±1,79**	36,7±3,18**	97330±5834*

Примечание: отличие показателей в опытной группе от контрольного уровня * – $p = 0,05$; ** – $p = 0,01$

Реакции иммунной системы на введение РМО отличаются от реакций на СМО. Во-первых, они начинают регистрироваться значительно раньше – уже на дозу в $0,005 \cdot 10^6$ м.к.л. на животное, то есть на 2 порядка ниже, чем на СМО. Во-вторых, способность у бактерий штамма MG8 стимулировать деятельность иммунной системы сохраняется в широком диапазоне доз – от $0,005 \cdot 10^6$ до $50 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь. Так, при увеличении дозы РМО до $50 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь поглотительная активность макрофагов увеличивается на 57%, а их метаболическая – на 69%, активность клеточного иммунитета увеличивается на 41%, а гумо-

рального – лишь на 23% относительно контрольного уровня. Причем, даже на введение максимальной дозы в $50 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь функциональная активность различных звеньев иммунной системы сохраняется в пределах физиологической нормы. Следует также отметить, что максимальные значения ответа гуморального звена на введение РМО в дозе в $0,05 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь почти в 2 раза ниже таковых для СМО в дозе $50 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь.

Таким образом, проведенные исследования показали, что ископаемые микроорганизмы штамма MG8 *Bacillus sp.*, выделенные из многолетнемерзлых пород, и современные бациллы-пробиотики штамма JP5832 *Bacillus cereus* способны сохранять свою численность и жизнеспособность в условиях *in vitro* в широком диапазоне температур. Тем не менее, между данными штаммами выявлены как общие, так и частные закономерности их реагирования на изменение температуры окружающей среды. Обращает на себя внимание факт минимального отличия между ископаемым и современным штаммами бацилл по ферментативной активности *in vitro* и степени токсичности для современных теплокровных организмов после их инкубации при 37°C, что может служить основанием для использования бацилл-пробиотиков *Bacillus cereus* штамма JP5832 в качестве контроля сравнения при исследовании биологического потенциала ископаемых бактерий штамма MG8 *Bacillus sp.* на лабораторных животных. В то же время, установлены определенные отличия между данными штаммами. Ископаемый штамм бацилл MG8 является менее токсичным для современных теплокровных организмов, чем штамм JP5832 бацилл-пробиотиков из лекарственного препарата «Бактисубтил», а изменение температуры окружающей среды относительно исходного уровня (-5°C в ММП) способствует повышению ферментативной активности ископаемых бактерий *in vitro*: при понижении температуры до -16°C в 3 раза, при повышении температуры до 42°C в 1,5 раза относительно штамма JP5832.

Штамм MG8 ископаемых сапрофитных микроорганизмов из вечной мерзлоты оказывает выраженное и в основной своей части предсказуемое влияние на иммунофизиологические параметры современных млекопитающих. Следует отметить, что реакции иммунной системы на введение РМО и СМО во многом совпадают с известными: преимущественная активация фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы под влиянием бактериальных антигенов; эффект дозозависимости и относительной полярности Th1/Th2-зависимого иммунного ответа.

В то же время определенные особенности реактивности иммунной системы выявлены. Известно, что при любом стрессорном воздействии, в том числе антигенном, наблюдается, в том числе, реципрокность в изменении морфофизиологической активно-

сти тимуса (снижение индекса органа) и надпочечников (повышение индекса органа). В данном исследовании снижение индекса тимуса наблюдается на фоне средних доз РМО, что в данном контексте неправомерно рассматривать как стресс-реакцию организма. Во-первых, функциональная активность и клеточного и гуморального иммунитета в этих группах сохраняется на уровне выше контрольного, а во-вторых, на фоне более высокой дозы РМО (50×10^6 м.к.л.) отмечается увеличение, как индекса тимуса, так и функциональной активности клеточного иммунитета. Обращает также на себя внимание факт повышения уровня функциональной активности факторов неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета под воздействием РМО как в минимальной дозе – $0,005 \cdot 10^6$, так и в максимальной – $50 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь. Аналогичная реакция иммунной системы на введение СМО отмечена только для одной дозы – $5 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь. На минимальную дозу СМО ($0,005 \cdot 10^6$ м.к.л.) реакции иммунной системы просто не регистрируются, а на максимальную дозу ($50 \cdot 10^6$ м.к.л.) иммунная система отвечает, с одной стороны подавлением активности клеточного иммунитета, с другой – резким (6-кратным!) увеличением функциональной активности гуморального иммунитета, что не исключает возможности аллергической реакции.

Полученные данные показывают, что ископаемые сапрофитные бактерии штамма MG8 *Bacillus sp.* из ММП являются менее токсичными для современных млекопитающих, чем даже бациллы-пробиотики медицинского назначения. Реакции иммунной системы свидетельствуют о наличии у РМО штамма MG8 *Bacillus sp.* системного иммуностимулирующего эффекта, в большей степени характерного для действия адаптогенов и пробиотиков, чем о чужеродности для современных теплокровных организмов. Не исключено, что подобные свойства РМО могли иметь изначально или приобрели в процессе адаптации изолированных колоний к экстремальным условиям вечной мерзлоты. В последнем случае многолетнемерзлые породы можно рассматривать как криомембрану для селекции микроорганизмов с особым биологическим потенциалом.

Выводы:

1. При температуре -5°C ферментативная активность бацилл штамма MG8 находится на минимальном уровне, что может служить косвенным свидетельством их пребывания в естественных условиях мерзлоты в состоянии гипометаболизма. При понижении температуры инкубации бактерий штамма MG8 до -16°C их ферментативная активность увеличивается в 3 раза, при повышении температуры до 42°C в 1,5 раза относительно штамма IP5832 бактерий-пробиотиков *Bacillus cereus*.

2. Биологический потенциал ископаемого штамма MG8 *Bacillus sp.* при температуре 37°C по ферментативной активности *in vitro* и степени токсичности для лабораторных животных *in vivo* совпадает с таковым у бактерий-пробиотиков *Bacillus cereus* штамма IP5832.

