

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 10 2011
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 2
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ (2008) – 0,152

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

Учредитель – Академия
Естествознания
123557, Москва,
ул. Пресненский вал, 28
Свидетельство о регистрации
ПИ №77-15598
ISSN 1812-7339

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.м.н., профессор Максимов В.Ю.
к.м.н. Стукова Н.Ю.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8412)-56-17-69
e-mail: edition@rae.ru

Ответственный секретарь
к.м.н. Бизенкова М.Н.

Подписано в печать 09.09.2011

Формат 60x90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Сватковская С.В.

Усл. печ. л. 29,5.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2011/10
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2011

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Ефремов А.В. (Новосибирск)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казиминова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н. Ярославцев А.С. (Астрахань)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Беляев В.Л. (Санкт-Петербург)
д.т.н., профессор Бичурин М.И.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Крупенин В.Л. (Москва)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Петров М.Н. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)

Педагогические науки

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н.
(Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Экономические науки

д.э.н., профессор Калужнова Н.Я. (Иркутск)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)

Химические науки

д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2011
Part 2
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

EDITOR

Ledvanov Mikhail

Senior Director and Publisher

Bizenkova Maria

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gor'kova A.V. (Saratov)
Efremof A.V. (Novorossiysk)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terent'ev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Beliaev V.L. (St. Petersburg)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Koryachkina S.J. (Orel)
Krupenin V.L. (Moscow)
Litvinova E.V. (Orel)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Petrov M.N. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)

Technical sciences

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Il'mushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Economic sciences

Kalyuzhnova N.Y. (Irkutsk)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

Chemical sciences

Poleschuk O.H. (Tomsk)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

НОВЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ СПОСОБ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ <i>Абдалкин М.Е.</i>	247
О НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 2-(1'-ГИДРОКСИ-4'-ИЗОПРОПЕНИЛ-1'-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСИЛ-2'-ТИО)-МЕТИЛЭТАНОАТА <i>Акулина И.В., Никитина Л.Е., Гараев Р.С., Артемова Н.П., Сергеев А.В., Дорофеева Л.Ю.</i>	251
ПРЕИМУЩЕСТВА СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ КЛИНИЧЕСКИХ КАФЕДР В ВЕДОМСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЕ МВД НА ПРИМЕРЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ЧАСТИ МВД ПО РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН <i>Амиров Н.Б., Потапова М.В., Сабиров Л.Ф., Гинятуллина Л.Р.</i>	257
ШКОЛЬНАЯ СРЕДА И ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ <i>Багнетова Е.А., Корчин В.И., Сорокун И.В.</i>	261
ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СПОРТОМ <i>Балькова Л.А., Каплина Э.Н., Ивянский С.А., Феррапонтова О.В., Щекина Н.В.</i>	265
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕПРЕССИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ: РОЛЬ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА <i>Бахмутова Ю.В., Алтухов А.А.</i>	270
ЗНАЧЕНИЕ ЭХОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПЛЕРОВСКИХ МЕТОДИК В ОЦЕНКЕ РАННИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА <i>Баязитова Л.И., Насруллаев М.Н., Вагапова Г.Р.</i>	273
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА В ПРОЦЕССЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА <i>Герасимова Т.А., Кильдибекова Р.Н.</i>	277
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ У ДЕТЕЙ <i>Гиматдинова Е.В., Хайруллина Р.М., Гарипова М.И., Сотникова Ю.М., Веселов С.Ю.</i>	280
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРБИДНОСТИ НА ДИАГНОСТИКУ, ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА <i>Горелик С.Г.</i>	283
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОВЕРХНОСТНЫМИ ОЖОГАМИ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ВЛАЖНОЙ СРЕДЫ <i>Еремеев С.А., Чичков О.В., Коваленко А.В., Прохоренко А.В., Барташевич Е.В.</i>	288
ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА» В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ С ЦЕЛЬЮ ПОДГОТОВКИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ <i>Ерёмин И.В., Евстигнеева М.И., Батищева Л.Д.</i>	295
ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ВЫБОРА СОВРЕМЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПОДРОСТКОВ <i>Ерофеева Л.В.</i>	298
ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ <i>Кураמיшина О.А., Кофанова Ю.А., Габбасова Л.В., Крюкова А.Я.</i>	302

<hr/>	
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВЫРАБОТКЕ СЕКРЕТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	
<i>Луценко М.Т.</i>	305
КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ В ОЦЕНКЕ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА РОЖИ	
<i>Манаева Д.А., Жукова Л.И., Славинский А.А.</i>	310
КАРИЕС ЗУБОВ У ДЕТЕЙ: ЗНАЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА	
<i>Милехина С.А.</i>	314
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА	
<i>Миронов П.И., Медведев О.И., Ишмухаметов И.Х., Булатов Р.Д.</i>	319
ПРОСТРАНСТВЕННАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦИКЛОФОСФАМИДА	
<i>Молодых О.П., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М., Бакулина А.А., Сорокина Ю.А.</i>	324
МЕТОД ОЦЕНКИ ЭМБОЛООПАСНОСТИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ	
<i>Ненарочнов С.В., Новикова Я.В., Куликов В.Г., Морозов В.В., Новак Е.В.</i>	329
ПАРАВАЗАЛЬНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ЖЕЛУДКА В ПЕРВОМ ПЕРИОДЕ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА	
<i>Никель В.В., Касимцев А.А., Ефремова В.П.</i>	333
ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА	
<i>Омельченко В.П., Собин С.В., Демидова А.А., Демидов И.А.</i>	336
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА, НАРКОМАНИИ И ТОКСИКОМАНИИ	
<i>Осколок Л.Н., Терентьев А.А.</i>	340
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕГЛЮМИНА НАТРИЯ СУКЦИНАТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНЫМИ ИНИЦИИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ	
<i>Петров А.Ю., Заплутанов В.А., Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Коваленко А.Л.</i>	345
РЕАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, ВКЛЮЧАЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ	
<i>Полянская И.А.</i>	351
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСУДИСТОМ ЭНДОТЕЛИИ С ПОЗИЦИИ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ СИСТЕМ	
<i>Попова Л.А., Ваизова О.Е.</i>	354
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ФИБРОЗА	
<i>Постникова О.А., Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Виноградова Е.В., Капустина В.И., Нохрина Ж.В.</i>	359
ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ ГОМЕОСТАЗ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП	
<i>Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г., Сергеев О.С.</i>	363
ИЗМЕНЕНИЕ СЕКРЕТОРНО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ У ЖЕНЩИН ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ КОНТРАЦЕПЦИИ	
<i>Рева Г.В., Кольцов И.П., Храмова И.А.</i>	367

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО НЕАКТИВНОГО БРУЦЕЛЛЕЗА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ	
<i>Решетников А.А., Шульдяков А.А., Андронов Е.В., Ляпина Е.П.</i>	370
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ИММУНИТЕТА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	
<i>Рогожина И.Е.</i>	375
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР ПРОКСИМАЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ	
<i>Русинов В.М., Сухоруков В.П., Булдаков В.В.</i>	380
ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ И СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕПАРАТИВНОГО КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАВМ И УРАВНИВАНИЯ ДЛИНЫ КОНЕЧНОСТЕЙ	
<i>Свешников А.А.</i>	384
ВЛИЯНИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА ТЕЛА И ВОДНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	
<i>Свиридкина Л.П., Гадельшина Н.Г., Найденев В.И.</i>	388
ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ПОВЫШАЮЩЕЙСЯ МОЩНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ КРОВООБРАЩЕНИЯ	
<i>Хайруллин Р.Р., Косарева О.В.</i>	393
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТОГО РУСЛА СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ СОБАК ПОСЛЕ ПАНКРЕАТЭКТОМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
<i>Ходжаян А.Б., Сумкина О.Б., Белова Н.Г.</i>	397
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЛИГАТУРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ	
<i>Хромова В.Н.</i>	400
ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АДАПТАЦИИ К СЪЕМНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ	
<i>Шемонаев В.И.</i>	403
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВЕЛИЧИНЫ ГРЫЖЕВОГО ВЫПЯЧИВАНИЯ В ПОЗВОНОЧНЫЙ КАНАЛ НА КРОВОТОК КОРЕШКОВ КОНСКОГО ХВОСТА У БОЛЬНЫХ С ПОЯСНИЧНОЙ МЕЖПОЗВОНКОВОЙ ГРЫЖЕЙ ДИСКА	
<i>Щурова Е.Н., Ефимов А.В., Прудникова О.Г.</i>	406
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	
<i>Эльбекьян К.С., Ходжаян А.Б., Муравьева А.Б.</i>	411
СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА	
<i>Юркевич Н.В., Бакарев М.А., Оскольский Г.И.</i>	414

Биологические науки

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СУПРАОПТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА В УСЛОВИЯХ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	
<i>Котельникова С.В., Швецова Н.Г., Котельников А.В.</i>	418
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПОЛЛЮТАНТОВ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗЖЕЧКЕ БЕЛЫХ КРЫС	
<i>Мажитова М.В.</i>	422
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	426

CONTENTS
Medical sciences

NEW UNIVERSAL METHOD TO OVERCOME THE RESISTANCE OF MICROORGANISMS <i>Abdalkin M.E.</i>	247
TO SOME PARAMETERS OF THE CHRONIC TOXICITY OF 2-(1'-HYDROXY-4'-ISOPROPENYL-1'-METHYLCYCLOHEXYL-2'-THIO)-METHYLETHANOATE <i>Akulina I.V., Nikitina L.E., Garaev R.S., Artemova N.P., Sergeev A.V., Dorofeeva L.Y.</i>	251
ADVANTAGES OF JOINT JOB OF CLINICAL FACULTIES IN DEPARTMENTAL MEDICINE MIA ON AN EXAMPLE MEDICO-SANITARY PART OF MIA ON REPUBLIC TATARSTAN <i>Amirov N.B., Potapova M.V., Sabirov L.F., Ginjatullina L.R.</i>	257
SCHOOL ENVIRONMENT AND RISK FACTORS AFFECTING THE HEALTH OF STUDENTS <i>Bagnetova E.A., Korchin V.I., Sorokyn I.V.</i>	261
THE USE OF DERINATE IN COMPLEX REHABILITATION OF CHILDREN-SPORTSMAN <i>Balykova L.A., Kaplina E.N., Ivjanskij S.A., Ferrapontova O.V., Shchekina N.V.</i>	265
THE SECONDARY PROPHYLAXIS OF DEPRESSION IN ELDERS WITH DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE: THE ROLE OF PSYCHOTHERAPEUTIC MEASURES <i>Bakhmutova J.V., Altukhov A.A.</i>	270
VALUE OF ECHOGRAPHY WITH APPLICATION DOPPLER TECHNIQUES IN AN ESTIMATION OF EARLY DISTURBANCES OF A HEMODYNAMIC OF AN INTRARENAL BLOOD FLOW AT PATIENTS CD 2 TYPES <i>Bayazitova L.I., Nasrullaev M.N., Vagapova G.R.</i>	273
MORPHOLOGICAL CHANGES OF THYMUS IN THE PROCESS OF POSTTRAUMATICAL REGENERATION OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM TISSUES <i>Gherasimova T.A., Kildebekova R.N.</i>	277
DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC OPPORTUNITIES OF PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENT INFECTIOUS AND INFLAMMATORY PROSESS WITH CHILDREN <i>Gimatdinova E.V., Hayrullina R.M., Garipova M.I., Sotnikova U.M., Veselov S.U.</i>	280
INFLUENCE OF POLIMORBIDITY ON DIAGNOSTICS, TACTICS OF TREATMENT AND A DISEASE OUTCOME IN ABDOMINAL SURGERY AT SENILE AGE PATIENTS <i>Gorelik S.G.</i>	283
COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENTS FOR PATIENTS WITH SUPERFICIAL SKIN BURNS IN A WET ENVIRONMENT <i>Eremeev S.A., Chichkov O.V., Kovalenko A.V., Prohorenko A.V., Bartashevich E.V.</i>	288
INCREASE OF EFFICIENCY OF THE PROCESS OF TEACHING THE DISCIPLINE «PHYSICAL CULTURE» IN THE MEDICAL INSTITUTE WITH THE AIM OF TRAINING HIGHLY QUALIFIED SPECIALISTS IN THE FIELD OF PHYSICAL CULTURE OF RECUPERATION <i>Eremin I.V., Evstigneeva M.I., Batisheva L.D.</i>	295
FEATURES OF REPRODUCTIVE BEHAVIOUR AND REPRODUCTIVE CHOICE OF THE UP-TO-DAY POPULATION OF TEENAGERS <i>Erofeeva L.V.</i>	298
PSYCHOSOCIAL FACTORS AND ULCER DISEASE <i>Kuramshina O.A., Kofanova Y.A., Gabbasova L.V., Kryukova A.Y.</i>	302
MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC CYTOPLASMATIC GRANULES OF MAST CELLS AT TO DEVELOPMENT OF THE SECRET UNDER INFLUENCE HERPES-VIRUS INFECTION <i>Lutsenko M.T.</i>	305

COMPUTER ANALYSIS OF IMAGE OF NEUTROPHILIC LEUCOCYTES IS IN ESTIMATION OF CHARACTER OF FLOW AND PROGNOSIS OF ERYSIPELAS <i>Manaeva D.A., Goukova L.I., Slavinsky A.A.</i>	310
CHILDREN'S CARIES : IS A LOCAL VIOLATION OF CALCIUM PHOSPHORUS METABOLISM <i>Milekhina S.A.</i>	314
PREDICTING TRENDS AND OUTCOMES OF ACUTE SEVERE PANCREATITIS <i>Mironov P.I., Medvedev O.I., Ishmukhametov I.K., Bulatov R.D.</i>	319
SPATIAL REORGANIZATION OF HEPATOCYTE UNDER THE INFLUENCE OF CYCLOPHOSPHAMIDE <i>Molodykh O.P., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Bakulina A.A., Sorokina Y.A.</i>	324
THE EVALUATION OF THE VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATION RISK USING ELASTOGRAPHY <i>Nenarochnov S.V., Novikova Y.V., Kulikov V.G., Morozov V.V., Novak E.V.</i>	329
PARAVASAL CONNECTIVE TISSUE OF THE BLOOD VESSELS OF STOMACH IN THE FIRST PERIOD OF MATURE AGE <i>Nickel V.V., Kasimtsev A.A., Efremova V.P.</i>	333
FEATURES OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND DIABETES MELLITUS AFTER ENDOSURGICAL REVASCULARISATION THE MYOCARDIUM <i>Omelchenko V.P., Sobin S.V., Demidova A.A., Demidov I.A.</i>	336
PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC ALCOHOLISM, DRUG ADDICTION AND TOXICOMANIA <i>Oskolok L.N., Terentiev A.A.</i>	340
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NATRIUM MEGLUMINE SUCCINATE IN MODELING OF LIVER DAMAGE BY VARIOUS INITIATIVE AGENTS <i>Petrov A.Y., Zaplutanov V.A., Bizenkova M.N., Romantsov M.G., Kovalenko A.L.</i>	345
REALIZATION OF SYSTEM OF PREVENTIVE ACTIONS, INCLUDING INDIVIDUAL PREVENTIVE CONSULTATION, AT THE OUTPATIENT STAGE <i>Poljanskaja I.A.</i>	351
MODERN VIEW OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN TERMS OF GENERAL SYSTEM THEORY <i>Popova L.A., Vaizova O.E.</i>	354
STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF LIVER STELLATE CELLS IN FIBROGENESIS <i>Postnikova O.A., Nepomnyashchikh D.L., Aidagulova S.V., Vinogradova E.V., Kapustina V.I., Nohrina Z.V.</i>	359
THE INFLUENCE OF STRESS ON THE CONDITION OF MICROCIRCULATION AND ACID-BASE HOMEOSTASIS AT PEOPLE OF SENIOR AGE GROUPS <i>Prokhorenko I.O., Zarubina E.G., Sergeev O.S.</i>	363
THE CHANGE IN THE SECRETORY-SYNTHETIC KINESIS OF MONOCYTES/MACROPHAGES IN WOMEN IN CASE OF ADMINISTRATION OF DIFFERENT CONTRACEPTION SOLUTIONS <i>Reva G.V., Koltcov I.P., Khramova I.A.</i>	367
COMPREHENSIVE APPROACH FOR CORRECTION OF RHEOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRUCellosIS <i>Reshetnikov A.A., Shuldyakov A.A., Andronov E.V., Lyapina E.P.</i>	370
SPECIALITIES OF FUNCTIONAL IMMUNITET MECHANISMS AND HEMOSTASIS ON MISCARRIAGE PREGNANCY <i>Rogozhina I.E.</i>	375
SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL BILE DUCTS STRICTURES <i>Rusinov V.M., Sukhorukov V.P., Buldakov V.V.</i>	380

CAUSES OF DECLINE AND RECOVERY ACTIVITY REPARATIVNOGO THE BONE FORMING AFTER INJURIES AND EQUALIZE THE LENGTH OF THE LIMBS <i>Sveshnikov A.A.</i>	384
HEALTH RESORT TREATMENT EFFECT ON FINDINGS OF BODY COMPOSITION AND BODY FLUID BALANCE OF ELDERLY AGE PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE <i>Sviridkina L.P., Gadelshina N.G., Naidenov V.I.</i>	388
THE INFLUENCE OF ASCENDING POWER PHYSICAL LOAD ON THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM INDEXES OF SPORTSMEN WITH DIFFERENT PECULIARITIES OF BLOOD CIRCULATION <i>Khairullin R.R., Kosareva O.V.</i>	393
MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF VASCULAR BED OF SKELETAL MUSCLES OF DOGS AFTER PANCREATECTOMY IN EXPERIMENT <i>Chodgajan A.B., Sumkina O.B., Belova N.G.</i>	397
MORPHOLOGICAL STUDY OF THE TREATMENT OF RECURRENT LIGATURE COMPLICATIONS OF LAPAROTOMIC ACCESS <i>Khromova V.N.</i>	400
DYNAMICS OF HUMAN ORAL FLUID PARAMETERS AT SIMULATION OF ADAPTATION TO REMOVABLE DENTURES <i>Shemonaev V.I.</i>	403
STUDY OF THE EFFECT OF THE AMOUNT OF HERNIAL PROTRUSION INTO THE SPINAL CANAL ON CAUDA EQUINA ROOT BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH LUMBAR DISC INTERVERETEBRAL HERNIA <i>Shchurova E.N., Yefimov A.V., Prudnikova O.G.</i>	406
FEATURES OF DISTURBANCE OF A MICRO-MACROELEMENT SPECTRUM OF BLOOD SERUM AT AN EXPERIMENTAL DIABETES <i>Elbekyan K.S., Khodzhayan A.B., Muravyova A.B.</i>	411
STRUCTURAL AND METABOLIC REORGANIZATION OF EPITHELIAL CELLS IN GINGIVAL MUCOSA OF PATIENTS WITH GASTRIC ULCER DISEASE <i>Jurkievich N.V., Bakarev M.A., Oskolsky G.I.</i>	414
Biological sciences	
SEASONAL FEATURES OF A FUNCTIONAL CONDITION OF SUPRAOPTICUS NUCLEUS OF HYPOTHALAMUS IN CONDITIONS OF CADMIUM INTOXICATIONS <i>Kotelnikova S.V., Shvetsova N.G., Kotelnikov A.V.</i>	418
INVESTIGATION OF THE SULFUR-CONTAINING POLLUTANTS INFLUENCE TO THE FREE-RADICAL PROCESSES IN THE CEREBELLUM OF WHITE RATS <i>Mazhitova M.V.</i>	422
<i>RULES FOR AUTHORS</i>	426

УДК 615.28

НОВЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ СПОСОБ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Абдалкин М.Е.

НОУ СМИ «РЕАВИЗ», Самара, e-mail: mail@reaviz.ru

Важнейшей проблемой современной медицины стало массовое распространение лекарственной устойчивости у условно-патогенных бактерий и грибов. Одним из решений этой проблемы является создание новых антимикробных лекарственных препаратов и разработка способов преодоления их лекарственной устойчивости. Автором проведены исследования по изучению лекарственной резистентности условно-патогенных микроорганизмов, направленные на оптимизацию сочетания компонентов в новом комбинированном антимикробном препарате (анилиновых красителей и антимикробных химиопрепаратов), для реализации нового универсального способа преодоления лекарственной устойчивости условно-патогенных бактерий и грибов, которые позволили сформулировать его основные положения.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость, противомикробные препараты

NEW UNIVERSAL METHOD TO OVERCOME THE RESISTANCE OF MICROORGANISMS

Abdalkin M.E.

Samara medical Institute «REAVIZ», Samara, e-mail: mail@reaviz.ru

The major problem of modern medicine has become the mass distribution of drug resistance in conditionally pathogenic bacteria and fungi. One solution to this problem is to develop new antimicrobial drugs and develop ways to overcome their resistance. The author conducted a study on drug resistance of opportunistic pathogens to optimize combinations of components in the new combined antimicrobial (aniline dyes and antimicrobial chemotherapy), to implement a new universal method for overcoming drug resistance of opportunistic bacteria and fungi, which are allowed to formulate its basic position.

Keywords: drug resistance, antimicrobial agents

Важнейшей проблемой современной медицины стало массовое распространение лекарственной устойчивости у условно-патогенных бактерий и грибов.

Одним из решений этой проблемы является создание новых антимикробных лекарственных препаратов и разработка способов преодоления их лекарственной устойчивости.

Кроме того, современное состояние фармацевтического рынка (из-за присутствия большого количества дженериков) часто дезориентирует врача в плане выбора оптимального антибиотика, а высокая стоимость наиболее эффективных из них уменьшает спектр используемых антимикробных средств и часто обуславливает возврат к уже апробированным, ставшими «традиционными», препаратам, применение которых уже не дает ожидаемых результатов.

Выбрать идею (направление исследований) помог случай, когда по ошибке диски с антибиотиками были помещены на поверхность свежеприготовленной питательной среды Эндо с культурой полирезистентного штамма лактозонегативных эшерихий (среда была схожа по цвету с мясопептонным агаром и чашки Петри с ней не были промаркированы лаборантом). Интерес вызвали необычно большие диаметры зон задержки роста культуры: для тетрациклина – 52 мм, эритромицина (к которому штамм был ре-

зистентен) – 19 мм. Полученные данные о потенцировании действия антибиотиков в использованных условиях проведения опыта побудили нас рассмотреть компоненты питательной среды Эндо на предмет синергидного действия с препаратами тетрациклинового, пенициллинового ряда, макролидами и левомицетином (к ним большинство условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от больных в г. Самаре, были резистентны). Таковым оказался фуксин.

Цель исследования – создание универсального способа преодоления лекарственной резистентности микробов на основе комбинированного применения антимикробных препаратов (к которым микробы резистентны) в средних терапевтических дозах и анилиновых красителей (метиленового синего, бриллиантового зеленого и фуксина) в субингибирующих концентрациях.

Материал и методы исследования

Чувствительность условно-патогенных микробов к различным вариантам комбинированных антимикробных рецептов определялась у 1062 антибиотикорезистентных штаммов диско-диффузионным методом, руководствуясь общепринятыми методиками [3; 4], инструкциями производителей бумажных дисков.

Красители (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, фуксин) вводили в расплавленные плот-

ные питательные среды при температуре 45–46 °С. Разведения метиленового синего и бриллиантового зеленого готовили в стерильной дистиллированной воде, начиная с 1 % растворов. Фуксин разводили в этаноле (96 %) до концентрации 1 %, последующие разведения производили стерильной дистиллированной водой и сразу же добавляли в питательную среду.

При подборе субингибирующих концентраций красителей в питательном агаре делали лунки с помощью фламбированных металлических цилиндров диаметром 10 мм. Затем дно лунок заливали той же питательной средой (слоем 1–1,5 мм) в целях предупреждения затекания раствора красителя под агаровую пластинку в чашке Петри. Измерение диаметров зон подавления роста микробов проводили штангенциркулем.

Для планирования эксперимента по выбору оптимального соотношения антимиicrobialного препарата и анилинового красителя использовали метод оптимизации процесса по схеме ортогональных латинских прямоугольников: 2 фактора на трех уровнях [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования планировалось провести в два этапа:

– на первом предстояло выбрать ориентировочные минимальные подавляющие концентрации анилиновых красителей для математического планирования последующих экспериментов;

– на втором установить оптимальные концентрации красителей с помощью метода ортогональных латинских прямоугольников.

1-й этап

При проведении экспериментов было также установлено, что различные штаммы одного и того же вида бактерий имеют различия в минимальных подавляющих концентрациях (мпк) анилиновых красителей, поэтому в табл. 1 приведены минимальные и максимальные величины.

Таблица 1

Значения мпк анилиновых красителей в отношении бактерий и грибов, %

Исследованные микробы	Минимальные и максимальные значения мпк анилиновых красителей (концентрация раствора)		
	фуксин основной	метиленовый синий	бриллиантовый зеленый
Энтеробактерии (spp.) (<i>n</i> = 5)	0,00500-0,01000	0,00250-0,00500	0,00250-0,00500
Золотистый стафилококк (<i>n</i> = 5)	0,00250	0,00250-0,00500	0,00125-0,00250
Эпидермальный стафилококк (<i>n</i> = 7)	0,00125-0,00500	0,00250-0,00500	0,00125-0,00250
Коринебактерии (spp.) (<i>n</i> = 5)	0,00125-0,00250	0,00125-0,00250	0,00063-0,00125
Клебсиеллы (spp.) (<i>n</i> = 5)	0,00250-0,01000	0,00250-0,01000	0,00125-0,00500
Грибы <i>Candida albicans</i> (<i>n</i> = 12)	0,00250-0,01000	0,00125-0,00250	0,00125-0,00500

Как видно из табл. 1, для большинства исследованных микроорганизмов межштаммовые различия в мпк анилиновых красителей незначительны (не более, чем в 2 раза). Обращает на себя внимание необходимость использования для подавления роста этих микробов и энтеробактеров более высоких концентраций фуксина и бриллиантового зеленого, чем в отношении стафилококков и коринебактерий.

Учитывая, что при математическом планировании экспериментов будет использовано несколько уровней концентраций анилиновых красителей, представленные в табл. 1 данные указывают на целесообразность выбора в качестве «средних» величин следующих значений: для бриллиантового зеленого – 0,00063 %; для метиленового синего и фуксина – 0,00125 %.

2-й этап

Для антибиотиков и других антимиicrobialных лекарственных средств в качестве уровней их концентрации в жидкой питательной среде выбрали следующие значения:

– минимальные, соответствующие средним терапевтическим дозам (к ним микроб чувствителен);

– средние, соответствующие максимальным терапевтическим дозам (к ним микроб промежуточно по чувствительности);

– максимальные (при них микроб считается резистентным).

При проведении экспериментов с использованием плотной питательной среды в качестве среднего уровня содержания антимиicrobialных препаратов были приняты 20 мг (соответствует таковому в стандартных бумажных дисках). Минимальные и максимальные отличались от среднего в 2 раза.

Результирующим признаком выбрали величины зон подавления роста полирезистентных клинических изолятов бактерий (золотистого и эпидермального стафилококка, коринебактерий, клебсиеллы, энтеробактера) и грибов *Candida albicans* на плотной питательной среде, мм, при использовании бумажных дисков с различным содержанием антимиicrobialного препарата, либо количество колониеобразующих еди-

ниц (КОЕ) в 1 мл жидкой питательной среды через 1 сутки культивирования.

Полученные результаты в табл. 2–4 показывают, что увеличение содержания антимикробных препаратов приводило к повышению ингибирования роста различных микроорганизмов (исключение составляло только действие левомицетина в жидкой питательной среде). В плотной питательной среде такое же явление на-

блюдалось в действии на бактерии анилиновых красителей, сочетавшихся с цефазолином, тетрациклином и фурагином. А у красителей закономерности «доза – эффект» не наблюдалось. Это было дополнительным доказательством, что выбранные концентрации данных веществ действительно были субингибирующими и самостоятельного антимикробного действия не проявляли.

Таблица 2

Результаты эксперимента с бактериями по схеме ортогонального латинского прямоугольника 2×3 в плотной питательной среде, мм

Факторы	Уровни факторов	Эффекты уровней факторов при подавлении бактерий					
		Klebsiella pneumoniae (БрЗ)		Enterobacter agglomerans (БрЗ)		Staphylococcus epidermidis (МС)	
		цефазолин	ципрофлоксацин	цефазолин	тетрациклин	ципрофлоксацин	фурагин
Антимикробный препарат	I	+6,3	+5,6	+10,6	+3,6	+4,9	+5,6
	II	-0,4	+0,6	-1,0	-0,8	-1,1	-0,1
	III	-5,7	-6,1	-2,4	-2,8	-3,7	-5,4
Краситель	I	+1,6	+0,2	+0,6	+2,2	-1,4	+0,3
	II	-0,7	+2,9	+1,6	+0,6	-0,3	-0,1
	III	-0,7	-3,1	-2,4	-2,8	+1,2	-0,2

Примечания:

1. Количество повторностей опыта – 3.
2. БрЗ – бриллиантовый зеленый, МС – метиленовый синий.

Таблица 3

Результаты эксперимента с бактериями по схеме ортогонального латинского прямоугольника 2×3 в жидкой питательной среде, в колониеобразующих единицах

Факторы	Уровни факторов	Эффекты уровней факторов при подавлении бактерий								
		Corynebacterium urealyticum			Staphylococcus aureus			Staphylococcus epidermidis		
		Гентамицин + МС	Эритромицин + Ф	Эритромицин + БрЗ	Гентамицин + МС	Гентамицин + БрЗ	Ципрофлоксацин + БрЗ	Левомецетин + МС	Левомецетин + БрЗ	Фурагин + МС
Антимикробный препарат	I	-205	-165	-22	-10	-7	-87	+46	+6	-23
	II	-89	+24	-17	-10	-7	+6	-30	+9	+7
	III	+294	+142	+39	+20	+14	+81	-17	-15	+16
Краситель	I	-34	-146	-4	+9	+8	+72	+30	+20	-53
	II	+4	+18	-4	-5	-5	+40	-14	-47	+32
	III	+31	+129	+8	-4	-3	-112	-16	+26	+21

Примечания:

1. Количество повторностей опыта – 3.
2. БрЗ – бриллиантовый зеленый, МС – метиленовый синий, Ф – фуксин.

Таблица 4

Результаты эксперимента с грибами *Candida albicans* по схеме ортогонального латинского прямоугольника 2×3 в плотной питательной среде, мм

Факторы	Уровни факторов	Эффекты уровней факторов при подавлении грибов, резистентных к антимикотикам		
		флуконазол	итраконазол	кетоназол
Антимикробный препарат	I	+4,6	+5,3	+6,6
	II	+1,3	+0,9	+1,6
	III	-6,0	-6,1	-7,9
Метиленовый синий	I	-0,7	+0,2	-0,9
	II	+1,6	-0,4	-0,2
	III	-1,0	+0,3	+1,1

Примечание. Количество повторностей опыта – 3.

Основываясь на полученных данных, было принято решение – применять в последующих исследованиях анилиновые красители в максимальных (из испытанных) субингибирующих концентрациях (местно) и минимальных (парентерально и per os): метиленовый синий – 0,0025% (местно) и 0,00063% (парентерально и per os); бриллиантовый зеленый – 0,00125% (местно); фуксин основной – 0,0025% (местно).

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан новый способ преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам с различным механизмом действия путем их комбинированного применения с анилиновыми красителями. При этом один компонент (вспомогательный, т.е. анилиновый краситель, применяемый в субингибирующей концентрации) обеспечивает эффективность другого (основного, к которому резистентен микроорганизм). Отмечается синергидное взаимодействие компонентов комбинированного препарата [2].

Нами сформулированы основные положения разработанного способа преодоления лекарственной устойчивости бактерий и грибов:

1. Потенцирование действия антимикробных препаратов, к которым устойчивы микробы, путем их совместного применения с анилиновыми красителями.

2. Использование красителей в субингибирующих концентрациях, при которых от-

сутствует их самостоятельное антимикробное действие.

3. Универсальность, заключающаяся в возможности преодоления резистентности различных микроорганизмов (бактерий, грибов) к препаратам разных групп (антибиотикам, фторхинолонам, нитрофуранам, антимикотикам).

Список литературы

1. Бирюков В.В. Планирование экспериментов при оптимизации процессов по схемам ортогональных латинских прямоугольников // Химико-фармацевтический журнал. – 1968. – № 1. – С. 12–21.
2. Дьяков С.И., Чижов Н.П., Сидоренко С.В. Современные антибиотики и противовирусные препараты в экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций. – Минск: Беларусь, 1988. – 191 с.
3. Методические указания по изучению противомикробной активности фармакологических веществ. – М.: МЗ РФ, 1999. – 19 с.
4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания 4.2.1890–04. – М.: МЗ РФ, 2004. – 34 с.

Рецензенты:

Кулагин О.Л., д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара;

Жестков А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 10.08.2011.

УДК 615.31:615.015.3

О НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 2-(1'-ГИДРОКСИ-4'-ИЗОПРОПЕНИЛ-1'-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСИЛ-2'- ТИО)-МЕТИЛЭТАНОАТА

Акулина И.В., Никитина Л.Е., Гараев Р.С., Артемова Н.П.,
Сергеев А.В., Дорофеева Л.Ю.

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,
Казань, e-mail: ir.ak-na@mail.ru

Изучено влияние серосодержащего терпеноида (2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната) на состояние внутренних органов крыс и кроликов при его длительном энтеральном введении. В эксперименте показано, что ежедневное введение изучаемого соединения крысам в дозах 2000, 1000, 500 мг/кг и кроликам в дозах 1000, 500, 250 мг/кг в течение 1 месяца не вызывает патологических изменений морфологии внутренних органов экспериментальных животных. Полученные результаты подчеркивают необходимость продолжения изучения основных фармакологических свойств 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната.

Ключевые слова: тиотерпеноид, хроническая токсичность, патоморфология внутренних органов

TO SOME PARAMETERS OF THE CHRONIC TOXICITY OF 2-(1'-HYDROXY-4'- ISOPROPENYL-1'-METHYLCYCLOHEXYL-2'-THIO)-METHYLETHANOATE

Akulina I.V., Nikitina L.E., Garaev R.S., Artemova N.P., Sergeev A.V., Dorofeeva L.Y.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: ir.ak-na@mail.ru

We have examined the influence of sulfur-containing monoterpenoid (2-(1'-hydroxy-4-isopropenyl-1'-methylcyclohexyl-2'-thio)-methylethanoate) on the state of rats' and rabbits' internal organs during the long enteral administration. The experiment has shown that the daily enteral administration in doses of 2000, 1000, 500 mg/kg researched compound to rats and in doses of 1000, 500, 250 mg/kg to rabbits during 1 month and does not produce changes in the morphology of experimental animals' viscera. The findings prompt us to continue researching the basic pharmacologic properties of 2-(1'-hydroxy-4-isopropenyl-1'-methylcyclohexyl-2'-thio)-methylethanoate.

Keywords: tioterpenoid, chronic toxicity, pathomorphology of internal organs

Эфирные масла разнородны по химическому составу и представляют собой многокомпонентные смеси. Известно, что эфирные масла обладают низкой токсичностью, проявляют антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные свойства [4, 8]. Большую группу веществ, входящих в их состав, составляют терпены, что позволяет рассматривать их в качестве одного из перспективных объектов для создания новых лекарственных средств. На кафедре общей и органической химии Казанского государственного медицинского университета в результате проводимых исследований по модификации структуры различных терпеноидов [1], был синтезирован тиотерпеноид 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат, обладающий, по предварительным экспериментальным данным, выраженными противогрибковыми и противовоспалительными свойствами [9, 10]. В соответствии с требованиями по доклиническому исследованию биологически активных веществ [6, 7] оценка хронической токсичности изучаемого соединения является одним из необходимых этапов. Нежелательное (побочное) действие 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната на организм эксперименталь-

ных животных при его длительном введении не изучалось.

Цель работы: экспериментально исследовать некоторые параметры хронической токсичности 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната при длительном энтеральном введении крысам и кроликам.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой в среднем 200 г, а также кроликах обоего пола, массой в среднем 2,5 кг, полученных из питомника лабораторных животных ЧГУ им. И.Н. Ульянова. Животных содержали в виварии при температуре воздуха 20–22 °С, естественном освещении, на подстилках из опилок деревьев лиственных пород. Рацион животных соответствовал приказу МЗ СССР №1179 от 10.10.1983 [5]. Кормление осуществлялось *ad libitum*, в первой половине дня при свободном доступе к воде. Для маркировки животных применяли спиртовой раствор пикриновой кислоты. Для исследования применялись здоровые животные с чистыми кожными покровами, прошедшие карантин в течение 14 суток.

В работе нами использованы экспериментальные методики, рекомендованные Минздравом РФ [7]. В эксперименте в качестве растворителя, повышающего проникающую способность исследуемого соединения через слизистые оболочки, нами использовалось фармакопейное оливковое масло. Смешивание исследуемой субстанции с растворителем осуществ-

влялось при комнатной температуре механическим способом.

Лабораторные животные были распределены на 4 группы (1 контрольная и 3 опытных) по 10 животных в каждой (5 самок и 5 самцов). Ежедневно однократно в сутки, в течение 1 месяца опытной группе вводили внутривенно 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозах 2000, 1000, 500 мг/кг, в виде водной эмульсии (в качестве эмульгатора использовали Твин-80), в объеме, не превышающем 0,5 мл. Контрольная группа получала водную эмульсию без действующего вещества в эквиваленте, в том же режиме дозирования.

Эксперимент на кроликах проводили в аналогичных группах по аналогичной схеме, контрольная и опытная группа состояла из 6 животных соответственно (3 самца и 3 самки). Исследуемое вещество вводили в объеме не превышающем 10 мл, в 2 раза меньшей дозе, т.е. 1000, 500, 250 мг/кг, так как коэффициент пересчета K_n доз (в мг/кг) с крыс на кроликов равен 2. Коэффициент пересчета ввели, учитывая существующее положение, что чем меньше размеры млекопитающего, тем больше отношение поверхности его тела к массе и выше скорость окислительных процессов [2].

Учитывали массу животных, потребление пищи и воды. По окончании срока наблюдения животных умерщвляли, вскрывали, исследовали внутренние органы и кровь. Крыс забивали декапитацией под эфирным наркозом. Кроликов умерщвляли согласно принятой методике. Забор органов для гистологического исследования проводили в течение 25 мин после остановки сердца [3].

Для микроскопического изучения морфологической структуры внутренних органов кусочки ткани (головной мозг, сердце, лёгкие, печень, селезёнка, почки, надпочечники, яичники, семенники) фиксировали в течение 24 часов в 10%-ном забуференном нейтральном растворе формалина, затем их обезжирили и обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации, заливали в парафин и изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм. Для этих целей применялось стандартное оборудование и реактивы для парафиновой проводки. Депарафинирован-

ные срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Окраску хроматофильного вещества в цитоплазме нервных клеток производили по методу Ниссля, мягких оболочек нервных волокон – по методу Шпильмейера.

Гистологическое и морфометрическое исследование проводилось с использованием светооптического микроскопа «Leica DM 4000B» при увеличении 100, 200, 400.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «БИО-СТАТ» 4.0.0.0. Для обработки полученных результатов использовали непараметрические критерии Уилкоксона-Манна-Уитни и углового преобразования Фишера. Данные представлены в виде среднего арифметического M , ошибки среднего арифметического m , достигнутого уровня значимости p . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эксперимента установлено, что на протяжении первых двух недель общее состояние подопытных крыс ничем не отличалось от контрольных. Потребление пищи и воды такое же, как и у контрольных животных. С течением времени наблюдался прирост массы тела лабораторных животных как опытной, так и контрольной группы. Обнаруженные отклонения массы тела по сравнению с контрольной группой были достоверны только в III группе крыс, получавших наибольшую дозу 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната (табл. 1). На 3-й и 4-й неделях эксперимента в III группе крыс отмечалось некоторое снижение моторной активности по сравнению с контрольной группой животных.

Таблица 1

Изменение массы тела крыс в течение 1 месяца при ежедневном энтеральном введении 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 10$)

Группа	Масса тела крыс, г ($M \pm m$)									
	до эксперимента	через 1 неделю		через 2 недели		через 3 недели		через 4 недели		
К	192,4 ± 7,6	228,6 ± 7,4	+18,8%	239,4 ± 9,4	+24,4%	247,7 ± 10,8	+28,7%	248,1 ± 10,7	+28,9%	
I	189,9 ± 7,7	213,1 ± 7,5	+12,2%	222,4 ± 7,5	+17,1%	228,1 ± 7,7	+20,1%	233,7 ± 7,5	+23,1%	
II	194,4 ± 9,2	208,0 ± 9,4	+6,9%	219,3 ± 7,4	+12,8%	223,2 ± 6,4	+14,8%	222,9 ± 5,5	+14,7%	
III	189,8 ± 6,7	204,4 ± 7,1	+7,6%*	206,4 ± 8,6	+8,7%*	208,2 ± 8,9	+9,6%*	209,1 ± 7,2	+10,2%*	

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 500 мг/кг; II – 1000 мг/кг; III – 2000 мг/кг, знак «+» означает прирост массы тела.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

В эксперименте на кроликах каких-либо симптомов интоксикации ни в одной подопытной группе не зарегистрировали.

Наблюдался прирост массы тела лабораторных животных как в опытной, так и в контрольной группе. Отклонения показателей

массы тела лабораторных животных опытной группы по сравнению с контрольной группой были не достоверны (табл. 2).

Макроскопическая картина органов и тканей во всех группах (как в опытных, так и в контрольной) в целом была однотипной. Каких-либо выраженных повреждений внутренних органов крыс и кроликов при макроскопическом их осмотре не установили. Серозные оболочки у всех животных гладкие, блестящие. Однако печень крыс III

группы отличается от общей ее картины в контрольной и других подопытных группах более темным цветом и наличием точечных геморрагий. Степень выраженности зависела от дозы изучаемого соединения. Однако аналогичные макроскопические изменения печени кроликов обнаружены во всех подопытных группах.

Результаты взвешивания внутренних органов крыс и кроликов представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Таблица 2

Изменение массы тела кроликов в течение 1 месяца при ежедневном энтеральном введении 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 6$)

Группа	Масса тела кроликов, кг ($M \pm m$)								
	до эксперимента	через 1 неделю		через 2 недели		через 3 недели		через 4 недели	
К	2,52±0,17	2,58 ± 0,14	+2,3%	2,61 ± 0,13	+3,5%	2,64 ± 0,18	+4,8%	2,65 ± 0,13	+5,2%
I	2,51±0,01	2,53 ± 0,15	+0,7%	2,57±0,03	+2,3%	2,62 ± 0,17	+4,4%	2,65 ± 0,08	+5,5%
II	2,49 ± 0,12	2,5 ± 0,14	+0,4%	2,53 ± 0,12	+1,6%	2,61 ± 0,14	+4,8%	2,63 ± 0,11	+5,6%
III	2,47±0,50	2,5 ± 0,11	+1,2%	2,52 ± 0,50	+2,0%	2,57±0,19	+4,0%	2,61 ± 0,2	+5,7%

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 250 мг/кг; II – 500 мг/кг; III – 1000 мг/кг, знак «+» означает прибавление массы тела.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3

Масса внутренних органов крыс через 1 месяц ежедневного энтерального введения 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 10$)

Группа	Средняя масса внутренних органов (мг)								
	головной мозг	сердце	лёгкие	печень	селезёнка	почки	надпочечники	семенники	яичники
К	263 ± 1,4	815 ± 4,4	1610 ± 1,3	7835 ± 5,6	576±2,8	1190 ± 1,6	48,9 ± 4,5	1637 ± 2,1	135,7 ± 2,0
I	262 ± 1,02	822 ± 4,7	1613 ± 1,7	7845 ± 7,6	584 ± 3,3	1192 ± 1,7	49,1 ± 4,7	1640 ± 1,8	132,7 ± 1,7
II	265 ± 1,3	825 ± 4,3	1616 ± 2,8	7852 ± 9,9	587 ± 4,5	1195 ± 2,3	51,4 ± 5,1	1639 ± 1,7	130,6 ± 3,0
III	261 ± 1,5	826 ± 3,9	1690 ± 1,2*	7877 ± 3,4*	605 ± 3,3*	1198 ± 2,2*	50,6 ± 4,6	1642 ± 2,2	137,2 ± 2,2

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 500 мг/кг; II – 1000 мг/кг; III – 2000 мг/кг, знак «+» означает прибавление массы внутренних органов.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 4

Масса внутренних органов кроликов через 1 месяц ежедневного энтерального введения 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната ($n = 6$)

Группа	Средняя масса внутренних органов (г)								
	головной мозг	сердце	лёгкие	печень	селезёнка	почки	надпочечники	семенники	яичники
К	9,82 ± 2,1	7,64 ± 1,2	14,4 ± 1,3	106,4 ± 7,7	1,97±0,1	9,21 ± 2,2	0,29 ± 0,1	3,5 ± 1,3	0,25 ± 0,9
I	9,87 ± 3,0	7,67 ± 0,6	14,8 ± 1,5	109,2 ± 8,0	2,06±0,1	9,28±0,3	0,31 ± 0,1	3,4 ± 1,4	0,29 ± 0,8
II	9,85 ± 2,6	7,66±0,5	14,9±1,3	110,8 ± 4,8	2,11 ± 0,1	9,31 ± 1,2	0,32 ± 0,1	3,5 ± 1,0	0,27 ± 0,9
III	9,89 ± 2,8	7,68 ± 1,5	15,1 ± 2,9	112,1 ± 6,2	2,13±0,2	9,32 ± 1,9	0,31 ± 0,2	3,3 ± 0,3	0,26 ± 0,9

Примечание: M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического, n – количество животных в группе, К – контроль; I – доза 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната 250 мг/кг; II – 500 мг/кг; III – 1000 мг/кг, знак «+» означает прибавление массы внутренних органов.

* – уровень статистической значимости различий при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Микроскопическое исследование внутренних органов крыс, получавших 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат, показало следующее.

При гистологическом изучении структуры мозга выявлено, что ткань мозга опытных и контрольных животных имеет аналогичное строение. Мягкие мозговые оболочки обычного кровенаполнения и строения. Нейроны коры имеют обычное расположение в слоях без признаков дистрофии. В некоторых нервных клетках коры III группы лабораторных животных отмечается умеренный периферический хроматолиз, что расценивается как функциональные изменения нейронов. Количество глиальных клеток, как в опытных, так и в контрольной группе, обычное. Эпендима представлена слоем эпендимальных клеток с округлыми или овальными ядрами. Сосудистое сплетение имеет обычное гистологическое строение. Мышечные волокна миокарда обычной толщины. На поперечном срезе под тоненькой полуслойкой эндокарда располагаются единичные гладкие мышечные волокна веретенообразной формы с округлым ядром в центре, к низу от которых располагается большое количество поперечно-полосатых волокон, ядра которых располагаются в центре. Имеют округлую форму. Микроскопическое строение стенок кровеносных сосудов хорошо различимо. Структура соответствует контрольной группе.