3. Штамм MG8 *Bacillus sp.* является менее токсичным для лабораторных животных, чем штамм бацилл-пробиотиков IP5832 и оказывает модулирующее влияние на реактивность иммунной системы в широком диапазоне доз – от $0,005 \cdot 10^6$ до $50 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь.

4. В дозе $0,005 \cdot 10^6$ м.к.л./мышь ископаемые бактерии способствуют одновременному повышению структурно-функциональных параметров клеточного и гуморального звеньев иммунной системы лабораторных животных.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Аптикаева О.И., Гамбурцев Г.А., Жалковский Е.А., Летников Ф.А., Расторгуев В.Н., Сидоров П.И., Черешнев В.А., Юдахин Ф.Н. Системный экологический мониторинг как компонент стратегической безопасности // Приложение к журналу "Безопасность жизнедеятельности". 2009. № 9. С. 1–24.
2. Брушков А.В., Мельников В.П., Щелчкова М.В., Грива Г.И., Репин В.Е., Бреннер Е.В., Танака М. Биогеохимия мерзлых пород Центральной Якутии // Криосфера Земли. 2011. Т. XV. № 4. С. 90–100.
3. Григорьев А., Макоско А., Матешева А. Перспективы геомедицинских исследований // Наука в России. 2012. № 2. С. 4–10.
4. Мелентьев А.И. Аэробные спорообразующие бактерии в агроэкосистемах. М.: Наука, 2007. 145 с.
5. Мельников В.П., Рогов В.В., Курчатова А.Н., Брушков А.В., Грива Г.И. Распределение микроорганизмов в мерзлых грунтах // Криосфера Земли. 2011. Т. XV. №4. С. 86–90.
6. Похиленко В.Д., Перелыгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. 2007. № 2–3. С. 20–41.
7. Ушакова Н.А., Некрасов Р.В., Правдин В.Г., Кравцова Л.З., Бобровская О.И., Павлов Д.С. Новое поколение пробиотических препаратов кормового назначения // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 184–192.
8. Ушакова Н.А., Вознесенская В.В., Козлова А.А., Нифатов А.В., Самойленко В.А., Некрасов Р.В., Егоров И.А., Павлов Д.С. Выделение соматостатин-подобного пептида клетками *Bacillus subtilis* B-8130, кишечного симбионта дикой птицы *Tetrao urogallus*, и влияние бациллы на животный организм // Доклады АН. 2010. Т. 434. № 2. С. 282–285.
9. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. 2007. № 6. С. 16–23.

10. Kalenova L.F., Sukhovei Yu.G., Brushkov A.V., Melnikov W.P., Fisher T.A., Besedin I.M., Novikova M.A., Efimova Yu.A. Effects of permafrost microorganisms on the quality and duration of life of laboratory animals // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011. V. 41. № 5. P. 484–490.

11. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Гондарев С.Н., Хромушин В.А., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине. Монография. Тула: ТулГУ, 2006. 272 с.

References

1. Agadzhanyan NA, Aptikaeva OI, Gamburtsev GA, Zhalkovskiy EA, Letnikov FA, Rastorguev VN, Sidorov PI, Chereshev VA, Yudakhin FN. Sistemnyy ekologicheskiy monitoring kak komponent strategicheskoy bezopasnosti. Prilozhenie k zhurnalu "Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti". 2009;9:1-24. Russian.

2. Brushkov AV, Mel'nikov VP, Shchelchkova MV, Griva GI, Repin VE, Brenner EV, Tanaka M. Biogeokhimiya merzlykh porod Tsentral'noy Yakutii. Kriosfera Zemli. 2011;4:90-100. Russian.

3. Grigor'ev A, Makosko A, Matesheva A. Perspektivy geomeditinskikh issledovaniy. Nauka v Rossii. 2012;2:4-10. Russian.

4. Melent'ev AI. Aerobnye sporoobrazuyushchie bakterii v agroekosistemakh. Moscow: Nauka; 2007. Russian.

5. Mel'nikov VP, Rogov VV, Kurchatova AN, Brushkov AV, Griva GI. Raspredelenie

mikroorganizmov v merzlykh gruntakh. Kriosfera Zemli. 2011;4:86-90. Russian.

6. Pokhilenko VD, Perelygin VV. Probiotiki na osnove sporoobrazuyushchikh bakteriy i ikh bezopasnost'. Khimicheskaya i biologicheskaya bezopasnost'. 2007;2-3:20-41. Russian.

7. Ushakova NA, Nekrasov RV, Pravdin VG, Kravtsova LZ, Bobrovskaya OI, Pavlov DS. Novoe pokolenie probioticheskikh preparatov kormovogo naznacheniya. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;1:184-92. Russian.

8. Ushakova NA, Voznesenskaya VV, Kozlova AA, Nifatov AV, Samoylenko VA, Nekrasov RV, Egorov IA, Pavlov DS. Vyделение somatostatin-podobnogo peptida kletkami Bacillus subtilis V-8130, kishchnogo simbiota dikoy ptitsy Tetrao urogallus, i vliyanie batsilly na zhivotnyy organizm. Doklady AN. 2010;434(2):282-5. Russian.

9. Ushkalova EA. Rol' probiotikov v gastroenterologii. Farmateka. 2007;6:16-23. Russian.

10. Kalenova LF, Sukhovei YuG, Brushkov AV, Melnikov WP, Fisher TA, Besedin IM, Novikova MA, Efimova YuA. Effects of permafrost microorganisms on the quality and duration of life of laboratory animals. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2011;41(5):484-90.

11. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Gondarev SN, Khromushin VA, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine. Monografiya. Tula: TulGU; 2006. Russian.

УДК: 616.31-084(470.62)

DOI: 10.12737/7290

О ПРОБЛЕМАХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

В.Б. ЕРМАКОВ, Ю.Е.АНТОНЕНКОВ, В.П. КОСОЛАПОВ

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко.
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036, тел.: (473)2371513, E-mail: rhuvsjd@rambler.ru

Аннотация. Конец XX и начало XXI века в России характеризовались глубокими политическими и социально-экономическими переменами во всех сферах жизни государства и общества. Это отражалось и на медицине, в статье на основе литературного материала и данных отчётов стоматологической службы Краснодарского края проведён анализ состояния стоматологической помощи в этом субъекте федерации, показано, что изучение профилактических направлений в стоматологии может завершиться научным открытием. Количество лиц, обращающихся за стоматологической помощью, особенно через первичное звено – поликлиники, ежегодно растёт и составляет до 25% от общей заболеваемости. Сами врачи стоматологи зачастую входят в число пациентов своих коллег, при этом поражение заболеваниями полости рта приближается к 100% охвату населения. Поэтому так необходимы профилактические приёмы, показанные в статье и представленные направления, способствующие улучшению профилактических мероприятий.

Особую роль в изучении стоматологического здоровья населения играет информация о стоматологической просвещённости населения, особенностях применения профилактических стоматологических приёмов людьми разного возраста. Здоровье детского и подросткового населения является составной частью общественного здоровья, так как, складываясь из совокупности признаков индивидуального здоровья и, интегрируя социально-экономические черты общества, оно приобретает новые признаки и качества. Также важно иметь представление об особенностях стоматологического здоровья лиц геронтологического возраста, которые составляют значитель-

ную, всё нарастающую, часть населения нашей страны. Уровень здоровья этих групп и с точки зрения стоматологии не только иллюстрирует многообразие воздействующих на человека природных, социально-экономических и медико-организационных проблем, но и косвенным образом отражает здоровье нации в целом. Поэтому так важно правильно характеризовать медико-социальные факторы, влияющие на это здоровье, хотя бы в отдельно взятом субъекте Российской Федерации.

Ключевые слова: государство, заболеваемость, профилактика, стоматология, поликлиники, научное открытие, общественное здоровье.

THE PROBLEMS OF DENTAL PREVENTION IN THE KRASNODAR REGION

V.B. ERMAKOV, YU.E. ANTONENKOV, V.P. KOSOLAPOV

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy,
st. Student, 10, Voronezh, Russia, 394036, tel.: (473) 2371513, E-mail: rhsvid@rambler.ru*

Abstract. End of the twentieth and the beginning of the XXI century in Russia were characterized by profound political and socio-economic changes in all spheres of state and society. This is reflected in medicine, in the article on the basis of literature data and data reporting dental services in the Krasnodar Territory analyzed the state of dental care in this region of the Federation. It is shown that the study of preventive dentistry may complete scientific discovery. Number of people seeking dental care, especially through primary – health centers, and grows up to 25% of the total incidence. Even physicians dentists are among the patients, their colleagues, and the defeat of diseases of the oral cavity is close to 100% coverage among the population. Why it is so necessary preventive techniques presented in the article direction, contributing to the improvement of preventive measures.

Special role in the study of dental health plays information about dental education to the public, features of preventive dental techniques people of different ages. Health child and adolescent population is an integral part of public health, as by adding a set of attributes of individual health and integrating socio-economic features of a society, it takes on new features and quality. It is also important to have an idea about the features of the dental health of geriatric age, which constitute a large, all growing part of our population. Level of health of these groups in terms of dentistry not only illustrates the diversity of human exposure to natural, socio-economic and organizational health problems, but also indirectly reflects the health of the nation as a whole. Therefore, it is important to characterize the medical and social factors that influence the health, at least in a particular region of the Russian Federation.

Key words: state, incidence, prevention, dentistry, hospitals, scientific discovery, public health.

Критический уровень состояния здоровья населения России на фоне радикальных социально-экономических преобразований в обществе и реформировании системы здравоохранения, антагонистические противоречия между научно-техническим прогрессом и состоянием здоровья общества в нашей стране нуждаются в разработке рекомендаций по профилактике негативных явлений, которые отрицательно влияют на здоровье общества. В настоящее время стоматологическая помощь, которая включает терапевтическую, ортопедическую и хирургическую стоматологию, относится к наиболее массовым видам медицинской помощи. Удельный вес стоматологической заболеваемости среди общей заболеваемости населения по обращаемости достигает 20-25%, обращаемость за стоматологической помощью занимает второе место после обращаемости к врачам-терапевтам. В системе здравоохранения специалисты-стоматологи и зубные врачи по численности занимают второе место после терапевтов. Новым структурным подразделением крупных стоматологических поликлиник являются пункты неотложной стоматологической помощи, организованные в городских и областных центрах, которые круглосуточно оказывают помощь всем об-

ращающимся по поводу острых болей, кровотечений, острых воспалительных процессов, травматических повреждений зубов и челюстей и другой острой патологии. Один из важных разделов деятельности всех стоматологических учреждений — работа по профилактике стоматологических заболеваний, включающая профилактические осмотры населения, выявление больных стоматологического профиля; диспансеризация (санация полости рта, динамическое наблюдение и лечение); проведение организационных мероприятий (применение противокариозных средств, рекомендации специальных диет, по фторированию воды, по улучшению санитарно-гигиенических условий, по ведению здорового образа жизни и др.). Для рациональной организации стоматологической помощи большое значение имеют сведения о состоянии «стоматологического здоровья» населения. Многочисленные научные исследования свидетельствуют о том, что распространенность основных – стоматологических заболеваний среди населения достигает 95-100%, при этом пациентами становятся и сами врачи стоматологи [1]. Стоматологический статус населения страны имеет устойчивую тенденцию к ухудшению, что подчёркнуто в работах [2-5]. Прогноз и планирование разви-

тия стоматологической службы невозможны без профилактического обследования населения на предмет выявления болезней зубов и полости рта, учитывая, что преобладание населения старших возрастов имеет место в 35 регионах России [6].

27 ноября 2011 года было зарегистрировано научное открытие в области стоматологии. Группа ученых во главе с профессором Валерием Константиновичем Леонтьевым провела ряд экспериментов, которые позволили доказать, что при остром пульпите в дентине развиваются структурные дефекты в виде микропространств, ниш, трещин и разломов, в которых персистирует бактериальная микрофлора, попадающая туда из полости рта. Этот факт объясняет трудности санации периодонта, а также подавления болезненной микрофлоры. В.К. Леонтьев ещё в 1996 году подчёркивал, что внедрение в практику методов профилактики в значительной степени снижает уровень распространенности стоматологической заболеваемости [7]. Выводы, вытекающие из названного открытия, относятся и к специализированной помощи, которая является одним из наиболее массовых видов стоматологического поликлинического обеспечения населения. Это подчёркивалось на Международных научно-практических конференциях «Стоматология славянских государств» [8].