При гистологическом изучении препаратов легочной ткани (окраска гематоксилин-эозином) экспериментальных и контрольных животных не обнаружено каких-либо отклонений в структуре. Межальвеолярные перегородки имеют обычное гистологическое строение. Эпителий бронхов многорядный, реснитчатый, ядра расположены в базальных отделах округлой формы. Цитоплазма гомогенная, розового цвета. Имеются бокаловидные клетки.

Печень имеет дольковое строение умеренного кровенаполнения. В печени III группы крыс, получающих большую дозу исследуемого соединения, отмечается более выраженное кровенаполнение. В паренхиме печени встречаются небольших размеров лимфомакрофагальные инфильтраты. Гепатоциты обычных размеров, ядра округлой формы, расположены в центре печеночных клеток. Цитоплазма имеет отдельные вакуоли и нежную зернистость. Необходимо отметить идентичное гистологическое строение печени у контрольных и экспериментальных животных. Портальные тракты имеют обычное гистологическое строение. Цитоплазма гепатоцитов III группы животных, получавших наибольшую

дозу изучаемого соединения, вакуолизована, имеет бледно оксифильную окраску, нет четких границ между клетками. Такая морфологическая картина печени в совокупности с выраженным увеличением её массы может свидетельствовать о дегенеративных изменениях в ней.

При гистологическом исследовании желудка опытных и контрольных крыс на поперечном срезе хорошо просматривается эпителий в виде однослойных цилиндрических клеток. Ядра клеток округлой формы. Клетки эпителия образуют различной формы желудочные ямки без признаков дистрофических изменений и слущивания. Просветы желез слизистой оболочки желудка не расширены, секреторные клетки обычных размеров и окраски. Каких-либо отклонений в структуре гистологических препаратов желудка экспериментальных животных при сравнении с гистологическими препаратами органов контрольной группы крыс не обнаружено. Пластинка слизистой оболочки тонкой и толстой кишки представлена рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, в которой местами встречаются артерии округлой формы и вены уплощенной формы, а также нервные элементы. В микропрепаратах тонкого и толстого отделов кишечника III группы опытных животных отмечается отечность, инфильтрация собственной соединительной ткани. Увеличено количество бокаловидных клеток, что способствует ослизнению в криптах. Эпителий ворсин и крипт слизистой оболочки тонкого и толстого отделов кишечника контрольной группы, а также I и II экспериментальной групп, получающих 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозах 500, 1000 мг/кг соответственно, имеет обычное строение, митотическая активность обычная. В тонком отделе кишечника, в верхних участках некоторых ворсин, III группы опытных животных, получающих 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозе 2000 мг/кг, эпителий уплощен, десквамирован, в ряде случаев на значительном расстоянии, имеются дефекты эпителиальной выстилки.

Селезенка в контроле и опыте имеет обычное гистологическое строение. Хорошо контурируется белая пульпа, которая представлена лимфоидной тканью, формирующей фолликулы. Центральная часть лимфатических фолликулов селезенки представлена светлыми центрами. Красная пульпа состоит из ретикулярной ткани с расположенными в ней клеточными элементами крови, соединительной ткани и кровеносных сосудов в виде венозных синусов.

Паренхима почек умеренного кровеносного наполнения. Капсулы клубочков обычных размеров и строения, просвет ее свободен. Петли кровеносных капилляров клубочков имеют идентичное строение в контроле и опыте. Эпителий нефрона кубической формы, ядра расположены базально.

Надпочечники – в корковой и мозговой зонах изменений не наблюдается.

В извитых семенных канальцах представлены все слои сперматогенного эпителия. Случивания эпителия нет. Количество и расположение клеток Лейдига обычное. Предстательная железа образована ацинусами, выстланными однослойным уплощенным эпителием и заполненными гомогенным оксифильным содержимым. В семенниках у всех крыс-самцов явления отека, гиперемии или инфильтрации отсутствовали.

В яичниках у крыс-самок также не выявлено гемодинамических нарушений. У всех крыс встречаются фолликулы и желтые тела на всех стадиях развития, единичные атретические тела. Толщина эндометрия у крыс-самок обычная, железы его умеренно извиты, выстланы кубическим эпителием со светлой цитоплазмой, просветы желез умеренно расширены, случивания эпителия не отмечено. Соединительная ткань между железами обильно инфильтрирована лейкоцитами, преимущественно эозинофильными. Миометрий и эндометрий умеренно полнокровны.

Таким образом, ежедневное энтеральное введение 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаната крысам обоего пола в течение месяца в дозах 500 и 1000 мг/кг не вызывает особых макро- и микроскопических изменений специфического характера в органах и тканях. В то время как его введение в дозе 2000 мг/кг привело к повреждению печени. Наблюдаемые изменения в двенадцатиперстной и тонкой кишке можно расценивать как результат поражения печени. Необходимо также отметить, что изменения массы внутренних органов животных при изучении хронической токсичности коррелируют с изменениями, а также с отклонениями в морфоструктуре внутренних органов.

Гистологическое исследование органов кроликов показало, что обнаруженные морфологические изменения внутренних органов наблюдались в равной степени как у подопытных животных, которым в течение 30 дней вводили 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанат в дозах 250, 500 и 1000 мг/кг, так и у контрольных животных, получавших в течение этого же срока водную эмульсию.

При микроскопическом исследовании сосудов головного мозга наблюдается умеренное полнокровие вен мягкой мозговой оболочки. В веществе головного мозга отмечаются некоторое расширение сосудов мозга, наличие периваскулярного отека. Архитектоника слоев коры не нарушена. Нервные клетки коры имеют обычное расположение в слоях, без каких-либо признаков дистрофии. Количество глиальных клеток не увеличено.

Наблюдается расширение и повышенное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла миокарда при изучении его морфоструктуры. Поперечная и продольная исчерченность кардиомиоцитов сохранена, в строме наблюдается незначительное набухание волокон на отдельных участках.

Легочная ткань воздушна, межальвеолярные перегородки расширены за счет расширения капилляров, кровеносные сосуды расширены, полнокровны. Стенка сосудов отечна, по ходу бронхов находится лимфоидная ткань. В мелких бронхах и бронхиолах отмечается набухание эпителиальных клеток. Вокруг мелких сосудов периваскулярный отек.

В печени у всех кроликов наблюдаются признаки венозного полнокровия. Балочное строение печеночных долек не нарушено, отмечается активация купферовских клеток, в области центральных вен небольшое расширение синусоидных капилляров, умеренная отечность в области триад, желчные протоки расширены, в портальных трактах умеренно выраженная лимфоидногистиоцитарная инфильтрация, кровеносные сосуды расширены.

При изучении морфоструктуры желудка кроликов желудочные ямки хорошо видны, дистрофических изменений и случивания в них не наблюдается. Трубочатые железы несколько расширены в просвете. В области дна желудка превалируют обкладочные и главные клетки обычных размеров и окраски. Подслизистая оболочка желудка несколько отечна. Слизистая оболочка тонкого и толстого отделов кишечника умеренно гиперемирована, без отека и инфильтрации. Эпителий ворсин и крипт слизистой оболочки тонкого отдела кишечника имеет обычное строение, в крипах имеются митозы. Эпителий крипт слизистой оболочки толстого отдела кишечника также не изменен, митотическая активность в крипах обычная.

В селезенке наблюдаются лимфоидные фолликулы небольших размеров, расположены они редко, в них хорошо выражены светлый центр размножения и мантийная зона. Трабекулярные вены расширены, полнокровны, стенки сосудов утолщены,

эндотелий набухший. В красной пульпе венозные сосуды расширены, полнокровны, в просвете содержат макрофаги, сидерофаги в небольшом количестве, лимфоциты и единичные мегакариоциты.

В почках проксимальные и дистальные канальцы сильно расширены, отмечается небольшое количество секрета, сосуды стромы расширены, на отдельных участках отмечается расширение полости капсулы Боумена-Шумлянского, мелкие сосуды мозговой зоны также расширены. Клубочки и канальцы нефрона имеют обычное строение.

В корковой и мозговой зонах надпочечников изменений не наблюдается. Размеры зон коркового вещества надпочечников обычные. Явлений отека или гиперемии нет. Мозговая зона полнокровна.

В семенниках у всех кроликов-самцов явлений отека, гиперемии или инфильтрации не отмечено. В извитых семенных канальцах представлены все слои сперматогенного эпителия. Случивания последнего не выявлено. Количество и расположение клеток Лейдига обычное.

В яичниках у самок также не отмечено гемодинамических нарушений. Встречаются фолликулы на всех стадиях развития и желтые тела. Наблюдается атрезия единичных фолликулов. Толщина эндометрия у самок обычная, железы эндометрия умеренно извиты, выстланы однослойным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой, просветы желез расширены. Миометрий и эндометрий умеренно полнокровны.

Таким образом 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанол при ежедневном энтеральном введении кроликам обоего пола в течение месяца не привело к каким-либо выраженным патологическим изменениям внутренних органов.

Заключение

Обобщая результаты исследования хронической токсичности 2-(1'-гидрокси-4'-изопренил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтанола, можно отметить отсутствие патологического влияния на состояние внутренних органов крыс и кроликов при

длительном его энтеральном введении. Неблагоприятное действие этого соединения проявляется лишь при введении крысам большой дозы 2000 мг/кг, что составляет $1/5 LD_{50}$.

Список литературы

1. Гаврилов В.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е. // Хим.-фарм. журнал. – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 17–20.
2. Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения // Хим.-фарм. журнал. – 1990. – Т. 24, № 7. – С. 10–16.
3. Западнюк И.П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – Киев: Вища шк., 1983. – 383 с.
4. Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г., Музыченко Л.М. // Растительные ресурсы. – 2002. – Т. 38, № 2. – С. 99–103.
5. Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения: Приказ МЗ СССР №1179 от 10.10.1983.
6. Об утверждении Правил лабораторной практики: Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
8. Рязский С.Н. К оценке острой токсичности некоторых монотерпенов // Метаболические аспекты действия на организм индустриальных химических соединений: сб. науч. трудов. – Красноярск, 1988. – С. 99–101.
9. Старцева В.А., Никитина Л.Е., Сиразиева Е.В. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2009. – Т.17, №5. – С. 539–545.
10. Nikitina L.E., Startseva V.A., Dorofeeva L.Y. // Chemistry of Natural Compounds. (Translated from Khimiya Prirodnykh Soedinenii). – 2010. – Vol. 46, №1. – P. 28–32.

Рецензенты:

Шутов А.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобразования РФ, г. Ульяновск;

Гармонов С.Ю., д.х.н., профессор, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества факультета нефти и нефтехимии ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет» Минобразования РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК 616.212:351.74(470.41)

**ПРЕИМУЩЕСТВА СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ КЛИНИЧЕСКИХ КАФЕДР В
ВЕДОМСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЕ МВД НА ПРИМЕРЕ
МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ЧАСТИ МВД ПО РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**

¹Амиров Н.Б., ²Потапова М.В., ²Сабиров Л.Ф., ²Гинятуллина Л.Р.

¹ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»,

Казань, e-mail: namirov@mail.ru;

²МСЧ МВД по Республике Татарстан, e-mail: 1610med@mail.ru

В статье показаны основные направления и достижения совместной деятельности медико-санитарной части МВД по республике Татарстан и клинических кафедр КГМУ и КГМА. Описаны новые методы диагностики и лечения, внедренные при участии кафедр. Показана эффективность сотрудничества ведомственного здравоохранения с научными кадрами вузов. Проводятся ежегодные всероссийские научно-практические конференции. Совместными усилиями кафедр и сотрудников медико-санитарной части издается научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины». Обозначены направления развития сотрудничества.

Ключевые слова: медико-санитарная часть, клинические кафедры

**ADVANTAGES OF JOINT JOB OF CLINICAL FACULTIES IN DEPARTMENTAL
MEDICINE MIA ON AN EXAMPLE MEDICO-SANITARY PART
OF MIA ON REPUBLIC TATARSTAN**

¹Amirov N.B., ²Potapova M.V., ²Sabirov L.F., ²Ginjatullina L.R.

¹Kazan state medical university, Kazan, e-mail: namirov@mail.ru;

²MSD MIA of Republic Tatarstan, e-mail: 1610med@mail.ru

In article the basic directions and achievement of joint activity of a medico-sanitary part MIA on republic Tatarstan and clinical faculties KSMU and KSMA are shown. The new methods of diagnostics and treatment introduced are described at participation of faculties. The efficiency of cooperation of departmental public health services with the scientific staff of high schools is shown. The joint efforts of faculties and employees of a medico-sanitary part issue a scientific – practical magazine «The Bulletin of contemporary clinical medicine». The directions of development of cooperation are designated.

Keywords: a medico-sanitary part, clinical faculties

В условиях реформирования здравоохранения и МВД проблема организации и обеспечения высокого качества медицинских услуг остаётся объектом повышенного внимания. Особое внимание уделяется симбиозу ведомственного, т.е. практического здравоохранения и научной мысли, развивающейся на клинических кафедрах медицинских вузов.

Среди факторов, определяющих здоровье нации, а следовательно и личного состава органов внутренних дел, важное место принадлежит отношению людей к своему здоровью [1]. Как среди населения в целом, так и среди сотрудников не принято ценить и сохранять своё здоровье. В последние десятилетия по разным причинам здоровый образ жизни и культура здоровья в нашей стране не считались чем-то значимым и приоритетным. Сегодня, когда мы отчетливо видим внимание со стороны правительства Российской Федерации и Республики Татарстан к проблемам сохранения здоровья населения, возрастают требования и к ведомственному здравоохранению.

Медицинская служба МВД по Республике Татарстан осуществляет комплексные меры по охране здоровья личного состава

правоохранительных органов Республики Татарстан. За 80 лет своего существования медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан превратилась в ведущее лечебно-профилактическое учреждение системы МВД России и Татарстана, в котором оказывается квалифицированная медицинская помощь прикрепленному контингенту и жителям Республики Татарстан: сотрудникам органов внутренних дел Республики Татарстан и членам их семей, сотрудникам других правоохранительных органов, военнослужащим внутренних войск МВД РФ, пенсионерам ОВД и членам их семей.

«Золотой» потенциал медицинской службы МВД по Республике Татарстан – сплоченный коллектив из 640 сотрудников, среди которых шесть докторов медицинских наук, восемь кандидатов медицинских наук, заслуженные врачи и работники здравоохранения РФ и РТ. Более половины сотрудников – специалисты высшей квалификационной категории.

Основное предназначение медико-санитарной части МВД по Республике Татарстан – сохранение и укрепление здоровья сотрудников правоохранительных органов, пенсионеров органов внутренних дел, членов семей.

ФГУЗ «Медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан» представлена сетью лечебно-профилактических учреждений: клинический госпиталь (г. Казань) на 230 коек, госпиталь (г. Набережные Челны) на 65 коек с поликлиникой на 250 посещений в смену, поликлиника (г. Казань) на 450 посещений в смену, военно-врачебная комиссия, центр психофизиологической диагностики, центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

Активная федеральная и региональная политика в отношении реализации приоритетного национального проекта в области здравоохранения «Здоровье» положила начало планомерному реформированию ведомственного здравоохранения Министерства внутренних дел Республики Татарстан.

В 2006 году в Министерстве внутренних дел Республики Татарстан было проведено реформирование ведомственного здравоохранения, образована медико-санитарная часть (МСЧ), в которую вошли все структурные подразделения медицинской службы МВД республики. Остро встала задача превращения ведомственных лечебных учреждений в действенную модель оказания эффективной медицинской помощи сотрудникам МВД, пенсионерам, членам их семей.

Были определены приоритетные направления деятельности МСЧ на ближайшие пять лет: повышение качества и доступности медицинской помощи за счет внедрения новых, научно-обоснованных методов диагностики и лечения; раннее выявление заболеваний, в том числе социально значимых, таких как сахарный диабет, инфаркт, инсульт, злокачественные новообразования; совершенствование профилактики заболеваний, пропаганда здорового образа жизни, повышение квалификации медицинских работников. Была определена стратегическая цель учреждения – позиционирование МСЧ МВД по РТ в качестве высокопрофессиональной, инновационной и высокотехнологичной медицинской организации, ориентированной на максимальную удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи и занимающей лидерские позиции в системе здравоохранения РТ и Поволжского региона.

По прошествии пяти лет можно с уверенностью сказать, что эта модель стала по-настоящему действенной и лично ориентированной, причем не только на сотрудников органов внутренних дел, но и на медицинский персонал.

Какие же параметры характеризуют системные качества лично ориентированной модели МСЧ Татарстана? Во-первых, появилась возможность для системного

мониторинга состояния здоровья сотрудников органов внутренних дел Татарстана. Улучшение ранней диагностики заболеваний позволило добиться снижения общей заболеваемости среди сотрудников. Так, показатели заболеваемости данного контингента в 2007–2010 годах оказались ниже, чем в Приволжском федеральном округе и МВД Российской Федерации. Это результаты постоянной целенаправленной работы по стопроцентному охвату профилактическими медицинскими осмотрами личного состава ОВД, по улучшению качества профосмотров за счет привлечения к диспансеризации «узких» специалистов, проведения скрининг-осмотров с целью выявления и профилактики сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний, онкопатологии. Так, в рамках «Программы профилактики онкологических заболеваний сотрудников ОВД» на базе ЛПУ МСЧ МВД по РТ специалистами ГУЗ «Клинический онкологический диспансер» проведены расширенные онкогинекологические, онкоурологические и эндокринологические осмотры сотрудников, на ранних этапах были выявлены заболевания опухолевой природы.

Большое внимание уделяется медицинскому обеспечению ветеранов, пенсионеров, инвалидов, членов семей погибших сотрудников, ежегодно проводится комплексная диспансеризация, включая амбулаторное лечение, стационарное и санаторно-курортное лечение по показаниям.

Во-вторых, эффективно заработала схема сетевого взаимодействия медико-санитарной части (его базовых клинического госпиталя и поликлиники) с ведущими научными медицинскими центрами Москвы, Казани. В результате появилась возможность оказывать высококвалифицированную медицинскую помощь на местах, а при необходимости обследовать и лечить сотрудников в высокоспециализированных медицинских центрах.

В-третьих, медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан, в продолжении давних традиций, стремительно превращается в научно-методический центр. В тридцатых годах прошлого столетия первым руководителем вновь созданной медицинской службы правоохранительных органов стал известный ученый, доктор медицинских наук, профессор Леопольд Матвеевич Рахлин.

Общеизвестны такие взаимосвязанные понятия, как «медицина не стоит на месте» и «врач учится всю жизнь». Качество оказания медицинской помощи напрямую зависит от этих двух направлений. На сегодняшний день на базе медико-санитарной

части МВД по РТ работают шесть клинических кафедр Казанского государственного медицинского университета и Казанской государственной медицинской академии. Повышение квалификации медицинских работников и, одновременно, обучение новых кадров происходит непосредственно в клиническом госпитале и поликлинике, на базе существующих кафедр общей врачебной практики КГМУ, реабилитологии и спортивной медицины КГМА, фтизиопульмонологии КГМУ, вертеброневрологии КГМА, травматологии, ортопедии и экстремальных состояний КГМУ и терапии КГМА. Подобное сотрудничество с ведущими медицинскими вузами создаёт условия для научно-исследовательской и организационно-методической деятельности, позволяет активно разрабатывать, апробировать и внедрять в практику эффективные методы обследования и лечения больных.

С 2008 года в клиническом госпитале МСЧ МВД по РТ сотрудниками кафедры травматологии и ортопедии КГМА проводятся высокотехнологичные операции по эндопротезированию тазобедренных суставов. В 2010 году проведено 79 таких операций. Открытие в 2009 году в клиническом госпитале отделения реабилитации и восстановительного лечения позволило значительно улучшить результаты долечивания пациентов. Сформирован законченный цикл лечебного процесса: диагностика – лечение-восстановление – профилактика.

С 2008 года в МСЧ МВД по РТ проводится ежегодная межрегиональная научно-практическая конференция медико-санитарных частей МВД РФ «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в клинике внутренних болезней» с участием врачей Республики Татарстан и регионов России. Такие ежегодные встречи врачей из разных регионов нашей страны очень полезны для обмена опытом и решения насущных проблем. В октябре 2010 года прошла третья межрегиональная научно-практическая конференция медико-санитарных частей МВД РФ, посвященная 80-летию медицинской службы МВД Республики Татарстан. В работе конференции приняли участие более 300 врачей Республики Татарстан, а также 40 делегатов медико-санитарных частей МВД из 16 регионов РФ.

Передовой опыт лечебно-профилактической деятельности МСЧ Татарстана нашел отражение в номерах научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины», который выходит регулярно с 2008 года. В настоящее время редакционной коллегией журнала подготовлен комплект документов и направлен в ВАК

с целью придать журналу статус издания, в котором будут публиковаться статьи по теме докторских и кандидатских диссертаций.

Сотрудниками госпиталя совместно с преподавателями профильных кафедр регулярно издаются учебно-методические пособия для врачей. И журнал, и методические пособия размещены в свободном доступе на сайтах: www.mschmvdrt.ru, www.hospitalmvdrt.ru и www.kgmucn.ru.

Конечно, эффективная медицинская деятельность невозможна без современного технического оснащения. Для лечебно-профилактических учреждений МСЧ в последние годы было приобретено новейшее оборудование для исследования нейрофизиологических показателей, проведения лабораторно-диагностических исследований, осуществления лечебно-диагностических процедур и т.д.

В последние годы в сферу медицинской деятельности МСЧ были запущены новые финансовые механизмы. С 2008 года клинический госпиталь МСЧ работает в рамках территориальной программы медицинского страхования путем обслуживания жителей г. Казани по профилю плановой гастроэнтерологической помощи.

В течение 2010 года в подразделениях МСЧ МВД по РТ проводилось анкетирование сотрудников и кандидатов на службу в ОВД для оценки качества и своевременного выявления недостатков в работе подразделений МСЧ. В анкетировании участвовали 662 респондента. Были выявлены проблемы, требующие улучшения организации лечебно-диагностического процесса, проведен детальный анализ всех этапов оказания медицинской помощи, разработаны конкретные шаги для оптимизации процессов управления в структурных подразделениях, улучшения качества и доступности медицинской помощи.

В 2010 году клинический госпиталь МСЧ МВД по РТ первым среди ЛПУ Республики Татарстан сертифицирован по системе стандартов ГОСТ Р ИСО 9001–2008. Министерством промышленности и торговли Российской Федерации, Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии, ФГУ «Татарстанский центр стандартизации, метрологии и сертификации» начальнику Медико-санитарной части МВД по Республике Татарстан полковнику внутренней службы М.В. Потаповой за внедрение системы сертификации присужден диплом конкурса «Лучший стандартизатор 2010».

По итогам деятельности в 2006–2010 гг. медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан стала Лауреатом премии

Правительства Республики Татарстан за качество в номинации услуги. Участие в конкурсе позволило провести объективную оценку деятельности нашего учреждения, укрепить лидирующие позиции на республиканском и межрегиональном рынке медицинских услуг, а также определить перспективные направления для дальнейшего совершенствования.

В числе первоочередных задач ведомственного здравоохранения на ближайшие годы мы видим активное развитие профилактической медицины: формирование у сотрудников органов внутренних дел сознательного отношения к своему здоровью, здоровому образу жизни, улучшению условий их труда. Основную работу в этом направлении предстоит провести первичному звену медицинской помощи – участковым врачам-терапевтам поликлиники медико-санитарной части и здравпунктов. Необходимо широко внедрять в повседневную практику профилактические беседы, методы экспресс-диагностики уровня здоровья, комплексной оценки и профилактики факторов риска наиболее часто встречающихся заболеваний, а также заболеваний, являющихся следствием особых условий профессиональной деятельности сотрудников ОВД.

Будет продолжаться работа по дальнейшему совершенствованию материально-технической базы учреждений МСЧ, развитию сотрудничества с медицинскими вузами и ведущими клиниками системы здравоохранения, в системе обязательного медицинского страхования, дальнейшее развитие платных услуг.

Для эффективного руководства и плодотворной работы подразделений МСЧ необходимо совершенствование информационного обеспечения путем создания автоматизированной информационной систе-

мы, что позволит проводить компьютерный мониторинг деятельности подразделений МСЧ, показателей здоровья сотрудников ОВД, с формированием персонализированной базы данных (электронных амбулаторных карт, историй болезни).

Таким образом, поступательное внедрение современных научных подходов в организацию медико-профилактической помощи ведомственных лечебно-профилактических учреждений МВД Татарстана, применение новых эффективных технологий в лечебно-диагностическом процессе позволяют добиваться высокого качества и доступности медицинской помощи, укреплять состояние здоровья сотрудников органов внутренних дел, а в перспективе будут способствовать успешному выполнению ими поставленных служебных задач.

Список литературы

1. Морозов Д.В. О совершенствовании медицинского обеспечения личного состава органов внутренних дел Российской Федерации // Медицинский вестник МВД. – 2008. – № 1 (32). – С. 1–3.
2. Каноны медицины труда и новые концепции: моральный вред, доказательность и неопределенность / Э.И. Денисов, Е.А. Мерцев, О.В. Сивочалова, П.В. Чесалин // Казанский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С. 465–472.
3. Measurement in health promotion and protection / Ed. by T. Abelin, Z.J. Brzezinski, V.D.L. Carstairs. – Copenhagen: WHO/ROE, 1987 (WHO regional publ., Europ. Series N 22). – 658 p.

Рецензенты:

Маянская С.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Росздрава РФ, г. Казань;

Сигитова О.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ и СР РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

УДК 613.96 + 612

ШКОЛЬНАЯ СРЕДА И ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ

¹Багнетова Е.А., ²Корчин В.И., ¹Сорокун И.В.

¹ГОУ ВПО ХМАО-Югры «Сургутский государственный педагогический университет»,
Сургут, e-mail: ElenaBagnetova@gmail.ru;

²ГОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
Ханты-Мансийск

С целью изучения школьных факторов риска, влияющих на здоровье учащихся старших классов, были исследованы особенности образа жизни старшеклассников в школьной среде. В исследовании участвовали 160 учеников 9–11 классов г. Сургута. Было проведено сравнение ценностных приоритетов школьников, уровня тревожности и поведенческих привычек. Результаты исследования позволили выявить наиболее актуальные направления формирования здорового образа жизни учащихся.

Ключевые слова: здоровье, факторы риска, здоровый образ жизни, старшеклассники

SCHOOL ENVIRONMENT AND RISK FACTORS AFFECTING THE HEALTH OF STUDENTS

¹Bagnetova E.A., ²Korchin V.I., ¹Sorokyn I.V.

¹Surgut State Pedagogical University, Surgut, e-mail: ElenaBagnetova@gmail.ru;

²Hunts-Mansijskaja the state medical academy, Khanty-Mansiysk

In order to study risk factors for school, affect the health of high school students, have been investigated especially seniors living in the school environment. The study involved 160 students in grades 9–11 in Surgut. It was a comparison of value priorities pupils, the level of anxiety and behavioral habits. Results of research have allowed to reveal the most actual directions of formation of the healthy way of life of pupils.

Keywords: health, risk factors, lifestyle, pupils in his senior year

Современные изменения в образовании, внедрение в практику новых систем обучения предъявляют повышенные требования к здоровью участников образовательного процесса. Многие исследователи сегодня пишут об отрицательных тенденциях в состоянии здоровья учащихся при внедрении инновационных технологий, не сопровождающихся исследованием цены адаптации к новым условиям обучения [1, 2, 3, 4, 5]. Необходимость адаптироваться к нововведениям приводит к психоэмоциональному перенапряжению, переутомлению, развитию невротических реакций у всех участников образовательного процесса и повышению заболеваемости. Особо ощутимую нагрузку на организм в этом случае испытывают учащиеся, проживающие в условиях гипокomфортного, дискомфортного или экстремального климата [6]. На здоровье наших школьников огромное влияние оказывают специфические проблемы Севера. Учащимся северного региона приходится выдерживать учебные нагрузки на фоне тяжелых для организма климатогеографических и экологических условий проживания [2, 6].

Целью нашей работы явилось изучение особенностей образа жизни и факторов риска, влияющих на здоровье учащихся в условиях образовательной среды г. Сургута для определения актуальных направлений

деятельности учебных учреждений по сохранению здоровья школьников.

Материалы и методы исследования

Наша работа проводилась на территории Ханты-Мансийского автономного округа в 2008–2009 гг. В исследовании принимали участие 160 школьников обоего пола в возрасте 16–18 лет, учащиеся 10–11 классов г. Сургута. Исследование аналитическое. Выборка стратифицированная случайная, анкетирование анонимное.

В исследовании использовались следующие методики:

1. Анкета «Комплексная анонимная анкета школьника-старшеклассника» (Московская АПК и ПРО, 2003), направленная на выявления эмоционального состояния учащихся в школьной среде.

2. Тест-анкета для самооценки школьниками факторов риска ухудшения здоровья (Московская АПК и ПРО, 2003 г.). Благополучный результат при итоговой сумме не более 6 баллов, «зона риска» – при наборе более 12 баллов.

3. Методика самооценки школьных ситуаций по Кондашу. Позволяет оценить тревожность учащихся: до 20 баллов – низкий уровень; 21–30 баллов – средний уровень; более 30 баллов – высокий уровень.

4. Специально разработанная нами анкета, позволяющая оценить отношение учащихся к различным аспектам школьной жизни.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи пакета компьютерных программ Statistica 6.0 для Windows. Из непараметрических методов статистического анализа применялся критерий χ^2 . При необходимости множественного сравнения использовался критерий Н – Крускала-Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение

Вначале мы изучали отношение учащихся к различным аспектам школьной жизни, их самочувствие в процессе учебной деятельности (анкеты № 1, № 4). В данном этапе исследования участвовали 88 старшеклассников.

Преобладающее эмоциональное состояние учащихся во время пребывания в школе: радостное – у $25,00 \pm 4,61\%$, сосредоточенное – у $30,68 \pm 4,91\%$, безразличное – у $34,09 \pm 5,05\%$, раздраженное – у $9,09 \pm 3,06\%$, угнетенное – у $1,13 \pm 1,12\%$. Состояние радости в школе переживают: часто, почти каждый день – $4,54 \pm 2,21\%$; только на переменах – $20,45 \pm 4,29\%$; на уроках – $3,40 \pm 1,93\%$; редко – $20,45 \pm 4,29\%$; не испытывают совсем – $2,27 \pm 1,58\%$ школьников.

Ежедневно тратят время на выполнение домашнего задания: несколько часов ежедневно – $21,59 \pm 4,38\%$, по 2–3 часа каждый день – $17,04 \pm 4,00\%$, около часа ежедневно – $43,18 \pm 5,28\%$, каждый день по-разному – $9,09 \pm 3,06\%$. Время на отдых после уроков и выполнения домашнего задания остается у $39,77 \pm 5,21\%$ школьников, остается мало – у $32,95 \pm 5,01\%$, почти не остается у $20,45 \pm 4,29\%$, совсем не остается – у $6,81 \pm 2,68\%$.

Многие ученики отказались бы от изучения ряда предметов по следующим причинам: эти предметы слишком трудные – $18,18 \pm 4,11\%$, они не пригодятся в дальнейшем – $38,63 \pm 5,19\%$, неинтересные – $34,09 \pm 5,05\%$, не нравится, как их преподают – $28,50 \pm 4,81\%$, по иным основаниям – $1,13 \pm 1,12\%$.

Причины, по которым учащиеся любят отдельные предметы: нравится учитель – $56,81 \pm 5,28\%$, учитель требовательный – $28,41 \pm 4,80\%$, урок легкий – $95,45 \pm 2,22\%$, учитель справедливый – $67,04 \pm 5,01\%$, учитель добрый – $76,14 \pm 4,54\%$. Для $65,91 \pm 5,05\%$ старшеклассников любимыми предметами являются те, с которыми они справляются, а для $77,27 \pm 4,46\%$ – интересные.

Преобладающим эмоциональным состоянием на любимом уроке является: у $61,36 \pm 5,19\%$ учащихся – радость, у $80,68 \pm 4,20\%$ – интерес, у $56,81 \pm 5,28\%$ – спокойствие, у $67,04 \pm 5,01\%$ – уверенность, у $14,77 \pm 3,77\%$ – удивление, у $37,50 \pm 5,16\%$ – счастье.

Из причин, по которым те или иные предметы являются нелюбимыми, называют: неприязнь к учителю – $95,45 \pm 2,21\%$, чрезмерную требовательность со стороны педагога – $27,27 \pm 4,74\%$, сложность пред-

мета – $32,95 \pm 5,01\%$, несправедливое отношение педагога – $76,13 \pm 4,54\%$. Для $65,91 \pm 5,05\%$ старшеклассников нелюбимыми предметами являются те, с которыми они не справляются, а для $71,59 \pm 4,80\%$ – неинтересные.

Из преобладающих эмоциональных состояний на нелюбимых уроках школьники называют: страх – у $43,18 \pm 5,28\%$, беспокойство – $32,95 \pm 5,01\%$, скука – $56,81 \pm 5,28\%$, грусть – $23,86 \pm 4,54\%$, неуверенность – $37,50 \pm 5,16\%$, злость – $42,04 \pm 5,26\%$.

Опрос старшеклассников о том, что они думают о своих учителях, показал, что $28,40 \pm 4,80\%$ считают их объективными, $20,45 \pm 4,29\%$ – дружелюбными, $18,18 \pm 4,11\%$ – относящимися заинтересованно к ученикам, $21,59 \pm 4,38\%$ – уважающими достоинство детей, $22,72 \pm 4,46\%$ – понятно объясняющими свой предмет. Определенная часть школьников считают, что педагоги к ним необъективны – $26,13 \pm 4,68\%$, грубы – $4,45 \pm 2,19\%$, относятся безразлично – $6,81 \pm 2,68\%$.

Анализ мнений учащихся о том, с чем могут быть связаны их трудности с учебной работой, показал, что у $43,18 \pm 5,28\%$ – это низкий интерес к некоторым предметам, у $32,95 \pm 5,01\%$ – большая загруженность учебной работой в целом, у $13,63 \pm 3,65\%$ – неумение организовать свой режим дня и рационально распределить время. Часть старшеклассников ($26,13 \pm 4,68\%$) объясняет имеющиеся трудности сложными взаимоотношениями с учителями, $10,23 \pm 3,23\%$ – проблемами в семье. Считают, что проблемы с учебной работой в значительной степени связаны с тем, что некоторые учителя непонятно объясняют свой предмет – $17,04 \pm 4,00\%$ школьников.

Возвращаясь домой, чувствуют себя обычно уставшими: всегда – $13,63 \pm 3,65\%$ старшеклассников, часто – $46,59 \pm 5,31\%$, редко – $30,68 \pm 4,91\%$, никогда – $9,09 \pm 3,06\%$. Почти всегда испытывают чувство усталости на уроках $15,90 \pm 3,57\%$ школьников, часто – $37,50 \pm 5,16\%$, редко – $43,18 \pm 5,28\%$, совсем не устают – $2,27 \pm 1,58\%$. Устают к концу недели: всегда – $17,04 \pm 4,00\%$, часто – $40,90 \pm 5,24\%$ респондентов. Стрессовые состояния на уроках часто возникают у $6,81 \pm 2,68\%$ учащихся, периодически – у $34,09 \pm 5,05\%$ школьников.

После окончания высшего учебного заведения остались бы работать в школе: учителем – ни один из учеников, директором – $7,96 \pm 2,88\%$, еще не решили – $22,72 \pm 4,46\%$. Точно знают, что не хотят работать в школе – $69,31 \pm 4,91\%$ старшеклассников.

Далее исследовалось отношение старшеклассников к тому, как школа влияет на

их здоровье, участвует в воспитании положительного отношения к здоровому образу жизни. Считают, что школа хорошо влияет на здоровье учащихся всего лишь $6,81 \pm 2,68\%$ детей, почти не влияет – $45,45 \pm 5,30\%$, плохо влияет – $38,63 \pm 5,19\%$ и $9,09 \pm 3,06\%$ – затрудняются определить. Утверждают, что школа активно учит здоровому образу жизни всего $7,95 \pm 2,88\%$ старшеклассников; полагают, что ее участие в этом незначительное – $46,59 \pm 5,31\%$; считают, что школа совсем не участвует в этом процессе – $32,95 \pm 5,01\%$ и затрудняются точно определить – $12,51 \pm 3,52\%$. Оценивают состояние здоровья большинства своих учителей, как хорошее – $20,45 \pm 4,29\%$, как удовлетворительное – $55,68 \pm 5,29\%$, как плохое – $17,04 \pm 4,00\%$, не знают – $6,83 \pm 2,68\%$.

Считают, что занятия в школе повлияли на организацию дома здорового образа жизни – $15,90 \pm 3,89\%$ учащихся, а $54,54 \pm 5,30\%$ так не думают. Из любимых увлечений школьники называют: туризм – $7,95 \pm 2,88\%$, путешествия – $11,36 \pm 3,38\%$, прослушивание музыки – $67,04 \pm 5,01\%$, вышивание – $3,41 \pm 1,93\%$, танцы – $5,68 \pm 2,46\%$. Считают, что у них нет хобби – $6,81 \pm 2,68\%$ учеников. Проводят свободное время: за просмотром телевизора – $43,18 \pm 5,28\%$ старшеклассников, занимаются спортом – $15,91 \pm 3,89\%$, за компьютером – $26,14 \pm 4,68\%$, гуляют и общаются с друзьями – $14,77 \pm 3,78\%$.

Полученные данные обусловили необходимость ранжирования ценностных приоритетов старшеклассников, для чего им был предложен перечень из шести ценностей, каждую из которых нужно было оценить по 6-балльной шкале. Самой значимой ценности присваивалось первое место, менее значимой второе и т.д. Исследование выявило, что в системе индивидуальных ценностей здоровье у подавляющего большинства школьников занимает второе место ($3,31 \pm 0,21$ балла). Первое по значимости место отводится семье ($2,70 \pm 0,19$ балла), третье – образованию ($3,71 \pm 0,21$ балла), четвертое – работе, карьере ($4,56 \pm 0,21$ балла), пятое – взаимоотношениям с друзьями ($4,89 \pm 0,26$ балла), шестое – материальному благополучию ($5,93 \pm 0,23$ балла) ($H = 59,882, v = 5, p < 0,001$).

Оценка учащимися разных школ значимости здоровья не одинакова, что может быть связано как с различной результативностью работы учебных заведений по привитию ценностей здоровья, так и с культурой здоровья семей, участвующих в исследовании детей. В одной из школ здоровье как ценность у школьников занимает лидирующее первое место ($2,52 \pm 0,27$ бал-

ла), а в двух других второе ($3,41 \pm 0,42$ балла) и третье ($4,2 \pm 0,30$ балла) ($H = 11,419, v = 2, p = 0,003$). Исследование восприятия учащимися различных школьных ситуаций по Кондашу также выявило отличия: в двух школах низкий уровень тревожности ($20,59 \pm 1,07$ и $20,64 \pm 0,96$ баллов); в двух других – средний ($22,19 \pm 1,15$) и средний, близкий к высокому ($27,36 \pm 0,89$): $H = 15,579, v = 1, p < 0,001$.

Исследование поведенческих факторов риска ухудшения здоровья (анкета №2) показало, что нередко читают при плохом освещении или в неправильной позе – $26,14 \pm 4,68\%$ респондентов, часто сидят сгорбившись или лежат с искривленной спиной – $32,95 \pm 5,01\%$. Носят сумки вместо рюкзаков $84,09 \pm 3,89\%$ учащихся, привычка сутулиться наблюдается у $27,27 \pm 4,74\%$, чувствуют, что недостаточно двигаются – $51,70 \pm 5,32\%$. Не занимаются различными видами оздоровительной физической культуры (вне школы) – $62,50 \pm 5,16\%$ школьников. Питаются нерегулярно, часто наспех – $70,90 \pm 4,84\%$ учащихся. Считают, что беспечно относятся к своему здоровью – $36,36 \pm 5,12\%$ респондентов. Периодически пропускают уроки физкультуры – $34,09 \pm 5,05\%$ учащихся.

Даная методика (№ 2) позволила разделить учащихся на три группы: с незначительными факторами риска в образе жизни ($45,45\%$), у которых средний балл составил $3,61 \pm 0,89$, т.е. в пределах нормы; промежуточная группа ($31,82\%$) – $8,62 \pm 1,65$ балла и группа риска ($22,72\%$) $13,71 \pm 0,81$ балла. У старшеклассников с незначительными поведенческими факторами риска здоровье в системе ценностей в 2,3 раза чаще занимает лидирующее место, чем в группе риска: $\chi^2 = 4,428, d. f. 1, p = 0,035$.

Результаты исследования выявили достаточно неблагоприятное эмоциональное состояние у многих старшеклассников в школе. Основной причиной своих неудач с учебной деятельности считают отсутствие интереса к тем предметам, в которых они неуспешны и проблемные взаимоотношения с педагогами. Тот факт, что на уроках состояние радости возникает у ничтожно малого количества учащихся, также свидетельствует о серьезных проблемах современной образовательной среды. Большое количество жалоб на «несправедливое отношение учителя» и проявление стрессовых состояний на занятиях позволяет предположить, что уровень психологической грамотности педагогов настолько невысок, что не позволяет свести к минимуму дидактогенные воздействия и работать в школе без разрушения своего и детского здоровья. Оче-

видно, в профессиональной подготовке педагогов по-прежнему недостаточно представлены дисциплины психологического профиля. Весьма показательным индикатором комфортности школьной атмосферы и престижности педагогического труда является отсутствие у всех опрошенных старшеклассников желания работать учителем.

Обращает на себя внимание то, что значительное количество школьников в процессе учебной деятельности испытывают чувство усталости, переживают стрессовые состояния, имеют мало времени на отдых после учебных занятий. Полученные данные свидетельствуют о чрезмерных перегрузках учащихся, возможно превышающих гигиенические нормы. На эти факторы накладываются дополнительные риски в виде пассивного отдыха у большинства старшеклассников, так как большинство из них значительную часть свободного времени проводят за компьютером, телевизором и прослушиванием музыки. Совершенно очевидно, что свободное время наших респондентов не организовано так, чтобы это было более полезно для здоровья. Это подтверждает и собственная оценка подростками роли школы в привитии им принципов здорового образа жизни (всего 7,95% считают эту деятельность результативной), хотя данная ответственность лежит не только на школе и родителях, но и на всем обществе в целом. Отсутствие организованного разнообразия бесплатной досуговой деятельности детей оборачивается гораздо более дорогостоящими последствиями для всего государства.

Ранжирование ценностей выявило в группах старшеклассников, отличающихся по поведенческим факторам риска, неодинаковую значимость здоровья. Эти результаты дают возможность еще раз обратить внимание на эффективность усилий, направленных на повышение ценностей здоровья и здорового образа жизни у подрастающего поколения.

Полученные данные позволяют подтвердить приоритетность таких направлений в формировании устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков, как снижение психоэмоционального напряжения, стресса, тревожности и повышение двигательной активности учащихся.

Некоторые особенности психологического климата в образовательных учреждениях и система организации труда учащихся могут в значительной степени способствовать ухудшению состояния здоровья подрастающего поколения, поэтому очевидна необходимость повышения психологической грамотности педагогов.

Проведенное исследование позволило выделить проблемные зоны школьной среды и определить наиболее актуальные направления деятельности учебных учреждений по сохранению здоровья школьников, а также формирования культуры здоровья будущих учителей.

Список литературы

1. Баранов А.А. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: Руководство для врачей / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.
2. Вишневецкий, В.А. Теория и технология построения внутришкольной системы оздоровления в специфических условиях природной и социальной среды. – Сургут: СурГУ, 2005. – 224 с.
3. Гребнева Н.Н., Сазанова Т.В. Комплексная диагностика состояния здоровья учащихся в условиях внедрения инновационных технологий обучения // Интеграция инновационных процессов в системе Российского образования: материалы Всероссийской науч.-практ. конфер. – Тюмень: ТОГИРРО, 2007. – С. 12–15.
4. Дубровинская Н.В. Психофизиология ребенка: Психофизиологические основы детской валеологии / Н.В. Дубровинская, Д.А. Фарбер, М.М. Безруких. – М.: ВЛАДОС, 2000. – 144 с.
5. Казин Э.М. Основы индивидуального здоровья человека: Введение в общую и прикладную валеологию / Э.М. Казин, Н.Г. Блинова, Н.А. Литвинова. – М.: ВЛАДОС, 2000. – 192 с.
6. Кашапов Н.Г. Гигиеническая оценка влияния факторов окружающей среды на здоровье подростков в нефтегазодобывающем регионе / Н.Г. Кашапов, Т.А. Лукичева, В.Ф. Кучма // Гигиена и санитария. – 2008. – №4. – С. 15–18.

Рецензенты:

Богданов А.Н., д.м.н., профессор кафедры специальной психологии и коррекционной педагогики ГОУ ВПО «Сургутский государственный педагогический университет», г. Сургут;

Литовченко О.Г., д.б.н., профессор кафедры физиологии ГОУ ВПО «Сургутский государственный педагогический университет», г. Сургут.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 615.27:796-053.5

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СПОРТОМ

Балыкова Л.А., Каплина Э.Н., Ивянский С.А., Феррапонтова О.В., Щекина Н.В.

*Медицинский институт ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева»,
Саранск, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru*

В статье представлены данные пилотного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности репаранта и иммуномодулятора дезоксирибонуклеата натрия (дерината) у юных спортсменов 11–15 лет. Установлена возможность коррекции иммунологических расстройств (восстановление уровня иммуноглобулинов и баланса цитокинов), признаков ремоделирования сердца (оптимизация структурных характеристик и показателей гемодинамики, восстановление вегетативного баланса и электрофизиологических параметров сердца), профилактики острых респираторных заболеваний и поддержания высокого уровня физической работоспособности детей-спортсменов с использованием дерината. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования дерината в комплексной реабилитации юных атлетов, особенно, имеющих признаки ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: дети-спортсмены, иммунный статус, ремоделирование сердца

THE USE OF DERINATE IN COMPLEX REHABILITATION OF CHILDREN-SPORTSMAN

Balykova L.A., Kaplina E.N., Ivjanskij S.A., Ferrapontova O.V., Shchekina N.V.

*The Institute of Medicine, GOU VPO «Mordovia State University. Mordovia»,
Saransk, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru*

In this article the data of a pilot randomized placebo-control study of repairant and immune modulator desoxyribonucleate-sodium (Derinate) efficacy in young sportsmen is presented. Dynamic studying of the immune status and a condition of cardiovascular system at 80 sportsmen of 11–15 years is performed. Possibility of correction both of immunologic disorders (restoration of immunoglobulin level and cytokine balance) and signs of cardiac remodeling (optimization of structural characteristics and hemodynamic indices, restoration of vegetative balance and electrophysiological parameters), prophylaxes of acute respiratory diseases and maintenance of high level of physical working capacity of children-sportsmen with Derinate using is established. These results prove expediency of using Derinate in complex rehabilitation of young athletes, especially, having signs of myocardium remodeling.