В связи с вышеизложенным была сформулирована цель.

Цель исследования. На основе анализа комплексного социально-гигиенического исследования стоматологического здоровья населения Краснодарского края показать проблемы стоматологической профилактики и пути мероприятий, направленных на улучшение управления лечебно-профилактическим процессом.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной в исследовании цели использовались следующие методы: непосредственного наблюдения, статистический, социологический, экспертных оценок. Базами исследования являлись стоматологические учреждения Краснодарского края, ведомственная поликлиника г. Сочи. Исследование проводилось в 4 этапа.

Первый этап включал изучение накопленного опыта, отчетных данных и анализ обеспеченности населения Краснодарского края, РФ и Южного Федерального округа (ЮФО) медицинскими кадрами стоматологического профиля системы Минздрава РФ в динамике за 2009-2012 гг.

На втором этапе исследования проведен анализ ресурсного обеспечения и основных показателей деятельности стоматологической службы в Краснодарском крае, РФ и в ЮФО. В качестве первичной информации использовались документы за 2009-2012 гг.

Третий этап исследования включал проведение социологических опросов пациентов и стоматологов в отношении оценки организации стоматологиче-

ской помощи и профилактической работы. Социологические опросы пациентов и врачей проводились с помощью специально разработанных статистических карт. Репрезентативность выборки определялась по формулам Л.Е. Полякова [9]. Статистической обработке подверглось 610 карт социологического опроса пациентов. Для оценки медицинской эффективности профилактической работы были проведены социологические опросы пациентов, посетивших кабинет профилактики и гигиены полости рта (кабинет гигиениста стоматологического). Расчет объемов выборочной совокупности проводился также по формулам Л.Е. Полякова [9]. Получили выборочную совокупность, равную 125 картам социологических опросов пациентов, посетивших кабинет гигиениста стоматологического. Для изучения мнения врачей-стоматологов в целях оптимизации профилактической работы стоматологической службы области проанкетированы стоматологи базовых медицинских организаций (390 врачей-стоматологов).

Четвертый этап исследования включал изучение стоматологической заболеваемости населения по данным специального эпидемиологического обследования. Результаты осмотра заносились в специально разработанную «Карту оценки стоматологического состояния пациента», в которой фиксировались данные наличия кариеса, пародонтопатий, флюороза, поражений слизистой оболочки полости рта, зубочелюстных аномалий, зубных протезов, недостатки, выявленные при обследовании протезов, время пользования съемными конструкциями, причины несвоевременности обращения за ортопедической помощью. При обработке статистического материала по данным эпидемиологического обследования нами были рассчитаны показатели структуры и частоты стоматологической заболеваемости, а также специальные показатели интенсивности кариеса зубов. Для расчета потребности в стоматологической ортопедической помощи обследованного населения определялись показания к протезированию и выбору конструкции зубных протезов. Обработка материала исследования проводилась путем создания единого массива данных по всем картам оценки стоматологического ортопедического статуса. На основе предварительно составленного нами алгоритма, собранный материал подвергнут математико-статистической обработке данных с использованием программно-аппаратного комплекса.

Результаты и их обсуждение. В Краснодарском крае работают 298 учреждений и кабинетов стоматологического профиля, кроме ведомственных и частных. Стоматологическое обеспечение края осуществляют около 2 тысяч врачей: стоматологов, ортодонтонтов, ортопедов, стоматологов-терапевтов, стоматологов-хирургов, детских стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. С 2009 года их количество неуклонно нарастает, этим в первую очередь занима-

ется Кубанский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ. Но кадровая проблема в стоматологической службе Краснодарского края сохраняется: в 2011 году доля врачей стоматологов 70,4%, зубных врачей 29,5%, всего физических лиц 2024 (в 2010 году доля врачей стоматологов 77%, зубных врачей 23%, всего физических лиц 2122 человек. Из всех врачей стоматологов и зубных врачей аттестовано только 50%, сертификат специалиста имеют 100% от общего количества врачей. В 2011 году за стоматологической помощью первично обратилось 1808090 чел. взрослых (в 2010 г. 1283152 чел., т.е. в 2011г. данный показатель выше на 30%), что составило 23% (в 2010г. – 25%) от населения края, данный показатель отражает возрастающую потребность в стоматологической помощи у населения края. Всего санировано взрослых в 2011 г. 776441 чел. (в 2010 г. – 39,5%), увеличение данного показателя на 3,4% отражает небольшое увеличение объема санации взрослого населения края. Всего посещений взрослого населения в 2011 году 5058771, из них по *обязательному медицинскому страхованию* (ОМС) 4523901 (89,4%), в 2010 г. – 84,9%. По платным услугам 300475 посещений 5,9% от общего числа, в 2010 г. 15,1%. В 2011 г. более чем в двое снизилось количество посещений по платным услугам на фоне увеличения общего количества посещений. Вылечено зубов в 2011 г. по поводу кариеса 72,3%, в 2010 70,9%, соотношение не осложненного кариеса к осложненному 2,6: 1 (в 2010 – 2,4:1). За 2011 г. произведено удалений зубов у взрослых 660129 (на 9% больше чем в 2010г.), вылечено взрослым 1714696 зубов (на 7% больше чем в 2010г.), соотношение вылеченных зубов к удаленным составляет 2,59:1.0 (в 2010 г. 2,6:1) – осталось на прежнем уровне. С профилактической целью в 2011 г. осмотрено 631 430 чел. (в 2010 г. – 685 350 чел.). В 2011 г. с профилактической целью осмотрено 92%, допризывников (в 2010 г. – 93%), 92% беременных (в 2010 г. – 93%) и 76% инвалидов Великой Отечественной войны (ВОВ) (2010 г. – 78%). Отмечается уменьшение количества осммотренных инвалидов ВОВ на 15%, увеличение количества осммотренных допризывников на 2%. По сравнению с 2010 г. наблюдается снижение потребности беременных (2,5%) и потребности допризывников (3%) и инвалидов ВОВ (11%). Снижился процент санированных по всем декретированным группам (5-9%). В 2011 году в рамках реализации программы Приоритетного национального проекта «Здоровье» в крае было организовано 17 центров здоровья. Из 13 центров здоровья для взрослых в кабинетах гигиенистов – стоматологических осуществляется деятельность в 5 центрах: «Центр медицинской профилактики» г. Краснодар; «Ейская центральная районная больница» г. Ейск; «Городская больница №2» г. Краснодар; «Кореновская центральная районная больница» г. Кореновск; «Центральная районная больница» Выселковского района

ст. Выселки. Должностные обязанности гигиениста стоматологического в данных центрах возложены на стоматолога общей практики или зубного врача.

Из 4 центров здоровья для детей в кабинетах профилактики осуществляется деятельность в 2: «Кореновская центральная районная больница» г. Кореновск; «Центральная районная больница» Темрюкского района г. Темрюк. Должностные обязанности гигиениста стоматологического возложены на врача стоматолога детского.

Из 390 участников опроса врачей наблюдается следующее разделение по возрастным категориям: возраст до 30 лет – 126; возраст от 31 года до 40 лет – 87; возраст от 41 года до 50 лет – 58; возраст от 51 года до 55 лет для женщин и от 51 года до 60 лет для мужчин (предпенсионный возраст) – 53; старше 55 лет и 60 лет для женщин и мужчин соответственно (пенсионный возраст) – 64. Из них 112 – мужчины, 273 – женщины, 5 человек свой пол не указали.

Определив частоты ответов стоматологов на поставленные в анкете вопросы, их мнения об информированности пациентов стоматологических поликлиник в вопросах профилактики и гигиены полости рта, можно сформировать предложения по улучшению качества профилактической работы с пациентами Краснодарского края.

Выводы:

1. Данное исследование проведено согласно комплексной теме «Медико–социальные проблемы и организация оказания медицинской помощи населению». Шифр 013.99 № 01200904892.

2. Полученная в результате исследования информация, отражающая состояние и функционирование вопросов стоматологической профилактики, нуждаются в Краснодарском крае в дальнейшей проработке.

3. Нужно учитывать то, что интенсивность основных стоматологических заболеваний достаточно высока и среди всего населения России, и именно знание и проведение профилактических мероприятий приобретает всё большее значение.

4. В стоматологическом просвещении, помимо врачей-стоматологов, должны участвовать психологи, педагоги и другие специалисты по обучению, целесообразно начинать мотивацию с педагогов и медицинских работников детских учреждений.

5. Для улучшения стоматологического здоровья на уровне популяции необходимы усилия не только специалистов, но и общества в целом, должно сформироваться общественное мнение, что заботиться о здоровье полости рта так же необходимо, как и о красоте своей внешности не только в отдельно взятом, а во всех субъектах Российской Федерации.

Литература

1. Прокудин И.Н. Организация стоматологической помощи и потребность в ортопедическом лече-

нии городского населения: дис.... канд. мед. наук: 14.00.33. М., 2007. 156 с.

2. Калининская А.А., Дзугаев А.К., Кудрявцев А.А. Медико-демографическая и социально-гигиеническая характеристика сельского населения // Здравоохранение Российской Федерации. 2012. № 4. С. 7–10.

3. Максимовский Ю.М., Тишкина О.С. Изучение краевой проницаемости композитных реставраций методом термоциклирования с последующим прокрашиванием // Пародонтология: Научно-практический журнал для стоматологов. 2008. №1. С. 71–75.

4. Калининская А.А., Дзугаев В.К., Мещеряков Д.Г. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности и накопленная заболеваемость медицинских работников стоматологического профиля (результаты специального исследования) // Российский стоматологический журнал: Научно-практический журнал. 2004. №3. С. 47–49.

5. Производственные вредности терапевтического стоматологического приема / Кунин А.А., Азаров О.А., Ерин О.А. [и др.] // Сб. науч. тр. «Прикладные информационные аспекты медицины» Воронеж ВГМА им. Н.Н. Бурденко. 1998. Т.1. №1. С. 18–37.

6. Чесноков П.Е., Антоненков Ю.Е., Сыч Г.В. Медико-демографические показатели здоровья населения Воронежской и Белгородской областей // Актуальные проблемы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 145-летию образования Общества врачей Восточной Сибири (1863-2008) / под ред. Г.М. Гайдарова. Иркутск: НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2008. С. 240–244.

7. Леонтьев В.К. Организация, экономика и управление стоматологической службы страны // Стоматология: Спец. Выпуск, IV съезд стоматологов, III съезд стоматологической ассоциации. Москва, 1996. С. 7-11.

8. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика: Пособие для врачей. Л.: Медицина, 1974. 384 с.

9. Поляков Л.Е., Малинский Д.М. Метод комплексной вероятностной оценки состояния здоровья населения // Сов. здравоохран. 1973. №3. С. 34–42.

References

1. Prokudin IN. Organizatsiya stomatologicheskoy pomoshchi i potrebnost' v ortopedicheskom lechenii gorodskogo naseleniya [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2007. Russian.

2. Kalininskaya AA, Dzugaev AK, Kudryavtsev AA. Mediko-demograficheskaya i sotsial'no-gigienicheskaya kharakteristika sel'skogo naseleniya. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii. 2012;4:7-10. Russian.

3. Maksimovskiy YuM, Tishkina OS. Izuchenie kraevoy pronitsaemosti kompozitnykh restavratsiy metodom termotsiklirovaniya s posleduyushchim prokrashivaniemyu Parodontologiya: Nauchno-prakticheskiy zhurnal dlya stomatologov. 2008;1:71-5. Russian.

4. Kalininskaya AA, Dzugaev VK, Meshcheryakov DG. Zabolevaemost' s vremennoy utratoy trudosposobnosti i nakoplennaya zabolevaemost' meditsinskikh rabotnikov stomatologicheskogo profilya (rezul'taty spetsial'nogo issledovaniya). Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal: Nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2004;3:47-9. Russian.

5. Kunin AA, Azarov OA, Erin OA, et al. Proizvodstvennye vrednosti terapevticheskogo stomatologicheskogo priema. Sb. nauch. tr. «Prikladnye informatsonnye aspekty meditsiny» Voronezh VGMA im. N.N. Burdenko. 1998;1(1):18-37. Russian.