Keywords: children-sportsmen, immune status, cardiac remodeling

В преддверии Олимпиады 2014 года в Сочи взоры специалистов все чаще обращаются в сторону молодых спортсменов. Именно сегодняшние 14–15 летние перспективные подростки в ближайшем будущем могут составить «костяк» российской сборной, и успехи наших юниоров в Сингапуре (в противоположность достижениям взрослых спортсменов в Пекине), — надежное тому свидетельство. На фоне происходящего возрождения детского и юношеского спорта в России, ранней спортивной специализации, интенсификации тренировочных нагрузок, накопления знаний о влиянии генетических и различных внешних факторов на состояние здоровья атлетов, проблемы врачебного контроля в спорте стали выглядеть все более актуально. В этом плане чрезвычайно важной представляется задача разработки и внедрения единой стратегии медицинского сопровождения тренировочного процесса, начиная с допуска к занятиям профессиональным спортом и заканчивая динамическим наблюдением атлетов в процессе тренировок с поиском новых диагностических маркеров стрессового перенапряжения и разработкой мер по их профилактике и лечению.

Важнейшим признаком синдрома перетренированности профессиональных спортсменов, наряду с депрессивными расстройствами и нейро-гуморальной дисфункцией, является депрессия клеточного (с развитием Т-клеточной лимфо- и нейтропении) и гуморального иммунитета (со снижением, вплоть до полного исчезновения иммуноглобулинов всех классов), с нарушением интерферонового и цитокинового статуса [8–10]. Следствием этих нарушений является развитие вторичных иммунодефицитов и заболеваний инфекционной природы, в т.ч. латентных или субклинических протекающих кардитов. Кроме того, установлена тесная корреляция ряда иммунологических параметров (уровня аутоантител, некоторых провоспалительных цитокинов и Т-лимфоцитов) с уровнем физической работоспособности и состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС) атлетов [2, 6]. Всё это позволяет считать систему иммунитета спортсменов одной из наиболее важных, определяющих уровень физической работоспособности и рассматривать препараты, повышающие иммунологическую резистентность как перспективные средства коррекции ремоделирования сердца

спортсмена, вызванного стрессовым и физическим перенапряжением, и поддержания высокой физической работоспособности атлетов [3, 5].

Наше внимание привлек препарат «Деринат» – натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты, более 20 лет применяемый в медицинской практике в качестве природного репаранта и иммуномодулятора, и обнаруживший, кроме того, антиоксидантные, кардиопротекторные, положительные гемодинамические и антиаритмические свойства [4]. Целью данной работы было изучение влияния дерината на функциональное состояние организма (клинико-инструментальные характеристики ССС, параметры гормонального и иммунологического статуса, уровень физической работоспособности) у юных спортсменов.

Материалы и методы исследования

На базе Мордовской Детской Республиканской клинической больницы № 2 с одобрения локального этического комитета при Мордовском государственном университете проведено простое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата «Деринат» у юных спортсменов. Исследование включало 80 детей (60 мальчиков и 20 девочек) в возрасте 11–15 лет ($12,6 \pm 1,3$), занимающихся футболом и спортивной ходьбой. Стаж занятий спортом варьировал от 2,5 до 6 лет ($4,5 \pm 0,9$) с интенсивностью тренировок по 2–3 часа 5 раз в неделю. Контрольную группу составили 40 нетренированных практически здоровых детей аналогичного пола и возраста. Дети обследованы в постсоревновательном периоде (октябрь–ноябрь 2010 года). Обследование включало физикальный осмотр, стандартную электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию и биохимические тесты с определением уровня кортизола, адреналина, норадреналина, тропонина I, лактатдегидрогеназы, кардиоспецифической формы креатинфосфокиназы, а также исследование иммунного и цитокинового статуса методом ИФА. Поражение сердца – стрессорную кардиомиопатию (СКМП) диагностировали на основании предложенных нами критериев [1].

Деринат назначался по 5 мл (15 мг/мл) в/м через день 7 инъекций на курс с последующим переходом на интраназальное введение 0,25% р-ра по 2 кап. 2 раза в день в каждый носовой ход до месяца с проведением повторного профилактического курса в течение месяца в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ в феврале–марте. Результаты оценивались через месяц после окончания курса лечения. В катамнезе оценивали заболеваемость ОРВИ, обращаемость за медицинской помощью и мед.отводы от соревнований по причине патологии ССС в течение года. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и критерия χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Исходное обследование позволило выявить жалобы на нарушение самочувствия

лишь у 12 (15%) детей-спортсменов. В ходе комплексного клинико-инструментального обследования отдельные признаки перетренированности (снижение спортивных результатов, гормональные и психические нарушения, депрессия иммунитета, патология органов и систем) выявлены нами у 12,5–47,5% атлетов, но весь комплекс расстройств, типичный для «over-training syndrome», диагностирован у 8 детей (10%). Уже после 5–6-й инъекции дерината все дети отмечали улучшение самочувствия, уменьшение чувства усталости после тренировок, повышение желания тренироваться.

Параллельно нами отмечено положительное влияние препарата на состояние ССС юных атлетов. При исходном обследовании у 40% юных атлетов выявлены признаки стресс-индуцированного ремоделирования сердца (кардиомиопатии), в виде изменения морфологии сердца и нарушений гемодинамики, преимущественно футболистов, появления биохимических маркеров повреждения миокарда, ЭКГ-нарушений и вегетативного дисбаланса, а в подавляющем случае – их сочетания. Сами по себе подобные изменения для спортсменов не являются патологическими, а отражают адаптацию ССС к интенсивным нагрузкам, свидетельствуя о высоком уровне профессионального мастерства. Однако, особенно у юношей-подростков в период интенсивного роста и полового созревания, они достигают порой чрезмерной выраженности, переходя в разряд патологических и требуя тщательного обследования для исключения структурных заболеваний ССС, сопряженных с риском внезапной сердечной смерти в спорте, и, очевидно, проведения реабилитационных (медикаментозных и немедикаментозных) мероприятий.

По данным стандартной и динамической ЭКГ на фоне приёма дерината (в отличие от плацебо), отмечалось значительное уменьшение частоты выявления выраженной синусовой брадикардии (ниже 10-го центиля), эпизодов несинусового ритма, расстройств проводимости (атрио-вентрикулярной блокады I и II ст.), нарушений реполяризации (рис. 1). Эти результаты подтверждают выявленную нами ранее способность дерината нормализовать функцию синусового узла при брадиаритмиях за счёт антигипоксического, противовоспалительного и, возможно, вегетотропного эффектов [4, 7].

Назначение дерината способствовало нормализации размеров левого желудочка (ЛЖ) и восстановлению его систолической функции у всех 12 (30%) детей спортсменов, имевших исходно их нарушение. Эти результаты хорошо согласуются с ранее

установленными проф. А.С. Шарыкиным (2004) и проф. А.М. Караськовым и соавторами (1999) положительными гемодинамическими эффектами дерината [4]. Кроме того, препарат способствовал регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ (уменьшению числа детей с индексом массы миокарда ЛЖ более 95 центиля с 17,5 до 2,5%),

а также нормализации его систолической и диастолической функции. Данный факт мы рассматриваем как положительный, поскольку выраженная гипертрофия миокарда является морфологическим субстратом развития коронарной недостаточности и фатальных сердечных аритмий у спортсменов.

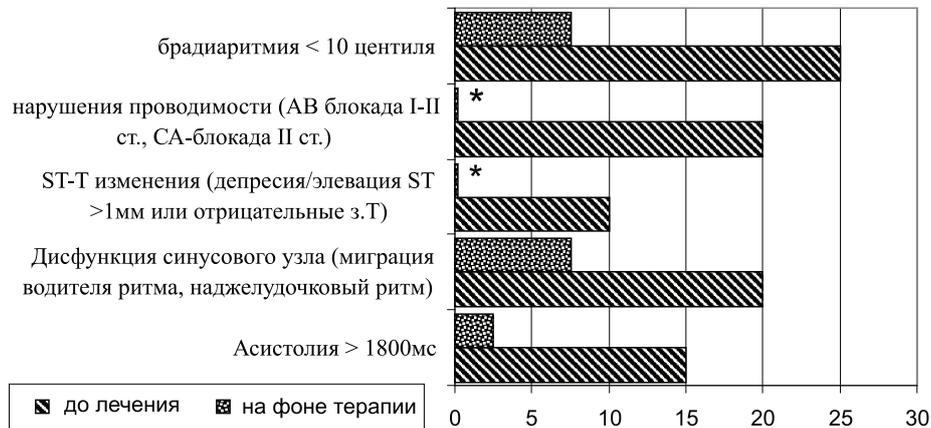


Рис. 1. Динамика некоторых показателей ЭКГ у детей-спортсменов на фоне терапии (в% от исходного уровня).

Примечание: * – отличия от соответствующих исходных данных достоверны при $p < 0,05$

Как было показано нами ранее, у юных спортсменов в ходе адаптации к интенсивным нагрузкам отмечено формирование особенной реакции электрофизиологических параметров миокарда (интервала QT и его производных) на физический стресс в виде «гипоадаптации» интервала QT к изменению ЧСС в покое и «гиперадаптации» – на пике физической нагрузки [10]. У спортсменов с ремоделированием сердца, синдромом перетренированности, реакция «гиперадаптации» была резко нарушена, и отмечались более высокие значения абсолютного и скорректированного интервалов QT и их дисперсий (QT_a и QT_{cd}) на максимуме дозированной нагрузки. После курса дерината установлено эффективное сокращение QT_a и QT_{cd} на пике велоэргометрической пробы (с $8,5 \pm 0,8$ исходно до $6,5 \pm 0,7$ мс и с $14,5 \pm 1,3$ исходно до $9,0 \pm 1,2$ мс соответственно, $p < 0,05$). Это сопровождалось исчезновением в ходе пробы и раннем восстановительном периоде нарушений ритма и признаков ишемии миокарда (которые имели место у 20% атлетов до проведения терапевтических мероприятий), что в целом свидетельствует о восстановлении функциональных свойств миокарда и нормализации его реакции на физическую нагрузку.

Использование дерината приводило к снижению одновременно среднего уровня стресс-гормонов (кортизола, норадреналина и адреналина) и специфических маркеров повреждения миокарда (тропони-

на I, МВ фракции креатинфосфокиназы) на 32–67% от исходного ($p < 0,05$), тогда как в группе плацебо изменения данных показателей составили лишь 13–27%. Только под влиянием дерината отмечалась нормализация основного показателя стресса и перетренированности спортсмена – уровня кортизола (и его отношения к тестостерону) у 9 из 13 детей, имевших их изначально, что (в комплексе с данными, приведенными выше) доказывает наличие у препарата кардио- и стресспротекторных свойств. В целом, комплексное обследование ССС через 1 месяц после окончания курса лечения деринатом позволило выявить признаки СКМП уже только у 7,5% спортсменов, а в группе сравнения (на фоне лечебно-охранительного режима и приема плацебо) – у 27,5%, что свидетельствует об обратимости данных нарушений и необходимости их своевременной диагностики и комплексной коррекции.

Применение дерината повышало толерантность юных спортсменов к физической нагрузке, способствуя небольшому, но статистически достоверному возрастанию уровня физической работоспособности по тесту PWC_{170} и повышению максимального потребления кислорода (МПК) в среднем по группе на 4,3–5,2% от исходного уровня. Данный эффект был наиболее выражен у юных футболистов (рис. 2), тогда как в группе плацебо изменения этих показателей не достигали степени статистической достоверности.

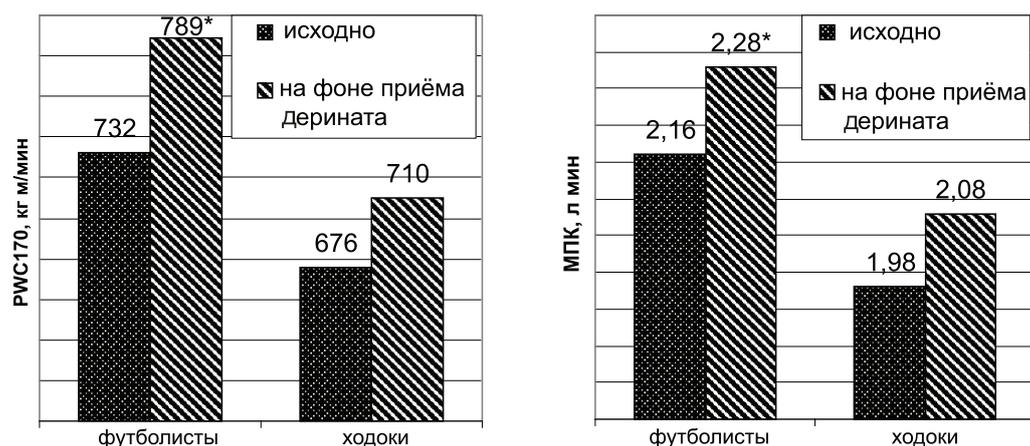


Рис. 2. Показатели физической работоспособности юных спортсменов на фоне приёма дерината. Примечание: * – отличия от соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$

В ходе комплексного обследования 48 юных футболистов и 32 ходоков установлено, что 85% из них относились к группе часто болеющих и имели более 4 эпизодов ОРВИ (острых респираторных вирусных инфекций) в год. По данным иммунологического обследования, у детей-спортсменов выявлены изменения всех звеньев врожденного и адаптивного иммунитета, в виде депрессии пула нейтрофильных гранулоцитов и Т-лимфоцитов и дисфункции фагоцитоза со снижением поглотительной способности и повышением метаболической активности нейтрофилов и накоплением в них активных форм кислорода (АФК), способных оказывать повреждающее действие на органы и ткани, в том числе, миокард. Считается, что существенный вклад в снижение популяции иммунокомпетентных клеток может вносить типичный для перетренированности высокий уровень стресс-гормонов, в частности, кортизола [5].

После курса дерината у 62,5% спортсменов наблюдалось повышение уровня лейкоцитов и/или нейтрофилов до нормальных значений с увеличением числа нейтрофилов, содержащих активные формы кислорода с $38,1 \pm 4,7$ до $57,8 \pm 5,3$ ($p < 0,05$). В целом при приеме дерината отмечалось уменьшение степени иммунных расстройств по классификации А.М. Земскова и В.М. Земскова (1993) по показателям клеточного иммунитета у 29 (72,5%) детей, а в группе плацебо – у 17,5% детей.

У большинства атлетов выявлено снижение всех типов иммуноглобулинов. Уровень IgM у спортсменов составил $76 \pm 6,38$ мг/дл, что в 1,4 раза ниже контрольных значений ($p < 0,05$). После приема дерината у 75% атлетов он приблизился к показателям контрольной группы или был выше нормы. Но у четверти спортсменов концентрация IgM оставалась сниженной, обуславливая до-

статочно высокую вероятность развития инфекций. Средние уровни IgA у спортсменов также были ниже, чем у их сверстников, не занимающихся спортом. Особенно низкие показатели наблюдались у 37,5% спортсменов (и ходоков, и футболистов), что позволило диагностировать у них селективную недостаточность IgA. После приема дерината уровень IgA в данной группе значительно повысился, но не достиг нормы, тогда как у основной массы (62,5%) детей произошла полная нормализация этого показателя. Таким образом, введение дерината существенно снижало выраженность гипоглобулиемии и корригировало степень иммунных расстройств по данному показателю у 62,5–80% детей. В группе плацебо коррекция гипоглобулиемии зарегистрирована у 2,5–15% детей, но у 7,5–35%, напротив, происходило усугубление имеющихся нарушений.

Нами также выявлены значительные изменения (выраженный дисбаланс) в системе цитокинов, свидетельствующие о сложном нарушении иммунорегуляции у детей, занимающихся спортом (таблица). Спортивный стресс через увеличение уровня катехоламинов, глюкокортикоидов, а также травматическое повреждение миоцитов в ходе физической нагрузки приводит к существенному увеличению (после первоначальной супрессии) уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α .

Деринат восстанавливал баланс про- и противовоспалительных цитокинов. В ходе его приема у детей-спортсменов отмечалось более или менее значительное снижение уровня ИЛ 1, 6 и ФНО- α и восстановление уровня γ -интерферона. В целом, установленные нами положительные иммунологические эффекты дерината имели отрицательную связь с заболеваемостью ОРВИ и выявляемостью СКМП. Как показали результаты длительного наблюдения,

курсовой прием дерината снизил заболеваемость ОРВИ (с $3,9 \pm 1,5$ до $1,5 \pm 0,4$ раз в год, $p < 0,05$) и тяжесть состояния детей во время болезни. деринат способствовал уменьшению длительности лихорадочного периода (с $3,5 \pm 0,7$ до $1,8 \pm 0,3$ дней, $p < 0,05$), потребности в антибактериальных средствах с 65 до 30% ($p < 0,05$), и длительности фазы реконвалесценции (с $13,7 \pm 5,6$ до $4,2 \pm 0,2$ раз в год, $p < 0,05$). Этот эффект полностью согласуется с результатами профилактики деринатом ОРВИ в организованных коллективах [7] и чрезвычайно важен для спортсменов, традиционно не соблюдающих режимные моменты

и продолжающих занятия спортом даже в остром периоде заболевания, не говоря уже о фазе реконвалесценции. Нами также отмечена отчетливая положительная взаимосвязь на фоне приема дерината между степенью снижения уровня ФНО- α и маркеров повреждения миокарда (тропонин I, креатинфосфокиназа), что согласуется с данными [4], описывающими взаимодействие между цитокиновым статусом и состоянием сердца спортсмена. Все спортсмены, получившие курс дерината, в течение года к кардиологу не обращались, обоснованных случаев дисквалификации по причине патологии ССС не зарегистрировано.

Цитокины в периферической крови у спортсменов до и после приема Дерината

Показатели	Контрольная группа	Спортсмены			
		до приема дерината	после приема дерината	до приема плацебо	после приема плацебо
α -интерферон	$15,3 \pm 2,2$	$9,1 \pm 3,7$	$12,6 \pm 2,4\#$	$8,5 \pm 2,4^*$	$9,2 \pm 4,4$
γ -интерферон	$15,5 \pm 1,8$	$6,9 \pm 3,2^*$	$12,8 \pm 3,3\#$	$8,1 \pm 2,5^*$	$7,9 \pm 2,0^*$
ФНО- α	$6,9 \pm 0,1$	$55,1 \pm 9,3^*$	$23,9 \pm 5,8^*\#$	$45,9 \pm 10,1^*$	$33,9 \pm 5,8^*$
ИЛ 1	$16,4 \pm 0,9$	$40,6 \pm 8,3^*$	$15,6 \pm 3,6\#$	$33,5 \pm 4,2^*$	$24,3 \pm 2,9^*\#$
ИЛ 6	$4,6 \pm 0,9$	$8,5 \pm 0,4^*$	$4,9 \pm 0,2\#$	$5,2 \pm 1,4$	$6,0 \pm 0,6$
ИЛ 8	$6,1 \pm 0,1$	$5,3 \pm 1,3$	$3,1 \pm 0,47^*$	$5,8 \pm 1,8$	$9,1 \pm 0,3^*\#$
ИЛ 4	$3,9 \pm 0,3$	$29,9 \pm 7,5^*$	$9,8 \pm 3,9\#$	$24,7 \pm 6,0^*$	$20,8 \pm 6,8^*$

Примечание: * – отличия контрольных значений достоверны при $p < 0,05$, # – отличия соответствующих исходных значений достоверны при $p < 0,05$.

Выводы

1. Курсовой прием дерината способствовал коррекции структурных (у уменьшением степени гипертрофии и дилатации миокарда) и функциональных нарушений (с восстановлением систолической, диастолической, а также хроно- и дромотропной функции миокарда и его электрофизиологической стабильности) сердца у детей-спортсменов с кардиопатией, вызванной стрессовым и физическим перенапряжением.

2. Выявленные у детей, занимающихся футболом и спортивной ходьбой, иммунные нарушения и цитокиновый дисбаланс поддавались успешной коррекции деринатом.

3. Прием дерината благодаря оптимизации иммунного статуса и функционального состояния сердечно-сосудистой системы приводил к повышению уровня физической работоспособности спортсменов.

4. Деринат препятствовал частой респираторной заболеваемости атлетов, снижая тяжесть острого периода, потребность в антибиотиках, длительность реконвалесценции.

Список литературы

1. Балыкова Л.А., Маркелова И.А. Подходы к диагностике и коррекции патологических изменений сердца у юных спортсменов с использованием препаратов метаболического типа действия // Практическая медицина. – 2008. – Т. 44, №5. – С. 66–72.
 2. Дегтярева Е.А. Проблемы патологической трансформации спортивного сердца у юных спортсменов и роль изу-

чения факторов риска в адекватной протекции // Естественные и технические науки. – 2010. – №6. – С. 27–37.

3. Гаврилова Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов. – М.: Советский спорт, 2009. – 92 с.

4. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. – М.: Научная книга, 2007. – 243 с.

5. Таймазов В.А., Цыган В.Н., Мокеева Е.Г. Спорт и иммунитет. – СПб.: Олимп, 2003. – 200 с.

6. Танцырева И.В., Волкова Э.Г., Мовчан Л.Н. Роль факторов гуморального и клеточного иммунитета в электрическом ремоделировании миокарда // Журнал АДАИР. – 2007. – №11. – Прил. 2. – С. 95.

7. Применение Дерината в педиатрии: пособие для врачей / под ред. А.И. Кусельмана. – М.: Научная мысль, 2006. – 40 с.

8. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. – М.: Медицина, 1994. – 190 с.

9. Mochida N., Umeda T., Yamamoto Y. The main neutrophil and neutrophil-related functions may compensate for each other following exercise-a finding from training in university judoists // Luminescence. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 20–28.

10. West N.P., Pyne D.B., Kyd J.M. The effect of exercise on innate mucosal immunity // Br. J. Sports. Med. – 2008. – № 5. – P. 22–28.

Рецензенты:

Усанова А.А., д.м.н., профессор, директор Медицинского института ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Инчина В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Медицинского института ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 18.08.2011.

УДК 616.89:616-036.82+616.4

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕПРЕССИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ: РОЛЬ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

¹Бахмутова Ю.В., ²Алтухов А.А.¹*Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, e-mail: alex.com888@mail.ru;*²*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, e-mail: info@gerontology.ru*

Изучена роль психотерапевтического вмешательства во вторичной профилактике депрессии у пожилых больных, страдающих сахарным диабетом второго типа. Показано, что оптимальная структура психотерапии как метода вторичной профилактики при сахарном диабете второго типа состоит из рациональной психотерапии, групповых методов психотерапевтического воздействия, гипноза, индивидуальной психотерапии, релаксирующих методик на всех этапах организации гериатрической помощи. При проведении психотерапии на всех этапах гериатрической помощи на протяжении года достоверно снижается не только частота развития, но и выраженность отдельных симптомов депрессии у пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессия, пожилые

THE SECONDARY PROPHYLAXIS OF DEPRESSION IN ELDERS WITH DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE: THE ROLE OF PSYCHOTHERAPEUTIC MEASURES

¹Bakmutova J.V., ²Altukhov A.A.¹*Belgorod State National Researching University, Belgorod, e-mail: alex.com888@mail.ru;*²*St.-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St.-Petersburg, e-mail: info@gerontology.ru*

The role of psychotherapeutic measures in the second prophylactic programs of depression in elders suffered with diabetes mellitus of the second type was explored. It was proved, that the optimal structure of psychotherapy as the method of secondary prevention in diabetes mellitus of the second type consist of rational psychotherapy, group methods of psychotherapeutic measures, hypnosis, individual psychotherapy, relax methods at all stages of organization of medical aid. Under the influence of psychotherapeutic measures at all stages of organization of medical aid during one year decreases not only the frequency of depression development, but also the expression of some symptoms of depression in elders with diabetes mellitus of the second type.

Keywords: diabetes mellitus, depression, seniors

Депрессия представляет собой распространенное в пожилом возрасте явление с частотой встречаемости в популяции до 12%, при этом при сахарном диабете (СД) второго типа ее распространенность увеличивается до 35–40%. В последнее время подходы к диагностике депрессий изменялись, что отразилось на статистике [1, 2, 7].

Цель работы – определить роль психотерапевтического вмешательства во вторичной профилактике депрессии у пожилых больных, страдающих сахарным диабетом второго типа.

Материал и методы исследования

Исследование состояло из двух блоков. Первый блок – клинико-организационный анализ применения методов психотерапевтической помощи на различных этапах гериатрической помощи. Исследование проведено путем анализа 289 случаев оказания медицинской помощи.

Второй блок – клиническое исследование роли психотерапевтического вмешательства в ведении пожилых пациентов с СД второго типа. Включено 114 пациентов пожилого возраста (от 60 до 74 лет, средний возраст $66,7 \pm 3,2$ года, мужчин – 65 чел.,

женщин – 49 чел.), страдающих сахарным диабетом второго типа. Нами сформировано две группы пациентов, страдающих СД второго типа. Пациенты первой группы ($n = 56$) получали специальное психотерапевтическое вмешательство на амбулаторно-поликлиническом, стационарном и санаторном этапах организации гериатрической помощи, пациенты второй группы ($n = 58$) только лечебные мероприятия. Проведен анализ частоты развития депрессивных состояний через год после психотерапевтического вмешательства.

В нашем исследовании для диагностики депрессии применялись следующие основные критерии:

- 1) сниженный фон настроения;
- 2) утрата прежних интересов и способности получать удовольствие от привычного круга занятий;
- 3) снижение уровня активности, энергичности, обедненность движений.

В качестве дополнительных признаков депрессии расценивались следующие:

- 1) снижение способности к сосредоточению, концентрации внимания;
- 2) низкая самооценка, отсутствие уверенности в себе, появление сознания собственной никчемности;
- 3) пессимизм в оценке собственной личности и окружающего мира;
- 4) суицидальные мысли, мысли о смерти.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе частота развития депрессии отмечена в 12% случаев, во второй – в 27%, $p < 0,05$.

Кроме того, применена пятибалльная оценка основных симптомов депрессии. Выявлено, что при равнозначных исходных (до профилактики) значениях в первой группе выраженность основных симптомов достоверно ниже, чем во второй, $p < 0,05$ (таблица).

Частота развития и степень выраженности основных симптомов депрессии на фоне психотерапевтического вмешательства (в баллах)

Симптом	Первая группа (n = 56)	Вторая группа (n = 58)	p
Сниженный фон настроения	1,5 ± 0,6	3,4 ± 0,7	< 0,05
Утрата прежних интересов	1,2 ± 0,5	3,2 ± 0,4	< 0,05
Снижение уровня активности	1,4 ± 0,3	3,5 ± 0,5	< 0,05

Таким образом, психотерапия как метод вторичной профилактики депрессий при СД обладает достоверным профилактическим действием в отношении развития депрессии и снижает выраженность отдельных симптомов.

К основным видам психотерапии, применяющимся на этапах организации гериатрической помощи, относят рациональную психотерапию, групповые методы психотерапевтического воздействия, гипноз, индивидуальную психотерапию, релаксирующие методики и пр. Следует подчеркнуть, что при проведении вторичной профилактики у больных пожилого и старческого возраста использование психотерапевтических методик имеет свои сложности и особенности. Это обусловлено тем, что возрастная адаптация протекает индивидуально [1].

Мы изучили особенности применения психотерапевтических методов на отдельных этапах организации помощи.

Так, на поликлиническом этапе 99,4 ± 0,4% больным назначались методы рациональной психотерапии, релаксирующие методики – 23,2 ± 2,3%, групповая психотерапия – 17,2 ± 2,1%. Интенсивность назначения других видов психотерапевтического воздействия была значительно меньшей.

В санаторных условиях отмечалась аналогичная закономерность: рациональная психотерапия назначалась 98,2 ± 0,4% больным и проводилась лечащими врачами; релаксирующие методики – 22,3 ± 2,1%,

методы групповой психотерапии были рекомендованы в 24,2 ± 2,1% случаев.

Подобные тенденции наблюдались и на стационарном этапе: рациональная психотерапия присутствовала в 98,6 ± 0,2% реабилитационных программах, релаксирующие методики имели место в 21,4 ± 2,1% случаев; групповая психотерапия – 18,3 ± 1,7%.

Достоверной разности в частоте назначения видов психотерапии на организационных этапах не выявлено, $p > 0,05$.

При изучении необходимости назначения психотерапевтических методов по мере реализации профилактических программ выявлено следующее.

Занятия с больными в плане объяснения сущности заболевания, создания адекватной «внутренней картины» болезни, т.е. мероприятия рациональной психотерапии были возобновлены у 21,5 ± 2,1% реабилитируемых больных на поликлиническом этапе, 16,5 ± 1,5% – на санаторном, 24,1 ± 1,7% – в стационарных условиях. Необходимость в разъяснении пациенту особенностей его состояния лечащим врачом связана с высоким уровнем тревожности, явлениями депрессивного характера и пр. Групповые психотерапевтические мероприятия были рекомендованы соответственно в 15,3 ± 2,5%; 11,3 ± 1,7 и 13,1 ± 2,5% случаев дополнительно в динамике проведения профилактических мероприятий. Интенсивность дополнительных занятий гипнозом составила 3,1 ± 1,0% в поликлинике, 10,6 ± 15,7% в санатории и 9,5 ± 1,3% на стационарном этапе.

Индивидуальные занятия проводились дополнительно в 11,9 ± 1,6% случаев в поликлинике, 11,3 ± 1,4% в санатории и 9,7 ± 1,4% – на стационарном этапе.

Дополнительной необходимости в назначении психотерапии не возникало на стационарном этапе в 29,1 ± 2,4% случаев, санаторном – 34,5 ± 2,3%, поликлиническом – 34,3 ± 2,2%.

Депрессия является частой сопутствующей патологией при соматических заболеваниях, в том числе СД, которое значительно снижает качество жизни пожилых пациентов. По этому поводу проведено значительное количество исследований. Например, у женщин с поликистозом яичников имеются множественные факторы риска развития депрессии уже в молодом возрасте в связи с ожирением, нарушением толерантности к глюкозе и наличием хронического вялотекущего воспаления. Большие депрессивные расстройства являются распространенными заболеваниями, которые встречаются у 15% мужчин и 25% женщин. Доказаны взаимосвязи между уровнями лептина и цитокинов и возникновением депрессии.

У 33 пациентов с депрессией, которые не получали специфической терапии, выявлено, что уровни IL-6 и TNF- α выше по сравнению со здоровыми лицами. Уровень лептина характеризовался более низкими показателями при депрессии, причем у женщин он был более высоким. Эти сигнальные молекулы имеют важную роль в психоиммунологии депрессии, а в отношении лептина выявлены также и гендерные различия. Доказано, что дисрегуляция иммунной системы имеет патогенетическую значимость в развитии большой депрессии. Изучен вопрос влияния воспалительной активности на возникновение депрессии и когнитивных расстройств в пожилом возрасте. Высокая продукция IL-1 β ассоциирована с появлением депрессии, обратным действием обладает его антагонист IL-1ra. В то время как С-реактивный белок, IL-1 β , IL-1ra не ассоциированы с развитием когнитивных расстройств. Провоспалительный фон влияет на развитие депрессии, но не когнитивных нарушений. Провоспалительный статус способствует активации гипоталамо-гипофизарно-адренергической оси, которая, в свою очередь, также предполагает появление симптомов депрессии. Обнаружено, что уровень депрессии достоверно зависит от продукции IFN- α , провоспалительных цитокинов, но не от продукции кортизола. Известна коморбидность болезней сердца при СД и депрессии. У этих заболеваний общая нейроиммуноэндокринная подоплека: к их развитию приводят поведенческие, биохимические и психологические особенности пациента. Доказана значимая роль в развитии данных заболеваний провоспалительных цитокинов, в частности, TNF- α , а также ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. На экспериментальных моделях показано, что эти гуморальные и иммунные факторы приводят как к развитию депрессивных расстройств, так и хронической сердечной недостаточности [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Таким образом, к настоящему времени известно, что развитие депрессии при СД, нарушении толерантности к глюкозе сопровождается изменением иммунного статуса, метаболизма сигнальных молекул. Применение психотерапевтического вмешательства, лечение основного заболевания позволяют достичь стабилизации этих изменений и предупредить депрессию.

Выводы

1. По данным литературы, развитие депрессии при СД и нарушении толерантности к глюкозе сопровождается изменением иммунного статуса, метаболизма сигнальных молекул, развитием провоспалительных изменений. Это делает весьма актуальным

вопрос изучения роли вторичной профилактики в предупреждении депрессивных явлений в пожилом возрасте, в частности, психотерапевтического вмешательства.

2. Структура психотерапии как метода вторичной профилактики при СД второго типа состоит из рациональной психотерапии, групповых методов психотерапевтического воздействия, гипноза, индивидуальной психотерапии, релаксирующих методик на всех этапах организации гериатрической помощи. Наиболее часто рекомендуются: рациональная психотерапия (99,5 \pm 0,4% больных), релаксирующие методики (23,4 \pm 2,4%); групповая психотерапия (17,3 \pm 2,2%).

3. Применение пятибалльной оценки выраженности основных симптомов депрессии позволило выявить, что при проведении психотерапии на всех этапах гериатрической помощи на протяжении года достоверно снижается не только частота развития, но и выраженность отдельных симптомов депрессии у пожилых пациентов с СД второго типа.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н. Организация этапной медицинской реабилитации больных терапевтического профиля / А.Н. Ильницкий, Э.А. Вальчук. – Мн.: Беларуская наука, 2003. – 317 с.
2. Шестакова М. В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 544–548.
3. Birkas D. Possible connection between ghrelin, resistin and TNF-alpha levels and the metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics / D. Birkas, T. Kovats, E. Palik et al. // *Neuropsychopharmacol. Hung.* – 2005. – Vol. 7, №3. – P. 132–139.
4. Fain J.N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells // *Vitam. Horm.* – 2006. – № 74. – P. 443–477.
5. Fain J.N. Transforming growth factor beta1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity / J.N. Fain, D.S. Tichansky, A.K. Madan // *Metabolism*. – 2005. – Vol. 54, №11. – P. 1546–1551.
6. Fischer C.P. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity / C.P. Fischer, A. Berntsen, L.B. Perstrup et al. // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. – 2006. – № 3. – P. 69–85.
7. O'Connor M.F. Pro-inflammatory cytokines and depression in a familial cancer registry / M.F. O'Connor, M.R. Irwin, J. Seldon, L. Kwan // *Psychooncology*. – 2007. – Vol. 16, №5. – P. 499–501.
8. Pereira F.O. Evaluation of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2 soluble receptor, nitric oxide metabolites, and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus / F.O. Pereira, T.S. Frode, Y.S. Medeiros // *Mediators Inflamm.* – 2006. – № 1. – P. 39–62.
9. Scherthner G.H. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention / G.H. Scherthner, G. Scherthner // *Scand. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 2005. – № 240. – P. 30–40.

Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета Минюбр Республики Беларусь, г. Новополоцк;

Процаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 11.07.2011.

УДК 616.61.004:616-073.43:616.379-008

ЗНАЧЕНИЕ ЭХОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПЛЕРОВСКИХ МЕТОДИК В ОЦЕНКЕ РАННИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВотоКА У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА

¹Баязитова Л.И., ²Насруллаев М.Н., ²Вагапова Г.Р.

¹ГУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», e-mail: msh-oao-kap@yandex.ru;

²Казанская государственная медицинская академия, Казань

Проведена оценка информативности комплексной эхографии в диагностике поражений почек при сахарном диабете 2 типа с нормоальбинурией. Выявлено значимое повышение среднего объема почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Установлено повышение гемодинамических показателей внутрипочечного кровотока и высокое внутрипочечное сосудистое сопротивление у больных с сахарным диабетом 2 типа. Выявлена прямая зависимость количественных характеристик внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа от антропометрических показателей и углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, внутрипочечный кровоток, гемодинамические показатели, средний объем почек, цветовое доплеровское картирование кровотока

VALUE OF ECHOGRAPHY WITH APPLICATION DOPPLER TECHNIQUES IN AN ESTIMATION OF EARLY DISTURBANCES OF A HEMODYNAMIC OF AN INTRARENAL BLOOD FLOW AT PATIENTS СД 2 TYPES

¹Bayazitova L.I., ²Nasrullaev M.N., ²Vagapova G.R.

¹GUZ «Republican clinical hospital», e-mail: msh-oao-kap@yandex.ru;

²GOU DPO «Kazan state medical academy», Kazan

Evaluation of information content of complex ultrasound in the diagnosis of renal pathology in type 2 diabetes mellitus with normoalbuminuria has been carried out. It has been found that a significant increase in the average size of the kidneys in patients with type 2 diabetes. More over, elevated intrarenal hemodynamic flow and high intrarenal vascular resistance in patients with type 2 diabetes, has been revealed. The direct dependence of the quantitative characteristics of intrarenal blood flow in patients with type 2 diabetes by anthropometric indices and glucose metabolism.

Keywords: diabetes, intrarenal blood flow, hemodynamic parameters, the average volume of the kidneys, color Doppler mapping of blood flow

Сахарный диабет относится к группе социально-значимых заболеваний, для которых характерна высокая распространенность, постоянная тенденция к росту, хроническое течение, высокая частота развития осложнений и инвалидизации. В России, как и в других странах мира, ежегодно увеличивается число больных сахарным диабетом. Число зарегистрированных больных в нашей стране на 1 января 2010 г. составило 3,1 млн, из них 2,8 млн СД 2 типа [1]. ВОЗ сообщает, что в России в настоящее время насчитывают 9,6 млн больных сахарным диабетом. По данным показателям она занимает 4-е место в мире после КНР, Индии и США [2].

Характер глобальной эпидемии диабету придает сахарный диабет 2 типа, которым, по данным ВОЗ на 2010 г., в мире страдают 285 млн человек, а к 2030 г. это число увеличится до 438 млн [1, 2].

В общей структуре диабета на долю сахарного диабета 2 типа приходится около 94–95%, а сахарный диабет 1 типа – лишь – 5–6%. Основную массу пациентов составляют люди трудоспособного возраста. Сахарный диабет налагает большое экономическое бремя на национальные системы здравоохранения. Около 95% стран

тратит более 5%, а 80% стран – от 5 до 13% бюджета здравоохранения на лечение сахарного диабета и его осложнений [3].

Учитывая непрерывный рост заболеваемости сахарным диабетом, а также увеличение продолжительности жизни этих больных, прогнозируется существенный рост распространенности поражений почек при данной патологии [4, 5].

Согласно принятой классификации выделяют 3 стадии диабетической нефропатии: стадию микроальбуминурии; стадию протеинурии с сохранной азотовыделительной функцией почек; стадию хронической почечной недостаточности [6].

В соответствии с классификацией альбуминурии различают нормоальбуминурию (экскреция альбумина с мочой за сутки менее 30 мг), микроальбуминурию (30–300 мг) и макроальбуминурию (больше 300 мг) [6].

По данным многих авторов, степень риска поражения почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа зависит от продолжительности заболевания. При длительности СД 10–15 лет частота ДН составляет 15–20%, 20 лет – 20–35%, а при более длительном течении СД – до 50% [7, 8, 9].

В связи с этим изучение патологии почек, связанное с сахарным диабетом 2 типа, остается чрезвычайно актуальной проблемой клинической медицины.

Цель исследования – изучение возможностей комплексного ультразвукового исследования в ранней диагностике поражения почек при сахарном диабете 2 типа с нормоальбуминурией.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели обследовано 58 больных сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией. Из 58 пациентов, 19 (32,8%) мужчин и 39 (67,2%) женщин; в возрасте от 38 до 70 лет. Средний возраст $53,9 \pm 1,3$ лет. Длительность течения диабета от 0 (вновь выявленные) до 22 лет, средняя длительность заболевания $9,1 \pm 0,6$ лет.

Контрольную группу составили 55 здоровых лиц, из них мужчин 26 (47,3%) и 29 (52,7%) женщин, в возрасте от 30 до 60 лет, в анамнезе которых не было выявлено заболевания почек, артериальной гипертензии и нарушения углеводного обмена.

Всем больным, включая контрольную группу, выполнено ультразвуковое исследование почек с определением длины, ширины, толщины и объема почек. Ультразвуковое исследование почек выполняли на аппарате HDI 3000 Sono CT и HDI 5000 Sono CT (США). Использовался конвексный датчик С 4–2 МГц и С 7–4 МГц, в В-режиме и с режимом дуплексного доплеровского сканирования с цветовым картированием и доплерографией сосудов почек по общепринятой методике.

При количественной характеристике гемодинамических показателей придерживались следующих показателей: максимальная скорость (V_{\max}); минимальная скорость (V_{\min}); средняя скорость ($V_{\text{мед}}$); индекс пульсационности (Pi); индекс резистивности (Ri).

Исследовались интрааренальные почечные артерии (сегментарные), а также магистральные почечные артерии для исключения их патологии.

Всем пациентам, включая контрольную группу, проведено общеклиническое обследование, лабораторное исследование.

Статистическую обработку результатов исследований производили с помощью опции пакета программ Microsoft Excel. Достоверность разницы между относительными величинами оценивали согласно критерию Стьюдента – различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью определения эхографических критериев почек в норме нами проведено комплексное ультразвуковое исследование почек 55 добровольцам, составившим контрольную группу.

При определении линейных размеров почек в данной группе получены следующие параметры: среднее значение длины правой почки составило $10,7 \pm 0,1$ см, ширины $4,8 \pm 0,1$ см, толщины $4,5 \pm 0,1$ см, паренхима $1,6 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$). Средние значения линейных размеров левой почки несколько

превышали значения правой и соответствовали $10,9 \pm 0,1$, $4,9 \pm 0,1$, $4,6 \pm 0,1$ см, паренхимы $1,6 \pm 0,2$ см. Среднее значение объема правой почки было равно $122,9 \pm 2,7$ см³, левой почки $128,5 \pm 2,5$ см³. Суммарный объем почек, отнесенный к стандартной площади поверхности тела ($1,73$ м²), составил $234 \pm 2,9$ см³.

При исследовании внутривисцерального кровотока на уровне сегментарных артерий у лиц контрольной группы было установлено, что средние значения максимальной скорости кровотока, минимальной скорости и средней скорости кровотока в правой и левой почках практически равны и составили $40,1 \pm 1,9$, $13,0 \pm 1,4$, $21,3 \pm 1,2$ см/с ($p < 0,05$).

Среднее значение индекса резистивности и индекс пульсационности в правой и левой почках, также практически не отличались и были равны $0,63 \pm 0,01$, $1,21 \pm 0,05$ и $0,64 \pm 0,01$, $1,23 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) соответственно.

При оценке показателей функционального состояния почек в контрольной группе установлено, что средний суточный диурез у лиц контрольной группы составил 1581 ± 32 мл ($p < 0,05$). Дневной диурез 803 ± 23 мл, превысил ночной 717 ± 25 мл ($p < 0,05$).

При исследовании мочи на наличие глюкозы и белка получены отрицательные результаты. Средний уровень экскреции альбумина с мочой в данной группе составил $4,4 \pm 0,3$ мг/л. Показатель креатинина в сыворотке крови у здоровых лиц был равен $79,13 \pm 14,7$ мкмоль/л, а содержание креатинина в моче $1,4 \pm 0,4$ ммоль/л. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации в исследуемой группе составило $151,3 \pm 4,5$ мл/мин ($p < 0,05$).

При проведении ультразвукового исследования почек в группе больных с сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией было выявлено: среднее значение длины правой почки составило $11,1 \pm 0,1$ см, ширины $5,0 \pm 0,1$ см, толщины $4,6 \pm 0,1$ см, паренхимы $1,7 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$).

Отмечено незначительное превышение средних линейных размеров левой почки по отношению к правой, которые были равны соответственно $11,2 \pm 0,1$, $5,1 \pm 0,1$, $4,7 \pm 0,1$, $1,7 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$).

Среднее значение объема правой почки составило $142,3 \pm 4,3$ см³, а показатель среднего объема левой почки $147,5 \pm 4,6$ см³ ($p < 0,05$). Значение суммарного объема почек, отнесенное к стандартной площади поверхности тела, было равно $249 \pm 4,7$ см².

При оценке гемодинамических показателей внутривисцерального кровотока на

уровне сегментарных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлено, что средние значения максимальной скорости кровотока, минимальной скорости и средней скорости кровотока в правой и левой почках практически не отличались и были равны $48,3 \pm 2,1$, $14,7 \pm 1,3$, $24,9 \pm 1,3$ см/с ($p < 0,05$) и $49,1 \pm 2,1$, $14,3 \pm 1,2$, $24,7 \pm 1,2$ см/с ($p < 0,05$) соответственно.

Среднее значение индекса резистивности и индекса пульсационности в правой и левой почках также практически не различались и составили $0,71 \pm 0,01$, $1,39 \pm 0,04$ и $0,70 \pm 0,02$ и $1,40 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) соответственно.

При анализе полученных данных в группе больных сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией установлены следующие средние значения показателей, характеризующих функциональное состояние почек. Суточный диурез больных данной группы составил 1595 ± 41 мл, дневной диурез 899 ± 43 мл, ночной – 748 ± 37 мл ($p < 0,05$). В общем анализе мочи протеинурия и бактериурия не определялись.

Глюкозурия выявлена у 39,9% больных. Средний уровень экскреции альбумина с мочой у пациентов данной группы был равен $6,5 \pm 0,6$ мг/л ($p < 0,05$). Среднее значение креатинина в сыворотке крови в обследуемой группе составило $86,5 \pm 15,3$ мкмоль/л, а в моче $7,9 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень глюкозы крови у пациентов СД 2 типа с нормоальбуминурией составил $7,02 \pm 0,34$ ммоль/л, гликозирированного гемоглобина $6,95 \pm 0,46$ %.

Среднее значение показателей скорости клубочковой фильтрации в группе больных сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией составило $167,1 \pm 9,3$ мл/мин ($p < 0,05$).

Как видно из полученных данных, линейные размеры левой почки у больных сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией незначительно превышали параметры правой почки, а среднее значение объема левой почки значительно больше объема правой почки. Гемодинамические показатели внутрпочечного кровотока в обеих почках у пациентов данной группы существенно не отличались.

Нами проведено сопоставление полученных показателей функционального состояния почек и клинико-биохимических данных для установления взаимосвязи. Выявлена прямая зависимость суммарного объема почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией от массы тела ($r = 0,33$, $p = 0,003$), площади поверхности тела ($r = 0,31$, $p = 0,005$), уровня

глюкозы крови натощак ($r = 0,29$, $p = 0,02$), и ХЛВП в крови ($r = 0,45$, $p = 0,02$).

При анализе показателей гемодинамики внутрпочечного кровотока установлена взаимосвязь максимальной скорости кровотока с площадью поверхности тела ($r = 0,30$, $p = 0,02$), а минимальной скорости кровотока с возрастом ($r = 0,39$, $p = 0,03$), уровнем систолического артериального давления ($r = 0,31$, $p = 0,04$). Средняя скорость кровотока находилась в прямой зависимости с уровнем глюкозы натощак ($r = 0,38$, $p = 0,05$) и в обратной зависимости с возрастом ($r = 0,38$, $p = 0,007$) и площадью поверхности тела ($r = 0,30$, $p = 0,04$).

Выявлена прямая зависимость индекса резистивности с возрастом пациентов ($r = 0,46$, $p = 0,005$) и уровнем систолического давления ($r = 0,38$, $p = 0,004$), а индекса пульсационности – с возрастом ($r = 0,35$, $p = 0,01$).

Таким образом, в группе больных сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией суммарный объем почек главным образом зависел от антропометрических показателей, углеводного и липидного обмена. Значения гемодинамических показателей зависели от антропометрических показателей и углеводного обмена.

При проведении сравнительного анализа показателей больных сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией и контрольной группы установлены значимые отличия параметров, отражающих функциональное состояние почек. Суточный диурез у группы больных сахарным диабетом 2 типа несколько выше, чем в контрольной. Показатель уровня альбумина ($6,5 \pm 0,6$ мг/л) и креатинина в моче ($7,9 \pm 0,5$ ммоль/л) достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Среднее значение скорости клубочковой фильтрации ($167,1 \pm 9,3$ мл/мин), также значимо выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, чем в контрольной группе ($151,3 \pm 4,5$ мл/мин) ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ линейных размеров почек пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией и контрольной группы выявил незначительное увеличение показателей в группе больных сахарным диабетом 2 типа. Средний объем почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией ($142,3 \pm 4,3$) значительно больше, чем в контрольной ($122,9 \pm 2,7$) ($p < 0,05$) группе. Анализ показателей, полученных при исследовании внутрпочечной гемодинамики, показал, что кровоток в почках пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией был усилен ($V_{\max} 48,3 \pm 2,1$, $V_{\min} 14,7 \pm 1,3$, $V_{\text{мед}} 24,9 \pm 1,3$), чем в контрольной группе ($V_{\max} 40,1 \pm 1,9$,

V_{\min} $13,0 \pm 1,4$, V_{med} $21,3 \pm 1,3$) ($p < 0,05$). Индекс резистивности и пульсационности в группе больных сахарным диабетом 2 типа с нормоальбуминурией выше ($0,71 \pm 0,001$, $1,39 \pm 0,004$), чем в контрольной группе ($0,63 \pm 0,001$, $1,21 \pm 0,05$) ($p < 0,05$) соответственно.

Выводы

Таким образом, внутривидочечный кровоток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормальбуминурией значительно усилен, по сравнению с контрольной группой. Выявлено более высокое внутривидочечное сосудистое сопротивление и существенное повышение индекса пульсационности в группе больных сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что показатели, отражающие функциональное состояние почек (альбумин в моче, креатинин в моче, скорость клубочковой фильтрации) у больных сахарным диабетом 2 типа с нормальбуминурией, выше, чем в контрольной группе.

Анализ полученных данных позволяет прийти к заключению, что применение УЗИ с использованием доплеровских методик в комплексе с клинико-лабораторными методами обследования больных сахарным диабетом 2 типа оптимизирует раннее выявление поражения почек, что имеет важное значение для определения адекватного плана лечения.

Список литературы

1. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Дедов И.И. Оценка эффективности обучения участковых терапевтов по програм-

ме управления сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. – 2010. – № 16 [210]. – С. 87–92.

2. Мкртумян А.М. Саксаглиптин открывает новые возможности эффективного и безопасного контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. – 2010. – № 16 [210]. – С. 32–36.

3. Петунина Н.А. Когда начинать комбинированную терапию сахарного диабета типа 2 // Фарматека. – 2010. – № 16 [210]. – С. 53–59.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 240 с.

5. Ritz E., Orth S.R. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341, №15. – P. 1127–1133.

6. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение: пособие для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова и др. – М., 2003. – 170 с.

7. Bretzel R.G. Prevention and slowing down the progression of the diabetic nephropathy through antihypertensive therapy // J. Diabetes Complications. – 1997. – Vol. 11, № 2. – P. 112–122.

8. Epidemiology of renal involvement in type 2 diabetics (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group / E. Esmatjes, C. Castell, T. Gonzalez, et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1996. – Vol. 32, № 3. – P. 157–163.

9. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes / P. Gaede, P. Vedel, et al. // The new England Journal of Med. – 2003. – Vol. 348, № 5. – P. 383–393.

Рецензенты:

Гурьев Э.Н., д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия ФАС и СР», г. Казань;

Камалов И.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет ФАС и СР» г. Казань.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК: 671.582-001.45-003.93-092.9:611.438-018-071.3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА В ПРОЦЕССЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Герасимова Т.А., Кильдибекова Р.Н.

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, e-mail: gtagam@mail.ru*

Проведенный анализ реактивных изменений течения раневого процесса после механической травмы показал закономерные реактивные изменения в тимусе. Фаза некроза и воспаления характеризуется активацией иммунного ответа и интенсивным выходом лимфоцитов в кровеносное русло, в очаг повреждения и формирования лейкоцитарного вала. В фазе пролиферации происходит снижение миграции костно-мозговых предшественников Т-лимфоцитов и восстановление их дифференцировки, а также снижение степени выраженности иммунной реакции организма. В фазе адаптации происходит стойкая перестройка тканей с завершением регенераторного процесса.

Ключевые слова: огнестрельное ранение, реактивность организма, регенерация тканей, тимус

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THYMUS IN THE PROCESS OF POSTTRAUMATICAL REGENERATION OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM TISSUES

Gherasimova T.A., Kildebekova R.N.

Bashker State Medical University, Ufa, e-mail: gtagam@mail.ru

The carried out analysis of responsive changes of the wound process after a mechanical injury revealed regular responsive changes in thymus. The period of necrosis and inflammation is characterized by the immune response agitation and high-level outflow of lymphocytes into blood stream, in the focus of injury and formation of leukocytic roll. There is a decrease of migration of T-lymphocytes' marrow precursors and regeneration of their differentiation and also a decrease of manifestation rate of the body immune response in the period of proliferation. There is a constant alteration of tissues with the completion of the regeneration process in the period of acclimation.

Keywords: ballistic wound, body responsiveness, tissues regeneration, thymus

Прогрессирующее развитие общества в последние годы, к сожалению, не обходится без усовершенствования оружия массового поражения и увеличения частоты военных конфликтов, террористических актов, массовых катастроф. В связи с этим остается актуальной проблема устойчивой тенденции к увеличению травматизма, где огнестрельные ранения органов опорно-двигательного аппарата составляют значительную часть [1]. В результате этого остается открытым вопрос о необходимости дальнейшего изучения современных методов лечения с учетом реактивности организма и регенерации тканей, в частности реактивности органов кровотока.

Целью данной работы было изучение морфологических изменений тимуса на этапах заживления раны после механической травмы.

Материалы и методы исследования

В работе использованы экспериментальные животные – крысы обоих полов весом 250–350 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Подопытные крысы были разделены на 2 группы: 1-я интактная – контрольная ($n = 12$), 2-я – опытная ($n = 36$). Под эфирным наркозом крысам 2-й группы наносили травму с помощью специальной установки, позволяющей дозировать передавать тканям кинетическую энергию, равную энергии удара пули

калибром 5,6 мм.[2] Травма наносилась на уровне средней трети бедра с повреждением кожи, мышц и переломом большеберцовой кости. Забор материала производили на 3-и ($n = 12$), 15-е ($n = 12$) и 25-е ($n = 12$) сутки от начала опытов. Животных выводили из опыта под эфирным наркозом путем декапитации.

Гистологические препараты тимуса готовили по общепринятой методике, окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрию проводили окулярной сеткой при увеличении $\times 259$. Морфологические исследования включали приготовление, микроскопирование и морфометрию гистологических препаратов участка механической травмы и органов лимфоидной системы – тимуса.

В тимусе определяли размеры долек органа по их длине и поперечнику, общую площадь дольки, площадь корковой и мозговой зоны в условных единицах, а также содержание больших, средних и малых лимфоцитов в корковом и мозговом веществе долек.

Статистический анализ проводили при помощи программ Statistica for Windows (Версия 7.0, StatSoft, Inc). Различия между выборками определяли с помощью критерия множественных сравнений Данна и дисперсионного анализа Краскеля-Уоллиса. Нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований в процессе заживления раны были выявлены реактивные изменения в тимусе.

На 3 сутки после нанесения экспериментальной травмы у животных морфометрические изменения тимуса характеризовались увеличением показателя

площади коркового вещества, что составило $143,3 \pm 6,3$ усл. ед., отмечались максимально низкие значения площади мозгового вещества – $76,8 \pm 5,2$ усл. ед. (рис. 1).

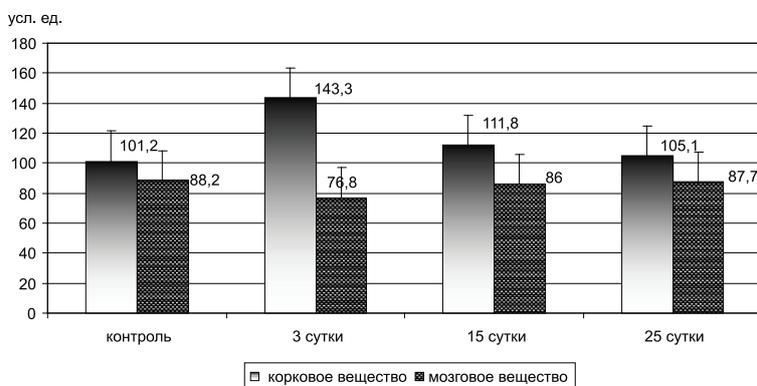


Рис. 1. Изменения площади коркового и мозгового вещества долек тимуса в процессе заживления огнестрельной травмы конечности у крыс

Анализ уровня лимфоцитов показал увеличение количества больших и средних лимфоцитов в корковом веществе до $12,9 \pm 1,8$ и до $48,7 \pm 2,3\%$ соответственно (в сравнении

с контрольной группой), а содержание малых лимфоцитов снижалось, достигая минимальных значений – $38,4 \pm 2,6\%$, что согласовывается с данными Сапина М.Р. [4] (рис. 2).

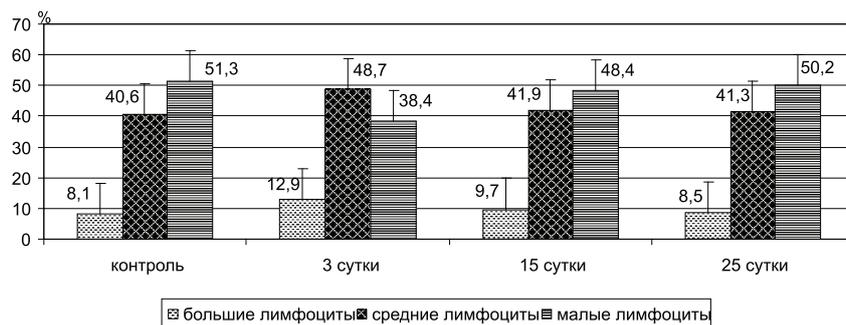


Рис. 2. Изменения содержания разновидностей лимфоцитов коркового вещества тимуса на этапах заживления механической травмы

Анализ содержания лимфоцитов в мозговом веществе тимуса показал, что количество больших и малых лимфоцитов увеличивалось относительно контрольной группы на $5,9 \pm 0,9$ и $39,7 \pm 2,5\%$ соответственно, а содержание средних лимфоцитов снижалось на $6,1\%$ (относительно контроля) и составило $54,4 \pm 2,3\%$, что свидетельствует об активации иммунного ответа на формирование фазы острого воспаления и образования лейкоцитарного вала вокруг очага повреждения.

Результаты исследования подопытных животных на 15-е сутки, характеризующие пролиферативную фазу течения огнестрельного ранения, показали, что площадь коркового вещества долек тимуса снижалась до $111,8 \pm 6,4$ усл. ед. Этот процесс сопровождался уменьшением количества больших и средних лимфоцитов до $9,7 \pm 0,9$

и до $41,9 \pm 2,4\%$ соответственно, на фоне увеличения числа малых лимфоцитов – до $48,4 \pm 2,5\%$. Показатель площади мозгового вещества увеличивался и составил $86,0 \pm 3,7$ усл. ед. Анализ содержания лимфоцитов выявил снижение числа больших и малых лимфоцитов в мозговом веществе – $4,0 \pm 0,8$ и $38,1 \pm 2,8\%$ соответственно, и увеличение количества средних лимфоцитов – $55,9 \pm 2,4\%$. Это может свидетельствовать о начальном этапе восстановления и снижении выраженности иммунного ответа на течение раневого процесса.

На 25-е сутки, характеризующие адаптивную фазу течения огнестрельного ранения, отмечалось восстановление показателей коркового и мозгового вещества тимуса, которые составили $105,1 \pm 4,7$ и $88,7 \pm 4,8$ усл. ед. соответственно. Содержание больших,

средних и малых лимфоцитов коркового вещества тимуса нормализовалось и составило $8,5 \pm 0,9$, $41,3 \pm 2,7$ и $50,2 \pm 2,4\%$, что соответствовало показателям контрольной группы. Содержание больших, средних и малых лимфоцитов мозгового вещества тимуса также приближалось к показателям интактных животных и составило $3,0 \pm 0,8$, $59,0 \pm 1,8$ и $38,0 \pm 4,8\%$ соответственно. Результаты исследования свидетельствуют о развитии стойкой адаптивной перестройки тканей с завершением регенерации и формированием рыхлой волокнистой соединительной ткани, что, по мнению Данилова Р.К. [2], соответствует завершению репаративного процесса.

Таким образом, проведенный анализ реактивных изменений течения раневого процесса после механической травмы с передачей тканям большой кинетической энергии характеризуется закономерными реактивными изменениями в тимусе. В фазе некроза и воспаления отмечается активация иммунного ответа и интенсивный выход лимфоцитов в кровеносное русло, в очаг повреждения и формирование лейкоцитарного вала. В фазе пролиферации сохраняются признаки, характерные для фазы некроза и воспаления, но уже наблюдается уменьшение выраженности изменений, что свидетельствует о снижении миграции костно-мозговых предшественников Т-лимфоцитов и восстановлении их

дифференцировки, а также степени выраженности иммунной реакции организма. В фазе адаптации происходит стойкая перестройка тканей с завершением регенераторного процесса.

Список литературы

1. Ланичева А.Х. Характеристика процессов регенерационного гистогенеза при заживлении кожной огнестрельной раны // Морфология. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 100–104.
2. Данилов Р.К. Морфологические основы посттравматической регенерации тканей // Морфология. – 2002. – Т. 121, №3. – С. 45–46.
3. Мурзабаев Х.Х. Морфологические основы посттравматической регенерации тканей органов опорно-двигательного аппарата (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2002. – С. 73.
4. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джангар» 2000. – С. 121–126.

Рецензенты:

Шакиров Д.Ф., д.м.н., профессор кафедры общей гигиены с экологией ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа;

Гайнуллина М.К., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела охраны здоровья работающих ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа;

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 16.06.2011.

УДК 616.94-022.7-002.3-053.2-078:57.083

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ У ДЕТЕЙ**¹Гиматдинова Е.В., ¹Хайруллина Р.М., ²Гарипова М.И.,²Сотникова Ю.М., ²Веселов С.Ю.¹ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, e-mail: Gimatdinova-75@mail.ru;²Башкирский государственный университет, Уфа

Проанализированы результаты определения прокальцитонина и С-реактивного белка у детей с бактериальной инфекцией различной тяжести и воспалительными процессами небактериальной природы. Установлено, что концентрация прокальцитонина, но не С-реактивного белка в крови коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Продемонстрирована более высокая чувствительность и специфичность прокальцитонинового теста по сравнению с тестом на С-реактивный белок при диагностике сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций.

Ключевые слова: прокальцитонин, С-реактивный белок, биомаркер, диагностика бактериальной инфекции, сепсис

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC OPPORTUNITIES OF PROCALCITONIN
AND C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENT INFECTIOUS AND INFLAMMATORY
PROSESS WITH CHILDREN**¹Gimatdinova E.V., ¹Hayrullina R.M., ²Garipova M.I., ²Sotnikova U.M., ²Veselov S.U.¹Republic Pediatric Clinical Hospital, Ufa, e-mail: Gimatdinova-75@mail.ru;²Bashkir State University, Ufa

The results of estimation of procalcitonin and C-reactive protein in blood of children with bacterial infection of different hardness have been analyzed. It is shown that the concentration of procalcitonin, but not that of C-reactive protein in blood correlates with the hardness of inflammation. Higher sensitivity and specificity of procalcitonin test was demonstrated in comparison with that of C-reactive protein for sepsis and severe bacterial infections.

Keywords: procalcitonin, C-reactive pronein, biomarker, diagnosis of bacterial infection, sepsis

Тяжелые бактериальные инфекции и бактериальный сепсис остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Стабильно высокая летальность и неуклонная тенденция к росту заболеваемости достаточно часто обусловлены отсроченной постановкой диагноза и соответственно несвоевременным началом лечения [1, 2]. Такие «классические» маркеры воспаления, как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, имеют низкую специфичность и оперативность. В связи с этим проблема своевременной и достоверной диагностики стоит достаточно остро [8].

Одной из новых методик в диагностике тяжелых бактериальных инфекций и бактериального сепсиса является определение в крови больных прокальцитонина (ПКТ), концентрация которого значительно повышается при тяжелых бактериальных инфекциях и, как отмечают исследователи, коррелирует со степенью тяжести течения процесса [5]. В течение длительного времени в качестве биомаркера для диагностики сепсиса широко используется С-реактивный белок (СРБ) [9]. Однако до настоящего времени существуют разногласия относительно критической концентрации СРБ, на

которую следует ориентироваться при диагностике тяжелых бактериальных инфекций. Также широко обсуждается диагностическая ценность определения белков острой фазы воспаления, в том числе и ПКТ [10].

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение эффективности тестов на ПКТ и СРБ для дифференциальной диагностики тяжелой бактериальной и локальной бактериальной инфекции средней тяжести, а также воспалительных процессов небактериальной природы у детей.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе иммунологической лаборатории с отделением клинической иммунологии РДКБ г. Уфы. В исследование включены 89 больных, в возрасте от 2 дней жизни до 13 лет, которые на основании клинических симптомов и лабораторных данных были разделены на 4 нозологические группы:

Группа 1 – $n = 35$ – вирусная инфекция (преимущественно ОРЗ), хронические воспалительные заболевания неинфекционной природы;

Группа 2 – $n = 29$ – локальные бактериальные гнойно-воспалительные очаги средней степени тяжести без системных проявлений (пневмония, отит, бронхит, синусит);

Группа 3 – $n = 14$ – тяжелая бактериальная инфекция (остеомиелит, деструктивная пневмония, перитонит, мастоидит);

Группа 4 – $n = 17$ – бактериальный сепсис.

Диагноз септического процесса устанавливали при наличии системного воспалительного ответа в сочетании с инфекционным очагом. В качестве клинико-лабораторных критериев, характеризующих течение системной воспалительной реакции, использовали синдром системной воспалительной реакции (ССВР) (пользовались классификацией АССР/SCCM Consensus Conference, Chicago 1991).

Исследования крови на ПКТ и СРБ проводили как до начала антибактериальной терапии, так и в день смены антибиотика. Содержание прокальцитонина в плазме больных определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Ciba-Corning MagicR Lite II, Bayer с использованием диагностического набора «Прокальцитонин-ЛюмиТест®» производства компании «БРАМС АГ», Германия. Уровень СРБ исследовали методом латекс-агглютинации с помощью набора реагентов «Ольвекс Диагностикум», Россия.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 6.0. Для определения достоверности различий между группами использовали тест Манна-Уитни (U test). Вывод о достоверности различия показателей делали при $p < 0,05$. С целью расчета оптимальных показателей чувствительности и специфичности строили ROC-кривые (Receiver operating characteristic curves) по точкам, соответствующим чувствительности и специфичности методов при различных отсекающих значениях концентраций биомаркеров. Уравнение регрессии полученных кривых получали с использо-

ванием программы Excel с последующим интегрированием (вычислением площади под кривыми – AUC) в программе Mathcad фирмы Mathsoft. Для оценки диагностической информативности лабораторных тестов рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), положительную (ППЗ) и отрицательную прогностическую значимость (ОПЗ) результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что самое высокое среднее значение ПКТ – 7,63 нг/мл и максимальная концентрация ПКТ – 136,67 нг/мл установлены у септических больных (4 группа) (табл. 1). Подавление активности бактериальной инфекции сопровождается снижением средней концентрации прокальцитонина в сыворотке от 1,34 нг/мл в третьей группе до 0,60 нг/мл в группе с локальными бактериальными гнойно-воспалительными очагами средней степени тяжести. Самое низкое среднее значение ПКТ 0,28 нг/мл было выявлено у пациентов с вирусной инфекцией и хроническими воспалительными заболеваниями неинфекционной природы. Различия во всех исследуемых группах были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Таблица 1

Средний уровень (медиана) и размах колебаний значений ПКТ и СРБ у детей в зависимости от характера инфекции*

Маркеры инфекции	Группа 1 (ПКТ $n = 35$) (СРБ $n = 16$)	Группа 2 (ПКТ $n = 29$) (СРБ $n = 21$)	Группа 3 (ПКТ $n = 14$) (СРБ $n = 15$)	Группа 4 (ПКТ $n = 17$) (СРБ $n = 11$)
ПКТ (нг/мл)	0,28 ^a	0,60 ^b	1,34 ^c	7,63 ^d
Пределы значений	(0,08–1,83)	(0,10–4,29)	(1,0–15,93)	(1,07–136,67)
СРБ (мг/л)	6 ^a	6 ^a	50 ^a	75 ^b
Пределы значений	(6–108)	(6–90)	(6–84)	(6–168)

Примечание. * Величины, достоверно различающиеся между собой ($p < 0,05$), обозначены разными буквами.

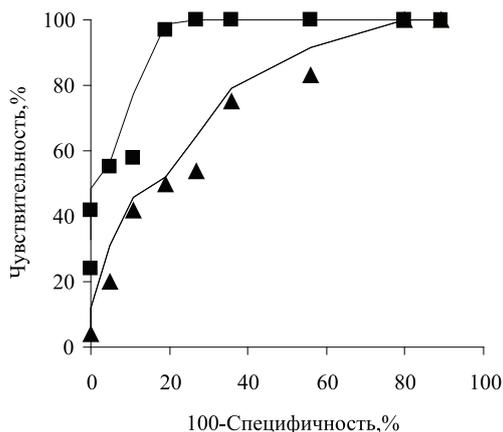
Сходные результаты были получены и другими исследователями для взрослых пациентов [6]. Правда, группа больных с бактериемией имела более высокий показатель средней величины ПКТ по сравнению с четвертой группой наших пациентов. По-видимому, это не связано с возрастом, так как установлено, что концентрация ПКТ у больных с воспалительными процессами от него не зависит [4].

Проведенными ранее исследованиями показано, что концентрация прокальцитонина увеличивается незначительно при локализованных инфекциях без системных проявлений [3]. Это положение подтверждается и результатами нашей работы, так как сопоставление показателей прокальцитонина в плазме крови выявило статистически значимые различия между всеми исследованными группами.

При анализе уровня СРБ у детей было установлено, что наиболее высокие концентрации белка острой фазы воспаления наблюдались при бактериальном сепсисе и достоверных различий между первой, второй и третьей группами больных не установлено. Полученные нами результаты сопоставимы с выводами других авторов о том, что С-реактивный белок многократно увеличивается при воспалениях различной природы и локализации [7].

Следующим этапом исследований было определение дифференциальной диагностической значимости ПКТ и СРБ при тяжелых бактериальных и локальных бактериальных инфекциях средней тяжести, а также воспалительных процессах, не связанных с бактериальной инфекцией.

На рисунке представлены зависимости чувствительности и специфичности для теста на прокальцитонин и на СРБ.



ROC-кривые чувствительности и специфичности прокальцитонинового теста (■) и теста на СРБ (▲)

При применении ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализа показателей чувствительности и специфичности теста на прокальцитонин и построения характеристической кривой выявлена хорошая прогностическая способность данной модели (согласно экспертной шкале для значений AUC), по сравнению со второй (теста на СРБ). Площадь под кривой (AUC) составила 0,95 для теста на ПКТ и 0,79 для теста на СРБ.

Оптимальные значения порога отсечения, чувствительности и специфичности для обоих тестов, вычисленные по ROC-кривой, а также расчетные ППЗ и ОПЗ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Диагностическая ценность повышения ПКТ и СРБ в отношении сепсиса и тяжелой бактериальной инфекции у детей

Маркер	ДЧ, %	ДС, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
ПКТ > 1 нг/мл	97	81	71	98
СРБ > 10 мг/л	83	70	65	87

Как видно из табл. 2, при пороге отсечения 1 нг/мл тест на ПКТ с высокой степенью чувствительности (97%) и приемлемой специфичностью (81%) позволяет проводить дифференциальную диагностику сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций с локальными бактериальными инфекциями средней тяжести и воспалительными процессами небактериальной природы. Тест на СРБ показал меньшую чувствительность и специфичность – 83 и 70% соответственно. Положительное и отрицательное прогностические значения, которыми являются показатели вероятности наличия или отсутствия заболевания, также оказались более высокими для прокальцитонина. Значение ОПЗ 98% при определении прогормона позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать отсутствие ге-

нерализованной бактериальной инфекции при уровне ПКТ < 1нг/мл и будет способствовать, по нашему мнению, ограничению неоправданного применения антибиотиков, которое приводит к сенсibilизации организма, снижению иммунитета и формированию резистентных штаммов бактерий.

Заключение

Таким образом, обнаружена достоверная связь между тяжестью воспалительного процесса у детей и уровнем прокальцитонина в крови, что позволяет применять его для эффективной лабораторной диагностики тяжелой бактериальной инфекции и септических состояний, а также прогнозировать их вероятность. Определение С-реактивного белка в этом смысле имеет меньшую диагностическую ценность. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования теста на прокальцитонин в педиатрической практике.

Список литературы

1. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – №4: 5-6. – С. 113–115.
2. Баранов А.А. Руководство по педиатрии (том Неонатология) / под ред. А.А. Баранова. – М.: 2007. – 600 с.
3. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса: Руководство ВРАИМ. – 2004. – 24 с.
4. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count / J. Casado-Flores, A. Blanco-Quirós, J. Asensio, E. Arranz, J.A. Garrote, M. Nieto // *Pediatr Crit Care Med.* – 2003. – P. 190–195.
5. Murdoch. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count / M. Hatherill, S. Tibby, K. Sykes, C. Turner, A. Ian // *Arch Dis Child.* – 1999. – Vol. 81. – P. 417–421.
6. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever / M.H. Kim, G. Lim, S.Y. Kang, W.I. Lee, J.T. Suh, H.J. Lee // *Yonsei Medical Journal.* – 2011. – Vol. 52, №2. – P. 276–281.
7. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients / V. Lopes-Ferreira, M. Hosam Soliman, C. Melot, M.A. Suzana Lobo, R.M. Francisco Lobo, Daliana Peres Bota, Flavio // *CHEST.* – 2003. – Vol. 123, №6. – P. 2043–2049.
8. Mullera B., Kenneth L. Becker. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis // *Swiss med wkly.* – 2001. – Vol. 131. – P. 595–602.
9. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study / P. Povoas, L. Coelho, E. Almeida, A. Fernandes, R. Mealha, P. Moreira, H. Sabino // *Critical Care.* – 2006. – Vol. 10, №2. – P. 1–8.
10. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Simon, F. Gauvin, K. Devendra Amre, P. Saint-Louis, J. Lacroix // *Clinical Infectious Diseases.* – 2004. – P. 206–217.

Рецензенты:

Мавлютов Т.Р., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа;

Гатиятуллин Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 20.06.2011.

УДК 616.1/9-053.9-085-089

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРБИДНОСТИ НА ДИАГНОСТИКУ, ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Горелик С.Г.

Национальный исследовательский университет «БелГУ», Белгород, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

В статье рассмотрены процессы старения организма и полиморбидности пациентов старческого возраста. На основании анализа пациентов, поступивших в хирургические стационары г. Белгорода за 2010 год с жалобами на боли в животе, продемонстрированы частота и характер сопутствующей патологии, влияние полиморбидности на диагностику, длительность предоперационной подготовки, тактики оперативного лечения, развитие послеоперационных осложнений и исход заболевания у лиц старческого возраста.

Ключевые слова: полиморбидность, хирургическое лечение, пожилой и старческий возраст

INFLUENCE OF POLIMORBIDITY ON DIAGNOSTICS, TACTICS OF TREATMENT AND A DISEASE OUTCOME IN ABDOMINAL SURGERY AT SENILE AGE PATIENTS

Gorelik S.G.

National research university «BSU», Belgorod, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

In article are surveyed aging processes and polimorbidity patients of senile age. The analysis of the patients who have take treatment in surgical departments of Belgorod in 2010 with complaints to abdominal pains is carried out. It is shown the frequency and character of an accompanying pathology, influence polimorbidity on diagnostics, duration of preoperative preparation, tactics of operative treatment, development of postoperative complications and an outcome of disease at patients of senile age.

Keywords: surgery, polimorbidity, older and elderly age

Возрастные морфологические и функциональные изменения органов и тканей – проявление возрастной физиологии. Однако постепенно, по мере старения эти изменения становятся патологическими, нарушают качество жизни, оказывают существенное, чаще отягощающее, влияние на течение основного заболевания и требуют определенной лечебной тактики. С возрастом кумулятивный эффект патологических процессов возрастает и соответственно растет число различных заболеваний у одного субъекта, что создает синдром взаимного отягощения. Таким образом, для пациентов старшей возрастной группы характерно одновременное страдание несколькими заболеваниями в различных стадиях – полиморбидность [1, 2].

Поскольку особенностью хирургического лечения является необходимость проведения оперативных вмешательств, являющихся, несомненно, фактором агрессии, возникает проблема переносимости пациентом старческого возраста хирургических операций. Поэтому риск всегда необходимо сопоставлять с реальными возможностями конкретного больного. Следует учитывать и резервные возможности организма, грамотно воздействовать на их активацию. Оценка резервных возможностей организма необходима не только для решения вопроса о проведении самой операции, но и для выбо-

ра ее рационального объема, хирургического доступа и адекватного обезболивания [3].

В хирургии трудности диагностики наиболее заметны, это, в свою очередь, связано не только с необходимостью решения вопроса о проведении операции, но и для выбора рационального объема хирургического вмешательства, хирургического доступа и адекватного обезболивания [1].

Возраст больного не является противопоказанием к оперативному пособию, но характер инволютивных изменений органов и систем у лиц в возрасте 75 лет и старше, полиморбидность, ослабление иммунной системы заставляют рассматривать эту категорию больных как наиболее неблагоприятную в плане развития различных осложнений [4].

Цель исследования. Изучить влияние сопутствующей патологии на диагностику, тактику лечения и исход заболевания в абдоминальной хирургии у лиц старческого возраста.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явился контингент больных старческого возраста, поступивших с жалобами на боли в животе и получивших медицинскую помощь в 2010 году в хирургических стационарах города Белгорода.

Предметом исследования явились медицинские технологии, применяемые при оказании специализированной хирургической помощи больным.

Результаты исследования и их обсуждение

За 2010 год в хирургические стационары г. Белгорода было госпитализировано 811 пациентов старческого возраста (от 75 до 95 лет). Средний возраст пациентов – 80,6 лет. Это составило 10,8% от общего числа поступивших в хирургические отделения многопрофильных больниц.

На боли в животе жаловались 547 (67,4%) больных, из них у 53 (9,7%) не было острой хирургической патологии (рис. 1). У данной категории больных преобладали заболевания пищеварительной системы, среди них имели место хронический колит, ишемическая болезнь кишечника (79,2%), хронический панкреатит (7,6%), хронический холецистит (7,5%), язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки (5,7%).

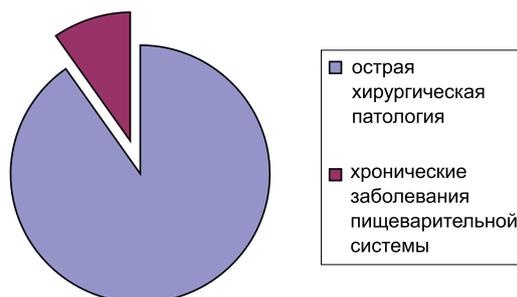


Рис. 1. Острая хирургическая патология и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

В плановом порядке поступило всего 15 (2,7%) больных. В первые сутки от начала заболевания поступили 264 пациента; через двое суток – 81; через трое суток – 91; через 4 суток – 36; свыше 5 суток – 75 (табл. 1).

Таблица 1

№ п/п	Время поступления в стационар									
	1-е сут		2-е сут		3-е сут		4-е сут		5-е сут и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	264	48,3	81	14,8	91	16,6	36	6,6	75	13,7

У 90,3% (494) пациентов в ходе обследования была диагностирована хирургическая патология. 232 (46,7%) пациентам было выполнено оперативное лечение.

Частота встречаемости острой хирургической патологии у лиц старческого возраста, пролеченных в хирургических стационарах города Белгорода, представлена в табл. 2 и на рис. 2.

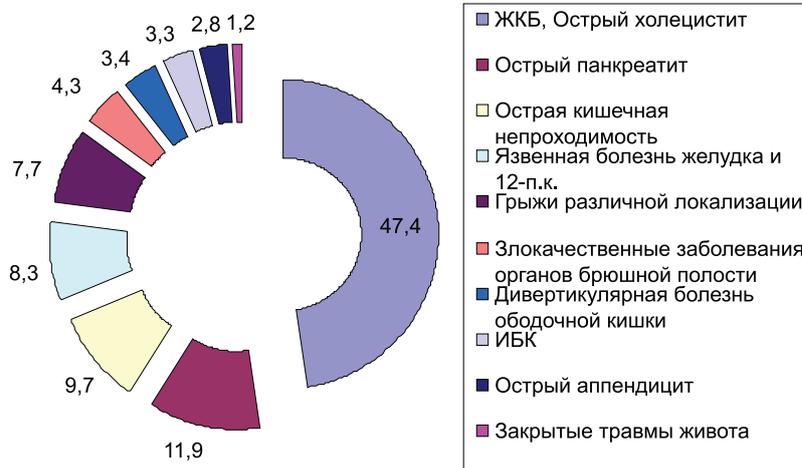


Рис. 2. Острая хирургическая патология у лиц старческого возраста

Ведущую сопутствующую патологию составили заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца – 67,6%, гипертоническая болезнь – 48,2%), дыхательной системы (хронические

неспецифические болезни легких – 37,4%), нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия – 23,5%), эндокринной системы (сахарный диабет II тип – 7,9%, ожирение – 1,2%).(рис. 3).

Таблица 2

№ п/п	Острая хирургическая патология	Количество пациентов	
		абс.	%
1	ЖКБ, Острый холецистит	234	47,4
2	Острый панкреатит	59	11,9
3	Острая кишечная непроходимость	48	9,7
4	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, осложненная кровотечением или перфорацией	41	8,3
5	Грыжи различной локализации	38	7,7
6	Злокачественные заболевания органов брюшной полости	21	4,3
7	Дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложненная кровотечением или дивертикулитом	17	3,4
8	ИБК, некроз петель тонкого кишечника с перитонитом	16	3,3
9	Острый аппендицит	14	2,8
10	Закрытые травмы живота	6	1,2

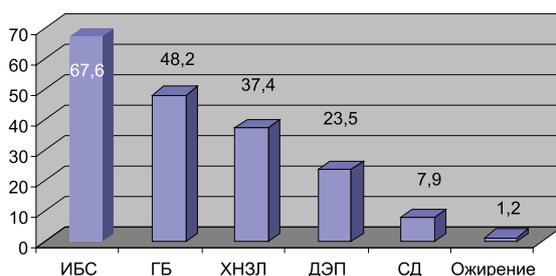


Рис. 3. Сопутствующая патология у больных старческого возраста с острой хирургической патологией

Наличие и выраженность сопутствующих заболеваний, характер и необходимый объем оперативного лечения определяли операционно – анестезиологический риск, в связи с чем у 24 (10,3%) больных хирургическая операция под общим обезболиванием была выполнена по жизненным показаниям. Среди больных, прооперированных под общим обезболиванием в 59,1% случаев операционно – анестезиологический риск составил 4 балла по МНОАР, в 22,0% риск был 3 балла по МНОАР, и в 18,9% – 5 баллов по МНОАР (табл. 3).

У 99 (42,7%) пациентов в связи с наличием и тяжестью проявления сопутствующей патологии оперативное вмешательство выполнялось под местной анестезией, в 6 (2,6%) случаях для обезболивания использовалась эпидуральная или спинномозговая анестезия.

Таблица 3

№ п/п	Степень операционно-анестезиологического риска	Количество больных	
		Абс.	%
1	I	–	–
2	II	–	–
3	III	28	22,0
4	IV	75	59,1
5	V	24	18,9
Итого		127	100

Всем пациентам была проведена предоперационная подготовка. Ее сроки составили от 2 часов до 10 суток. Предоперационный период до 12 часов понадобился 68 пациентам, 1 сутки – 108 пациентам, 2 суток – 38, свыше 3 суток – 36 (табл. 4).

Таблица 4

№ п/п	Сроки предоперационной подготовки	Количество пациентов	
		Абс.	%
1	До 12 часов	68	27,2
2	1 сутки	108	43,2
3	2 суток	38	15,2
4	3 суток и более	36	14,4

Тактика лечения больных старческого возраста представлена в табл. 5.

При хирургическом лечении больных, страдающих желчекаменной болезнью, в 29,5% случаев были произведены малоинвазивные методы лечения (чрескожная чреспеченочная холецистостомия (ЧЧХС), эндоскопическая папиллосфинктеротомия с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭПСТ + ЭРХПГ), атипичная папиллотомия, стентирование холедоха). Видеолaparоскопическая холецистэктомия (ВЛХЭ) произведена 29 пациентам (12,4%), холецистэктомия из мини-доступа (ХЭМД) – 3 больных (1,3%), холецистэктомия традиционным доступом применялась у 6 (2,6%) пациентов, у которых острый холецистит осложнился развитием разлитого перитонита. ЭПСТ+ЭРХПГ+ холецистэктомия традиционным доступом – у 2 больных. ЭПСТ + ЭРХПГ + ВЛХЭ у 2 пациентов. Купировать острую патологию консервативно удалось 123 пациентам (52,6%).

Среди больных с острым панкреатитом у 78,0% (46) острую патологию удалось купировать консервативно. Среди 13 (22,0%) больных, подверженных оперативному лечению, малоинвазивные методы применялись в 61,5% (8 случаев) (ЭПСТ+ЭРХПГ, лапароцентез с диагностической целью, ЧЧХС, пункционное дренирование аб-

сцесса у больного с нагноившейся кистой поджелудочной железы). Прибегнуть к лапаротомии, санации, дренированию брюшной полости пришлось в 4 (30,8%) случаях, дренирование абсцесса брюшной

полости + дренирование абсцесса сальниковой сумки у 1 пациента (7,7%) с острым тотальным смешанным панкреонекрозом, осложнившимся гнойным оментобуситом, межпетельным абсцессом.

Таблица 5

№ п/п	Нозология	Консервативное лечение		Малоинвазивные методы		Традиционные методы		Всего абс.
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1.	ЖКБ	123	52,6	69	29,5	42	17,9	234
2.	Острый панкреатит	46	78,0	8	13,5	5	8,5	59
3.	Острая кишечная непроходимость	18	37,5	–	–	30	62,5	48
4.	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	28	68,3	2	15,4	11	31,7	41
5.	Грыжи различной локализации	13	34,2	20	52,6	5	13,2	38
6.	Злокачественные заболевания органов брюшной полости	13	61,9	2	9,5	6	28,6	21
7.	Дивертикулярная болезнь ободочной кишки	15	88,2	–	–	2	11,8	17
8.	ИБК, некроз петель тонкого кишечника и перитонитом	4	25,0	7	43,8	5	31,2	16
9.	Острый аппендицит	–	–	6	42,9	8	57,1	14
10.	Закрытые травмы живота	2	33,3	1	16,7	3	50,0	6

У 4 (66,7%) больных с закрытыми травмами живота проведено оперативное лечение: в 1 случае лапароцентез, у 1 пациента произведены лапаротомия и прошивание раны брыжейки тонкой кишки, у 1 пациента – ушивание тонкой кишки, и у 1 больного произведена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза.

Среди больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки 13 (31,7%) пациентов прооперированы. Среди них: у 2 (15,4%) больных произведен лапароцентез с диагностической целью, у 9 (69,2%) пациентов выполнено ушивание язвы, резекция 2/3 желудка по Гюфмейстеру-Финстереру произведена у 1 (7,7%) пациента и у 1 (7,7%) пациента произведена экстратерриторизация язвы больших размеров.

Среди больных с кишечной непроходимостью консервативными методами разрешить непроходимость удалось только у 18 (37,5%) больных. У 9 (18,8%) больных резекция участка кишки закончилась наложением энтеро-энтероанастомоза, выведение колостомы потребовалось у 14 (29,1%) пациентов, устранение непроходимости рассечением спаек удалось у 7 (14,6%) пациентов.

Что касается грыж передней брюшной стенки, для закрытия грыжевых ворот паховых грыж применялись пластики: по Шолдайсу, Жирау-Спасокуоцкому со швом Кимбаровского, По Постемпскому, по Кукуджанову, По Лихтенштейну. Пластика

по Бассини при бедренных грыжах применялась у 4 больных. Пупочное грыжесечение осуществлялось пластикой по Мейо у 4 больных.

В 3 случаях при ущемленных паховых грыжах с некрозом участка кишечника больным проводилась герниотомия с пластикой грыжевых ворот местными тканями + лапаротомия, резекция тонкой кишки с наложением энтеро-энтероанастомоза; в 2 случаях – лапаротомия, резекция сигмовидной кишки, наложение сигмостомы.

С острым аппендицитом прооперированы все пациенты, у 8 (57,1%) из них на фоне общего перитонита аппендэктомия произведена из срединного лапаротомного доступа.

Из всех больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки прооперированы 2 (11,8%) пациента, у которых дивертикулярная болезнь осложнилась перфорацией дивертикула с развитием перитонита.

При ишемической болезни кишечника, осложненной некрозом петель кишечника с развитием разлитого перитонита, прооперированы 12 (75,0%) больных: диагностическая лапаротомия применялась в 7 (43,8%) случаях, у 4 больных произведена резекция участка тонкого кишечника с наложением энтеро-энтероанастомоза, у 1 пациента произведена резекция участка тонкого кишечника с наложением илеостомы.

Среди больных, у которых диагностированы злокачественные заболевания органов

желудочно-кишечного тракта, 8 (38,1%) произведено хирургическое лечение. У больных со злокачественными заболеваниями толстого кишечника произведено: у 2 – геммиколэктомия с наложением энтеро-энтероанастомоза, у 2 пациентов произведена операция Гартмана. У 1 пациента произведена ЧЧХС, у 1 – ЭПСТ + ЭРХПГ.

При анализе послеоперационных осложнений у пациентов старческого возраста обращает внимание частота общесоматических осложнений 7,9%. При этом осложнения, связанные с оперативным вмешательством встретились только в 1,1% случаев.

Летальность в данной категории пациентов составила 9,9% (49 больных). При анализе структуры летальности в 18,4% наблюдений причиной смерти было не хирургическое заболевание, по поводу которого больному была произведена операция, а декомпенсация сопутствующей патологии. В 10,2% наблюдений (5 больных) причиной смерти стала острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ИБС, атеросклеротического кардиосклероза; в 2 случаях (4,1%) причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии, в 3 случаях (6,1%) – пневмония.

Выводы

1. Среди лиц старческого возраста, поступивших в хирургические стационары г. Белгорода с жалобами на боли в животе у 9,7% больных отсутствовала острая хирургическая патология;

2. Трудности и ошибки в диагностике острой хирургической патологии у лиц старческого возраста на этапе приемного отделения связаны с наличием у больных нескольких сопутствующих заболеваний. Кроме полиморбидности, трудности диагностики связаны с атипичным течением болезни: отсутствием острого дебюта заболевания, латентным течением заболевания с минимальными клиническими проявлениями, что приводит к позднему обращению пациентов за медицинской помощью.

3. У больных старческого возраста необходимо своевременно диагностировать и оценить тяжесть сопутствующей патологии, так как коррекция сопутствующей патологии требует увеличения времени

предоперационного периода. По нашим данным, срок предоперационной подготовки в 43,2% составил более 1 суток.

4. При принятии решения о показаниях и противопоказаниях к оперативному лечению необходимо определить риск предстоящего хирургического вмешательства, сопоставляя реальную опасность самого заболевания и его осложнений для жизни пациента, учитывая наличие и тяжесть проявления у больного сопутствующей патологии и риск возникновения общесоматических осложнений, утяжеляющих состояние больного.

5. При необходимости хирургического лечения предпочтительно расширить использование малоинвазивных методов.

6. По нашим данным, 7,9% осложнений послеоперационного периода у больных старческого возраста связано с нарушениями, вызванными сопутствующей патологией и возрастными изменениями, а не с хирургическим заболеванием. При этом в 18,4% наблюдений причиной смерти было не хирургическое заболевание, по поводу которого больному была произведена операция, а декомпенсация сопутствующей патологии.

Список литературы

1. Брискин Б.С. Влияние полиморбидности на диагностику и исход в абдоминальной хирургии у пожилых / Б.С. Брискин, О.В. Ломидзе // Клиническая геронтология. – 2008. – №4. – С. 30–34.
2. Логинова Н.В. Тактика врача в диагностике и лечении заболеваний внутренних органов у лиц пожилого и старческого возраста / Н.В. Логинова, Т.В. Болотнова, Ю.А. Ревнивых // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2000. – №3. – С. 18–21.
3. Дрангой М.Г. Возрастные болезни. – М., 2007. – 738 с.
4. Малиновский, Н.Н. Степень операционного риска (методика клинического определения, практическое значение) / Н.Н. Малиновский, Н.С. Леонтьева, И.Н. Мешалкин и др. // Хирургия. – 1973. – №1. – С. 32–35.

Рецензенты:

Процаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород.

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета Минюбр Республики Беларусь, г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 616. 711- 002- 07

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОВЕРХНОСТНЫМИ ОЖОГАМИ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ВЛАЖНОЙ СРЕДЫ

Еремеев С.А., Чичков О.В., Коваленко А.В., Прохоренко А.В., Барташевич Е.В.

*ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия последипломного образования»,
Санкт-Петербург, e-mail: serg.nvartovsk@yandex.ru*

Изучена эффективность местного лечения пациентов с поверхностными ожогами в условиях влажной среды с применением серебросодержащих кремов и раневых покрытий. Проанализированы затраты на местное лечение обожженных в зависимости от способа лечения. Установлено, что использование серебросодержащих кремов и раневых покрытий существенно ускоряет заживление пораженных участков кожи. Применение крема сульфатиазола серебра и липидно-коллоидного раневого покрытия с сульфадиазином серебра способствует сокращению сроков окончательной эпителизации до 8 суток, чем при использовании мази на основе высокомолекулярных полиэтиленоксидов и влажно-высыхающих повязок. Применение серебросодержащих кремов и раневых покрытий снижает расходы на курс лечения пациента в среднем на 35%.

Ключевые слова: ожоги, раневой процесс, кремы сульфадиазина серебра, раневые покрытия

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENTS FOR PATIENTS WITH SUPERFICIAL SKIN BURNS IN A WET ENVIRONMENT

Eremeev S.A., Chichkov O.V., Kovalenko A.V., Prohorenko A.V., Bartashevich E.V.

*St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg,
e-mail: serg.nvartovsk@yandex.ru*

The efficacy of local treatment of patients with superficial burns in a wet environment with the use of silver-containing creams and wound coverings. Analyzed the costs of local treatments fired depending on the method of treatment. Found that the use of silver-creams and wound coverings significantly accelerates the healing of damaged skin. The use of silver sulfathiazole cream and lipid-colloid wound cover with silver sulfadiazine help accelerate epithelialization of the final 8 days than when using an ointment based on polyethylene oxide and high wet-drying Turbans. The use of silver-containing creams and wound coating reduces the cost of treatment the patient an average of 35%.