6. Chesnokov PE, Antonenkov YuE, Sych GV. Mediko-demograficheskie pokazateli zdorov'ya naseleniya Voronezhskoy i Belgorodskoy oblastey. Aktual'nye problemy zdorov'ya naseleniya i razvitiya zdravookhraneniya na urovne sub'ekta Rossiyskoy Federatsii: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 145-letiyu obrazovaniya Obshchestva vrachey Vostochnoy Sibiri (1863-2008) / pod red. G.M. Gaydarova. Irkutsk: NTs RVKh VSNTs SO RAMN; 2008. Russian.

7. Leont'ev VK. Organizatsiya, ekonomika i upravlenie stomatologicheskoy sluzhby strany. Stomatologiya: Spets. Vypusk, IV s'ezd stomatologov, III s'ezd stomatologicheskoy assotsiatsii. Moscow; 1996. Russian.

8. Merkov AM, Polyakov LE. Sanitarnaya statistika: Posobie dlya vrachey. L.: Meditsina; 1974. Russian.

9. Polyakov LE, Malinskiy DM. Metod kompleksnoy veroyatnostnoy otsenki sostoyaniya zdorov'ya naseleniya. Sov. zdravookhr. 1973;3:34-42. Russian.

УДК: 616.36-002

DOI: 10.12737/7289

ВОЗМОЖНОСТЬ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.А. МИНЕНКО*, Д.Г. СЕРДЮКОВ**

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Россия, 119991

**РГЗУ, ул. Ю. Фучика, д.1, г. Балашиха -8, Московская обл., Россия, 143900

Аннотация. В работе обоснована актуальность моделирования острого лекарственного токсического гепатита, как фактора, приводящего к дестабилизации гомеостаза человека. Крупнейшая железа человеческого организма - печень, один из наиболее важных в функциональных внутренних органов человека, выполняет огромное

количество физиологических функций, включая барьерную, инактивационную и экскреторную. Нейтрализация токсических соединений, в том числе ксенобиотиков и гормонов, происходит в печени под действием печеночных ферментов путем различных химических реакций – окислительно-восстановительных, замещения, гидролиза. Обезвреженные вещества транспортируются вместе с желчью в кишечник и выводятся с калом или же поступают в кровь, отфильтровываются почками и удаляются с мочой. Острый токсический гепатит развивается вследствие повреждения гепатоцитов метаболитами лекарственных веществ и развития реактивного воспаления и некроза клеток печени. Медикаментозный гепатит приводит к изменению структуры печени, нарушениям внутрипеченочной гемодинамики, развитию печеночной недостаточности и циррозу печени.

Ключевые слова: фармакомоделирование, острый лекарственный токсический гепатит, парацетамол, стволовые клетки, гепатоциты.

MODELING OF ACUTE MEDICAMENTAL HEPATITIS IN THE RATS

I.A. MINENKO*, D.G. SERDYUKOV**

*The First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, st. B. Pirogovskaya, d. 2, p. 4, Moscow, Russia, 119991

**Russian State Agrarian Correspondence University, st. J. Fucik, 1, Balashikha-8, Moscow reg., Russia, 143900

Abstract. This work presents the relevance of modeling drug acute toxic hepatitis as a factor leading to destabilization in human homeostasis. The liver is one of the most important internal organs of animals, including humans, performing a huge number of physiological functions, including biotransformation and elimination of many exogenous and endogenous compounds. The metabolism and utilization of xenobiotics, allergens, toxins and poisons occurs under the action of microsomal liver enzymes. Acute toxic hepatitis develops due to damage to the hepatocytes metabolites of medicinal substances and the development of reactive inflammation and necrosis of liver cells. Drug-induced hepatitis leads to a change in the structure of the liver, disorders of intrahepatic hemodynamics, the development of liver failure and liver cirrhosis.

Key words: pharmaco-modulation, acute drug toxic hepatitis, paracetamol, stem cells, hepatocytes.

Современные лекарственные препараты обладают мощной биологической активностью и терапевтической эффективностью, однако скрытыми от больного остаются и потенциальная опасность, и тяжелые последствия их применения, часто приводящие к инвалидизации или летальному исходу. Мировые объемы продаж медикаментозных средств из года в год постоянно растут, увеличивая астрономические доходы транснациональных фармацевтических корпораций. По итогам 2013 г. прибыль первой десятки мировых лидеров среди фармацевтических компаний составил более 441 млрд. долларов США. А ведь безопасность использования, по разным оценкам, более восьмидесяти процентов известных лекарственных средств, вызывает у специалистов определенные сомнения. По мнению ряда исследователей, только лишь шестая часть выходящих на рынок новых лекарственных препаратов отвечают современным требованиям фармакотерапии. Иногда токсическое свойство лекарства обнаруживается уже после того, как оно поступает в продажу. В США, по данным американского Управления контроля качества пищевых продуктов и лекарств (FDA), осложнения, вызванные лекарственной терапией, стоят на четвертом месте среди причин, приводящим к росту показателя смертности населения, после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и инсультов. Ежегодно в Соединенных Штатах, согласно данным статистики, от врачебных ошибок, в том числе от негативного действия лекарственных средств,

умирает около 125 тыс. человек. Хорошо известный и часто используемый «безвредный» препарат *парацетамол* лидирует в Соединенных Штатах по количеству случаев передозировки и отравлений, приводящим как минимум, к тяжелым поражениям печени и даже смерти. Что касается России, то можно лишь предполагать, что в нашей стране ситуация с лекарственной интоксикацией населения может быть значительно сложнее и хуже, так как достоверной статистической информации в этой области просто не существует. Российскими экспертами выявлены десятки наименований лекарственных препаратов, запрещенных в США, но без каких-либо ограничений использующихся в России.