Keywords: burns, wound process, silver sulfadiazine cream, wound cover

Для лечения обожженных предложены тысячи ранозаживляющих средств [7]. Их широкий ассортимент, вероятно, обусловлен отсутствием нескольких эффективных препаратов, удовлетворяющих требованиям практикующих хирургов. Универсальные средства, пригодные для использования во всех фазах раневого процесса, в настоящее время пока не разработаны [9]. Лечение ран и ожогов проводится дифференцированно с учетом стадии и фазы течения раневого процесса, при этом последовательно используются разнообразные лекарственные формы препаратов с различным механизмом действия. Исходом неадекватного консервативного лечения ожогов может быть развитие рубцовых деформаций и контрактур. Разработка и усовершенствование методов местного медикаментозного лечения пострадавших от ожогов является одной из актуальных задач хирургии и комбустиологии [1].

При ожоговых поражениях одним из перспективных подходов к оптимизации процессов репаративной регенерации считается обеспечение их протекания в условиях влажной среды. В этих условиях предупреждаются избыточное высыхание тканей

и углубление некроза, что важно с точки зрения предотвращения рубцовых деформаций и контрактур [3]. Во влажной среде облегчаются межклеточное взаимодействие, транспорт нутриентов, биологически-активных молекул (гистамина, серотонина, простагландина E₂), факторов роста (эпидермального, фибробластического), гормонов (минералокортикоидов, соматотропного гормона, альдостерона). Во влажной среде иммунокомпетентные клетки (нейтрофилы, В-, Т-лимфоциты, моноциты) и клетки собственной кожи (дермы) легче осуществляют межклеточное взаимодействие, экскрецию внеклеточного матрикса и цитокинов [8]. Во влажной среде ускоряется пролиферация кератиноцитов и эндотелиоцитов [4]. В целом, в условиях влажной среды лучше сохраняется водный баланс глубоких структур, располагающихся под эпидермисом (собственно кожа, подкожно-жировая клетчатка, мышечная ткань и т.д.), а также предотвращается избыточная перспирация [6].

Для обеспечения течения раневого процесса во влажной среде в настоящее время предложены серебросодержащие кремы, а также ряд гидроколлоидных или липидоколлоидных раневых покрытий с различной

пропиткой, в частности, с сульфадиазином серебра [5].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности способов местного лечения поверхностных ожоговых ран в условиях влажной среды с применением серебросодержащих кремов и раневых покрытий.

Материал и методы исследования

Исследование основано на клинической оценке результатов наблюдения 72 пострадавших с поверхностными ожоговыми поражениями, находившихся на лечении в ожоговом центре ГУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (ЛОКБ) в 2008–2011 гг. Мужчины составили большинство – 68% пациентов. Ожоги оказались вызваны пламенем или горячей водой – 54 и 46% случаев соответственно. Основной контингент клинических наблюдений составили пострадавшие с ожогами средней степени тяжести.

Предпринято проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Рандомизацию пациентов проводили по дню поступления (четный/нечетный) методом случайных чисел.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 до 60 лет; общая площадь поверхностных ожогов кожи (II–IIIa степени) более 10% поверхности тела; адекватная противошоковая терапия на догоспитальном этапе, госпитализация в первые сутки после травмы. Критерии исключения из исследования: заведомо неблагоприятный или неблагоприятный исход ожоговой болезни (индекс тяжести поражения менее 30 и более 120 ед.); констатация у пациентов тяжелых соматических заболеваний; предшествующая гормонотерапия, химиотерапия; наркомания; иммунодефицит; комбинированные поражения; госпитализация спустя 24 ч после травмы. Ни одна из причин, по которой пациенты были исключены из исследования, не имела отношения к свойствам ранозаживляющих средств, и ни в одном случае используемые лечебные средства не являлись прямой или косвенной причиной исключения из исследования.

Среди пациентов, включенных в исследование, выделены 4 группы сравнения по 12 больных в каждой. В группах сравнения для местной обработки ран использовали кремы сульфадиазина серебра (1 группа), кремы сульфатиазола серебра (2 группа), раневое покрытие из карбоксиметилцеллюлозы с серебром (3 группа) и липидо-коллоидное раневое покрытие с сульфадиазином серебра (4 группа). У обожженных, вошедших в две группы контроля (также по 12 пациентов в каждой), для местного лечения ран применяли многокомпонентные антибактериальные мази на гидрофильной основе из полиэтиленоксидов (левосин, левомеколь) или влажно-высыхающие повязки с водным раствором антисептика (хлоргексидин).

Местное лечение ран у пострадавших начинали непосредственно после их поступления в стационар. Препараты наносили на ожоговые поверхности после их туалета, по возможности, не позднее первых суток после получения ожога. При ожогах II степени удаляли обрывки эпидермиса и частицы, загрязняющие раны, последние промывали раствором антисептика, после чего использовали раневое покрытие или крем. При ожогах пламенем IIIa степени с тонким струпом

для механической очистки ран применяли 3%-й раствор перекиси водорода, затем пораженные участки кожи высушивали салфетками и обрабатывали раствором антисептика (хлоргексидина). При ожогах кипятком IIIa степени обнаженную собственно дерму перекисью водорода не обрабатывали, а использовали только раствор антисептика в связи с опасностью химического повреждения глубоких слоев кожи.

Изучали сроки очищения ран от омертвевших тканей, а также окончательной эпителизации ожоговых поверхностей. Во время перевязок, выполняемых через день, фотографировали раны. Оценивали ряд показателей лабораторных параметров общеклинического и биохимического анализов крови. Исследовали мазки-отпечатки при цитологическом, в ряде случаев – биоптатах ран при гистологическом исследовании. При микробиологическом исследовании определяли интенсивность микробной контаминации ран и вид вегетирующих микроорганизмов. Всего выполнено 180 микробиологических исследований. Специальный раздел исследования включал анализ финансовых затрат на лечение, проведенный с учетом хирургической тактики, продолжительности госпитализации в ЛПУ с разными возможностями оказания специализированной медицинской помощи. Использован метод расчета «общего времени болезни» по ценам 2010 г. [2].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что сразу после наложения повязок с серебросодержащими кремами явления гипостезии и купирования болевых ощущений отметили 17 из 24 пациентов, при этом в 22 клинических наблюдениях отчетливое снижение болевых ощущений отмечено уже спустя 30 минут после перевязки.

Среди 15 из 24 пациентов, лечение которых осуществляли повязками с мазью левомеколь или с раствором хлоргексидина, к 3–4 суткам после травмы на раневой поверхности отмечено формирование тонкой корочки поверхностного струпа светло-коричневого цвета, без признаков воспаления у 5 обожженных. В каждом четвертом случае ожогов II–IIIa степени на фоне местного применения мази левомеколь струп на протяжении первой недели после травмы оказался влажным, т.е. представлял собой колликативный некроз. К 10–12 суткам на фоне местного лечения мазевыми повязками с левомеколем или влажно-высыхающими повязками с хлоргексидином отмечено развитие гнойного воспаления под струпом и его отторжение.

Использование кремов сульфадиазина или сульфатиазола серебра способствовало ускорению процессов репаративной регенерации поверхностных дефектов кожи. Об этом свидетельствуют следующие обстоятельства: уже к 4–5 суткам местного

лечения серебросодержащими кремами констатировано купирование явлений перифокального воспаления в области ран у 19 из 24 пациентов. На фоне лечения пострадавших с ожогами II-IIIа степени повязками с серебросодержащими кремами струп образовался лишь в 7 (29,1%) наблюдениях, при этом у 6 (25%) пациентов он оставался во влажном состоянии. К 6–9 суткам такого лечения в 22 (91,6%) наблюдениях отмечены быстрое расплавление и отторжение некроза. На фоне местного лечения пострадавших с поверхностными ожогами серебросодержащими кремами срок очищения ран от струпа и обнажения жизнеспособных сосочков собственно кожи соответствовал 10–15 суткам после получения ожога.

При сравнительной оценке сроков очищения ожоговых ран II-IIIа степени с учетом глубины некрозов и эпителизации раневых поверхностей установлено, что их продолжительность зависит от методов лечения и глубины поражения тканей высокотемпературным агентом. Эпителизация участков ожога кожи II степени происходила в течение 5–9 суток. При ожогах собственно кожи сроки окончательной эпителизации раневой поверхности колебались от 16 до 29 суток, при этом в случаях поражения кожи на уровне сосочков дермы раны заживали в течение 16–21 суток, а при поражении сетчатого слоя собственно кожи – до 28–29 суток (табл. 1).

Таблица 1

Сроки очищения от струпа и заживления ожогов IIIа-IIIб степени при начале лечения в первые 12 ч после травмы с учетом лечебных средств местного применения

Препараты сравнения	Средние показатели продолжительности стадий раневого процесса (сутки) при границе некроза на уровне			
	сосочков дермы		сетчатого слоя дермы	
	отторжение струпа	эпителизация ран	отторжение струпа	эпителизация ран
Хлоргекседин	15,3 ± 2,2	19,2 ± 1,5	16,2 ± 1,3	29,8 ± 3,5
Левомеколь	13,0 ± 1,5	18,0 ± 1,2	15,2 ± 1,2	28,2 ± 2,0
Крем сульфадиазина серебра	10,0 ± 1,3	14,4 ± 1,4	12,4 ± 1,7	22,2 ± 1,5
Крем сульфатиазола серебра	10,2 ± 1,2	14,0 ± 0,7 ^{1,2}	12,6 ± 1,5	21,1 ± 1,4 ^{1,2}

Примечания:

¹ – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой, лечившейся левомеколем;

² – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой, лечившейся хлоргексидином.

Как следует из данных табл. 1, продолжительность периодов очищения ран от омертвевших тканей и их эпителизация при использовании серебросодержащих кремов, несмотря на разные действующие вещества в их составе, происходили быстрее, чем при использовании для лечения препаратов сравнения. В частности, на фоне применения кремов сульфадиазина и сульфатиазола серебра у 23 (95,8%) обожженных сроки отторжения струпа при поражениях на уровне сосочков дермы соответственно составили 10,0 ± 1,3 и 10,2 ± 1,2 суток, что на 23,1 и 21,6% меньше, чем при лечении мазью на основе полиэтиленоксидов, а также на 34,7 и 33,4% короче по сравнению с результатами использования влажновысыхающих повязок ($p > 0,05$).

В случае распространения некроза до сетчатого слоя собственно кожи (дермы) период очищения ожоговых ран у 21 (87,5%) пациента закономерно увеличивался и на

фоне местного лечения кремами сульфадиазина или сульфатиазола серебра достигал 12,4 ± 1,7 и 12,6 ± 1,5 суток, что, однако, оказалось на 18,5% ($p < 0,05$) и 17,1% ($p > 0,05$) меньше, чем в случае применения влажновысыхающих повязок и на 23,5 и 22,3% короче, чем при использовании с аналогичной целью мази на основе полиэтиленоксидов.

В 22 среди 24 клинических наблюдений сроки окончательного заживления (эпителизации) дермальных ожогов при глубине поражения на уровне сосочков собственно кожи на фоне применения кремов сульфадиазина и сульфатиазола серебра составили соответственно 14,4 ± 1,4 и 14,1 ± 0,7 суток, что оказалось короче на 20% ($p > 0,05$) и 21,7% ($p < 0,05$), чем в случае выбора мазевых повязок с левомеколем, а также на 25% ($p > 0,05$) и 26,6% ($p < 0,05$) быстрее по сравнению с использованием влажновысыхающих повязок (рис. 1).

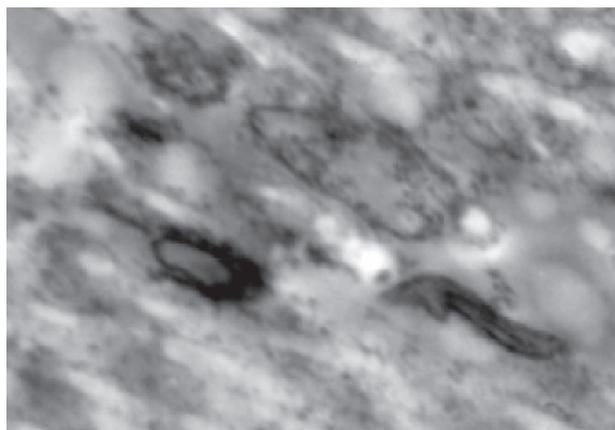


Рис. 1. Пострадавший О., 29 лет, ожог пламенем 22% III-а степени, 14-е сутки после травмы на фоне лечения препаратом сульфатиазола серебра. Активный макрофаг в собственно коже под струпом, ув. $\times 7000$

В случае распространения глубины ожогового поражения тканей до сетчатого слоя собственно кожи сроки окончательной эпителизации ожоговых ран у 21 (87,5%) пациента в зоне использования кремов сульфадиазина и сульфатиазола серебра составили соответственно $22,2 \pm 1,5$ и $21,1 \pm 1,4$ суток – т.е. на 21,3% ($p > 0,05$) и 25,2% ($p < 0,05$) меньше, чем при использовании мази на основе полиэтиленоксидов и на 25,5%

($p > 0,05$) и 29,2% ($p < 0,05$) короче, чем при использовании влажновысыхающих повязок.

Для углубленной оценки антимикробной активности исследуемых препаратов в поверхностных ожоговых поражениях изучали динамику микробного пейзажа на раневой поверхности до лечения, а также спустя 10 суток после применения препарата (табл. 2).

Таблица 2

Частота случаев верификации микробов в ожоговых ранах IIIа степени с учетом сроков идентификации после травмы

Анализируемые параметры	Частота случаев, %		
	до лечения	через 10 суток после применения	
		мази на основе полиэтиленоксидов	крема сульфатиазола серебра
Staphylococcus aureus	$44,2 \pm 7,8$	$26,8 \pm 4,2$	$12,1 \pm 2,0$ ¹
Enterococcus	$31,5 \pm 5,3$	$17,8 \pm 3,9$	$8,8 \pm 1,7$
Corynebacterium	$28,6 \pm 6,6$	$14,9 \pm 2,5$	$5,9 \pm 1,0$ ¹
Микробные ассоциации	$56,6 \pm 7,5$	$48,9 \pm 8,5$	$48,2 \pm 9,0$
Виды в ассоциациях	$3,3 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$
Стерильные посеvy	$5,1 \pm 0,8$	$29,3 \pm 3,3$	$47,5 \pm 4,9$ ¹
Микробное число	$5 \cdot 10^7 - 1 \cdot 10^9$	$1 \cdot 10^4$	$0,5 \cdot 10^3$

Примечание.

¹ – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой, лечившейся мазью на основе полиэтиленоксидов.

Установлено, что в случае применения антибактериальных средств с первых суток после получения ожога, к 10 суткам наблюдения происходит двукратное снижение микробной обсемененности, при этом увеличивается частота стерильных посевов. На фоне применения крема сульфатиазола серебра в 20 клинических наблюдениях из 24 этот показатель оказывался выше аналогичного при использовании мази на основе полиэтиленоксидов почти в 1,6 раз

($p < 0,05$). Среди пациентов, лечившихся кремом сульфатиазола серебра, по сравнению с результатами использования мази на основе полиэтиленоксидов, констатировано сокращение частоты высевов Staphylococcus aureus в 2,2 раза ($p < 0,05$), Enterococcus в 2,02 раза ($p > 0,05$), а Corynebacterium в 2,5 раз ($p < 0,05$).

При оценке эффективности раневых покрытий установлено, что применение средства из карбоксиметилцеллюлозы с с-

ребром, а также липидно-коллоидного покрытия с сульфадиазином серебра препятствовало высыханию ран и струпа (в 100% наблюдений), в то время как при использовании антисептиков и мазей с течением времени на поверхности ран в большинстве случаев (в 15–62,5% случаев) образовывалась тонкая корочка поверхностного струпа. В случаях, когда покрытия наносились на тонкий струп (как правило, при ожогах пламенем III-а степени), последний был более мягкий, легко брался в складку, при пальпации ощущался как более влажный.

Очищение ран от омертвевших тканей и эпителизация при использовании анализируемых покрытий происходили на 3–5 суток быстрее в 91,6% случаев, по сравнению с наблюдениями, когда применялись растворы антисептиков или антибактериальные мази на основе высокомолекулярных полиэтиленоксидов. В частности, результаты покрытия ожоговых ран препаратами из карбоксиметилцеллюлозы с серебром позволяют считать, что при использовании данного вида раневых покрытий для лечения ожогов IIIа степени при поражении кожи на уровне сосочкового слоя дермы сроки отторжения струпа и эпителизации ран, по сравнению с результатами использования мази на основе из полиэтиленоксидов, сократились на 24 и 28%, соответственно ($p < 0,05$). В случаях выбора липидно-коллоидных покрытий для

лечения пострадавших с ожоговыми ранами аналогичной глубины анализируемые параметры снизились соответственно на 7 и 27% ($p < 0,05$).

При глубоком поражении кожи, соответствующем ожогам на уровне сетчатого слоя собственно кожи, в случаях местного применения покрытия из карбоксиметилцеллюлозы с серебром или полиэстерной сетки с сульфадиазином серебра влияние этих препаратов на течение процессов репаративной регенерации оказывалось не столь обнадеживающим, при этом в 22 (91,6%) клинических наблюдениях сроки отторжения струпа и эпителизации удалось сократить лишь на 6–9 и 12–13% ($p > 0,05$) соответственно.

Одной из возможных причин ускорения процессов репаративной регенерации при аппликации раневых покрытий в ранние сроки оказывается предотвращение высыхания тканей в зонах сосудистых нарушений или паранекроза, что, очевидно, уменьшает глубину некроза и способствует более быстрому восстановлению кожного покрова (рис. 2). В наших исследованиях применение серебрясодержащих раневых покрытий у 22 (91,6%) пострадавших по сравнению с антибактериальными многокомпонентными мазями на гидрофильной основе, ускоряло ($p < 0,05$) репаративную регенерацию поверхностных ожогов III-а степени на 5–5,4 суток (табл. 3).

Таблица 3

Сроки очищения от струпа и заживления ожогов IIIа-IIIб степени при применении ранозаживляющих средств с первых суток после травмы

Препараты сравнения	Средние сроки отторжения струпа/эпителизации ран (сутки) при границе некроза на уровне ($M \pm m$)	
	сосочкового слоя дермы	сетчатого слоя дермы
Хлоргекседин	16,0 ± 1,9/21,1 ± 1,8	18,4 ± 2,1/29,5 ± 2,9
Левомеколь	13,0 ± 1,5/18,0 ± 1,9	15,2 ± 1,2/25,6 ± 2,6
Покрытие из целлюлозы с серебром	12,1 ± 1,6/13,2 ± 1,0 ¹	14,3 ± 1,6/22,5 ± 1,2
Покрытие с сульфадиазином серебра	10,0 ± 1,3/13,0 ± 0,7 ^{1,2}	13,9 ± 1,9 ¹ /21,4 ± 1,5 ¹

Примечания:

¹ – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных, лечившихся хлоргексидином;

² – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных, лечившихся левомеколем.

Полученные результаты позволяют заключить, что раневое покрытие из волокнистой карбоксиметилцеллюлозы с серебром, а также липидно-коллоидного раневое покрытие с сульфадиазином серебра позволяют оптимизировать течение репаративных процессов (сроки отторжения струпа, эпителизацию) при ожоговых поражениях. Эффективность применения испытанных покрытий достоверно превышает таковую у многокомпонентных антибактериальных мазей на гидро-

фильной основе, а также растворов антисептиков.

Отдельный раздел исследования составил расчет фактических затрат на препараты, используемые для лечения пострадавших с поверхностными ожогами в сопоставлении с издержками, предусматриваемыми действующими нормативами стоимости единицы объема медицинской помощи в рамках территориальной программы государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи.

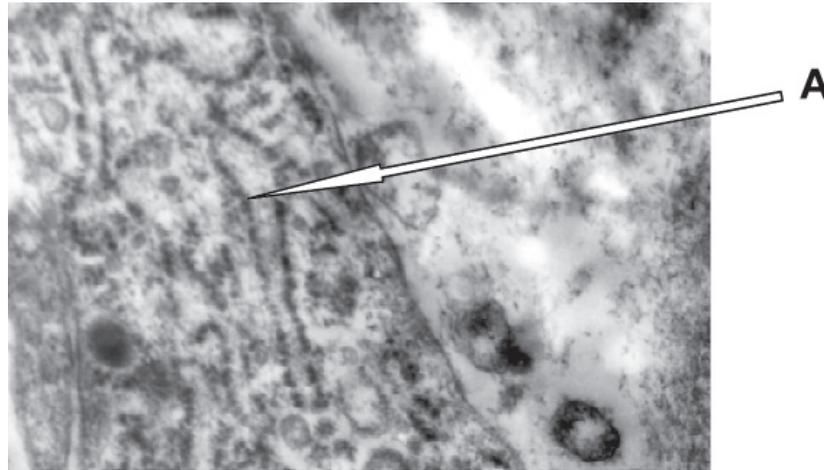


Рис. 2. Пострадавший В., 45 лет, ожог горячей водой 19%, 13-е сутки после травмы. Фибробласт грануляционной ткани в участке ожога кожи на фоне лечения покрытием из карбоксиметилцеллюлозы с серебром. Активация синтеза гликозамингликанов в расширенном эндоплазматическом ретикуломе (А). Ув. × 9000

Данные, приведенные в табл. 4, позволяют заключить, что использование крема сульфатаиозола серебра и раневого покрытия из карбоксиметилцеллюлозы с серебром целесообразно с экономической точки зрения, т.к. позволяет сократить расходы на курс лечения ожога IIIа степени площадью 150 см² (1% поверхности тела) по сравнению с применением марлевых повязок с антибактериальной мазью на гидрофильной основе (левомеколь) на 34 и 37% соответственно ($p < 0,05$). Стоимость покрытия превышает стоимость марлевой повязки и мази почти в 4 раза. Однако применение такого покрытия

позволяет добиться заживления в результате двух перевязок, тогда как при использовании мази с традиционным перевязочным материалом в виде марлевых повязок для заживления требуется 12 и более перевязок. Стоимость упаковки крема агросульфан (40 г) почти на 30% дешевле условной упаковки крема дермазин (50 г), применение крема позволяет добиться заживления дермального слоя в результате 10 перевязок, тогда как при использовании мази или антисептического раствора в виде влажно-высыхающих повязок для заживления требуется соответственно 12 и 16 перевязок.

Таблица 4

Затраты на местное лечение ожоговых ран в зависимости от способа местного лечения

Препараты сравнения	Анализируемые показатели у пациентов ($M \pm m$) в виде				
	средних сроков заживления, сутки ($M \pm m$)	числа перевязок	частоты нагноения, % ($M \pm m$)	средних затрат на перевязку раны 10×15 см, руб. ($M \pm m$)	средних затрат на курс лечения, руб. ($M \pm m$)
Хлоргексидин	29,8 ± 3,5	16	27,5 ± 3,8	68,2 ± 3,4	1091,2 ± 4,3
Левомеколь	28,2 ± 2,0	12	24,7 ± 2,9	111,9 ± 5,1	1342,4 ± 3,2
Дермазин	22,2 ± 1,5	10	17,5 ± 2,6 ²	176,4 ± 3,1	1054 ± 2,7
Агросульфан	21,1 ± 1,4 ^{1,2}	10	17,8 ± 1,4 ^{1,2}	124,8 ± 2,6	882,1 ± 3,1 ¹
Urgotul	22,5 ± 1,2	3	9,8 ± 1,8 ¹	796,5 ± 5,7	2388,2 ± 4,7
Aquacel Ag	21,4 ± 1,5 ¹	2	7,1 ± 1,4 ^{1,2}	419,8 ± 4,2	839,6 ± 2,4 ¹

Примечания:

¹ – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с больными, лечившимися хлоргексидином;

² – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с больными, лечившимися левомеколем.

Таким образом, использование крема сульфатаиозола серебра и покрытия из карбоксиметилцеллюлозы с серебром снижает

общие расходы на курс лечения пострадавших с поверхностными ожоговыми поражениями кожи в среднем на 35%.

Выводы

1. Использование серебросодержащих кремов и раневых покрытий создает благоприятные условия для течения раневого процесса при поверхностных ожоговых поражениях во влажной среде, существенно ускоряя заживление дефектов кожи.

2. Использование крема сульфатиазола серебра и липидно-коллоидного раневого покрытия с сульфадиазином серебра является наиболее эффективным способом лечения пострадавших с поверхностными ожоговыми и в условиях влажной среды применением которых способствует сокращению сроков отторжения струпа до 6 суток, а окончательной эпителизации раневых дефектов – до 8 суток, по сравнению с результатами использования влажновысыхающих повязок и мази на основе полиэтиленоксидов.

3. Применение серебросодержащих кремов и раневых покрытий целесообразно экономически, т.к. позволяет снизить общие расходы на курс лечения пациента на 35%.

Список литературы

1. Андреев Д.Ю. Эффективность новых гидроколлоидных раневых покрытий в лечении трофических язв нижних конечностей / Д.Ю. Андреев, В.М. Седов, С.Ф. Антонов, Б.А. Парамонов // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации.* – 2011. – С. 27–29.
2. Белевитин А.Б. Нормативно-правовые и экономические аспекты деятельности ведомственного медицинского учреждения / А.Б. Белевитин, И.А. Реутский, С.Ю. Фадеев, А.Т. Топорков, Ж.А. Черный // *Вестник Российской военной медицинской академии* – 2004. – №2. – С. 119–123.
3. Lohmeyer J.A. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect / J.A. Lohmeyer, F. Liu, S. Krüger, W. Lindenmaier, F. Siemers, H.G. Machens // *Langenbecks Arch Surg.* – 2011. – Vol.2, № 3. – P. 76–79.
4. Lopes F. Hydrogen peroxide resolves neutrophilic inflammation in a model of antigen-induced arthritis in mice / F. Lopes, F.M. Coelho, V.V. Costa, E.L. Vieira, T.A. Silva et al // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol.10, №2. – P. 169–172.
5. Opananon S. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns / S. Opananon, P. Muangman, N. Namviriyachote // *Int Wound J.* – 2010. – Vol.7, № 6. – P. 467–471.
6. Park J.B. Healing of extraction socket grafted with deproteinized bovine bone and acellular dermal matrix: histomorphometric evaluation // *Implant Dent.* – 2010. – Vol.19, № 4. – P. 307–313.
7. Ryssel H. Dermal substitution with Matriderm in burns / H. Ryssel, G. Germann, O. Kloeters, E. Gazyakan, C.A. Radu // *Burns.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 567.
8. Shupp J.W. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression / J.W. Shupp, T.J. Nasabzadeh, D.S. Rosenthal, M.H. Jordan, P. Fidler, J.C. Jeng // *J Burn Care Res.* – 2010. – Vol.31, № 6. – P. 849–873.
9. Zonies D. Verified centers, nonverified centers, or other facilities: a national analysis of burn patient treatment location / D. Zonies, C. Mack, B. Kramer, F. Rivara, M. Klein // *J Am Coll Surg.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 299–305.

Рецензенты:

Мовчан К.Н., д.м.н., профессор, зам. директора по организации контроля качества медицинской помощи Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», профессор кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского ГОУ ДПО «СПбМАПО», г. Санкт-Петербург;

Зиновьев Е.В., д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии и военно-полевой хирургии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 17.08.2011.

УДК 796.011.1

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА ПРЕПОДАВАНИЯ
ДИСЦИПЛИНЫ «ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА»
В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ С ЦЕЛЬЮ ПОДГОТОВКИ
ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ
В ОБЛАСТИ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ**

Ерёмин И.В., Евстигнеева М.И., Батищева Л.Д.

*ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»,
Ставрополь, e-mail: iler72@yandex.ru.*

В статье рассматривается вопрос о необходимости установления баланса интеллектуального и двигательного компонентов образовательного процесса по «Физической культуре» в медицинских вузах. Предлагаются возможные пути решения проблемы повышения качества и эффективности подготовки высококвалифицированных специалистов в области оздоровительной физической культуры посредством овладения студентами-медиками необходимого объема знаний в этой области и целенаправленного применения упражнений лечебной физической культуры с целью их использования в коррекции собственного здоровья и в последующей профессиональной деятельности.

Ключевые слова: высшее медицинское образование, оздоровительная физическая культура, упражнения лечебной физической культуры

**INCREASE OF EFFICIENCY OF THE PROCESS OF TEACHING THE DISCIPLINE
«PHYSICAL CULTURE» IN THE MEDICAL INSTITUTE WITH THE AIM
OF TRAINING HIGHLY QUALIFIED SPECIALISTS IN THE FIELD
OF PHYSICAL CULTURE OF RECUPERATION**

Eremin I.V., Evstigneeva M.I., Batisheva L.D.

Stavropol State Medical Academy, Stavropol, e-mail: iler72@yandex.ru.

The article considers the question of the need to establish the balance of the intellectual and motor components of educational process on «Physical culture» in medical institute. Offers possible ways of solving the problem of raising the quality and effectiveness of training of highly qualified specialists in the field physical culture of recuperation, through learning medical students of the necessary volume of knowledge in this area and targeted use of the exercises, physical therapy, with a view to their use in the correction of his own health and the subsequent professional activity.

Keywords: higher medical education, physical culture of recuperation, exercise physical therapy

Высокий профессионализм, профессиональная компетентность в мировом обществе являются неотъемлемыми качествами современного квалифицированного специалиста в различных сферах деятельности и показателями производственной и общественной его полезности. Целесообразность и важность приобретения отмеченных качеств для медицинского работника не вызывает сомнений. Первостепенным в этом вопросе считается получение высшего медицинского образования, как одного из главных источников приобретения необходимых профессиональных знаний, умений, навыков и в целом компетенций специалиста.

Как будущим специалистам в области медицины и здравоохранения, в процессе обучения в вузе студентам-медикам необходимо овладеть знаниями о правилах здорового образа жизни, об основах валеологии, лечебно-оздоровительном и профилактическом воздействии средств физической культуры на организм человека и др. В большей степени, на наш взгляд, это относится к

задачам кафедр физического воспитания и физической культуры в медицинских вузах.

Цель работы. Процесс получения высшего образования студентами медицинских вузов невозможен без обеспечения базового уровня образованности студентов в сфере физической культуры посредством целенаправленного формирования объема знаний, умений, изменения дисбаланса между физическим и интеллектуальными составляющими учебного процесса. На преодоление ограниченности методологических конструкций, связанных с развитием только двигательных способностей занимающихся, указывают ведущие специалисты в области физической культуры [1, 4, 5, 6, 7].

Вследствие того, что в последнее время в России много внимания уделяется развитию лечебно-профилактических учреждений, центров здоровья, реабилитационных центров, их оснащению современными тренажерами, спортивным оборудованием и внедрению новых технологий физической реабилитации, физкультурно-оздоровительной практики, появляется потребность

в высококомпетентных специалистах, отвечающих современным требованиям медицинской практики.

Из этого следует, что в подготовке студентов в медицинском вузе особое внимание должно уделяться формированию знаний о ценностях физической культуры, овладению технологиями их применения с целью профилактики, оздоровления и реабилитации будущих пациентов, что возможно только при выработке мотивации на саморазвитие, самосовершенствование и создание потребности в усвоении необходимых знаний.

Материалы и методы исследования

Специалисты-медики, кроме традиционного медикаментозного лечения, подчас дорогостоящего, могли бы давать ценные рекомендации по использованию средств физической культуры, как для здорового, так и для больного организма или находящегося в стадии предболезни, уверенно назначать своим пациентам, лечебные физические упражнения, четко составлять индивидуальный двигательный режим с необходимыми средствами физической культуры и в соответствии с индивидуальными особенностями и патологиями каждого [2, 3].

Мы полагаем, что для решения данной проблемы в рамках дисциплины «Физическая культура» в медицинских вузах необходимо соблюдение ряда условий:

- проведение просветительской работы о возможностях человеческого организма, особенностях его функционирования, взаимосвязи физического, психологического и духовного здоровья человека;
- обеспечение оздоровительного эффекта у студентов в воспитательно-образовательном процессе по физической культуре при условии координации, дифференциации, индивидуализации их физического воспитания.
- осуществление комплексного подхода к формированию здорового образа жизни студентов, который обеспечивает целостное образование;
- поддержание постоянно действующей системы информационной пропаганды, направленной на мотивацию студентов к здоровому образу жизни;
- культивирование моды на спорт и здоровый образ жизни руководством вуза, профессорско-преподавательским составом;
- популяризация самостоятельных занятий студенческой молодежи с широким использованием природных факторов;
- внедрение системы оздоровительных мероприятий, как одного из базовых элементов профилактической медицины.

Безусловно, теоретическая часть занятий по физической культуре не должна быть полностью авторитарной, мы предлагаем лишь усилить образовательную направленность занятия. Важно установить необходимый баланс интеллектуального и двигательного компонентов образовательного процесса с целью повышения эффективности воздействия качества физической культуры через активное включение умственной сферы деятельности студентов. Мы полагаем, это создаст благоприятные условия для самореализации личности студента, как компетентного специалиста в будущей медицинской профессии.

Кроме этого, в практические занятия по физической культуре мы предлагаем включить занятия лечебной физической культурой (ЛФК). Это предстается возможным вследствие того, что по результатам медицинского осмотра студентов первого курса более 70% были отнесены к подготовительной группе. Среди заболеваний, выявленных у студентов, преобладают заболевания органов зрения (миопия различной степени), нарушения осанки сколиотического типа, вегетососудистая дистония, заболевания желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, а также аллергические заболевания.

Довольно часто данная статистика не учитывается при проведении занятий по физической культуре. На наш взгляд, использование специально подобранных физических упражнений лечебной физической культуры реабилитационно-оздоровительного характера уже с первого курса обучения в вузе позволит эффективно воздействовать на функциональное состояние различных органов и систем организма.

Изучение лечебной физической культуры в медицинских вузах обычно начинается на пятом-шестом курсах. По нашему мнению, раннее использование упражнений ЛФК, начиная с первого курса, а тем более, их практическое применение при различных заболеваниях, будет способствовать более прочному овладению знаний, умений и навыков этих упражнений для коррекции собственного здоровья, и что особенно важно, их возможное использование в дальнейшей профессиональной деятельности.

При этом подбор упражнений должен осуществляться в соответствии с задачами и направленностью занятия: коррекция зрения, улучшение работы сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и др. Таким образом, специально подобранные, корректирующие физические упражнения будут оказывать целенаправленное воздействие на отдельные органы и системы организма студентов, подверженные болезни.

Активно воспринимая показ упражнений и сопутствующие объяснения, испытывая на себе положительное влияние этих упражнений в предупреждении патологических процессов, осознавая мотивы занятий оздоровительной физической культурой, студенты смогут сознательно координировать свой стиль жизни и образ жизни будущих пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы полагаем, что, раскрывая механизм воздействия конкретных физических упражнений на организм человека в процессе практических занятий, преподаватели будут способствовать не только оздоровлению студентов, но и формированию их профессиональной заинтересованности и грамотности в сфере применения различных средств физической культуры. Студенты, получив информацию о необходимости применения конкретного упражнения, смогут более осмысленно и осознанно его выполнять. При этом, безусловно, пробуя влияние этого упражнения на себе, они будут подходить к занятиям физической культурой более продуктивно и охотно.

На наш взгляд, студенты-медики, обладая более высоким уровнем знаний по медицинским наукам (биологии, физиологии, анатомии, гигиены и др.), имеют, безусловно, возможность стать высококомпетентными специалистами в области оздоровительной физической культуры, обладать знаниями о способах коррекции здоровья немедикаментозными средствами, применять естественные ценности физической культуры, как в процессе укрепления собственного здоровья, так и в своей будущей профессиональной деятельности.

Список литературы

1. Виленский М.Я., Масалова О.Ю. Аксиологические характеристики лично-ориентированного образовательного процесса по физической культуре // Инновационные преобразования в сфере физической культуры, спорта и туризма: материалы 18-й Международной научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 57.
2. Граевская Н.Д., Долматова Т.И. Спортивная медицина: Курс лекций и практические занятия: учебное пособие. – М.: Советский спорт, 2004. – 304 с.
3. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура и спортивная медицина. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2007. – 368 с.
4. Курьсь В.Н. Концепция общего непрерывного образования в области физической культуры // Человек, спорт, здоровье: материалы 5-го международного конгресса. – СПб.: Олимп, 2011 – С. 186.
5. Лубышева Л.И. Концепция формирования двигательной культуры человека. – М.: ГЦОЛИФК, 2002. – 312 с.
6. Лукьяненко В.П. Современное состояние и концепция развития общего среднего физкультурного образования в России: монография. – Ставрополь: СГУ, 2002. – 315 с.
7. Матвеев Л.П. Теория и методика физической культуры. – М.: ФИС, 2001. – 543 с.

Рецензенты:

Щетинин Е.В., д.м.н., профессор, декан лечебного факультета ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», г. Ставрополь;

Джандарова Т.И., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии и гигиены человека ГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 19.08.2011.

УДК 618.17-053.6

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ВЫБОРА СОВРЕМЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПОДРОСТКОВ

Ерофеева Л.В.

Российский университет дружбы народов, Москва, e-mail: erofeevfamily@mail.ru

Составлен медико-социальный портрет подростков с безопасным и рискованным сексуальным поведением и изучены особенности сексуального поведения и репродуктивного выбора. Среди обследованных отмечены раннее начало половой социализации, низкая сексуальная культура, частое наступление нежелательной беременности и ее прерывание искусственным путем в большинстве случаев. Выявлено, что у подростков группы «рискованного сексуального поведения» выше вероятность заражения ИППП, а в группе «нерискованного поведения» – риск нежелательной беременности. Уровень знаний и источники их получения не являются достаточными для формирования мотивации на сохранение репродуктивного здоровья у подростков.

Ключевые слова: репродуктивное поведение, репродуктивный выбор, подростки

FEATURES OF REPRODUCTIVE BEHAVIOUR AND REPRODUCTIVE CHOICE OF THE UP-TO-DAY POPULATION OF TEENAGERS

Erofeeva L.V.

The Russian university of friendship of the people, Moscow, e-mail: erofeevfamily@mail.ru

The medical and social characteristics of adolescents with safer and riskier sexual behavior were described; also specifics of sexual behavior and reproductive choice were analyzed. We noted premature sexual socialization, low sexual culture, high frequency of unplanned pregnancy which was terminated in the majority of cases. It was revealed that adolescents from «high sexual risk» group had higher risk of acquiring STDs and adolescents from «low sexual risk» group had higher risk of unplanned pregnancy. Knowledge level and the information resources were not adequate for motivating adolescents to preserve reproductive health.

Keywords: reproductive behavior, reproductive choice, teenagers

Охрана репродуктивного здоровья населения России в настоящее время провозглашена национальной стратегией государственной политики. В структуре населения РФ контингент молодых людей составляет 13,2% и многие демографические проблемы определяются отношением этой группы к деторождению, особенностями их репродуктивного и контрацептивного поведения. На этом этапе особую важность приобретает сохранение репродуктивного здоровья девушек-подростков, которые будут определять репродуктивный потенциал нации в первые десятилетия 21 века.

Цель исследования: изучить современные особенности репродуктивного поведения и репродуктивного выбора подростков обоих полов и определить пути оптимизации медицинской помощи для сохранения их репродуктивного здоровья.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования являлись подростки – студенты Московского государственного педагогического университета. Выборка респондентов составила 585 человек, из них 402 (68,7%) – девушки и 183 (31,3%) – юноши, в возрасте от 16 до 19 лет. Средний возраст девушек составил $16,0 \pm 1,1$ лет, юношей – $17,6 \pm 1,5$ лет, что позволяет отнести изучаемый контингент молодежи к подросткам, как это определено в возрастной периодизации ВОЗ.

Общее клиническое исследование включало опрос, объективное обследование и анализ карт амбу-

латорного наблюдения/историй болезни. Кроме того, соматическое здоровье подростков изучалось с помощью анализа данных самооценки, основанных на специально разработанной анкете и скрининг-теста, рекомендованного МЗ РФ (1995).

Информированность, знания и особенности сексуального поведения и репродуктивного выбора изучались с помощью опроса на основании специально разработанной анкеты.

После предварительного анализа анкет, для определения особенностей сексуального поведения и репродуктивного выбора подростков все обследованные были разделены на две группы: с условно безопасным или нерискованным (НРИ) и рискованным сексуальным поведением (РИ). Критерием для разделения обследуемых по типам сексуального опыта служило число у них половых партнеров на протяжении жизни (более 4-х).

Изучение динамики знаний о репродуктивном здоровье и влияющих на него факторов проводилось путем анонимного анкетного опроса подростков, прошедших обучение (опытная группа – ОГ, $n = 220$) и, не прошедших обучение подростков (контрольная группа – КГ, $n = 222$). Контрольное анкетирование проводилось сразу после окончания обучения, а также у подростков основной группы было проведено повторное контрольное анкетирование через год после окончания обучения.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась в стандартном приложении Microsoft Office Excel Windows XP. Основные статистические показатели вычислялись при помощи пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии и

вычисления 95%-го доверительного интервала. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивалась по критерию *Student* (*t*). Для сравнения количественных значений использовали доверительный интервал, в который попадали 95% всех значений – выборочное среднее плюс-минус три стандартных отклонения (правило трех σ). При сравнении двух качественных показателей использованы критерий (Хи-квадрат) Фишера и оценка его достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состояния соматического здоровья девушек выявил повышенную частоту экстрагенитальных заболеваний (61,6%). Пораженность различными соматическими заболеваниями составила у девушек от 1,6 до 28,2 на 100 обследованных; на каждую обследованную девушку приходилось 1,4 общесоматической патологии. В структуре заболеваемости преобладали: инфекционные заболевания (20,2%), заболевания органов дыхания (19,3%) и сердечно-сосудистая патология (15,2%). Кроме того, обращает на себя внимание большое число инфекционных заболеваний в анамнезе, перенесенных в детстве (у 80% обследованных). Причем две из трех девушек-подростков перенесли две и более инфекций. Избыточная масса тела выявлена у обследованных в половине случаев. Средний индекс массы тела составил $30,1 \pm 0,8$ и $20,6 \pm 0,6$ в группах с РП и НРП соответственно. Была также выявлена высокая частота анемии – практически каждая восьмая девушка имела этот диагноз (10,3%). Также часто встречались заболевания мочевыводящей системы (10,3%). Выявленная соматическая патология у обследованных подростков из групп с рискованным и нерискованным сексуальным поведением по нозологическим патологиям, как при сборе анамнеза, так и в процессе исследования, достоверной разницы не обнаружила.

Возраст менархе в группе девушек-подростков НРП составил $12,8 \pm 1,3$ года, в группе РП – $12,4 \pm 1,3$ лет, у 44,8 и у 50% менструации не установились в течение года, незначительное число девушек обеих групп указали на отсутствие менструаций – 1,5 и 0,6% соответственно. Продолжительность менструального цикла составила $28,2 \pm 0,3$ дней в первой группе, $28,8 \pm 0,2$ – во второй; длительность менструаций – $4,8 \pm 0,1$ и $5,3 \pm 0,3$ дней соответственно. Каждая третья предьявляла жалобы на обильные месячные (16% в обеих группах) и их болезненность (23,9 и 19,3% соответственно). Встречалось сочетание нескольких форм нарушений менструальной функции.

Выявлено, что к 18 годам более 67% подростков имеют опыт сексуальной жизни. Средний возраст сексуального дебюта у обследованных нами девушек-подростков составил $17,0 \pm 1,7$ лет, у юношей – $16,0 \pm 1,8$ лет. Среди девушек рискованное поведение имели 29,0%, среди юношей таких было в два раза больше – 60,6%, $p = 0,000$. Особенностью, свойственной для обоих полов, была нерегулярная, с перерывами от месяца до полугода, половая жизнь с интенсивностью контактов до 3–4 раз в неделю (34,4%), при этом 56,3% опрошенных не планировали в течение года создавать семью.

Среди заболеваний полового тракта наиболее часто в анамнезе указывались хронический аднексит (2,4 и 9,7% соответственно) и (псевдо)эрозия шейки матки (7,1 и 16,1% соответственно, $p < 0,05$).

Из числа девушек, состоявших в зарегистрированном браке, средний возраст вступления в брак был $17,0 \pm 0,3$ лет; одни роды в анамнезе – у 41,6 и 55,8% в группах РП и НРП соответственно, аборт в анамнезе было – 67,6 и 71,3% соответственно, самопроизвольных выкидышей – 13 и 12,4%, не имели беременностей в анамнезе – 58,4 и 44,2% обследованных девушек-подростков, из них, по причине бесплодия – 5,2 и 6,2% соответственно ($p > 0,05$ по всем показателям).

Выявленные особенности репродуктивного поведения молодежи определяют высокий риск наступления нежелательной беременности и приобретения ИППП. Причем нами отмечено, что у подростков группы РП выше риск заражения ИППП, а в группе НРП – нежелательной беременности.

С накоплением сексуального опыта (между первым и последним половым актом) среди девушек достоверно возрастает число использующих сочетание нескольких методов/средств контрацепции с 7,8 до 13,4% ($p < 0,05$). При последнем половом сношении девушки (85,3%) достоверно чаще юношей (74,1%, $p < 0,01$) использовали средства контрацепции. Согласно полученным данным, среди девушек с увеличением сексуального стажа значительно увеличивается число использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – с 6,5 до 18,7% ($p < 0,001$), а также снижается число пользующихся мужскими презервативами (с 78,8 до 68,2%, $p < 0,05$). Несмотря на нерегулярность и непредсказуемость половой жизни у молодежи, случаи использования экстренной контрацепции были единичными (0,7%). Вместе с тем высокая частота применения «двойного метода» защиты 67,2% юношей и 49,7% девушек, объясняется пониманием части

обследованных молодых людей результатов «сексуального поведения риска», связанных в первую очередь с вероятностью контаминации ИППП/ВИЧ.

Длительная сексуальная активность способствует формированию добрачных партнерских отношений, которые в последние годы претерпели ряд изменений. В отличие от подростков 70-80-х годов, сформировавших понятие «подростковое материнство» и стремившихся к рождению детей в браке, наше исследование показало, что современная молодежь откладывает вступление в брак (в среднем, приемлемый возраст для брака составил $23,1 \pm 0,8$ лет) и предпочитает такие новые формы партнерства как нерегистрированный гражданский брак (44,3%).

Исходы первой беременности в изучаемой когорте юных женщин были связаны в основном с абортom (64,9%), в то время как рождение ребенка предпочли 28,4%. Таким образом, соотношение абортов к родам в нашем исследовании составило 2,3:1,0, что превышает показатель аналогичного соотношения в группе женщин старше 24 лет.

Установлено, что среди девушек с РП по сравнению с группой НРП 72,7% имели протекающие беременности либо уже завершившиеся родами против 37,5% ($p = 0,07$); 27,3% против 64,3% – прерванных беременностей ($p = 0,07$); 27,3% против 42,9% – медицинских абортов ($p > 0,05$); 0 против 14,3% ($p = 0,101$) беременностей, закончившихся выкидышами, у подростков из соответствующих групп. Доминирующей причиной прерывания беременности было нежелание иметь детей в настоящее время (в 88,9% случаев), что, вероятнее всего, было связано с проблемами продолжения учебы в вузе. В 44,4% случаев аборт был сделан по обоюдному желанию партнеров, и столько же обследованных подростков указало на причины материально-экономического характера (отсутствие средств на ребенка, отсутствие жилья). В 55% причиной прерывания беременности служило легкомыслие или инфантилизм девушек, к проявлению которых мы отнесли неготовность к материнству, нежелание иметь ребенка от данного партнера, а также аборт по настоянию родителей. Все перечисленные причины отражают низкий уровень контрацептивной культуры и несформированную ответственность за свое репродуктивное поведение.

Репродуктивные установки подростков свидетельствуют об их желании в будущем иметь не более 1–2 детей (в среднем 1,9).

Наше исследование обнаружило неудовлетворенность подростков объемом и

качеством получаемой информации, при высокой потребности в ней. Наибольший информационный интерес у обследованных подростков вызывают темы, связанные с «образом жизни», способствующим репродуктивному здоровью (44%), а также со «средствами предохранения от беременности» (42%). Менее интересными оказались для них вопросы, связанные с «венерическими заболеваниями» (36%). Несмотря на высокую потребность молодежи в получении достоверной информации и адекватных медико-консультативных услуг по вопросам репродуктивного здоровья, подростки очень неохотно и в самых крайних случаях обращаются за помощью в медицинские учреждения. Недостаточная информированность подростков по вопросам охраны репродуктивного здоровья может быть преодолена введением образовательной программы в учебных заведениях, а также модернизацией работы медицинских учреждений в соответствии с их потребностями.

В 1994 на Международной конференции по народонаселению и развитию ООН (МКНР ООН) правительства стран-участников согласились восполнить потребности подростков и молодежи в информации, консультировании и высококачественном медицинском обслуживании, «как путь, который поощряет подростков и молодежь продолжать свое образование, развивать свой потенциал и предотвращать ранний брак и высокий риск деторождения» [3]. МКНР ООН и Четвертая Всемирная Конференция по положению женщин, прошедшая в 1995 в Пекине, определила эти цели не только как потребности молодых людей, но также и как их права [1].

Наше исследование подтверждает высказанные еще в 2000–2002 гг. выводы проекта «Репродуктивное здоровье и права молодежи в Российской Федерации», который осуществлялся при поддержке Фонда ООН по народонаселению (ЮНФПА) в шести пилотных регионах в необходимости разработки политики в области репродуктивного здоровья подростков и обеспечения репродуктивных прав молодежи в сотрудничестве с федеральными и региональными исполнительными властями [2]. Проведенное нами через 10 лет исследование оценивает ситуацию с сохранением репродуктивного потенциала современных подростков как неудовлетворительную. Из-за отсутствия обязательных образовательных программ по половому воспитанию в рамках учебной программы средней школы по вопросам репродуктивного здоровья и безопасного сексуального поведения, а также по причине отсутствия межсекторального взаимодей-

ствия систем здравоохранения и образования и отсутствия государственной системы доступных и достаточных услуг для подростков острота выявленных проблем усугубляется, что требует на первом этапе ее решения, скорейшего внедрения алгоритма оказания медико-профилактической помощи девочкам-подросткам с целью сохранения их репродуктивного здоровья.

Выводы

1. Репродуктивное поведение современных подростков обоих полов отличается ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, рискованными формами сексуального поведения, а также недостаточным использованием средств контрацепции и высокой частотой непланируемой беременности, что способствует ухудшению состояния репродуктивного здоровья.

2. Уровень знаний и источники их получения не являются достаточными для формирования мотивации на сохранение репродуктивного здоровья у подростков.

Список литературы

1. Действия в интересах равенства, развития и мира: Пекинская декларация // Четвертая Всемирная конференция по положению женщин. – Пекин, Китай 4–15 сентября 1995 года. Организация Объединенных наций, 1995.

2. О совершенствовании деятельности молодежных центров по охране репродуктивного здоровья детей подросткового возраста (по результатам реализации проекта Фонда ООН в области народонаселения: Информационное письмо // Репродуктивное здоровье и права молодежи в Российской Федерации. – М., 2002. – С. 121.

3. Доклад на Международной конференции по народонаселению и развитию. Каир, 5–13 сентября 1994 года. – Организация Объединенных наций, 1995. – 80 с.

Рецензенты:

Роговская С.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), г. Москва;

Яроцкая Е.Л., д.м.н., зав. отделом международного сотрудничества ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздравразвития России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 12.04.2011.

УДК: 616.33-002.44:616.89-07

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**Курамшина О.А., Кофанова Ю.А., Габбасова Л.В., Крюкова А.Я.***ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава,
Уфа, e-mail: liligab@yandex.ru*

В данной статье приведены балльная оценка влияния психосоциальных факторов, стресса на организм человека, психосоматические особенности при язвенной болезни как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии с применением методик оценки стрессоустойчивости по Холмсу и Рею, 16-факторного личностного опросника Кеттела, шкалы депрессии по Беку.

Ключевые слова: язвенная болезнь, стресс, стрессоустойчивость

PSYCHOSOCIAL FACTORS AND ULCER DISEASE**Kuramshina O.A., Kofanova Y.A., Gabbasova L.V., Kryukova A.Y.***State Educational Institution of High Professional Education «Bashkirian State Medical University»
of Ministry of Healthcare and Social Development of Russian Federation, Ufa, e-mail: liligab@yandex.ru*

This article discusses the influence score of psychosocial factors, stress on the human body, psychosomatic characteristics in ulcer disease in the acute stage and in remission with the use of valuation techniques for stress resistance and Ray Holmes, a 16-factor personality questionnaire Kettela, the scales of depression Beck.

Keywords: ulcer, stress, stressstability

Цель исследования – изучить влияние психосоциальных факторов у больных язвенной болезнью, оказывающих влияние как на формирование, так и на рецидив заболевания. Использована методика Холмса и Рея, позволяющая оценить тип защитных механизмов при обычных жизненных ситуациях, определить стрессоустойчивость. Коррекция адаптационно-защитных механизмов позволит значительно повысить эффективность лечения.

Холмс и Рей в 1964 г. предложили анкету для исследования повседневного стресса, с помощью которой появилась возможность оценить влияние обычных жизненных ситуаций на конкретного человека. В анкету включены 4 группы вопросов, касающихся личных, семейных, профессиональных и финансовых проблем. При этом исследуемый оценивает в баллах усилия, которые он затрачивает на то, чтобы адаптироваться к той или иной ситуации.

Клиницистам и гастроэнтерологам хорошо известно, какую роль играет стресс в дебюте и обострении язвенной болезни (ЯБ). При выявлении у больного причин заболевания довольно часто пациенты говорят «у меня все случилось на нервной почве», «во всем виноваты стрессы» и т.д. Так как же расценить «на нервной почве», «от стресса»? Какова взаимосвязь между этими распространенными понятиями и язвенной болезнью? Человек – социальное существо и эти понятия, безусловно, связаны с его жизненными условиями. Поэтому их необходимо рассматривать как психосоциальные факторы, связанные с заболеванием, в частности с язвенной болезнью. При этом в психотерапевтической практике у

больных язвенной болезнью они могут быть с одной стороны тесно связаны с психикой человека, а с другой – являться факторами болезни, т.е. речь идет о стрессе и интрапсихическом конфликте.

Ганс Селье определил стресс как неспецифический ответ организма на любое раздражение или требование. При этом с точки зрения стрессовой реакции не имеет значение, приятна или неприятна ситуация, в которой он оказался, и большое значение имеет интенсивность ответной реакции.

Обычно в понятии больных (да и здоровых) лиц стресс – это неприятное событие. Однако, анализируя ситуацию у больных ЯБ, мы учитывали несколько моментов: это, прежде всего оценка «стрессогенности» данной конкретной ситуации, которая связана как с физическим состоянием пациента (изменение места жительства, привычного ритма и физических нагрузок на работе), так и с его психологическим состоянием (ухудшение финансового положения, изменение семейного статуса и пр.). Обращали внимание на так называемый «неспецифический» ответ, включающий компоненты адаптационного поведения: это эмоциональный, когнитивный, вегетативный, гормонально-метаболический и соматически обусловленной реакции.

Далее определяли потребности в защите больного человека, которые отличались своей интенсивностью в адаптации, именно поэтому различали чрезвычайный и повседневный стресс. Чрезвычайный стресс – это ситуация, не совместимая с привычной для человека повседневной психологической нагрузкой, сопровождающейся угрозой жизни в физическом или психологическом плане.

На чрезвычайный стресс человек реагировал остро-аффективной реакцией, нарушением восприятия, инстинктивным поведением.

Через 4–6 недель после чрезвычайно-го стресса возможно возникало так называемое посттравматическое расстройство, клинические проявления которого зависели от личностных особенностей больного, от субклинических предпосылок болезни, наличия других гастроэнтерологических заболеваний, находящихся на стадии предболезни. При этом у больного наступала инверсия аффекта по типу «стокгольмского синдрома», когда ненависть к преступнику замещалась любовью к нему.

Повседневные стрессы делили на острые и хронические. К острым относили служебный конфликт, потерю большой суммы денег, утрату близких родственников и т.д. Хронические стрессы возникают при длительном воздействии определенного психологического воздействия: наличие в семье тяжелобольного, профессиональная неудовлетворенность, тяжелые материально-бытовые условия, дисгармония в семейных отношениях и т.д.

Нами проведено исследование 57 больных ЯБ в стадии обострения и в стадии ремиссии (44 пациента – ЯБДК и 13 больных ЯБЖ) и 30 здоровых лиц – контрольной группы. Анализ исследования показал, что самым тяжелым событием для адаптации является смерть близкого человека, которое было оценено в 100 баллов. Помолвка сына или дочери оценена в 50 баллов, изменение места жительства в 20 баллов, потеря большой суммы денег – в 38 баллов. Минимально 13 баллов оценено изменение повседневного проведения отпуска. Таким образом, появились количественные показатели – единицы измерения или Life Change Units (LCU), отражающие сумму баллов тех событий, которые произошли за последние полгода или год. Установлено, что если у человека LCU менее 150 баллов, то маловероятно, что у него в ближайшее время наступит обострение или возникнет обострение заболевания. При колебаниях 150–300 баллов процент ухудшения соматического состояния в ближайшие 3 месяца составляет 50%, а при показателе LCU более 300 единиц вероятность ухудшения состояния составляет 85%, и пациенты характеризуются низкой сопротивляемостью к стрессу (высокая ранимость). Причем при таком высоком стрессе возможны обострения не только психогенных страданий, но и всего спектра соматических заболеваний. С помощью используемой методики возможно не только прогнозирование предстоящего ухудшения состояния, наступления обострения ЯБ, но и установление характерных стрессовых ситуаций, на которые больной

отвечает определенными клиническими проявлениями (синдромами). Оценку личностных качеств производили путем применения 16-факторного опросника Кеттела, анализ депрессии с использованием анкеты Бека.

Так, на «стресс утраты» больные чаще реагировали формированием депрессивных синдромов, отмеченный у 67,3%, «стресс угрозы» чаще приводил к дистресс-синдрому вегетативной нервной системы (вегетативному неврозу) у 59,1%. Оказалось, женщины наиболее тяжело адаптируются к изменениям в личной жизни, а мужчины – профессиональной. Психологические реакции у больных наиболее выражены и зависят от ритма обострения ЯБ (весна, осень).

В процессе исследования возник вопрос: почему при равном уровне стресса одни больные ЯБ реагируют обострением заболевания, а другие нет? Этот вопрос активно изучается, и наши выводы совпадают с результатами многих исследователей. Ответ на стресс, прежде всего, зависит от личностной характеристики человека, умения совладать со стрессом, состояния защитных механизмов (гормональных, неврогенных, вегетативных и др.), а также социального фактора. При сравнительном исследовании личностных характеристик больных ЯБ, имеющих более 300 баллов по шкале Холмса и Рея как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии. Оказалось, что пациенты с обострением ЯБ по шкале Бека характеризовались нигелизмом, чувством бессилия, социальной отчужденностью, непредприимчивостью, подавленным настроением – 36,8% в противовес в стадии ремиссии, 19,5%, критерий статистики 1,7; $p < 0,04$.

Стрессоустойчивость в группе больных ЯБ даже в стадии ремиссии характеризовалась такими личностными качествами, как чувство собственной значимости, социальная лидерская позиция, способность принимать на себя большие обязательства, уверенность в возможности контролировать события. По шкале Кеттела (факторы I – мужественность, стойкость, практичность; Q2 – самодостаточность, предпочитает работать один) набрали 69,3% пациентов.

Таким образом, активная жизненная позиция, уверенность в себе и своих поступках значительно повышает устойчивость к стрессу. И напротив, личности, склонные к депрессии и ипохондрии, страдающие мнительностью, имеющие истерические наклонности, быстрее декомпенсируют при высоком уровне стресса, чем лица, у которых минимально выраженные акцентуации личности. Кроме того, необходимо выяснить, что повлияло и когда сформировались беспомощность и неконтролируемое поведение,

эмоциональная депривация и тревожность и т.д. Чаще драматические ситуации возникают в неполных семьях, семьях алкоголиков и др. Возникают эмоциональные конфликты, психологическая несовместимость, которые стимулируют формирование тревожности и существенно снижают толерантность к стрессу. В подобных условиях с детства формируется чувство неуверенности и беспомощности, неспособность влиять на происходящие события. На основании прошлого опыта строится пессимистический прогноз и снижается толерантность к стрессу.

Полученные результаты совпадают с мнением В.Н. Мясищева, который представляет «несовместимость, столкновение противоречивых отношений личности... и эти переживания становятся источником болезни, если они занимают центральное место в системе отношений личности к действительности». Это можно выразить иными словами: конфликт возникает между двумя несовместимыми мотивами, каждый из которых является значимым для индивида.

Каждый больной и здоровый человек пребывает во внешней среде, к которой он должен адаптироваться, от каждого требуется соблюдение определенных социальных норм, при этом у каждого человека возникает интрапсихический конфликт. У больных язвенной болезнью чаще выявлены в сравнении с лицами контрольной группы конфликты с агрессивными тенденциями личности и конформными установками, сексуальными побуждениями и моральными требованиями социума, потребностями в эмоциональных привязанностях и неспособностью их поддерживать. В этой ситуации, чтобы адаптироваться, человек проявляет свои психологические защитные механизмы, которые автоматически защищают свое «Я» от неприятностей, позора, страха. Эти механизмы бессознательны и направлены на смягчение психологического дискомфорта.

Различают несколько типов защитных психологических механизмов. Это перцептуальная защита, которая состоит в нарушении поступления информации за счет повышения порога чувствительности к данному роду информации.

Второй тип построен на вытеснении репрессии такой информации и удалении ее из сферы сознания. Третий тип защитных механизмов характеризуется переработкой информации за счет переоценки «реструктуризации», «рационализации», «отысканием позитивных мотивов». Четвертый тип – регрессия, т.е. вариант поведения, при котором субъект возвращается к прежним привычкам, к более простым способам удовлетворения желания (например, булимия).

Важна роль стратегии совладания или копинг-стратегии, направленной на активное изменение ситуации и удовлетворение потребности. Это сознательная, конструктивная деятельность, сотрудничество, покорность и смирение, протест, игнорирование и другие. Для того чтобы развить эти чувства, исследуемые больные язвенной болезнью были охвачены образовательными программами по типу гастршколы.

Значительную роль в стрессоустойчивости и стрессодоступности играет окружение человека, или социальная система поддержки. Это обстановка, наличие длительных межличностных связей с группой людей, которые в необходимых случаях осуществляют поддержку, помощь, резерв оценки и мнения. Системы социальной поддержки могут быть на уровне близкородственных связей, друзей, знакомых, сотрудников, которые взаимодействуют, обеспечивая адаптацию, как на сознательном, так и на бессознательном уровне.

Таким образом, анализ исследований показал, что больные ЯБ, обеспечивая себе социальное существование, постоянно испытывают влияние жизненных стрессов и давление внутреннего конфликта, не осознавая их. При этом недостаточность адаптации приводит к дезадаптации и формированию ЯБ, обуславливая их течение и прогноз. Познание и коррекция механизмов действия стрессов, а также механизмов защиты от их негативного воздействия обеспечивает индивидуальное дифференцированное и более эффективное лечение больных язвенной болезнью.

Список литературы

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение: пер. с англ. – М.: ЭКСПО-Пресс, 2002.
2. Василюк Ф.Е. Психология переживания. – М., 1984.
3. Гринберг Д.Ш. Управление стрессом. – 7-изд. – СПб.: Питер, 2002.
4. Губачев Ю.М., Жузжанов О.Т., Симаненков В.И. Психосоматические аспекты язвенной болезни. – Алма-Ата, 1990.
5. Когнонас, Р. Основы психологического консультирования. – М., 1998.
6. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. – М.: Наука, 1979. – 126 с.
7. Симаненков В.И. Психосоматические расстройства в практике терапевта. – СПб., 2008. – С. 199–222.
8. Фрейд З. Психология бессознательного. – М., 1990.
9. Юнг К.Г. Человек и симптомы. – М., 1997.

Рецензенты:

Юлдашев В.Л., д.м.н., зав. кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Уфа;

Амиров А.Ф., д.п.н., зав. кафедрой педагогики и психологии с курсом ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 12.05.2011.

УДК 576.311.336: 616. 523-000.6

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ ТУЧНЫХ КЛЕТОК
ПРИ ВЫРАБОТКЕ СЕКРЕТА ПОД ВЛИЯНИЕМ
ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Луценко М.Т.

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН,
Благовещенск, e-mail: Lucencomt@mail.ru*

Изучали динамику изменений морфофункционального состояния цитоплазматических гранул тучных клеток во время беременности в небной миндалине. Для исследования применяли электронно-микроскопический анализ и программу Biovision. Отмечено, что цитоплазматические гранулы тучных клеток построены упорядочено из белковой основы, ассоциированной с полисахаридным комплексом, с которым контактируют биогебноактивные вещества: гистамин, серотонин и другие. Под влиянием JgE гранулы освобождаются от гистамина, после чего кольцевидный план строения гранул дезинтегрируется и цитоплазматическая гранула разрушается, превращаясь в вакуоли.

Ключевые слова: тучные клетки, гранулы, герпесная инфекция

**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC CYTOPLASMATIC GRANULES
OF MAST CELLS AT TO DEVELOPMENT OF THE SECRET UNDER INFLUENCE
HERPES-VIRUS INFECTION**

Lutsenko M.T.

*Laboratory of the Mechanisms of Etiopathogenesis and Regenerative Processes of Respiratory Organs
in Non-specific Pulmonary Diseases, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology,
RAMS SB, Blagoveschensk, e-mail: Lucencomt@mail.ru*

Studied dynamics, of changes morphofunctional, conditions cytoplasmatic granules of mast cells during pregnancy in palatine tonsil. To research applied the electronmicroscopical analysis and program Biovision. It is marked that cytoplasmatic granules of mast cells it constructed, ordered from an abbuminous basis associate with polysaccharides a complex to with cunct histamin serotonin and enzymes. Under influence JgE of a granules are released from histamine them annular the plan of structure of granules disintegration and cytoplasmatic granules collapses, turning in vacuoles.

Keywords: mast cells, cytoplasmate granules, herpes-virus infection

Тучные клетки обнаруживаются почти во всех органах и тканях. Они участвуют во многих физиологических реакциях, выделяя разнообразные биологически активные вещества [5, 11–16].

Тучные клетки реагируют на гипоксическую гипоксию выбросом биологически активных веществ, эффект действия которых зависит от ткани, в которой локализованы тучные клетки. Маркером тучной клетки является гистамин [1, 4, 7, 8].

Однако они могут выделять и большое количество медиаторов, среди которых могут быть лейкотриены С₄, Д₄, Е₄, простогландин Д, гепарин, триптаза [5]. Тучными клетками выделяется коллагеназа, что приводит к повреждению соединительной ткани, особенно в легких [10]. Выделяемый тучными клетками гистамин в легких повышает капиллярную проницаемость, повреждает капиллярную стенку и усиливает деполимеризацию основного вещества соединительной ткани, что сказывается на газотранспортной функции аэрогематического барьера [11, 12].

Гистамин модулирует активность многих клеток, принимающих участие в им-

мунном воспалении, и оказывает влияние на клеточные иммунные реакции [10, 13].

Цель исследования – проанализировать морфологические изменения, происходящие в гранулах тучных клеток соединительной ткани липидами у беременных при обострении во время герпес-вирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на биопсийном материале небных миндалин 20 беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции. Контролем была группа из 15 здоровых беременных на базе акушерского отделения клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 г., № 266.

Биопсийный материал фиксировался в 2% параформальдегиде на какодилатном буфере рН 7,4. Заливка осуществлялась в аралдит-эпоне. Срезы изготавливались на микротоме LKB-8800 (Швеция) и рассматривались под электронным микроскопом, обработанным компьютерной системой анализа.

Электроннограммы анализировались с помощью программного обеспечения Biovision. Компьютер AMD IBM PS (USA) сопряжен с камерой «Pixer» – модель PVC 100c (USA), позволяющая работать по программе Biovision (Version 2, West Medica GMBH, Austria).

Выбранные кадры калибровались по размерам 10 см×300 пикселей/дюйм и вводились в программу сканирования (Biovision). После этого производили калибровку по ранжированию объекта. В настоящем исследовании взят в расчет ранж (фаза плотности) – 60 пикселей. Титр антител к вирусу герпеса и JgE определяли иммуноферментным методом на спектрофотометре «Stat-Fax-2100» (USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Тучные клетки отличаются значительным полиморфизмом. Их форма может быть овоидной, веретеновидной, а иногда даже отростчатой. Плоскую форму чаще приобретают тучные клетки, располагающиеся по ходу кровеносных сосудов [1, 4]. В цитоплазме тучных клеток содержится большое количество цитоплазматических гранул довольно крупных размеров. Электронно-микроскопические исследования тучных клеток указывают на полиморфизм их гранулярного аппарата. По наблюдениям ряда авторов [9, 14] тучные клетки содержат темные, гомогенного характера гранулы и одновременно более 60% гранул имеют зернистый характер. Вероятно, это связано с процессом дегрануляции тучных клеток, в ходе которого цитоплазматические гранулы приобретают поэтапное изменение своей структуры [9]. Основу гранул тучной клетки с химических позиций составляет полисахаридно-белковый комплекс (гепарин-белок), на который приходится 65% общего

веса гранул. Ассоциация между гепарином и белком очень прочная. Сульфатные группы гепарина взаимодействуют с аминокетонами аргинина – основного белка цитоплазматических гранул [7, 9]. Гистамин связан с белковой группой менее прочно. Связь белка с гепарином остается прочной даже после трехкратного замораживания-оттаивания. Вероятно, это обусловлено прочной ковалентной связью гепарина с белком [7]. Учитывая прочную связь гепарина с белком можно объяснить подавление протеолитической активности со стороны химазы, которая до определенного времени остается в качестве структурного белка. Таким образом, гепарин выступает в роли ингибитора протеолитической активности и предохраняет цитоплазматические гранулы от аутолитического расщепления. Слабо ассоциированным компонентом в этой системе остается гистамин. Он может вытесняться из комплекса при воздействии веществ, обладающих большим сродством к гепарину.

Однако в связи с бурным развитием иммунологии было установлено, что тучные клетки имеют на своей поверхности специфические рецепторы для связи с JgE. На тучной клетке фиксируются комплексы JgE-антитела, которые сохраняются длительный срок – до 28 дней. Длительное пребывание на поверхности тучной клетки комплексы JgE-антитела стимулирует внутриклеточный секреторный процесс, проявляющийся, прежде всего, в секреции из клетки гистамина [5, 7].

Нами установлено, что при обострении герпес-вирусной инфекции, по мере нарастания титра антител к вирусу герпеса, количество JgE в периферической крови нарастает (таблица).

Активность JgE в крови беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции

Титр антител к вирусу герпеса				
	1:3200	1: 6400	1:12 800	Контроль
JgE мг/мл	128,0 ± 0,3 <i>p</i> < 0,001	191,0 ± 0,5 <i>p</i> < 0,001	382,0 ± 0,8 <i>p</i> < 0,001	48,1 ± 0,9

Реакция антигена с фиксированными на тучных клетках JgE-антителами вызывает активизацию клетки, в результате чего и развивается дегрануляция. После прекращения действия стимулирующего фактора выход секрета в экстрацеллюлярное пространство прекращается, клетка возвращается в состояние покоя [5]. Таким образом, процесс дегрануляции при этом представляет не патоморфологическую реакцию, а одну из важных форм клеточного ответа на возникающий стимул, в данном случае на JgE.

Несмотря на обширную литературу, описывающую важную роль тучных клеток в метаболизме тканевых систем организма, имеется мало сведений, раскрывающих механизм формирования секреторной активности и характер морфологических изменений гранулярного аппарата при этом процессе.

Нами предприняты исследования, направленные на изучение строения гранул тучных клеток. Используя метод компьютерного анализа, раскрывающего по плотности физико-химические структуры, мож-

но определить динамику формирования гранул и их освобождение от содержимого в окружающую среду.

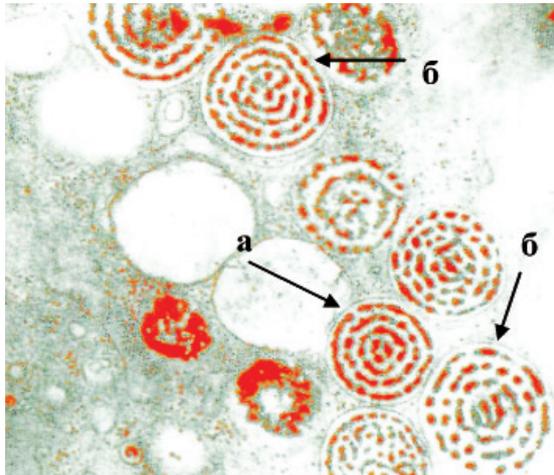


Рис. 1. Тучная клетка в соединительной ткани небной миндалины. Беременная перенесла вспышку герпес-вирусной инфекции с титром антител к вирусу герпеса 1:3200. Отчетливо видна активизация гранул. Нормальный план строения (а). Дезинтеграция волокнистых структур – нарушен кольцевой план расположения цитоплазматических гранул (б). Электронная микроскопия. Увеличение – 40000. Ранж – 60 пикселей

При нарастании титра антител к вирусу герпеса отмечается повышение содержания в периферической крови JgE (см. таблицу), который неминуемо вступает в контакт с рецепторами мембран тучных клеток. Контакт JgE с тучными клетками порождает цепь физико-химических реакций, в основе которых в первую очередь должна активизироваться протеолитическая реакция в гранулах. Гранулы тучных клеток в состоянии покоя имеют строго упорядоченную структуру.

Белково-полисахаридные волокна в норме тесно связаны с гепарином, гистамином, серотонином и другими компонентами цитоплазматической гранулы, располагаясь концентрическими слоями (рис. 2) и имея боковые связи, удерживающие их в строго упорядоченном положении. Контакт клетки с JgE вызывает цепь реакций, вероятно в первую очередь протеолитической активности, что приводит к дезинтеграции упорядоченного кольцевидного расположения волокон и нарушает их связь друг с другом (рис. 3, 4). В этот момент наиболее слабо ассоциированный с белково-гепариновой структурой гистамин высвобождается и уходит за пределы гранулы. Таким же путем гранулы могут выделять серотонин и ферменты.

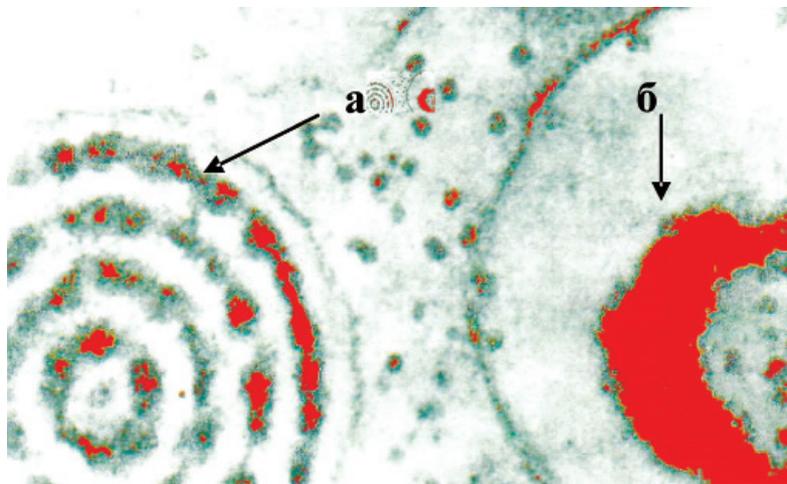


Рис. 2. Тучная клетка в соединительной ткани небной миндалины. Беременная перенесла обострение герпес-вирусной инфекции (титр антител – 1:6400). Крупным планом представлено строение цитоплазматических гранул. Между волокнами – мостики, связывающие их в пределах кольца (а). Гранула выполнила секреторную активность и превратилась в аморфный комок. В центре сохраняются единичные волокна (б). Электронная микроскопия. Увеличение – 80000. Ранж – 60 пикселей

В работающей тучной клетке при электронно-микроскопическом исследовании с применением программы Biovision можно увидеть, что после освобождения цитоплазматических гранул от активных веществ, белково-полисахаридная основа дезорга-

низуются, принимая форму либо комочков (см. рис. 2), либо кольцевидных образований (рис. 1, 5). Последние либо разрушаются протеолитическими ферментами, либо покидают пределы тучной клетки, оставляя вместо себя вакуолеобразные пустоты

(см. рис. 1, 5), что не наблюдается в покоящихся тучных клетках (рис. 6). Процесс дегрануляции зависит от агрессивности инфекции и количества IgE в крови беременной. При титре антител к вирусу герпеса 1:3200 тучная клетка содержит на 90% гранулы слабо активные (рис. 6), что наблюдается у беременных, не болевших на протяжении всего периода гестации. При

титре антител к вирусу герпеса 1:6400 и особенно при титре 1:12800, когда в организме беременной резко нарастает содержание IgE, в тучных клетках отмечается бурная реакция перестройки гранул, направленная на освобождение их содержимого и разрушение кольцевидной структуры волокон, вплоть до их полного уничтожения (см. рис. 5).

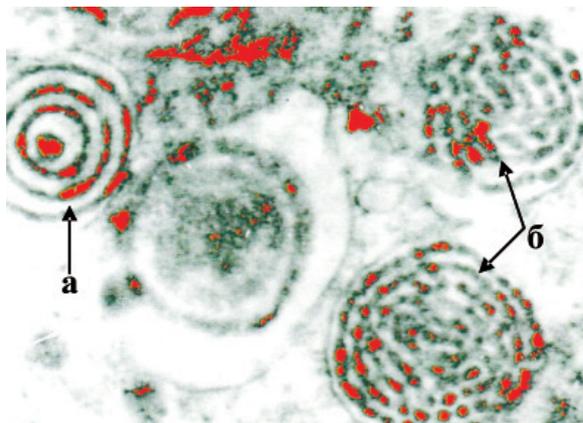


Рис. 3. Тучная клетка в соединительной ткани небной миндалины. Беременная перенесла вспышку герпес-вирусной инфекции (титр антител – 1:3200).

Гранулы на различной стадии активности. Нормальный план строения (а). Начальные этапы активизации (б). Электронная микроскопия. Увеличение – 60000. Ранж – 60 пикселей

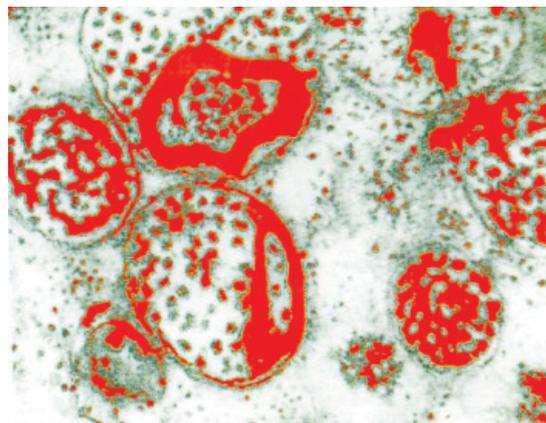


Рис. 4. Тучная клетка в соединительной ткани небной миндалины. Беременная перенесла обострение герпес-вирусной инфекции с титром антител 1:12800.

В поле зрения гранулы тучной клетки в состоянии высокой активизации. Увеличение $\times 60000$. Ранж – 60 пикселей

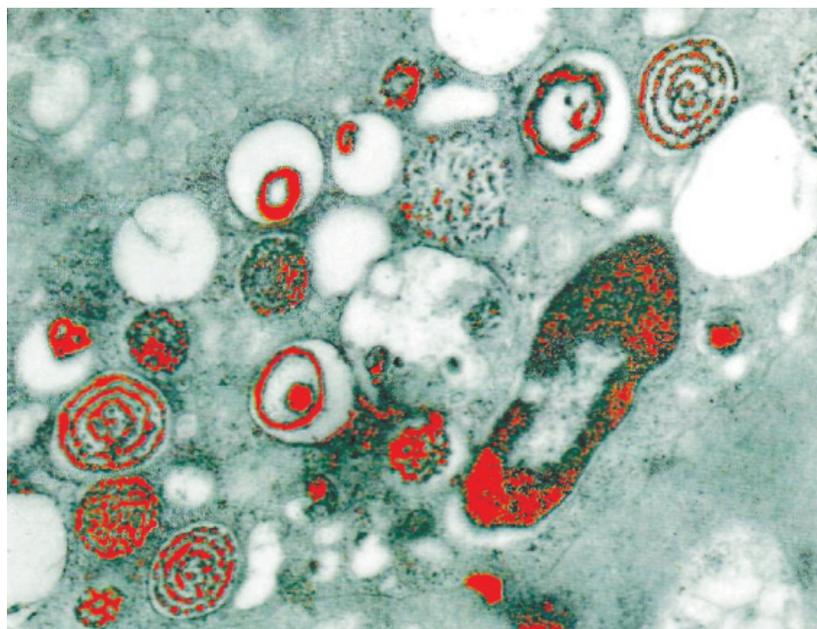


Рис. 5. Тучная клетка в соединительной ткани небной миндалины. Беременная перенесла обострение герпес-вирусной инфекции с титром антител к вирусу герпеса 1:12800. Обобщенный план строения цитоплазматических гранул находится на различных стадиях активизации. Половина из них уже выполнила выделение секрета, превративших в вакуоли. Электронная микроскопия. Увеличение $\times 20000$. Ранж – 60 пикселей

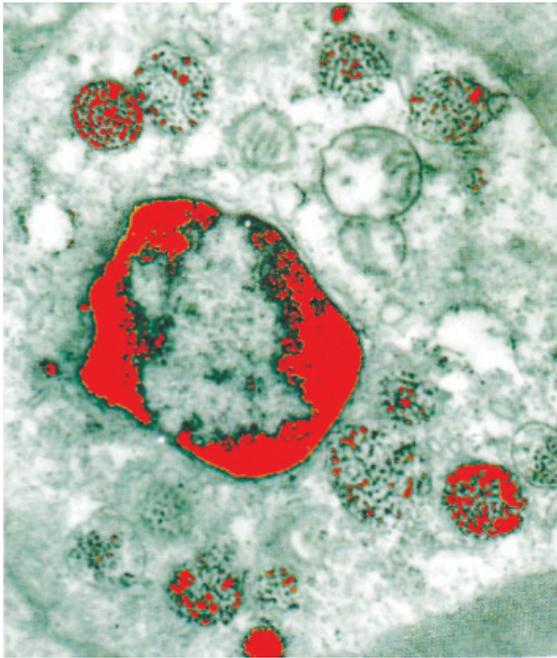


Рис. 6. Тучная клетка в соединительной ткани небной миндалины у беременной, не болевшей в течение периода гестации герпесом (контроль). Подавляющее большинство цитоплазматических гранул проявляют слабую активность. Электронная микроскопия. Увеличение $\times 20000$. Ранж – 60 пикселей

Выводы

Электронно-микроскопическое исследование тучных клеток с применением программы Biovision позволяет одновременно оценивать плотность структур и показывать, что гранулы тучных клеток в процессе активизации под влиянием JgE проходят этапы перестройки, в ходе которых можно отчетливо оценить их структурную организацию. Гранулы тучных клеток в состоянии покоя принимают кольцевидный план расположения белково-полисахаридных волокон, контактирующих друг с другом. В процессе воздействия на клетку JgE кольцевидный план строения цитоплазматических гранул теряет свою строгую организацию, разрушается связь волокон друг с другом, как и упорядоченный кольцевидный их план расположения.

По мере освобождения гранул от биологически активных веществ (гистамин, серотонин, интерлейкины) гранулы подвергаются дезинтеграции и разрушению, на первых этапах принимая вид уплотненных комкообразных структур, которые затем разрушаются протеолитическими ферментами, а на их месте остаются вакуолеобразные пустоты.

Список литературы

1. Арташян О.С. Система тучных клеток при действии на организм экстремальных факторов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – 2006. – 28 с.
2. Арташян О.С. Влияние хронической гипоксии на функциональную активность системы тучных клеток // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, №8. – С. 175–176.
3. Арташян О.С. Изучение функциональной активности системы тучных клеток в различных тканях крыс при хронической гипоксии // Дисрегуляционная патология органов и систем: материалы III Российского конгресса по патофизиологии. – М., 2004. – 209 с.
4. Арташян О.С. Изучение функциональной активности системы тучных клеток при иммобилизационном стрессе // Бюллетень Сибирской медицины. – 2005. – Т. 4 (приложение 1). – 146 с.
5. Mast cell regulatory effect on lymphoid cell proliferation / И.С. Гушин и др. // Agents and Actions. – 1991. – Vol. 33. – P. 185–188.
6. Гушин И.С., Читаева В.Г., Прозоровский Н.С. Обоснование контроля аллергии на этапе IgE – запускаемой активизации клеток-мишеней // Иммунология. – 1995. – №3. – С. 55–58.
7. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус Принт, 1998. – 250 с.
8. Климин В.Г. Тучные клетки и гипоксия // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2006. – №1. – С. 45–48.
9. Луценко М.Т., Коненков В.Н., Пирогов А.Б. Механизмы этиопатогенеза бронхиальной астмы. – Новосибирск: Благовещенск СО РАМН, 2002. – 239 с.
10. Anderson C., Mori. Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 121. – P. 206–217.
11. Bradding P. Human lung mast cell heterogeneity // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 278–280.
12. Combs I.M. Maturation of rat mast cells: an electron microscope study // J. Cell. Biol. – 1966. – Vol. 1, №31. – P. 563–566.
13. Hoffman and all. New roles for mast cell modulating allergic reactions and immunity against pathogens. Curr. Opin. Immunol. – 2009. – Vol. 21, №6. – P. 697–698.
14. Orr T. Fine structure of the mast cell with special reference to human cells. // Scand. J. Respir. Dis. – 1977. – Suppl. 92, №1. – P. 51–58.
15. Tsao C. And all. Ultra structural identification of maste cells obtained from hymen bronchial lumens // J. Allerg. Clin. Immunol. – 1977. – Vol. 59. – P. 320–326.
16. Tucker A. Lung mast cell density and distribution in canonically hypoxic animals // J. Appl. Physiol. – 1977. – Vol. 42. – P. 174–177.

Рецензенты:

Самсонов В.П., д.м.н., старший преподаватель кафедры «Основы медицинской социологии» Амурского государственного университета, г. Благовещенск;

Соловьева А.С., д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ охраны материнства и детства Сибирского отделения РАМН, г. Хабаровск.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК 616.98:579.862.1-06:616.155.34-07

КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ В ОЦЕНКЕ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА РОЖИ**Манаева Д.А., Жукова Л.И., Славинский А.А.***Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, e-mail: cherry05@yandex.ru*

Проведен анализ мазков периферической крови пациентов с различными клиническими формами рожи в период разгара заболевания и после проведенного лечения. С помощью метода компьютерной цитоморфометрии установлено существенное снижение функционально-метаболического потенциала нейтрофилов вне зависимости от формы и тяжести заболевания. Изменение интегрального цитохимического показателя (ИЦП) в начальном периоде заболевания соответствует тяжести патоморфологической формы рожи, а в реконвалесцентном периоде – и тяжести, и кратности течения заболевания, а также позволяет уточнять характер течения болезни и оценивать эффективность проведенного лечения. Показатели ИЦП нейтрофильных лейкоцитов больных рецидивирующей рожей можно использовать в качестве прогностического критерия хронического течения заболевания.

Ключевые слова: миелопероксидаза, щелочная фосфатаза, катионные белки, рожа**COMPUTER ANALYSIS OF IMAGE OF NEUTROPHILIC LEUCOCYTES IS IN ESTIMATION OF CHARACTER OF FLOW AND PROGNOSIS OF ERYSIPELAS****Manaeva D.A., Goukova L.I., Slavinsky A.A.***Kuban State Medical university, Krasnodar, e-mail: cherry05@yandex.ru*

The analysis of dabs of peripheral blood of patients with a various clinical forms of erysipelas taken before and after the treatment is carried out by a method of a computer cytomorphometry. Essential decrease in is functional-metabolic potential of neutrophils is established without dependence from the form and weight of disease. Change of an integrated cytochemical index (ICI) in a disease initial stage corresponds to weight of forms, and in and frequency rates of a current of disease, and allows to specify weight of a clinical course and to estimate efficiency of the spent medical actions. The average level of indicators ICI leukocytes of patient with recurrent erysipelas could be used as the forecast of a chronic clinical course.

Keywords: myeloperoxidase, alkaline phosphatase, cationic proteins, erysipelas

Механизмы развития рожи, особенно ее хронического течения, окончательно не установлены [1]. Ряд авторов связывают характер течения инфекционного процесса при роже с многогранными изменениями в иммунной системе [2, 3, 5, 7, 8]. В то же время исследование при роже отдельных показателей иммунитета, в частности, активности нейтрофильных лейкоцитов крови, немногочисленны и ограничиваются интерпретацией количественных показателей ферментов в этих клетках [4]. В этом отношении компьютерная цитоморфометрия, позволяющая объективно оценивать цитохимическую активность нейтрофильных лейкоцитов с помощью определения не только числа гранул фермента, но и их внутриклеточного распределения и размеров [6], дает возможность расширить представления о механизмах развития заболевания, способствовать улучшению диагностики тяжести и прогноза течения болезни, оценки эффективности лечения.

Цель исследования: установить динамику изменения структурно-цитохимических признаков активации нейтрофильных лейкоцитов крови больных рожей в зависимости от формы заболевания.

Материалы и методы исследования

87 пациентов с рожей, лечившихся в ГУЗ СКИБ г. Краснодара (первичная – 38, повторная – 24, реци-

дивирующая – 25; эритематозная – 53, эритематозно-геморрагическая – 2, эритематозно-буллезная – 20, буллезно-геморрагическая – 12). При поступлении (исследование №1) и после проведенного лечения (исследование №2) у больных определяли признаки активации антибактериальных систем нейтрофилов крови методом компьютерной микротелефотографии (Славинский А.А., 2002). Активность миелопероксидазы определяли дианизидиновым методом по Шафран М.Г., Пигаревскому В.Е., Блинковой Э.Н. (1979), щелочной фосфатазы с помощью цитохимической реакции азосочетания по методике М.Г. Шубича (1965). Содержание неферментных катионных белков определяли с помощью анионного красителя амидо черного 10 Б по методике А.А. Славинского и Г.В. Никитиной (1999). Рассчитывали интегральный цитохимический показатель (ИЦП) цитохимической реакции на миелопероксидазу (МП), щелочной фосфатазу (ЩФ), катионные белки (КБ) в относительных единицах. Также 30 пациентам проводили исследование стандартных показателей иммунограммы. Группу контроля составили 30 доноров крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Интегральный цитохимический показатель (ИЦП) МП в начале заболевания достоверно превышал показатель здоровых людей при первичной ($1,2 \pm 0,1$ отн. ед. против $5,50 \pm 0,04$ отн. ед., $p < 0,05$), повторной ($1,0 \pm 0,1$ отн. ед. против $5,50 \pm 0,04$, $p < 0,05$) и рецидивирующей рожей ($1,1 \pm 0,1$ отн. ед. против $5,50 \pm 0,04$ отн. ед., $p < 0,05$) (рис. 1).

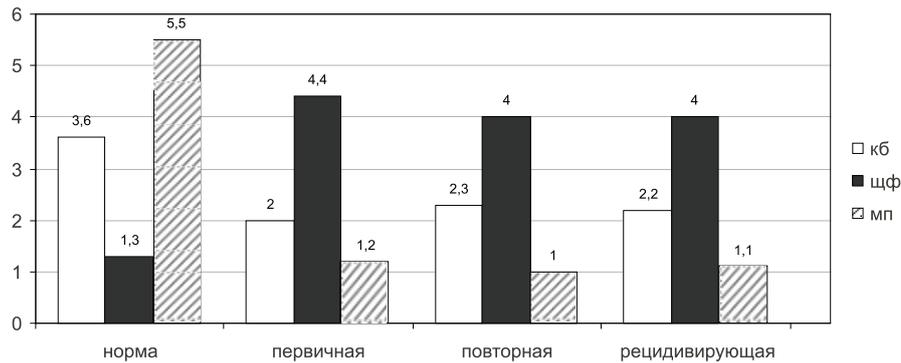


Рис. 1. Активность МП, ЩФ и содержание КБ при розже в остром периоде в зависимости от кратности заболевания

ИЦП КБ в эти же сроки заболевания составил при первичной розже $2,0 \pm 0,1$ отн. ед., при повторной – $2,3 \pm 0,2$ отн. ед., при рецидивирующей – $2,2 \pm 0,1$ отн. ед. (против $3,6 \pm 0,6$ отн. ед. в контроле, $p < 0,05$ во всех случаях), а ИЦП ЩФ соответственно $4,4 \pm 0,4$, $4,0 \pm 0,5$ и $4,0 \pm 0,4$ (против $1,30 \pm 0,04$ отн. ед. в контроле, $p < 0,05$ во всех случаях). Таким образом, содержание КБ и активность МП были достоверно меньшими, а активность ЩФ у больных с различными по кратности формами розжи достоверно большей по сравнению со здоровыми. Следует отметить, что достоверных различий аналогичных показателей между больными первичной, повторной и рецидивирующей формами не отмечалось. При

этом существенно, что такие лабораторные маркеры системной воспалительной реакции, как уровень лейкоцитоза и процент незрелых форм нейтрофилов, а также частота и продолжительность клинических признаков местного воспаления в виде гиперемии и отека у больных розжей с различной кратностью течения не имели значимых различий.

У больных эритематозной, эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формами розжи отмечалось достоверное снижение по сравнению контролем ИЦП МП ($1,3 \pm 0,1$ отн. ед., $0,8 \pm 0,1$ отн. ед., и $0,7 \pm 0,1$ отн. ед. против $5,50 \pm 0,04$ отн. ед., и ИЦП КБ ($2,3 \pm 0,1$ отн. ед., $1,7 \pm 0,2$ отн. ед. и $1,1 \pm 0,2$ отн. ед. против $3,6 \pm 0,6$ отн. ед., $p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 2).