В последние годы гепатотоксичность резко увеличившегося числа используемых в медицинской практике медикаментозных средств превратилась в одну из серьезных проблем гастроэнтерологии. На сегодняшний день выявлено более тысячи наименований лекарств, обладающих гепатотоксическим действием и приводящих в процессе лечения к поражению паренхимных клеток печени человека (гепатоцитов) и развитию медикаментозного гепатита. Поражения печени, вызываемые употреблением лекарств, становятся причинами почти 5% всех госпитализаций по поводу желтухи и каждого шестого случая развития печеночной недостаточности. Поэтому искусственное формирование лекарственного гепатита стало важной частью всех доклинических испытаний гепатопротекторов [1-4].

Большинство поступающих *per os* в организм лекарств являются в разной степени липофильными неполярными веществами и перенос их молекул через билипидный слой мембраны клеток эпителия кишечника происходит посредством пассивного транспорта по градиенту концентрации или, в случае гидрофильных полярных веществ, всасывание происходит с помощью транспортных белков (например, альбуминов) [9]. В дальнейшем элиминация лекарственных веществ осуществляется через превращение неполярных гидрофобных соединений в полярные гидрофильные вещества. Биотрансформация чужеродных соединений происходит в печени при участии микросомальных ферментов гепатоцитов (монооксигеназы). Основным действующим компонентом в процессе окисления выступает гемопротеин *цитохром P450* и кофермент *никотинамидадениндинуклеотидфосфат* (НАДФ).

Считается, что *парацетамол* в суточных дозах не более 4 г. не вызывает развитие осложнений. Однако, длительное (трое и более суток) употребление *парацетамола* в высоких дозах, превышающих 10 г. в сутки или однократный прием дозы в 15 г и более, вызывает риск развития органического поражения печени и почек. Летальный синтез, при котором образуются токсичные метаболиты, происходит после его окисления и превращения в токсичный метаболит *N-acetylbenzoquinone-imine* (NAPQI). При передозировке происходит сокращение запасов блокирующего его разрушающее действие глутатиона, и метаболиты связываются с белками плазмы гепатоцитов, что приводит в конечном итоге к некрозу печени. Особо отмечается четко выраженное усиленное гепатотоксическое действие *парацетамола* в сочетании с метиловым спиртом [10].

Цель исследования – моделирование токсического гепатита в эксперименте, установление сроков и доз, требуемых для получения токсического поражения печени и оценка эффективности использования стволовых клеток для немедикаментозной коррекции острого токсического (лекарственного) гепатита у животных.

Материалы и методы исследования. *Парацетаминифенол* (международное непатентованное название: *paracetamol*) – лекарственное средство, относящееся к анальгетикам и антипиретикам, по химическому составу относится к группе анилидов (производные ароматических аминов). Химическая формула – $C_8H_9NO_2$.

Моделирование острого токсического гепатита *парацетамолом* было осуществлено на 20 беспородных белых крысах средней массой 170-180 г., поступивших из филиала ФГБУН НЦБМТ ФМБА России «Андреевка» (Солнечногорский район, Московская обл.). Отбор животных для эксперимента производился произвольно, без учета пола. Содержание и питание животных стандартное (в клетках по 5 осо-

бей, вода, полнорационный комбикорм – без ограничений). Экспериментальные животные были разделены на две группы:

I группа (15 особей) – животные, получавшие *парацетамол* перорально в количестве 500 мг в виде суспензии (1 мл). Дисперсионная среда – 40% метиловый спирт. На 20 день после начала эксперимента крысам этой группы в брюшную область дважды с интервалом в один день было введено сначала 100, потом 180-200 млн. аллогенных стволовых и прогениторных клеток костного мозга, полученных от трансгенных мышей с геном зеленого белка (с целью возможной последующей маркировки введенных клеток в организме реципиента);

II группа (5 особей) – нелеченные животные (гепатитный контроль), также получавшие *per os* 500 мг суспензионного *парацетамола* (1 мл).

Парацетамол вводился через день, общее количество введений – 9 раз.

В процессе введение суспензии у животных отмечалось постепенное ухудшение физического состояния, появления вялости, отсутствие или слабая реакция на раздражители, стремление подопытных животных держаться вместе, сбившись в группу. После пятого введения *парацетамола* у отдельных, наименее сильных и крупных особей были отмечены носовые кровавые выделения. Для оценки функционального состояния печени трижды проводился забор крови: у всех животных – до начала введения лекарственной суспензии и по окончании приема, а у основной группы (15 животных) – через 10 дней введения *гемопоэтических клеток костного мозга* (ГПКМ). Биохимический анализ проводился по показателям каталитической концентрации ферментов – *аланинаминотрансферазы* (АМ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и *аспартатаминотрансферазы* (АСТ). Для оценки белково-синтетической функции печени применялась тимоловерональная проба и измерялось содержание альбумина в сыворотке крови.

Через 14 дней после окончания получения *парацетамола* животных умерщвляли декапитацией с соблюдением основных требований к эвтаназии с отбором биоптатов печени для морфологических исследований.

У животных группы гепатитного контроля структурное балочно-радиальное строение печеночных долей не изменено, четкое, прослеживается. На фоне умеренно выраженного капиллярно-венозного полнокровия отмечается незначительное неравномерное расширение вокруг синусоидного пространства. Цитоплазма гепатоцитов, в основном, зернистого вида, без признаков жировой дистрофии. Лишь у отдельных клеток паренхимы печени наблюдается мелкокапельная жировая дистрофия (диссеминированное ожирение), и слабо выраженные явления плазмо- и кариорексиса. У некоторых крыс были выявлены мелкие очаги гепатозного поражения (дистрофия и некроз небольших участков или от-

дельных гепатоцитов). Результаты биохимического анализа крови, взятой через сутки после окончания введения *парацетамола*, показали существенное увеличение уровня энзимов АЛТ – с 1,1 до 2,6 мккат /л (2,4 раза) и АСТ – с 1,1 до 1,8 мккат/л (1,6 раза), что свидетельствовало о разрушении клеток печени (цитоллиз), вызванным токсическим влиянием на печень *парацетамола*. Уровень содержания белков (альбумины) практически не изменялся, проба Маклагана (белково-синтетическая функция печени) также положительна, увеличение составило 2,5 раза – с 2,1 до 5,2 ед. (Н – S).

У основной группы животных после введения ГПКМ биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, тимол-вероналовая проба) вернулись к первоначальным значениям, что свидетельствовало о купировании некротических и дистрофических процессов в печени и восстановлении её функциональной активности.

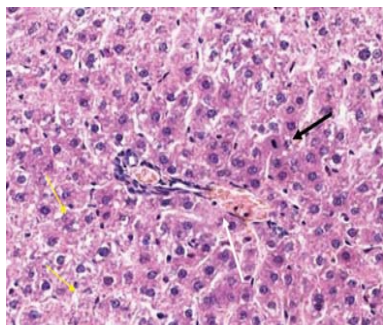


Рис. Выявлены: фрагментация цитоплазмы и жировая дистрофия гепатоцитов, полнокровие дольковых центральных вен

При моделировании острого токсического гепатита на крысах были выявлены деструктивные процессы как на уровне клетки, так и развивающиеся патологии самого органа, т.е. подтверждено развитие синдромов острого первичного (медикаментозного) гепатита.

Заключение. Печень обладает уникальной способностью восстанавливать свои исходные параметры при повреждениях, достигающих её первоначального размера. В печени млекопитающих, в том числе человека, были выделены четыре вида клеток-предшественниц, которые при определенных неблагоприятных обстоятельствах могут превращаться в клетки печени и замещать эпителиальные клетки желчных протоков и гепатоцитов. Это – малые гепатоциты, овальные клетки, мезенхимоподобные клетки и эпителиальные клетки печени. Все они обладают способностью к перепрограммированию и дифференцировке, экспрессируют гепатоцитарные маркеры или маркеры печеночных клеток-предшественников, однако обладают разным пролиферативным и регенеративным потенциалом. Есть данные, подтверждающие значительные регенерационный потенциал периситов перисинусоидально-

го пространства печеночной дольки (клетки Купфера), формирующих морфогенетические факторы дифференцировки в гепатоциты мезенхимальных и кроветворных стволовых клеток [5-8,11]. Поэтому, что касается основной группы животных, по-видимому, введение аллогенных стволовых клеток, привело к прямому межклеточному контакту (эпигенетический механизм), и через сигнальные пути простимулировало индукцию репарационной программы (секрецию факторов роста, дифференцировки и т.д.) печени и пролиферацию зрелых гепатоцитарных клеток печени. Проведенный эксперимент продемонстрировал возможность немедикаментозного лечения печени трансплантацией ГПКМ, показал достаточно высокую эффективности и поэтому нуждается в дальнейших клинических исследованиях и научно-теоретическом обосновании.

Литература

1. Иванов Д.В. Клеточные технологии при алкогольном поражении печени // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16. №3. С. 177–178.
2. Иванов Д.В. Клеточные технологии при вирусных поражениях печени // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16. №3. С. 178.
3. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
4. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии – в лечение патологии печени // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.13. №2. С. 185–187.
5. Д.В. Иванов, А.А. Хадарцев, В.А. Хадарцев, О.А.Седова, О.А.Митюшкина. Клиническое использование стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16. №4. С. 31–33.
6. Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Иванов Д.В., Гонтарев С.Н. Медико-биологические аспекты клеточных технологий: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2013. 288 с.
7. Иванов Д.В., Корниенко А.В., Лищук А.Н., Немыгин Ю.В., Станков Д.С., Хадарцев А.А. Безопасность проведения тсрансплантации клеток фетальной печени плода 2-го триместра гестации у больных кардиологического профиля // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13. № 2. С. 187.
8. Иванов Д.В., Рязанов А.И., Хадарцев А.А. Трансплантация гепатоцитов в лечении заболеваний печени – настоящее и будущее // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13. № 3. С. 122–125.
9. Blyuger A. F., Major A. Biomembranes of hepatocytes and pathology of liver diseases // Riga, 1986. № 7. P. 11–16.
10. Hazanov A.I. To a question of alcoholic damages of a liver // Rus. Med. Messages. 1998. №. 1. P. 40–44.

11. Kakinuma S., Tanaka Y., Chinzei R., Watanabe M., Shimizu-saito K., Hara Y., Teramoto K., Arie S., Sato C., Takase K., Yasumizu T., Teraoka H. Human Umbilical Cord Blood as a Source of Transplantable Hepatic Progenitor Cells // Stem Cells. 2003. V. 21. P. 217–227.

References

1. Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii pri alkohol'nom porazhenii pecheni [The cellular technologies under alcoholic defeat of liver]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(3):177-8. Russian.

2. Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii pri virusnykh porazheniyakh pecheni [The cellular technologies under virus defeat of liver]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(3):178. Russian.

3. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine. Pod red. A.N. Lishchuka. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.

4. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii – v lechenie patologii pecheni. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):185-7. Russian.

5. Ivanov DV, Khadartsev AA, Khadartsev VA, Sedova OA, Mityushkina OA. Klinicheskoe ispol'zovanie stvolovykh kletok [Clinical usage of stem cells]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):31-3. Russian.

6. Khadartsev AA, Subbotina TI, Ivanov DV, Gontarev SN. Mediko-biologicheskie aspekty kletochnykh tekhnologiy: Monografiya. Pod red. A.A. Khadartseva. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2013. Russian.

7. Ivanov DV, Kornienko AV, Lishchuk AN, Nemytin YuV, Stankov DS, Khadartsev AA. Bezopasnost' provedeniya transplantatsii kletok fetal'noy pecheni ploda 2-go trimestra gestatsii u bol'nykh kardiologicheskogo profilya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):187. Russian.

8. Ivanov DV, Ryazanov AI, Khadartsev AA. Transplantatsiya gepatotsitov v lechenii zabolevaniy pecheni – nastoyashchee i budushchee. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(3):122-5. Russian.

9. Blyuger AF, Major A. Biomembranes of hepatocytes and pathology of liver diseases. Riga. 1986;7:11-6.

10. Hazanov AI. To a question of alcoholic damages of a liver // Rus. Med. Messages. 1998;1:40-4.

11. Kakinuma S, Tanaka Y, Chinzei R, Watanabe M, Shimizu-saito K, Hara Y, Teramoto K, Arie S, Sato C, Takase K, Yasumizu T, Teraoka H. Human Umbilical Cord Blood as a Source of Transplantable Hepatic Progenitor Cells. Stem Cells. 2003;21:217-27.