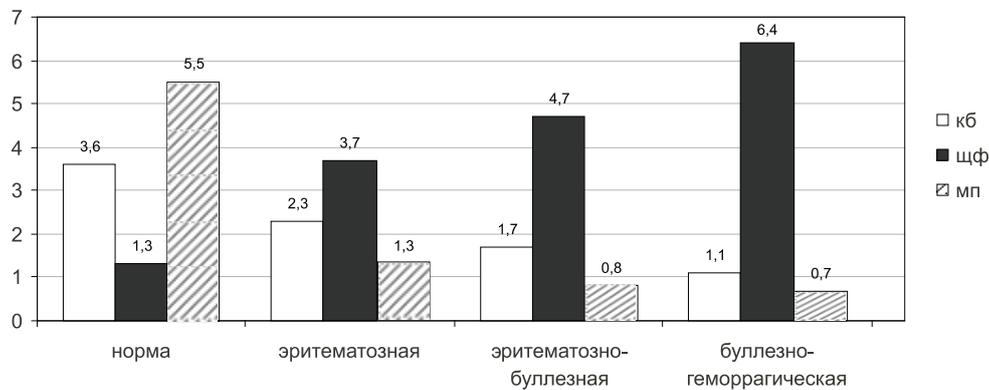


Рис. 2. Активность МП, ЩФ и содержание КБ при различных формах розжи в остром периоде

Прослеживалась закономерность – ИЦП МП и ИЦП КБ снижались по мере утяжеления патоморфологической формы розжи от эритематозной до буллезно-геморрагической. Так, например, ИЦП МП и ИЦП КБ больных эритематозной формой розжи были достоверно выше аналогичных показателей больных буллезно-геморрагической розжей ($0,7 \pm 0,1$ отн. ед. против $1,3 \pm 0,1$ отн. ед., $p < 0,05$ и $2,3 \pm 0,1$ отн. ед. против $1,1 \pm 0,2$ отн. ед., $p < 0,05$). При ис-

следованиях ИЦП ЩФ выявлено достоверное повышение показателя при эритематозной, эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формах розжи по сравнению с контролем ($3,7 \pm 0,2$ отн. ед., $4,7 \pm 0,5$ отн. ед. и $6,4 \pm 1,2$ отн. ед. против $1,30 \pm 0,04$ отн. ед., $p < 0,05$ во всех случаях). Отмечалась закономерность – ИЦП ЩФ повышался по мере утяжеления патоморфологической формы розжи. В частности, ИЦП ЩФ больных эритематозной и эритематозно-буллезной формами розжи

достоверно превышал ИЦП ЩФ больных буллезно-геморрагической формой рожи ($3,7 \pm 0,2$ отн. ед. и $4,7 \pm 0,5$ отн. ед. против $6,4 \pm 1,2$ отн. ед., $p < 0,05$ в обоих случаях).

В реконвалесцентном периоде показатели ИЦП МП при первичной, повторной

и рецидивирующей формах рожи повышались, но не достигали нормальных значений ($2,1 \pm 0,2$ отн. ед., $1,8 \pm 0,2$ отн. ед. и $1,1 \pm 0,1$ отн. ед. против $5,50 \pm 0,04$ отн. ед. в контроле, $p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 3).

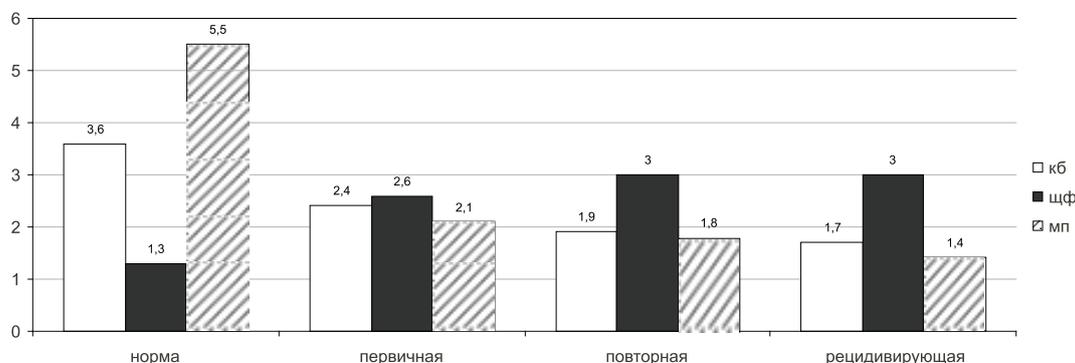


Рис. 3. Активность МП, ЩФ и содержание КБ при роже в периоде реконвалесценции в зависимости от кратности заболевания

При этом содержание лейкоцитов и нейтрофилов у перечисленных групп пациентов не имели достоверных различий

Факт отсутствия полного восстановления бактерицидных свойств нейтрофильных лейкоцитов в период выздоровления указывает на несоответствие патоморфологической и клинической реконвалесценции.

При этом наиболее высокими оказались значения ИЦП МП при первичной роже, которые достоверно превышали показатель при рецидивирующей роже ($2,1 \pm 0,2$ отн. ед. против $1,1 \pm 0,1$ отн. ед., $p < 0,05$). Аналогичную динамику имел ИЦП КБ, составивший соответственно $2,4 \pm 0,2$, $1,9 \pm 0,2$ отн. ед. и $1,7 \pm 0,2$ отн. ед. против $3,6 \pm 0,6$ отн. ед. в контроле. ИЦБ КБ больных первичной рожей достоверно превышал ИЦП КБ больных

рецидивирующей рожей ($2,4 \pm 0,2$ отн. ед. против $1,7 \pm 0,2$ отн. ед., $p < 0,05$). ИЦП ЩФ в период реконвалесценции при первичной, повторной и рецидивирующей роже снижался, но не достигал нормальных показателей ($2,6 \pm 0,2$ отн. ед., $3,0 \pm 0,4$ отн. ед. и $3,0 \pm 0,4$ отн. ед. против $1,30 \pm 0,04$ отн. ед., $p < 0,05$ во всех случаях). Примечательно, что в меньшей степени нормализация ИЦП ЩФ происходила при повторной и рецидивирующей роже.

В динамике болезни при эритематозной, эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формах рожи наблюдалась тенденция к нормализации показателей – увеличение ИЦП МП, ИЦП КБ и снижение ИЦП ЩФ по сравнению с начальным периодом заболевания (рис. 4).

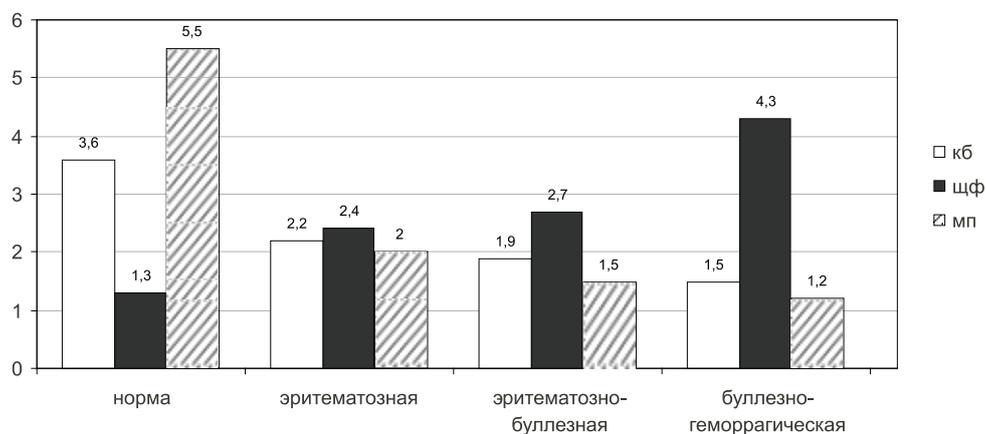


Рис. 4. Активность МП, ЩФ и содержание КБ при различных формах рожи в периоде реконвалесценции

При этом показатели больных буллезно-геморрагической формой рожи изменялись наименее значительно по сравнению с аналогичными показателями больных эритематозной и эритематозно-буллезной формами рожи. ИЦП МП и ИЦП ЩФ у реконвалесцентов буллезно-геморрагической формой рожи достоверно отличались от соответствующих показателей реконвалесцентов эритематозной формой рожи ($1,2 \pm 0,2$ отн. ед. против $2,0 \pm 0,2$ отн. ед. и $4,3 \pm 0,2$ отн. ед. против $2,4 \pm 0,2$ отн. ед., $p < 0,05$ в обоих случаях).

Анализ показателей иммунограмм показал, что при рецидивирующей роже имеется тенденция к ранней активации нейтрофилов, что подтверждается также высокими уровнями активности ЩФ, маркерного фермента активации нейтрофилов. Так, показатель стимуляции при рецидивирующей роже $2,58 \pm 1,25$ в сравнении с первичной формой $1,38 \pm 0,04$. Данный факт позволяет думать о ранней дегрануляции нейтрофилов при рецидивах заболевания. Вследствие ранней активации и преждевременной дегрануляции нейтрофилы достигают очага воспаления, израсходовав запас содержимого гранул. Данный факт объясняет выявленную нами тенденцию к снижению процента фагоцитарного киллинга, который отражает способность нейтрофилов к лизису захваченных бактерий в фагосомах. Так, при рецидивирующей роже $65,04 \pm 1,34$ в сравнении с первичной $66,8 \pm 1,71$ следует отметить, что процент фагоцитоза при рецидивах заболевания не имеет аналогичной тенденции к снижению в сравнении с первичными формами. Таким образом, есть основания полагать, что при сохранении возможности к осуществлению фагоцитоза при рецидивирующих формах страдает фагоцитарный киллинг. Достоверных различий фагоцитарной и киллинговой активности при различных патоморфологических формах не выявлено.

Выводы

При всех клинических формах рожи выявлено существенное снижение функционально-метаболического потенциала, определяемое методом компьютерной цитоморфометрии. Изменение активности ферментов и содержания катионных белков в начальном периоде заболевания соответствует тяжести патоморфологической

формы рожи, а в реконвалесцентном периоде – и тяжести и кратности течения заболевания. Таким образом, выраженность изменений ИЦП позволяет уточнять тяжесть течения болезни. Установлено несоответствие по срокам клинического и патоморфологического выздоровления при роже, что указывает на сохранение угнетения антибактериальных систем нейтрофилов и после клинического выздоровления. Средний уровень показателей ИЦП нейтрофильных лейкоцитов больных рецидивирующей рожей можно использовать в качестве прогноза хронического течения болезни. Анализ динамики показателей функциональной активности нейтрофилов показал, что при рецидивирующей роже имеется тенденция к ранней активации и дегрануляции нейтрофилов при рецидивах заболевания.

Список литературы

1. Еровиченко А.А., Малов В.А., Лиенко А.Б. Рожа: пособие для врачей // Вестник инфектологии и паразитологии. – 2001. – 46 с.
2. Жаров М.А. Прогнозирование рецидивов рожи // Инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 88–90.
3. Ковтун Э.А. Иммунные и нейрорегуляторные нарушения и их коррекция у больных рожей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2008. – 21 с.
4. Крифукс О.И., Цой И.Г., Сагимбаева Г.Е. Функциональные характеристики периферических гранулоцитов крови при рожистом воспалении // ЖМЭИ. – 1990. – № 6. – С. 67–71.
5. Симбирцев А.С. Цитокины // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 22.
6. Славинский А.А. Цитоплазматическая зернистость нейтрофильных лейкоцитов // Гематология. – 2002. – С. 39–42.
7. The CD14+CD16+ monocytes in erysipelas are expanded and show reduced cytokine production / A. Horelt, K.U. Belge, B. Steppich, J. Prinz et al. // Eur. J. Immunol. – 2002. – Vol. 32, № 5. – P. 1319–1327.
8. Trebing D. Wound healing of chronic leg ulcers under the influence of erysipelas // Eur. J. dermatol. – 2004. – Vol. 14, №1. – P. 56–57.

Рецензенты:

Лебедев В.В., д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Городин В.Н., д.м.н., главный врач ГУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница», г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 616.314-002-008.9:[546.41+546.18]-092

КАРИЕС ЗУБОВ У ДЕТЕЙ: ЗНАЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА

Милехина С.А.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток. e-mail: mail@vgtmu.ru

В обследование включены пациенты в возрасте 6–14 лет с установленным диагнозом кариеса (основная группа – 104 чел.) и здоровые дети с интактными зубами (контрольная группа – 20 чел.). По результату стоматологического осмотра дети с кариесом были распределены на две основные подгруппы: санированные (33 человека) и несанированные (71 человек). Степень активности кариеса оценивалась в соответствии с классификацией Т.Ф. Виноградовой, а индивидуальная интенсивность – по классификации П.А. Леуса.

Ключевые слова: кариес, кальций, фосфор в сыворотке крови, дети

CHILDREN'S CARIES : IS A LOCAL VIOLATION OF CALCIUM PHOSPHORUS METABOLISM

Milekhina S.A.

GOU VPO «Vladivostok State Medical University», Vladivostok, e-mail: mail@vgtmu.ru

The 104 patients of 6–14 years with caries were included in research. The 10 healthy children were as a control. By the stomatologic examination the children were distributed on two basic groups: sanified and not sanified. Intensity of caries was estimated according to T.F. Vinogradov's and P.A. Leus classification. The saliva and blood serum was as a material of research.

Keywords: caries, calcium, phosphorus in a saliva and blood serum, children

Важнейшей задачей, контролируемой ВОЗ, является стоматологическое здоровье, одним из критериев которого признано снижение заболеваемости кариесом. Однако стоматологическая заболеваемость среди детского населения России на протяжении ряда лет остается высокой [2, 7]. Сохраняющийся средний и высокий уровень интенсивности кариеса зубов свидетельствует о необходимости ориентации стоматологов на совершенствование профилактической помощи населению [7].

Вопросы совершенствования стоматологической помощи детям с множественным кариесом невозможно решить без изучения обмена кальция в организме ребенка [2, 3]. Кальций и фосфор образуют минеральную основу скелета и зубов, обеспечивая механические и опорные свойства. Ионы кальция участвуют в высвобождении медиаторов, в процессах сопряжения «возбуждение – сокращение», сократимости: мышц, сердечных сокращениях, регуляции проницаемости биологических мембран и активности ряда ферментов, процессах свертывания крови. Фосфор в форме ионов ортофосфорной кислоты входит в состав буферных систем организма, участвует в поддержании осмотического давления жидкостей тела и находится в равновесии как с кристаллической формой фосфора (в костях и зубах), так и с различными органическими соединениями фосфора (фосфолипиды, фосфопротеиды, РНК, ДНК и др.). 90% кальция находится в костях в виде ги-

дрооксиапатита кальция $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ (около 60%) и фосфата кальция $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ (свыше 40%). В зубах кальций и фосфор содержатся в виде апатитофторфосфата кальция $[\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3]$. Кальций находится в свободном и связанном состоянии. Свободный или ионизированный кальций составляет около 55% от его общего количества, 30% кальция связано с белками и 15% с анионами – фосфатами, цитратом и др.

Кариес у детей в различные возрастные периоды протекает неодинаково. На течение кариеса молочных зубов влияют анатомо-физиологические особенности, общая сопротивляемость организма ребенка и высокие реактивные свойства детского возраста. Кариесорезистентность определяется не только состоянием тканей зуба. Слюна играет важную роль в поддержании гомеостаза полости рта. Кариесоустойчивость и кариесовосприимчивость в значительной степени зависят от качественных и количественных изменений слюны, характера слюноотделения, pH. Слюна служит основным путем поступления кальция в эмаль зуба. В слюне содержится кальция в 2 раза меньше, чем в крови. В среднем pH слюны является нейтральной и находится в пределах 6,5–7,5. Деминерализирующий эффект эмали наблюдается при $\text{pH} < 6,0$. Однако такая реакция слюны бывает очень редко. Кислая среда может определяться в кариозных полостях, налете, после попадания в полость рта углеводов, но это локальное снижение pH обусловлено жизнедеятельностью

микрофлоры налета, кариозных полостей. Кислоты, продуцируемой в этих участках, недостаточно для понижения pH всей массы слюны. Однако О.В. Минченя (2005), получила значения pH ротовой жидкости детей дошкольного возраста – 6,0–6,2 [4, 5]. Изучение ионизированного кальция представляет особый интерес, поскольку эта фракция физиологически наиболее активна и гомеостатически регулируема, однако в силу методических трудностей изучена значительно меньше, чем общий кальций [1].

Основными факторами регуляции кальций-фосфорного обмена являются витамин Д, гормон паращитовидных желез – паратгормон и гормон тиреокальцитонин. Кроме них, в регуляции кальций-фосфорного обмена принимают участие остеокальцин, половые гормоны, аскорбиновая кислота (витамин С), глюкокортикоидные гормоны.

Однако большинство исследований посвящено либо анализу системного кальций-фосфорного обмена, либо его локальному изменению при кариесе. Комплексных работ, в которых проведена оценка уровня общего и ионизированного кальция и фосфора в крови и слюне, а также кальцийрегулирующих гормонов и медиаторов при кариесе у детей, в доступной литературе не найдено.

Цель исследования: провести комплексный анализ состояния кальций-фосфорного обмена у детей с компенсированным и субкомпенсированным кариесом.

Материалы и методы исследования

В период углубленного медицинского осмотра проведено стоматологическое обследование практически здоровых детей, направленных педиатром. В обследование включены пациенты в возрасте 6–14 лет с установленным диагнозом кариеса (основная группа – 104 чел.) и здоровые дети с интактными зубами (контрольная группа – 20 чел.). По результату стоматологического осмотра дети с кариесом были распределены на две основные подгруппы: санированные (33 человека) и несанированные (71 человек). При этом в обеих группах активность кариеса оценивалась в соответствии с классификацией Т.Ф. Виноградовой, а индивидуальная интенсивность – по классификации П.А. Леуса [6]. Состояние зубов большинства детей 1-й группы (26 чел./78,8%) и 29 чел. (40,8%) 2-й группы соответствовало I степени или компенсированной форме кариеса с единичными кариозными поражениями. У 7 детей (21,2%) 1-й группы и 42 чел. (59,2%) 2-й группы, имелся множественный кариес (II степень кариеса), что соответствовало субкомпенсированной форме кариеса.

Материалом исследования служили сыворотка крови и слюна. Смешанную нестимулированную слюну получали натошак, утром после полоскания рта изотоническим (0,9%) раствором хлорида натрия. Забор крови осуществлялся утром натошак процедурной медицинской сестрой.

Концентрацию кальция общего, ионизированного, неорганического фосфата в сыворотке крови и слюне определяли фотометрическим методом с использованием диагностической системы реагентов Кобас Интегра «Кальций» и «Фосфор» in vitro, предназначенную для использования на установках Кобас Интегра (фирма Rashin).

Количественное определение кальцитонина, остеокальцина, паратгормона и 25-гидроксивитамина Д3 в сыворотке крови проводили (без предварительной подготовки) методом электрохемилюминесцентного иммунотеста системы «ЭХЛА» in vitro, на автоматических анализаторах «Элексис 2010» фирмы «Хоффманн-Ла Рош».

Статистическая обработка материала проведена методами описательной статистики с использованием программы Biostat. Результаты представлены в виде средней арифметической (*M*) и ее ошибки (*m*). Достоверность различий между группами рассчитана по критерию Стьюдента или Манна-Уитни. Корреляционный анализ проведен с использованием критериев Пирсона и Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении общего Са (Са общий), ионизированного кальция (Са²⁺) и фосфора в сыворотке крови детей разных групп установлено, что содержание Са общего и фосфора находится в пределах физиологических значений (референсных величин) (табл. 1).

Однако в группе детей с кариесом, нуждающихся в терапии, выявлены относительная недостаточность Са общего и статистически значимое снижение соотношения Са²⁺ и неорганического фосфора (см. табл. 1).

При оценке смешанной нестимулированной слюны у детей с кариесом установлено, что уровень исследованных неорганических элементов варьировался (табл. 2).

При этом концентрация кальция в слюне детей с кариесом всех исследуемых групп по сравнению с контрольными величинами возрастает. Однако по уровню Са общего различия не достигают статистически значимых величин. Тогда как количество ионизированного Са существенно ($p < 0,05$) возрастает у детей с несанированным кариесом. Повышение его содержания свидетельствует об активном кариесе, который сопровождается выходом Са²⁺ из зубов, т.е. деминерализации. Локальная концентрация фосфора мало меняется у детей исследованных групп. В то же время у детей с кариесом, нуждающихся в санации, зафиксировано значительное изменение соотношения кальция к фосфору (1:1,2 против 1:1,52 в группе контроля, $p < 0,01$), что, по мнению В.К. Леонтьева (2007), является неблагоприятным фактором, так как процессы реминерализации не находятся на оптимальном уровне [3].

Таблица 1

Концентрация общего и ионизированного кальция и фосфора в крови детей

№ п/п	Группы	Исследуемые показатели ($M \pm m$)				
		Са общий, ммоль/л	Са ²⁺ , ммоль/л	P, ммоль/л	Соотношение	
					Са общий P	Са ²⁺ P
1	Контрольная группа (здоровые дети с интактными зубами) $n = 20$	2,36 ± 0,06	1,27 ± 0,03	1,48 ± 0,07	1:0,6	1:1,1
2	Общая группа детей с кариесом $n = 104$	2,24 ± 0,07	1,20 ± 0,02	1,56 ± 0,07	1:0,7	1:1,3
3	Дети с кариесом (санированы) $n = 33$	2,27 ± 0,08	1,25 ± 0,04	1,52 ± 0,08	1:0,65	1:1,2
4	Дети с кариесом (не санированы) $n = 71$	2,20 ± 0,04 $p_{1-4} < 0,05$	1,18 ± 0,03	1,68 ± 0,09	1:0,8	1:1,45 $p_{1-4} < 0,05$
5	Референсные величины	2,12-2,55	1,12-1,32	1,1-2,0	1:0,5-1:1,2	1,1-1,15

Примечание: p – статистическая достоверность различий между группами; p_1, p_2, p_3, p_4 – сравниваемые группы.

Таблица 2

Содержание общего, ионизированного кальция и фосфора в смешанной слюне детей

№ п/п	Группы	Исследуемые показатели ($M \pm m$)			
		Са общий ммоль/л	Са ²⁺ , ммоль/л	P, ммоль/л	Соотношение Са общий P
1	Контрольная группа (здоровые дети с интактными зубами) $n = 20$	1,06 ± 0,08	0,54 ± 0,03	1,62 ± 0,10	1:1,52
2	Общая группа детей с кариесом $n = 104$	1,20 ± 0,1	0,62 ± 0,02	1,68 ± 0,06	1:1,4
3	Дети с кариесом (санированы) $n = 33$	1,18 ± 0,12	0,56 ± 0,08	1,72 ± 0,13	1:1,45
4	Дети с кариесом (не санированы) $n = 71$	1,22 ± 0,05	0,74 ± 0,05 $p_{1-4} < 0,05$	1,54 ± 0,06	1:1,2 $p_{1-4} < 0,05$

Примечание: p – статистическая достоверность различий между группами; p_1, p_2, p_3, p_4 – сравниваемые группы.

Исследование гормонов и медиаторов, регулирующих кальций-фосфорный обмен, не позволило выявить существенных разли-

чий их содержания в сыворотке крови обследованных детей, за исключением остеокальцина и 25-гидроксивитамина Д₃ (табл. 3).

Таблица 3

Содержание гормонов и медиаторов, регулирующих минеральный обмен, у здоровых детей с интактными зубами и детей с кариесом

№ п/п	Группы	Исследуемые показатели ($M \pm m$)			
		паратгормон, пг/мл	кальцитонин, пг/мл	остеокальцин, нг/мл	25 гидроксивитамина Д ₃ , нмоль/л
1	Контрольная группа (здоровые дети с интактными зубами) $n = 20$	40,00 ± 1,5	5,90 ± 0,80	29,40 ± 4,2	48,42 ± 2,0
2	Общая группа детей с кариесом $n = 104$	42,55 ± 1,4	5,20 ± 0,64	127,15 ± 1,9*** $p_{2-3} > 0,05$	36,84 ± 2,3** $p_{2-3} > 0,05$
3	Дети с кариесом (санированы) $n = 33$	41,05 ± 0,8	5,46 ± 0,97	129,30 ± 1,2*** $p_{3-4} < 0,001$	38,72 ± 3,4 $p_{3-4} < 0,05$
4	Дети с кариесом (не санированы) $n = 71$	46,82 ± 2,6	4,81 ± 0,32	115,50 ± 1,8*** $p_{2-4} < 0,001$	30,38 ± 2,0*** $p_{2-4} < 0,05$
5	Референсные величины	15,0-65,0	4,0-28,0	2,8-41,0	27,70-107,00

Примечание: статистическая достоверность различий с контрольной группой: $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **, $p < 0,001$ – ***, p_1, p_2, p_3, p_4 – сравниваемые группы.

Установлена гиперпродукция остеокальцина у всех детей с кариесом по сравнению с контрольной группой и референсными величинами. Остеокальцин является чувствительным маркером формирования костной ткани, изменение его концентрации в крови отражает метаболическую активность остеобластов и одонтобластов. Остеокальцин секретируется данными клетками во время стадии минерализации процесса перестройки костной ткани, увеличение его концентрации свидетельствует об активной минерализации костной ткани у детей. Следует отметить, что у детей с кариесом, нуждающихся в санации, содержание остеокальцина также было высоким по сравнению с контролем, но статистически значимо ниже, чем у детей 1-й основной группы ($115,5 \pm 1,8$ нг/мл против $129,3 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,001$), что свидетельствует о процессах перенапряже-

ния механизмов, обеспечивающих реминерализацию зубов и костной ткани.

Анализ уровня 25-гидроксивитамина Д3 позволил констатировать его снижение в крови большинства детей с кариесом по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3), при этом у детей 2-й группы (нуждающихся в санации), выявлены наиболее низкие значения, в 21,1% – ниже границ референсных величин, что в целом позволяет говорить об относительном дефиците этого биологически активного вещества у детей с активным кариесом. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем кальцитонина и 25-гидроксивитамина Д3 у детей с кариесом ($r = 0,6$; $p < 0,05$) Для уточнения патогенетической роли нарушений минерального обмена в прогрессировании кариеса проведена оценка исследуемых показателей в группах детей с компенсированным и субкомпенсированным кариесом (табл. 4).

Таблица 4

Показатели кальций-фосфорного обмена у детей с компенсированным и субкомпенсированным кариесом

№ п/п	Исследованные показатели	Группы детей с кариесом			
		санированные $n = 33$		несанированные $n = 71$	
		компенсированный $n = 26 (p_1)$	субкомпенсированный $n = 7 (p_2)$	компенсированный $n = 29 (p_3)$	субкомпенсированный $n = 42 (p_4)$
<i>Содержание в сыворотке крови</i>					
1	Кальций общий, ммоль/л	$2,30 \pm 0,04$	$2,28 \pm 0,10$	$2,34 \pm 0,09$	$2,16 \pm 0,07^*$
2	Кальций ионизированный ммоль/л	$1,28 \pm 0,02$	$1,26 \pm 0,07$	$1,29 \pm 0,07$	$1,15 \pm 0,03$
3	Фосфор неорганический ммоль/л	$1,52 \pm 0,09$	$1,56 \pm 0,06$	$1,60 \pm 0,10$	$0,74 \pm 0,11$
4	Паратгормон, пг/мл	$38,83 \pm 2,37$	$41,55 \pm 3,35$	$40,24 \pm 2,45$ $p_{3,4} < 0,05$	$48,46 \pm 2,64^*$ $p_{1,4} < 0,01$
5	Кальцитонин, пг/мл	$5,62 \pm 1,0$	$5,0 \pm 2,40$	$4,02 \pm 0,82$	$5,30 \pm 1,94$
6	Остеокальцин, нг/мл	$134,5 \pm 2,1^{***}$	$127,16 \pm 2,3^{***}$	$137,26 \pm 13,92^{***}$	$113,45 \pm 6,73^{***}$ $p_{1,4} < 0,01$
7	25-гидроксивитамина Д ₃ , нмоль/л	$42,40 \pm 2,80$	$36,0 \pm 7,40$	$38,20 \pm 1,40$ $p_{3,4} < 0,001$	$27,80 \pm 2,0$ $p_{1,4} < 0,001$
<i>Содержание в слюне</i>					
8	Кальций общий, ммоль/л	$1,10 \pm 0,15$	$1,29 \pm 0,18$	$1,14 \pm 0,13$	$1,46 \pm 0,14^*$
9	Кальций ионизированный, ммоль/л	$0,51 \pm 0,10$	$0,72 \pm 0,11$	$0,60 \pm 0,12$ $p_{3,4} < 0,05$	$0,96 \pm 0,10^{***}$ $p_{1,4} < 0,001$
10	Фосфор неорганический, ммоль/л	$1,61 \pm 0,10$	$1,72 \pm 0,18$	$1,64 \pm 0,10$	$1,42 \pm 0,09$

Примечание: статистическая достоверность различий с контрольной группой: $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **, $p < 0,001$ – ***, p_1 – дети с компенсированным кариесом санированные, p_2 – дети с субкомпенсированным кариесом санированные, p_3 – дети с компенсированным кариесом несанированные, p_4 – дети с субкомпенсированным кариесом несанированные.

Установлено, что в крови детей этих групп содержание Са общего, Са²⁺, неорганического фосфора, кальцитонина изменялось мало (см. табл. 4). Показано снижение Са общего у детей с субкомпенсированным кариесом, нуждающихся в лечении, относительно контрольной группы. В этой группе выявлено компенсаторное (в пределах референсных величин) увеличение паратормона. Последний способен повышать уровень кальция посредством прямого действия на почки и кости. В канальцах почек он стимулирует активную реабсорбцию кальция. В костной ткани паратормон активизирует остеокласты, стимулируя резорбцию кости и выход кальция во внеклеточную жидкость. Вероятно, именно с этой функцией паратормона связано относительное снижение в крови детей с субкомпенсированным кариесом, нуждающихся в санации, уровня остеокальцина ($r = -0,63$; $p < 0,05$) по сравнению с другими основными группами обследованных.

Заключение

Активное включение ионов фосфора и кальция в нормальный здоровый зуб является физиологической необходимостью, связанной с ионообменными процессами в среде эмаль-слюна, и должно способствовать укреплению структуры тканей зуба. В результате проведенного исследования установлено увеличение ионизированного кальция в слюне детей с субкомпенсированным кариесом, что отражает процессы потери кальция из тканей зубов при множественном активном кариесе. Однако слюна лишь отражает общие изменения, происходящие в организме при кариесе зубов. Выявлено умеренное снижение содержания кальция в крови при субкомпенсированном кариесе на фоне относительной недостаточности витамина Д3 и компенсаторного увеличения паратормона. Считаем, что недостаточность витамина Д3 является важным патогенетическим фактором, инициирующим нарушения кальций-фосфорного обмена. Зафиксировано статистически значимое повышение секреции остеокальцина у детей с кариесом всех групп. При этом у пациентов с активным множественным кариесом определено относительное снижение

его продукции, что в совокупности с другими метаболическими нарушениями свидетельствует об истощении защитно-компенсаторных механизмов и способствует преобладанию процессов резорбции костной ткани. Нарушение кальций-фосфорного баланса приводит к расстройству минерализации эмали и снижает резистентность тканей зуба к неблагоприятным воздействиям ротовой жидкости. На основе проведенных исследований считаем, что профилактические воздействия должны слагаться из мероприятий, направленных на применение сбалансированного питания, введение легкоусвояемых препаратов кальция, комбинированных с витаминами Д3. Комплексный подход с применением средств, влияющих на кальций-фосфорный обмен, позволит оптимизировать терапию и профилактику кариеса зубов у детей. Это улучшит качество жизни детей и обеспечит снижение затрат на лечение кариеса в целом.

Список литературы

1. Елизарова В.М., Петрович Ю.А. Нарушение гомеостаза кальция при множественном кариесе у детей // *Стоматология*. – 2002. – №1. – С. 67–71.
2. Елизарова В.М., Новиков П.В., Гончаренко А.С. Оценка стоматологического статуса детей, страдающих витамином Д-резистентным и витамином Д-зависимым рахитом // *Росс. стоматологический журн.* – 2006. – №2. – С. 16–21.
3. Леонтьев В.К. Кариес и процессы минерализации. – М.: ММСн, 2007. – 541 с.
4. Минченя О.В. Новые подходы к сочетанной профилактике кариеса зубов у детей дошкольного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2005. – 18 с.
5. Сайфуллина Х.М. Кариес зубов у детей и подростков: учебное пособие. – М.: МЕДпресс, 2001. – 96 с.
6. Стоматологический уровень здоровья. Рекомендации по методике определения / под ред. П.А. Леуса, Е.И. Соколовой, С.А. Васиной и др. – М., 1990. – 39 с.
7. Сунцов В.Г. Стоматологическая профилактика у детей. – М.: Мед. Книга; Н. Новгород: Изд-во НГМД, 2001. – 344 с.

Рецензенты:

Дюйзен И.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник УАН «Институт биологии моря» ДВО РАН, г. Владивосток;

Лукьянов П.А., д.х.н., профессор, зав. отделом молекулярной иммунологии УАН «Тихоокеанский институт биоорганической химии» ДВО РАН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.

УДК 616.37-002.1-037

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

¹Миронов П.И., ¹Медведев О.И., ²Ишмухаметов И.Х., ³Булатов Р.Д.

¹ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,

Уфа, e-mail: mail:rectorat@anrb.ru;

²Больница скорой медицинской помощи, Уфа;

³Городская клиническая больница №21, Уфа

Дизайн исследования – ретроспективное, наблюдательное одноцентровое. Клиническая база – больница скорой медицинской помощи г. Уфы. Цель – оценка возможностей искусственных нейронных сетей в определении тяжести состояния и прогнозировании исходов острого панкреатита. В исследование включены 106 пациентов тяжелым острым панкреатитом. Авторами выявлено, что искусственные нейронные сети достоверно лучше шкал оценки тяжести состояния стратифицируют пациентов острым панкреатитом по риску развития тяжелого острого панкреатита, летального исхода и сепсиса. Результаты прогнозирования длительности течения мультиорганной дисфункции искусственными нейронными сетями сопоставимы с возможностями шкалы SOFA.

Ключевые слова: острый панкреатит; прогноз; шкалы оценки тяжести состояния; искусственные нейронные сети

PREDICTING TRENDS AND OUTCOMES OF ACUTE SEVERE PANCREATITIS

¹Mironov P.I., ¹Medvedev O.I., ²Ishmukhametov I.K., ³Bulatov R.D.

¹Bashkortostan State Medical University, Ufa, e-mail: mail:rectorat@anrb.ru;

²Emergency Hospital, Ufa;

³City Hospital №21, Ufa

Study design of the study- retrospective, observation, single-centre. The hospital of emergency aid in Ufa was used as a clinical base of the study. The aim of the investigation was to estimate the ability of artificial neural network to predicting the severity of illness and prognosis of the outcomes of acute pancreatitis. A total of 100 patients with severe acute pancreatitis were included in a trial. Authors found out, that artificial neural network were realiaably better than scales of the severity of illness. SOFA scores and artificial neural network had the same abilities in predicting multiple organ disfunction duration.

Keywords: acute pancreatitis; prognosis; scales of the severity of illness; artificial neural network

Улучшение результатов лечения тяжелого острого панкреатита можно достичь путем совершенствования объективизации тяжести состояния пациента. Оптимальным путем решения этой проблемы является анализ стратификационных рисков. Наиболее простой и эффективный метод стратификации – это изучение внутри группы относительной гомогенности подгрупп, используя переменную сильно зависящую от исхода (шкалы оценки тяжести состояния) [6]. Разнообразие имеющихся в настоящее время подходов к выполнению этого задания свидетельствует об отсутствии оптимального варианта ее решения. В существующих зарубежных и отечественных клинических рекомендациях по лечению острого панкреатита эти задачи решаются на основе оценки маркеров воспаления и формализованных балльных оценочных систем (Ranson, APACHE II, SOFA) [3, 7, 9]. Однако существующие шкалы оценки тяжести (ОТС) состояния неплохо предсказывают групповой прогноз, но не всегда точны при индивидуальном использовании [2, 4].

В последние годы для преодоления данного ограничения стали использовать-

ся интеллектуальные системы ОТС на основе искусственных нейронных сетей (ИНС) [2, 6]. Общей чертой, присущей всем нейронным сетям, является принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого числа нейронов в так называемые слои и соединения определенным образом нейронов различных слоев, а также, в некоторых конфигурациях, и нейронов одного слоя между собой, причем обработка взаимодействия всех нейронов ведется последовательно [1].

Принципиальная возможность использования ИНС для оценки тяжести состояния больных острым панкреатитом в настоящее время не подлежит сомнению [2, 6]. В то же время не ясны границы возможностей данной методологии в конкретных клинических ситуациях.

Целью нашей работы являлось сравнительная оценка потенциальных возможностей методики искусственных нейронных сетей и шкал оценки тяжести состояния в определении тяжести, прогнозировании течения и исходов тяжелого острого панкреатита.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, одноцентровое.

Нами была создана компьютерная база данных из числа госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) больницы скорой медицинской помощи г. Уфы пациентов с диагнозом острый панкреатит за период с февраля 2004 по февраль 2010 года. Из данного массива были отобраны больные с документированным эпизодом тяжелого острого панкреатита (ТОП) по критериям классификации Atlanta (1992) [5], которым в первые 48 часов госпитализации была произведена абдоминальная ультрасонография и/или компьютерная томография с оценкой пациента по критериям Balthazar [4]. Критериями исключения – возраст менее 18 или более 80 лет; острый панкреатит, обусловленный травмой или опухолью; клинические, радиологические или эндоскопические доказательства хронического панкреатита. Конечные точки исследования – гибель пациента, длительность течения органной дисфункции, развитие абдоминального сепсиса.

Всего в клинику поступили 767 больных, критериям включения соответствовали 105, критериям исключения 5. В разработку было включено 100 пациентов. Среди пациентов, включенных в исследование, было 39 женщины и 61 мужчина; средний возраст составил $48,4 \pm 13,9$ лет, разброс 18–79 лет. Этиологическими факторами были острого панкреатита: желчные камни у 43 пациентов, алкоголизм у 31 пациента, другие факторы у 26 пациентов. Все они были пролечены по стандартному протоколу клиники и прослежены до момента выписки из стационара. Погибли 28 больных. Мы определили наличие органной дисфункции (ОД) согласно классификации Atlanta (1992) [5], при этом у 57 пациентов органная дисфункция развилась в первые 48 часов госпитализации. У остальных больных ($n = 43$) органной дисфункции либо не было, либо она развилась после 48 часов нахождения в стационаре. Органная дисфункция была определена как транзиторная, если присутствовала менее трех суток; при длительности ее течения более трех суток она идентифицировалась как персистентная. Персистентная дисфункция одного или более органа/системы развилась у 37 пациентов с тяжелым острым панкреатитом, транзиторная ОД у 63.

Для построения искусственной нейронной сети нами были выбраны на основе ранее опубликованных исследований и собственного клинического опыта тридцать три параметра по 5 категориям (демографические данные, физиологические переменные, лабораторные тесты, временные переменные, исходы заболевания). Для записи в нейронные сети непрерывные величины были переведены в 5-балльную шкалу (0,0; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0), где 0,0 баллов означало нормальный результат, а более высокие или низкие результаты были закодированы в виде прогрессивно возрастающего отклонения (положительного или отрицательного, соответственно) от нормальных величин. Впоследствии количество возможных входных данных было уменьшено путем пошагового логистического регрессионного анализа до 6, в зависимости от моделируемого исхода. Это было сделано для того, чтобы число выбранных переменных не было избыточным [1]. Непрерывная величина, длительность госпитализации, измеренная в днях госпитализации, была переведена в биномиальную величину (больше

или меньше определенного срока) процедурой определения точки разделения. Мерой служила медиана длительности госпитализации, которая составила для острого деструктивного панкреатита 35 суток (от 23 до 58). Пациенты с длительностью госпитализации большей, чем медиана времени пребывания в стационаре, были отнесены в группу положительных случаев, тогда как пациенты с длительностью госпитализации меньшей, чем медиана времени, были отнесены в группу отрицательных случаев.

С использованием входных данных стандартные трехслойные перцептроны были построены для диагностики осложнений и прогнозирования исходов. Каждый из скрытых и выходных нейронов соединен со всеми элементами предыдущего слоя. При использовании сети во входные элементы подавались значения входных переменных, затем последовательно обрабатывались нейроны промежуточных и выходного слоев. Выходные данные нейронных сетей были ранжированы в диапазоне от 0,0 до 1,0, с наибольшей ценностью, соответствующей наивысшему отношению вероятностей положительного исхода. Нейронные сети были обучены и протестированы на всех случаях из базы данных с использованием алгоритма обратного распространения ошибки. Нейронные сети были снабжены входными случаями в паре с исходами для каждого обучающего случая, и весовые значения сети были обновлены после каждого случая. Изначально весовым соединениям были случайным образом присвоены значения от 0,0 до 1,0, в последующем нейронные сети модифицировали величины связей для минимизации среднеквадратичной ошибки между фактическими исходами и сетевыми данными. Параметры нейронных сетей, такие как крутизна сигмоиды, скорость обучения, число обучающих повторений, константы момента, и число скрытых откликов были выбраны эмпирически. Обучение нейронных сетей было остановлено, когда индекс площади под кривой операционных характеристик был максимальным для всех случаев.

Баллы систем оценки тяжести состояния APACHE II, LODS, MODS, SOFA были вычислены при госпитализации, через 24 и 48 часов лечения; баллы Ranson были вычислены однократно через 48 часов. Риск развития сепсиса определялся по шкале RISSC. Исследование уровня прокальцитонина плазмы крови (ПКТ-тест) проводили полуквантитативным экспресс-методом диагностическими наборами PCT-Q test (BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany).

Распределения пациентов по категориям представлены как абсолютная/относительная частота и сравнены с помощью χ^2 -теста с поправкой Yates или точного ϕ -теста Fisher. Критическое значение двустороннего уровня значимости p принимали равным 5%. Относительную силу взаимосвязи между предикторами и исходами болезни определяли как отношение рисков (ОР) с помощью логистического регрессионного анализа, при 95%-м доверительном интервале $\neq 1,0$ отношения рисков между группами пациентов были признаны статистически достоверными. Эффективность систем прогнозирования оценивали на основе определения их дискриминационной способности путем вычисления площади под кривой операционных характеристик (AUC ROC). Для статистического анализа использовали компьютерную программу MedCalc (MedCalc Software, Belgium) и сетевую программу NN PRO (Pro-356, Россия).

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Для оценки возможностей ранней идентификации пациентов угрожаемых по развитию тяжелого острого панкреатита мы сопоставили возможности оценочных систем Ranson, Glasgow, ТФС, АРАСНЕ II, критериям УЗИ/КТ и нейронной сети на основе определения дискриминации между положительными и отрицательными случаями предсказания ТОП (табл. 1). Исходя из ее содержания можно полагать, что оптимальную презентацию разделения положительных и отрицательных случаев прогноза ТОП продемонстрировало применение модели искусственной нейронной сети.

Таблица 1

Распределения выходных данных для предсказания случаев ТОП по шкалам Ranson, Glasgow, ТФС, АРАСНЕ II, критериям УЗИ/КТ и нейронной сети

Оцениваемая система	Критерий χ^2	p
Ranson	0,16	0,9223
Glasgow	2,45	0,2938
ТФС	0,41	0,8135
АРАСНЕ II	0,61	0,7363
Критерии УЗИ/КТ	15,36	0,0015
Нейронная сеть	31.15	0,0001

Дискриминационная способность исследуемых систем оценки тяжести заболевания определялась путем измерения площади под характеристической кривой. Средняя ее величина для ИНС была равной ($AUC = 0,83 \pm 0,04$) и была представлена статистически значимо лучше других анализируемых оцениваемых систем ($p < 0,001$). Нами выявлено, что дискриминационная способность шкалы Ranson составила $0,55 \pm 0,06$, шкалы Glasgow – $0,58 \pm 0,06$, шкалы ТФС – $0,53 \pm 0,06$, шкалы АРАСНЕ II – $0,58 \pm 0,06$ и критериев УЗИ/КТ – $0,68 \pm 0,06$. Полученные данные дают основание для заключения о том, что ИНС позволяет лучше, чем шкалы ОТС, выявлять пациентов с потенциально неблагоприятным течением заболевания.

При исследовании предсказания риска развития летального исхода нами выявлено, что средняя величина индекса площади под ROC-кривой для ИНС равнялась $0,83 \pm 0,04$. Дискриминационную способность ИНС сравнивали со шкалами Ranson ($AUC = 0,55 \pm 0,06$), Глазго ($AUC = 0,58 \pm 0,06$), ТФС ($AUC = 0,53 \pm 0,06$), АРАСНЕ II ($AUC = 0,58 \pm 0,06$), SOFA ($AUC = 0,72 \pm 0,05$) и критериев УЗИ/КТ ($AUC = 0,68 \pm 0,06$). Информационная ценность ИНС оказа-

лась достоверно выше всех анализируемых нами оценочных систем ($p < 0,001$ для шкал Ranson, Глазго, ТФС, АРАСНЕ II), ($p = 0,033$ для критериев УЗИ/КТ), ($p = 0,046$ для шкалы SOFA). Хотя необходимо отметить, что достоверность различий между ИНС и шкалой SOFA требует дополнительного подтверждения с использованием более обширной базы данных.

Ранее ИНС уже использовали для оценки тяжести острого панкреатита по продолжительности госпитального лечения [7, 8] и по развитию локальных и системных осложнений [4]. По данным Keogan M.T. et al., ИНС достигла чувствительности в 100% (были определены все тяжелые случаи), но с низкой специфичностью в 29% и положительной прогностической ценностью теста в 41% [7]. В нашем исследовании при чувствительности в 81% (цена восьми упущенных тяжелых случаев) специфичность достигала 70%, а положительная прогностическая ценность теста – 73%, и такое повышение оказалось статистически значимым ($p = 0,0011$).

Известно, что ранняя персистентная органная дисфункция является независимым предиктором неблагоприятного исхода острого панкреатита [9, 10]. При анализе способности ИНС предсказывать продолжительность течения синдрома мультиорганной дисфункции нами отмечено, что чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательные ценности нейронной сети были выше, чем у систем Ranson, АРАСНЕ II, LODS и SOFA. Она продемонстрировала наибольшую способность к корректной стратификации пациентов по риску развития персистентной ОД (табл. 2).

Положительный прогноз, определенный нейронной сетью, подтвердился более чем в половине случаев в группах пациентов неопределенного риска развития персистентной ОД по системам Ranson и АРАСНЕ II, что позволило достоверно определить риски развития осложнений у данных пациентов. В случае систем LODS и MODS чувствительность нейронной сети составила около или менее половины случаев персистентной ОД и недостоверное отношение рисков (табл. 3).

Средняя величина индекса площади под ROC кривой была наибольшей для нейронной сети со статистически значимой разницей по сравнению с критериями Ranson, шкалами АРАСНЕ II, LODS и MODS, но не шкалой SOFA. Площадей под кривой операционных характеристик составили для нейронной сети: $AUC = 0,874 \pm 0,040$ ($p = 1,000$); критериев Ranson: $AUC = 0,737 \pm 0,054$ ($p = 0,014$); шкалы АРАСНЕ II: $AUC = 0,704 \pm 0,056$ ($p = 0,001$); шкалы

LODS: $AUC = 0,742 \pm 0,053$ ($p = 0,022$), шкалы MODS: $AUC = 0,746 \pm 0,053$ ($p = 0,021$) и шкалы SOFA: $AUC = 0,766 \pm 0,052$ ($p = 0,077$). В скобках указаны уровни достоверности разницы между индексами площади под кривыми по сравнению с нейронной сетью. Таким образом, искусственная нейронная сеть продемонстрировала свою значимость в прогнозировании случаев персистентной ОД. Прежде всего, это высокая положительная и отрицательная прогностическая ценность (96 и 83 %, соответственно), а также дискриминационная способность ($AUC = 0,87$), превышающие возможности

многих общепринятых формализованных систем оценки тяжести состояния и она показала способность прогнозировать течение заболевания в группе пациентов, у которых риск развития персистентной ОД был определен не более чем случайность. В то же время ее дискриминационная способность не превышала возможностей шкалы SOFA. В целом наше исследование подтвердило предыдущие данные о том, что длительность течения органной дисфункции в ранней фазе острого панкреатита является сильным предиктором последующего неблагоприятного исхода [10].

Таблица 2

Операционные характеристики нейронной сети, систем Ranson, APACHE II, LODS, MODS, SOFA в прогнозировании случаев персистентной органной дисфункции

	Чувствительность, % ¹	Специфичность, % ²	ППЦ, % ³	ОПЦ, % ⁴	Эффективность, % ⁵
ИНС	64,9	98,4	96,0	82,7	86,0
Ranson	43,2	93,7	80,0	73,7	75,0
APACHE II	35,1 ^a	92,1	72,2	70,7	71,0 ^г
LODS	59,5	84,1 ^б	68,7	77,9	75,0
MODS	70,3	71,4 ^в	59,1	80,4	71,0 ^г
SOFA	54,1	96,8	90,9	78,2	81,0

Примечания:

¹доля истинно-положительных прогнозов среди пациентов с персистентной ОД; ²доля истинно-отрицательных прогнозов среди пациентов контрольной группы; ³положительная предсказательная ценность, доля истинно-положительных прогнозов среди всех положительных прогнозов; ⁴отрицательная предсказательная ценность, доля истинно-отрицательных прогнозов среди всех отрицательных прогнозов; ⁵доля истинно-положительных и истинно-отрицательных прогнозов среди всех пациентов. Оптимальные точки разделения чувствительности и специфичности соответствовали наивысшим значениям прогностической эффективности.

ИНС – искусственная нейронная сеть.

^a $\chi^2 = 5,43$; $p = 0,020$; ^б $\chi^2 = 6,38$; $p = 0,012$; ^в $\chi^2 = 15,87$; $p = 0,001$; ^г $\chi^2 = 5,81$; $p = 0,016$ по сравнению с ИНС.

Таблица 3

Чувствительность ИНС в прогнозировании персистентной органной дисфункции среди пациентов, не классифицированных шкалами ОТС

Группа неопределенного риска	Превалирование персистентной ОД в группе*	Чувствительность нейронной сети в группе*	ОР** (ДИ)	p
Ranson 3–4 балла	37,9 % (11/29)	54,5 % (6/11)	3,77 (1,65–8,63)	0,005
APACHE II 8–15 баллов	35,0 % (7/20)	57,1 % (4/7)	4,00 (1,33–12,05)	0,031
LODS 2–5 баллов	52,4 % (11/21)	54,5 % (6/11)	2,40 (1,12–5,16)	0,064
MODS 3–5 баллов	50,0 % (9/18)	44,4 % (4/9)	2,08 (0,92–4,70)	0,294

Примечание. * – в скобках указаны пропорции пациентов, ** – отношение рисков развития персистентной органной дисфункции при положительном прогнозе ИНС сети было статистически значимо высоким для систем Ranson и APACHE II. ОД, органная дисфункция; ОР, отношение рисков; ДИ, 95 %-й доверительный интервал.

Кроме того, нейронная сеть, сконструированная из вышеназванных клинико-биохимических и визуальных критериев, обученная и протестированная по стандартному протоколу, показала самую высокую дискриминационную способность в прогнозировании случаев абдоминального

сепсиса среди пациентов с острым деструктивным панкреатитом: разница между индексами площадей под кривыми операционных характеристик была статистически достоверной по сравнению со всеми моделями сравнения: по модели нейронной сети ($AUC = 0,79 \pm 0,04$; $p = 1,000$), шка-

лам SOFA (AUC = 0,66 ± 0,05; $p = 0,032$), APACHE II (AUC = 0,67 ± 0,05; $p = 0,036$) и специально сконструированной в последние годы оценочной системой прогноза развития тяжелого сепсиса RISSC (AUC = 0,60 ± 0,06; $p = 0,001$), визуальным критериям УЗИ/КТ (AUC = 0,65 ± 0,05; $p = 0,032$). При чувствительности в 63,3% искусственная нейронная сеть продемонстрировала самую высокую специфичность в 88,2% среди сравниваемых прогностических моделей, разница была статистически значимой по сравнению со шкалами APACHE II, RISSC и критериями УЗИ/КТ ($p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). Вероятность правильной диагностики абдоминального сепсиса, скорректированная на превалирование абдоминального сепсиса в популяции исследованных пациентов (в данном случае 49%), составила для нейронной сети 83,8%, что выше аналогичного показателя для шкал SOFA, APACHE II, RISSC и критериев УЗИ/КТ.

Проведенное нами исследование показало, что дискриминационная способность искусственных нейронных систем относительно прогноза гнойно-септических осложнений острого панкреатита достоверно выше, чем у шкал APACHE II, RISSC и визуализационных методик. Таким образом, представленные результаты дают возможность заключить, что методология искусственных нейронных сетей позволяет с высокой эффективностью прогнозировать развитие абдоминального сепсиса у больных с тяжелым острым панкреатитом.

В нашем исследовании сеть, составленная только из шести входных данных, была представлена достоверно лучше, нежели шкалы Ranson, Глазго, ТФС и APACHE II, и SOFA практически по всем позициям. Превосходство нейросетевого подхода проявилось в наилучшей способности различать тяжелые случаи острого панкреатита, но не в прогнозировании менее тяжелых случаев. Нами не выявлено преимуществ нейросетевого подхода в предсказании характера течения синдромов органной дисфункции. Статистически значимые, но минимальные различия обнаружены нами в способности оценивать риск развития летального исхода относительно шкалы SOFA. Проведенное нами исследование подтвердило возможность использования методологии ИНС в оценке тяжести состояния и прогнозе характера течения острого панкреатита. В то же время необходимо отметить, что статистически наиболее значимым является способность данной прогностической системы к ранней идентификации групп пациентов угрожаемых по развитию тяжелого острого панкреатита и абдоминального сепсиса.

Выводы

1. Предективная способность методики искусственных нейронных сетей в ранней идентификации группы пациентов угрожаемых по развитию тяжелого острого панкреатита существенно превосходит возможности оценочных систем (Ranson, Glasgow, ТФС, APACHE II, критериев Balthazar).

2. Дискриминационная способность искусственных нейронных сетей в оценке риска развития летального исхода у больных острым деструктивным панкреатитом достоверно выше, чем у шкал Ranson, Glasgow, ТФС, APACHE II, SOFA и критериев Balthazar.

3. При прогнозировании длительности течения синдромов органной дисфункции у больных острым деструктивным панкреатитом информационная ценность искусственных нейронных сетей и шкалы SOFA сопоставима.

Список литературы

1. Калан Р. Основные концепции нейронных сетей. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2003. – 288 с.
2. Назаренко Г.И., Сидоренко В.И., Лебедев Д.С. Прогнозирование характера течения острого панкреатита методом нейронных сетей // Вест. Хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 1. – С. 50–54.
3. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2, №7. – С. 293-298.
4. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E.J. Balthazar, D.L. Robinson, A.J. Megibow, J.H.C. Ranson // Radiology. – 1990. – Vol. 174. – P. 331–336.
5. Bradley E.L. 3rd A clinically based classification system for acute pancreatitis / In: Summary of the international symposium on acute pancreatitis. – Atlanta, Sept. 11-13. – 1992. – P. 586–590.
5. Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network / M.T. Keogan, J.Y. Lo, K.S. Freed et al. // Acad. Radiol. – 2002. – Vol. 9. – P. 410–419.
6. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome / T.H. Liu, K.L. Kwong, E.P. Tamm et al. // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 1026–1030.
7. Rau B., Schilling M.K., Beger H.G. Laboratory markers of severe acute pancreatitis // Dig. Dis. – 2004. – Vol. 22. – P. 247–257.
8. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland // Gut. – 2005. – Vol. 54 (Suppl 3). – P. 1–9.
9. Zhu A.J., Shi J.S., Sun X.J. Organ failure associated with severe acute pancreatitis // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9. – P. 2570–2573.

Рецензенты:

Валишин Д.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа;

Габдулхаков Р.М., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа;

Кечеруков А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 616.36:611.018.1:615.27.3

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦИКЛОФОСФАМИДА

Молодых О.П., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Бакулина А.А., Сорокина Ю.А.

НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,

e-mail: pathol@soramn.ru

Изучен характер ультраструктурной реорганизации гепатоцитов и других клеточных популяций печени после введения циклофосфамида. Показано, что однократное введение препарата вызывает выраженные ультраструктурные изменения двух основных клеточных популяций печени – гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов, а также реактивные изменения мигрирующих в пространство Диссе клеток Купфера, лимфоцитов, плазмочитов. Пространственная реорганизация гепатоцитов после воздействия циклофосфамидом определяется нарастающим снижением структурной плотности митохондрий, значительной редукцией гладкой цитоплазматической сети, усилением аутофагоцитоза, включая секвестрацию гликогена. Внутриклеточная реорганизация эндотелиоцитов обусловлена двумя факторами – повреждением (некробиозом) одних клеток и интенсификацией обменных процессов, усилением фагоцитоза и регенераторных реакций в других.

Ключевые слова: повреждение печени, гепатоциты, циклофосфамид, ультраструктура, стереология

SPATIAL REORGANIZATION OF HEPATOCYTE UNDER THE INFLUENCE OF CYCLOPHOSPHAMIDE

Molodykh O.P., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Bakulina A.A., Sorokina Y.A.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,

Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

The character of the ultrastructural reorganization of hepatocytes and other cell populations of liver after administration of cyclophosphamide was studied. It is shown that one-fold treatment causes marked ultrastructural changes in two main cell populations of the liver – hepatocytes and endothelial sinusoid cells, as well as reactive changes in Kupffer cells, lymphocytes, plasmatic cells migrated into Disse space. Spatial reorganization of hepatocytes after exposure to cyclophosphamide is determined by progressive reduction of structural density of mitochondria, a significant reduction of volume density of smooth endoplasmic reticulum, and intensification of autophagocytosis, including glycogen sequestration. Intracellular reorganization of endothelial cells caused by two factors – injury (necrobiosis) of the some cells and the intensification of metabolic processes, enhancement of phagocytosis and regeneration reactions in others cells.

Keywords: liver damage, hepatocytes, cyclophosphamide, ultrastructure, stereology

Циклофосфамид (ЦФ) – препарат, широко используемый в противоопухолевой терапии как оказывающий алкилирующее воздействие на ДНК и при трансплантации как индуктор толерантности [1, 4]. Отсутствие избирательности действия и выявляемые уро-, нефро- и кардиотоксические свойства ЦФ, его метаболитов, а также нарушения репродуктивной функции создают в ряде случаев серьезную проблему для клинического использования этого препарата [2, 9]. Наиболее полную и достоверную информацию о гепатотоксических эффектах противоопухолевых препаратов можно получить при моделировании этих процессов [1, 2, 8].

Для выяснения механизмов циклофосфамидного поражения гепатоцитов и других клеточных популяций печени необходимо изучение ультраструктурных изменений клеток с оценкой выраженности внутриклеточных регенераторных реакций, а также выяснение закономерностей и особенностей ремоделирования печени в этих условиях. Полученная информация имеет большое значение для разработки эффективных

способов коррекции развивающихся побочных эффектов медикаментозной терапии.

Цель исследования – изучить ультраструктурные изменения и характер внутриклеточной реорганизации гепатоцитов и других клеточных популяций печени после однократного введения ЦФ.

Материал и методы исследования

Анализ ультраструктурной реорганизации печеночной дольки после введения ЦФ проведен у 4-месячных крыс-самцов линии Вистар ($n = 20$). Животным вводили однократно внутрибрюшинно ЦФ («Биохимик», Саранск) в дозе 125 мг/кг. Контрольную группу составили крысы ($n = 12$), которым одновременно с опытными особями однократно внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в соответствующем их массе тела объеме. Опытных и контрольных животных содержали постоянно при комнатной температуре без ограничения доступа к воде и пище, декапитировали с использованием эфирного наркоза через 3 и 14 сут после введения ЦФ.

Печень отделяли от окружающих тканей, быстро взвешивали. Образцы печени фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, постфиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия и обрабатывали по стандартной методике. Ультратонкие срезы контрастировали в уранилацетате и цитрате свинца

и использовали для ультраструктурного и стереологического анализа. Исследование проводили в электронном микроскопе JEM 1400 («Jeol», Япония), микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Veleta и программного обеспечения iTEM («Olympus», Япония).

Ультраструктурный стереологический анализ гепатоцитов проводили с использованием программы iTEM при конечном увеличении в 23 500 раз (первоначальное увеличение 20 000 раз). Оценивали объемную плотность митохондрий, гранулярной цитоплазматической сети, липосом, лизосом и цитоплазмы с включениями, а также поверхностную плотность (относительную плотность поверхности) митохондрий, гранулярной цитоплазматической сети, липосом, лизосом. На основании первичных стереологических параметров рассчитывали вторичные, описывающие количественные взаимоотношения между основными ультраструктурами гепатоцита.

При статистической обработке результатов определяли средние значения параметров, вычисляли дисперсию и ошибки средних. Значимость различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Ультраструктура гепатоцитов перипортальной и перичентральной зон печеночной долики у интактных крыс имеет ряд особенностей. В большинстве гепатоцитов перипортальной зоны содержится большое количество гранул гликогена, которые образуют своеобразные «поля», расположенные между морфофункциональными комплексами, состоящими из митохондрий и цистерн гранулярной цитоплазматической сети. В гепатоцитах перичентральной зоны гранул гликогена меньше, хорошо развита гранулярная цитоплазматическая сеть, профили которой образуют характерные морфофункциональные комплексы и равномерно распределены по клетке. В гепатоцитах обеих зон, как правило, хорошо развита агранулярная цитоплазматическая сеть, везикулы которой располагаются преимущественно в участках скопления гранул гликогена.

Ультраструктурные изменения печеночной долики в динамике эксперимента после однократного введения ЦФ носили сходный характер, но для каждого срока наблюдения отмечалась различная степень выраженности. Через 3 сут после введения ЦФ особенности внутриклеточной организации гепатоцитов в перипортальной и перичентральной зонах сохранялись и усиливались. В гепатоцитах перипортальной зоны большую часть цитоплазмы занимали обширные «поля» гликогена. Митохондрии характеризовались умеренным полиморфизмом, отмечались конденсация матрикса отдельных органелл и деструкция крист. Цистерны гранулярной цитоплазматической сети часто образовыва-

ли футляры вокруг митохондрий и формировали протяженные, плотно упакованные стопки, особенно вблизи ядер. В некоторых гепатоцитах отмечалось неравномерное расширение и укорочение цистерн гранулярной цитоплазматической сети, объемная и поверхностная плотности которой умеренно возрастали (таблица). На синусоидальном полюсе располагались мелкие липидные капли, которые подвергались неравномерному истощению и миелоноподобной трансформации. На синусоидальных полюсах и вдоль латеральных мембран гепатоцитов также находились многочисленные остаточные тельца, которые выводились в пространство Диссе. Во всех гепатоцитах была значительно редуцирована агранулярная цитоплазматическая сеть, ее везикулы практически не выявлялись.

Гепатоциты перичентральной зоны содержали меньшее количество гликогена; большая часть цитоплазмы была занята митохондриями и многочисленными цистернами гранулярной цитоплазматической сети. В некоторых гепатоцитах субплазмалеммально также располагались небольшие липидные включения или вакуолеобразные остаточные тельца с хлопьевидным содержанием. Митохондрии во всех гепатоцитах содержали электронно-плотный матрикс, в котором плохо различались многочисленные, иногда расширенные кристы. Деструктивные изменения митохондрий обуславливали умеренное снижение их объемной и поверхностной плотностей (см. таблицу).

Характерной особенностью внутриклеточной реорганизации гепатоцитов обеих зон через 3 сут после введения ЦФ были лизис и секвестрация гранул гликогена, которые регистрировались во всех клетках, но различались по интенсивности. В наибольшей степени эти процессы были выражены в гепатоцитах перипортальной зоны. Здесь отмечались образование светлого ободка вокруг гранул гликогена, формирование мелких миелоноподобных (остаточных) телец, выведение их в пространство Диссе.

На билиарных полюсах гепатоцитов в обеих зонах скапливались вторичные лизосомы, хорошо был развит пластинчатый комплекс Гольджи, который был представлен расширенными по периферии диктиосомами, содержащими хлопьевидную субстанцию.

Через 3 сут после введения ЦФ значительным изменениям подвергалось микроциркуляторное русло печеночной долики; регистрировалась гетерогенность эндотелиоцитов синусоидных капилляров, которая была обусловлена присутствием в эндотелиальной выстилке как некробиотически

измененных, так и активированных форм клеток. Активированные эндотелиоциты были гипертрофированными, в них хорошо была развита гранулярная цитоплазматическая сеть, присутствовали митохондрии, многочисленные окаймленные везикулы, микротрубочки, единичные мелкие липидные капли и остаточные тельца с хлопьевидным содержимым, сходные по структуре с таковыми в гепатоцитах. Некробиотически измененные эндотелиоциты были элек-

тронно-прозрачными, их плазматическая мембрана была неравномерно повреждена. Пространства Диссе были, как правило, заполнены хлопьевидной субстанцией, в которую были погружены микроворсинки гепатоцитов, здесь же встречались утолщенные пучки коллагеновых волокон, активированные формы клеток Купфера, лимфоцитов, плазмочитов. Звездчатые клетки (липид-содержащие фибробласты) наблюдались редко.

Стереологический анализ гепатоцитов крыс Вистар после однократного введения циклофосфамида ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Срок наблюдения	
		3 сут	14 сут
Объемная плотность, $\text{мм}^3/\text{см}^3$:			
митохондрий	$305,8 \pm 27,4$	$293,1 \pm 16,6$	$232,2 \pm 15,5^*$
гранулярной эндоплазматической сети	$68,9 \pm 4,8$	$80,2 \pm 18,1$	$70,0 \pm 12,4$
липидных капель	$18,2 \pm 10,2$	$3,3 \pm 2,1$	$15,1 \pm 12,9$
лизосом	$1,5 \pm 0,4$	$1,9 \pm ,5$	$6,4 \pm 5,4$
цитоплазматического матрикса	$612,8 \pm 38,7$	$621,5 \pm 13,8$	$676,3 \pm 13,4$
Поверхностная плотность ($\text{м}^2/\text{см}^3$):			
митохондрий	$1,857 \pm 0,168$	$1,779 \pm 0,114$	$1,474 \pm 0,050^*$
гранулярной эндоплазматической сети	$2,600 \pm 0,292$	$2,815 \pm 0,356$	$2,697 \pm 0,328$
липидных капель	$0,057 \pm 0,031$	$0,015 \pm 0,006$	$0,062 \pm 0,059$
лизосом	$0,020 \pm 0,006$	$0,020 \pm 0,006$	$0,070 \pm 0,056$
Поверхностно-объемное отношение, $\text{м}^2/\text{см}^3$:			
митохондрий	$6,1 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,5$
гранулярной эндоплазматической сети	$39,0 \pm 6,8$	$37,1 \pm 2,9$	$39,5 \pm 2,8$
липидных капель	$2,3 \pm 0,8$	$4,5 \pm 2,3$	$4,0 \pm 1,3$
лизосом	$13,2 \pm 1,1$	$10,3 \pm 1,3$	$11,4 \pm 1,2$
Объемное отношение (число) гранулярной эндоплазматической сети к митохондриям	$0,227 \pm 0,010$	$0,282 \pm 0,074$	$0,301 \pm 0,051$

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

Через 14 сут после введения ЦФ ультраструктурные изменения отдельных гепатоцитов усиливались. В гепатоцитах перипортальной зоны появлялись более обширные «поля» гликогена, среди которых встречались гетерогенные липидные включения. В таких участках гепатоцитов по периферии липидных капель формировалась плотная кайма из гранул гликогена, отмечалось скопление гранул внутри липидных включений. Тонкая структура митохондрий была изменена более существенно, отмечались деструкция крист и конденсация матрикса, часть органелл подвергалась миелоноподобной и осмиофильной дегенерации. Усиление деструкции митохондрий обуславливало снижение их объемной и поверхностной плотностей (соответственно на 24 и 21%, $p < 0,05$) (см. таблицу). Деструкция митохондрий, секвестрация гликогена и усиление

аутофагоцитоза вызывали в некоторых гепатоцитах появление многочисленных очагов дегенерации (так называемого парциального некроза) цитоплазмы.

В этот срок наблюдения в гепатоцитах наблюдались многочисленные структурные элементы гиперплазированного комплекса Гольджи, диктиосомы которого, как правило, были расширены по периферии и содержали хлопьевидный материал. В составе везикулярной части комплекса Гольджи хорошо различались многочисленные окаймленные везикулы, что свидетельствовало об интенсификации синтетических процессов. На билиарных полюсах гепатоцитов концентрировались значительные скопления вторичных лизосом – отмечалось существенное увеличение их объемной и поверхностной плотности (соответственно на 327 и 250%) (см. таблицу).

Пространства Диссе, как правило, были сужены, в них встречались небольшие утолщенные пучки коллагеновых волокон и остаточные тельца. Эндотелиоциты синусоидов были представлены преимущественно активированными клетками, формировавшими цитоплазматические выросты и активно фагоцитирующими выводимые из гепатоцитов остаточные тельца, что придавало этим клеткам сходство с макрофагами. В некоторых случаях отмечалось тотальное разрушение эндотелиальной выстилки синусоидных капилляров в результате гибели эндотелиоцитов (их дегенерации) с активацией клеток Купфера и нейтрофилов. Отмечался фагоцитоз не только клеточного детрита и остаточных телец, но также и крупных апоптотических телец, которые по ультраструктурным особенностям можно было отнести к погибшим гепатоцитам. Важной особенностью циклофосфамидного поражения печени в этот срок была массивная распространенная обтурация синусоидных капилляров клетками Купфера, лимфоцитами, клеточным детритом.

В разрывах эндотелиальной выстилки появлялись активные звездчатые клетки, формирующие контакты с микроворсинками гепатоцитов и эндотелием. В цитоплазме звездчатых клеток была хорошо развита гранулярная цитоплазматическая сеть и регистрировались липидные включения. Отмечался активный периполез (внедрение лимфоцитов между гепатоцитами с нарушением их межклеточных контактов).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ЦФ вызывает значительные ультраструктурные изменения двух основных клеточных популяций печени – гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов, а также реактивные изменения мигрирующих в пространство Диссе клеток Купфера, лимфоцитов, плазмоцитов. Основные структурные изменения гепатоцитов определяются выраженными повреждениями тонкой структуры митохондрий, транзиторными изменениями гранулярной цитоплазматической сети, значительной редукцией гладкой цитоплазматической сети, усилением аутофагоцитоза с образованием многочисленных субплазмалеммальных остаточных телец и секвестрацией гликогена. Одновременно в гепатоцитах отмечались признаки стимуляции регенераторных реакций, активации транскрипта (гиперплазия и гипертрофия структурных элементов

комплекса Гольджи), что отражает сложный характер воздействия ЦФ и его метаболитов на метаболические процессы в гепатоцитах. Для пространственной реорганизации гепатоцитов после воздействия ЦФ характерно снижение структурной плотности митохондрий и транзиторное изменение структурной плотности гранулярной цитоплазматической сети. Сходные деструктивные изменения митохондрий и гладкой цитоплазматической сети гепатоцитов, которые носили транзиторный характер, были обнаружены у крыс Вистар после однократного введения ЦФ в дозе 150 мг/кг [10].

В популяции эндотелиоцитов присутствовали клетки двух фенотипов – активированные и некробиотически измененные (дегенеративные). Внутриклеточная реорганизация активированных (неповрежденных) эндотелиоцитов после применения ЦФ была обусловлена интенсификацией обменных процессов и фагоцитоза, а также индукцией регенераторных процессов и появлением популяции новообразованных эндотелиоцитов, замещающих погибшие клетки. Значительные повреждения сосудистого русла с развитием тромбозов после использования цитостатиков, в том числе и ЦФ, относятся к постоянно встречающимся осложнениям химиотерапии [7]. Метаболиты ЦФ (4-гидропероксициклофосфамид и акролеин) вызывают повреждение эндотелиоцитов в концентрации в 20 раз ниже, чем для гепатоцитов, вызывая истощение системы глутатиона (более чем на 95%) и индуцируя клеточную гибель [3]. ЦФ и его метаболиты оказывают не только повреждающее действие на эндотелиоциты синусоидов, но вызывают также повышение прокоагулянтных и снижение антикоагулянтных свойств крови, развитие веноокклюзионной болезни [5].

ЦФ в высоких и низких дозах вызывает сходные по динамике повреждения основных клеточных популяций печени, которые, как правило, носят транзиторный характер. При этом, по данным некоторых авторов, восстановление ультраструктуры гепатоцитов происходит раньше, чем клеток стромы [6]. В этом аспекте для минимизации токсических эффектов, активации цитопротекторных механизмов и снижения риска летальных осложнений крайне важной остается проблема оптимизации доз и режимов введения ЦФ и других цитостатиков с учетом их разного действия на различные клеточные популяции печени.

Список литературы

1. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Толстикова Т.Г. Патоморфология мышечных клеток сердца при действии циклофосфамида и тритерпеноидов. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 272 с.
2. Морфогенез и гистостереологический анализ гепатопатии, индуцированной циклофосфамидом / Л.М. Непомнящих, О.П. Молодых, Е.Л. Лушникова, Ю.А. Сорокина // Бюл. exper. биол. – 2010. – № 1. – С. 113–120.
3. Abraham P., Sugumar E. Increased glutathione levels and activity of PON1 (phenil acetate esterase) in the liver of rats after a single dose of cyclophosphamide: a defense mechanism? // Exp. Toxicol. Pathol. – 2008. – Vol. 59 (5). – P. 301–306.
4. High-dose busulfan and cyclophosphamide as a conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in childhood non-hodgkin lymphoma patients: a long-term follow-up study / M. Andion, B. Molina, M. Gonzalez-Vicent et al. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol. 33(3). – P. 89–91.
5. Hepatic veno-occlusive disease associated with immunosuppressive cyclophosphamide dosing and roxithromycin / J. Beltinger, M. Haschke, P. Kaufmann et al. // Ann. Pharmacother. – 2006. – Vol. 40. – P. 767–770.
6. De Leve L.D., Shulman H.M., Mc Donald G.B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) // Semin. Liver Dis. – 2002. – Vol. 22. – P. 27–42.
7. Lee A.Y.T., Levine M.N. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 117–121.
8. Cyclophosphamide disrupt hepatic sinusoidal endothelium and improves transplanted cell engraftment in rat liver / H. Malhi, P. Annamaneni, S. Slehria et al. // Hepatology. – 2002. – Vol. 36 (1). – P. 249–251.
9. Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress / M.A. Rezvanfar, R.A. Sadrkhanlou, A. Ahmadi et al. // Hum. Exper. Toxicol. – 2008. – Vol. 27. – P. 901–910.
10. Sulkowska M., Sulkowski S., Skrzydlewska E. The effect of pentoxifylline on ultrastructure and antioxidant potential during cyclophosphamide-induced liver injury // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. – 1999. – Vol. 31 (3). – P. 413–422.

Рецензенты:

Ляхович В.В., д.б.н., профессор, зав. отделом молекулярной биологии и директор НИИ молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Любарский М.С., д.м.н., профессор, зав. отделом клинической лимфологии и заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 22.08.2011.

УДК 615.47:616-072.7+616-089;617.5+615.849+616.14-002

МЕТОД ОЦЕНКИ ЭМБОЛООПАСНОСТИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ

¹Ненарочнов С.В., ²Новикова Я.В., ³Куликов В.Г., ⁴Морозов В.В., ⁵Новак Е.В.

^{1,2,3,4,5}*Отдел Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск;*

²*e-mail: yandoc@mail.ru;*

⁴*e-mail: doctor.morozov@mail.ru*

Проведено исследование возможности применения соноэластографического исследования для оценки степени риска эмболизации венозных тромбов нижних конечностей. На основании полученных результатов доказана эффективность использования данного ультразвукового метода в качестве объективного, основанного на получении автоматически рассчитываемых цифровых индексов, диагностического критерия для определения эмболоопасности тромба.

Ключевые слова: венозный тромбоз, соноэластография, коэффициент эластичности, эмболические осложнения

THE EVALUATION OF THE VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATION RISK USING ELASTOGRAPHY

¹Nenarochnov S.V., ²Novikova Y.V., ³Kulikov V.G., ⁴Morozov V.V., ⁵Novak E.V.

^{1,2,3,4,5}*New medical technology department of the Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS, Novosibirsk;*

²*e-mail: yandoc@mail.ru;*

⁴*e-mail: doctor.morozov@mail.ru*

The study of the possibility of using the elastography for the evaluation of the venous thrombosis complication risk was carried out. The high efficiency of this method, as an objective diagnostic criteria, using calculated automatically digital index, was proved.

Keywords: venous thrombosis, elastography, strain ratio, thromboembolic complication

Тромбозы вен нижних конечностей представляют собой не только одну из самых актуальных проблем хирургии, но и являются, прежде всего, социально значимым заболеванием, так как зачастую приводят к инвалидизации и смерти пациентов трудоспособного возраста, при этом истинная частота тромбоза глубоких вен остается неизвестной, поскольку нередко это заболевание протекает бессимптомно [1]. Но даже имеющиеся неполные эпидемиологические данные раскрывают всю катастрофичность ситуации [1, 2]. В связи с этим особое значение приобретает важность своевременного выявления тромботического процесса и оценки эмболоопасности уже имеющегося в просвете сосуда тромба. Ангиосканирование является на сегодняшний день основным диагностическим методом для выявления патологии вен нижних конечностей. Данный способ имеет существенный недостаток – отсутствие объективности полученной информации. Степень достоверности полученных данных зависит от степени подготовленности специалиста, проводящего исследование, и характеристик самого аппарата. Именно поэтому поиск и внедрение новых, действительно объективных диагностических методов, являются на сегодняшний день одной из важнейшей задач для всех специалистов, так или иначе

сталкивающихся в своей практике с венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями.

Соноэластография – технология для оценки эластичности тканей в режиме реального времени при помощи мягкого давления, осуществляемого стандартным ультразвуковым датчиком. Эластичность тканей отображается определенными цветами на обычном экране В-режима. Более плотная структура тканей отображается оттенками синего цвета, а более легко сжимаемые эластичные участки – оттенками красного. Эта техника включает в себя специально разработанные математические алгоритмы, которые точно перенастраиваются под любые возможные боковые смещения очага поражения вне двумерного поля сканирования. Первоначально данная методика была разработана для диагностики объемных образований, в первую очередь, для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований различной локализации. В работах последних десяти лет доказана диагностическая значимость соноэластографии при выявлении патологии предстательной железы [3, 6], молочных желез [4, 7], щитовидной железы [8], а также поражения лимфатических узлов [9]. Несколько позже, Bruno Geier et al. (Германия) в экспериментальной модели на

животных показали диагностические возможности соноэластографии применительно к патологии вен [5].

Цель исследования: определить возможность применения соноэластографического метода в диагностике эмболоопасности венозных тромбозов нижних конечностей.

Материалы и методы исследования

В группу исследования были включены 198 пациентов – 72 мужчины и 126 женщин, в возрасте от 21 до 78 лет. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей различной локализации выявлены у 104 пациентов, варикотромбофлебиты выявлены у 94 пациентов, а сочетанная венозная патология была диагностирована в 17 случаях. Установленная давность заболевания составила от 1 до 67 дней. Всем пациентам было выполнено дуплексное ангиосканирование венозной системы нижних конечностей с цветным картированием кровотока в сочетании с соноэластографией на ультразвуковом диагностическом сканнере Hitachi EUB 8500 с использованием мультисекторного линейного датчика с частотой от 5 до 12 МГц. Диагностику проводили по стандартной методике, с продольной и поперечной ориентацией датчика относительно исследуемых сосудов нижних конечностей. После проведения исследования патологически измененного участка вены в В-режиме, сканнер переводили в режим соноэластографии. При проведении соноэластографического исследования выполнялось определение плотности выявленных тромбов с регистрацией цифрового значения коэффициента эластичности тромбомасс (в баллах) соответствующего участка, получаемого автоматически с помощью установленного в процессоре сканнера программного обеспечения по стандартной методике, предложенной для исследования очаговых образований.

Для стратификации критериев эмболоопасности тромбов в данном исследовании выявленные тромботические массы на основании комплексной клинико-лабораторной и инструментальной диагностики по характеру эхоструктуры разделяли на три группы:

- «свежие» тромбы (наиболее эмболоопасные);
- тромбы «в стадии организации»;
- «консолидированные» тромбы.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов, включенных в группу исследования, исследование тромбомасс в просвете вен нижних конечностей было выполнено. Кроме того, отмечено, что при выполнении исследования тромбозов глубоких вен по предлагаемой методике даже у тучных пациентов не вызвало технических трудностей. При проведении анализа полученных во время выполнения исследования значений цифрового индекса плотности было установлено, что для тромбов, локализованных в глубоких венах нижних конечностей, характерны следующие показатели: для «свежих» тромбов, то есть тромбов с высокой степенью эмболо-

опасности, среднее значение коэффициента эластичности составляет $0,79 \pm 0,19$; для тромбов «в стадии организации», которые можно определить как тромбы с пограничной степенью риска эмболизации, – $2,78 \pm 0,50$; для «консолидированных» тромбов – $4,13 \pm 0,38$ в среднем. Соответствующие результаты в группе пациентов с тромботическими поражениями подкожных вен нижних конечностей были сопоставимы с таковыми в первой группе. Так, для «свежих» тромбов с локализацией в подкожных венах нижних конечностей, среднее значение коэффициента эластичности составило $0,63 \pm 0,27$; для тромбов «в стадии организации» – $2,35 \pm 0,52$; для «консолидированных» тромбов – $4,52 \pm 0,73$. Достоверных различий между ними обнаружено не было (Mann-Whitney-U-test, $p > 0,95$), что определило возможность объединения данных двух групп для получения средних значений коэффициента эластичности для тромбов разной степени организации, вне зависимости от места их локализации. Так, для «свежих» тромбов среднее значение коэффициента эластичности составило $0,71 \pm 0,25$; для тромбов «в стадии организации» – $2,57 \pm 0,51$; для «консолидированных» тромбов – $4,33 \pm 0,15$.

На основании полученных результатов с уверенностью можно сказать, что метод соноэластографии несомненно имеет высокие диагностические возможности для определения эмболоопасности тромбов как подкожных, так и глубоких вен нижних конечностей. Этот метод позволяет снизить уровень субъективизации исследования за счет автоматического получения цифрового значения эхоплотности, что позволяет более точно изучить характер распределения плотности тромботических масс на всем протяжении, определить «возраст» тромба, а значит и уровень его эмболоопасности в каждом конкретном случае. Метод соноэластографии, безусловно, не может полностью заменить другие методы ангиосканирования, являющиеся на сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики заболевания вен, но позволяет значительно повысить информативность ультразвукового исследования, обеспечить получение достоверных данных при изучении характера тромботического процесса на протяженных участках и получить объективные критерии эмболоопасности венозных тромбов нижних конечностей.

Комплексное ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей, включающее, кроме стандартного исследования с использованием В-режима, режима цветного картирования кровотока,

доплерографического исследования, последующее проведение соноэластографического исследования тромбомасс, позволяет значительно повысить информативность и достоверность диагностики, более точно определить тактику ведения пациентов с венозным тромбозом. Кроме того, на основании полученных объективных данных возможно определение ранних показаний к проведению хирургических мероприятий по профилактике развития венозных тромбоземболических осложнений.

Определение плотности выявленных тромбов разной степени организации по характеру эхоструктуры в виде цифрового значения коэффициента эластичности тромботических масс представляет собой автоматический, простой в исполнении процесс, не требующий дополнительных временных затрат и сложной дешифровки полученных данных. При получении зна-

чения коэффициента эластичности тромботических масс до 1,0 балла тромб следует расценить как эмболоопасный (рис. 1), тогда как при получении коэффициента эластичности, равного 1,1–3,0 балла, делают заключение о риске эмболизации тромба средней степени. При регистрации цифрового коэффициента эластичности от 3,1 и выше тромб относят к категории «плотного» или «консолидированного» (рис. 2), что свидетельствует об отсутствии опасности развития венозных тромбоземболических осложнений. Пограничные значения коэффициента (1,0–1,1) следует трактовать как эмболоопасные, а при 3,0–3,1 тромб следует относить все же к средней степени эмболоопасности. Подобная трактовка в определенной степени хоть и является гипердиагностической, но вполне оправдывается возможным риском развития тромбоземболических осложнений.

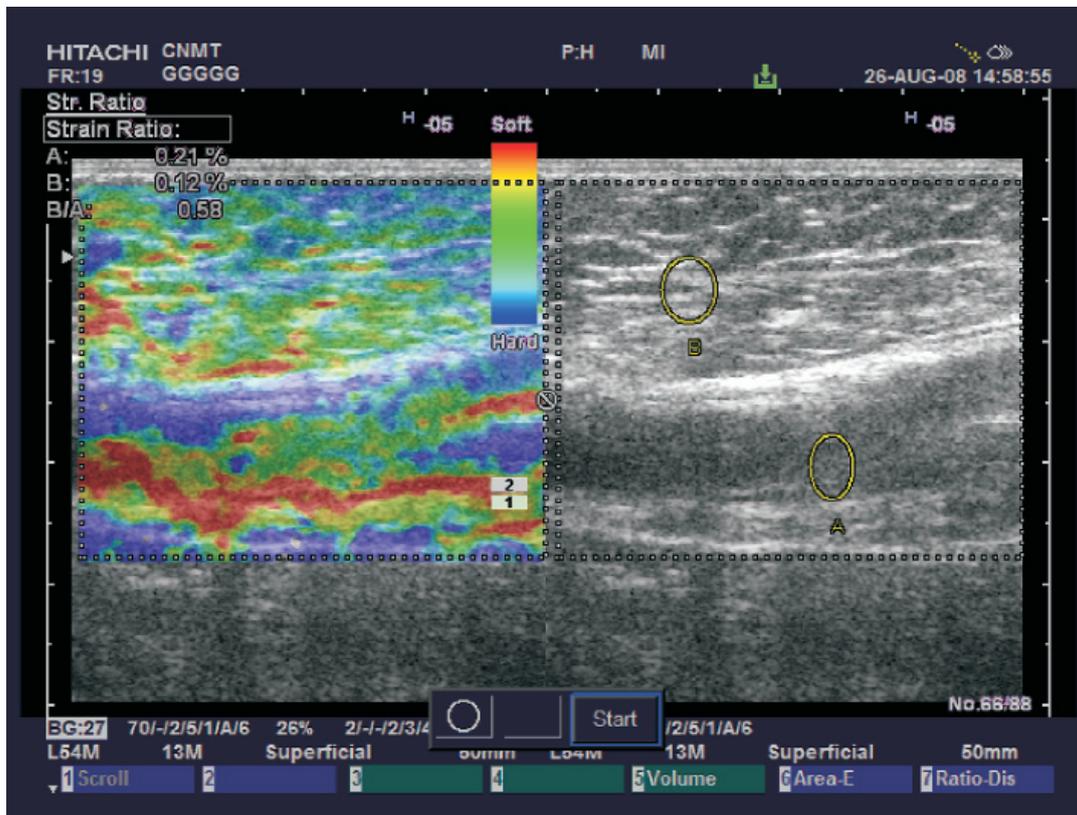


Рис. 1. Соноэластографическое исследование венозного тромба (указан эллисом А). Риск эмболизации высокий, коэффициент эластичности (strain ratio) – 0,58

Выводы

1. Метод соноэластографии может быть использован в практической деятельности для исследования эмболоопасности тромбов вен нижних конечностей.
2. Локализация тромба в глубоких венах не является препятствием для выполнения предлагаемого исследования.

3. Применение метода соноэластографии позволяет объективизировать и стандартизовать тактику ведения пациентов с венозными тромбозами различной давности, является наиболее эффективной ранней диагностикой угрожающих по эмболизации тромботических состояний.

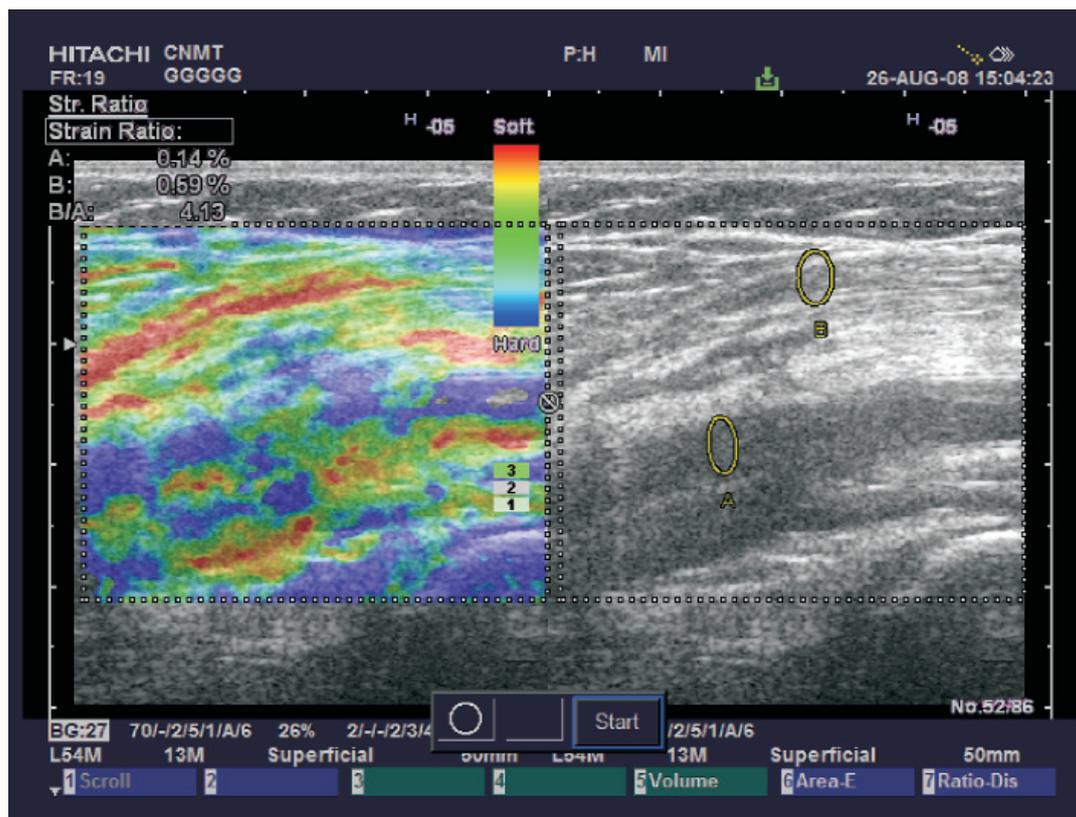


Рис. 2. Соноэластографическое исследование венозного тромба (указан эллипсом А). Эмболоопасность низкая, коэффициент эластичности (strain ratio) – 4,13

Список литературы

1. Основы клинической флебологии / под ред. Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.И. Лыткина. – М.: Медицина, 2005.
2. Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко и др.; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001.
3. Cochlin D., Ganatra R., Griffiths D. Elastography in the detection of prostatic cancer // Clinical Radiology. – 2002. – Vol. 57, № 11. – P. 1014–1020.
4. Elastography of breast lesions: initial clinical results / B. Garra, E. Cespedes, J. Ophir и др. // Radiology. – 1997. – Vol. 202. – P. 79–86.
5. Ultrasound elastography for the age determination of venous thrombi. Evaluation in an animal model of venous thrombosis / B. Geier, L. Barbera, D. Muth-Werthmann и др. // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 93. – P. 368–374.
6. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate / K. König, U. Scheipers, A. Pesavento и др. // The Journal of Urology. – 2005. – Vol. 174, № 1. – P. 115–117.
7. Krouskop T., Younes P., Srinivasan S. Differences in the compressive stress-strain response of infiltrating ductal carcinomas with and without lobular features--implications for

mammography and elastography // Ultrason Imaging. – 2003. – № 25. – P. 162–170.

8. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography / A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato и др. // Radiology. – 2005. – Vol. 237. – P. 202–211.

9. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography-initial experience / A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato и др. // Radiology. – 2007. – Vol. 243, № 1. – P. 258–267.

Рецензенты:

Нимаев В.В., д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней медицинского факультета ФГБУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск;

Смагин А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории лимфодетоксикации Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 22.08.2011.

УДК 611.33:611.1/133.1:611-081.2

ПАРАВАЗАЛЬНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ЖЕЛУДКА В ПЕРВОМ ПЕРИОДЕ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Никель В.В., Касимцев А.А., Ефремова В.П.

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, e-mail: vica-nic@mail.ru

С помощью гистотопографических и гистологических методов была изучена структурная организация паравазальной соединительной ткани кровеносных сосудов желудка в первом периоде зрелого возраста. Объектом исследования стали препараты желудка 20 трупов мужчин в возрасте 22–35 лет, скончавшихся от причин, не связанных с заболеваниями органов пищеварительной системы. Выявлено, что в этот возрастной период паравазальная соединительная ткань хорошо определяется вокруг сосудов органа, в ее структуре преобладает волокнистый компонент. Среди волокон преобладают коллагеновые, составляющие 58,58% [57,39; 61,12] ($U < 0,001$; $p \ll 0,001$). Установлено, что для паравазальной соединительной ткани вен характерно разделение ее на два слоя: один слой лежит около адвентиции сосудистой стенки и в нем волокна расположены довольно компактно; второй располагается по периферии и в нем волокна расположены более хаотично.

Ключевые слова: паравазальная соединительная ткань, кровеносные сосуды желудка, первый период зрелого возраста

PARAVASAL CONNECTIVE TISSUE OF THE BLOOD VESSELS OF STOMACH IN THE FIRST PERIOD OF MATURE AGE

Nickel V.V., Kasimtsev A.A., Efremova V.P.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: vica-nic@mail.ru

With the help histological methods were studied structural organization paravasal connective tissue of the blood vessels of stomach into the first period of mature age. The object of study medication were 20 corpses of the stomach of men aged 22–35 years who died of causes unrelated to diseases of the digestive system. Found that, in this age period paravasal connective tissue around the vessels are well defined body, its structure, dominated by a fibrous component. Among the collagen fibers predominate, constituting 58,58% [57,39; 61,12] ($U < 0,001$; $p \ll 0,001$). It is established that for paravasal connective tissue characterized by vein division into two layers: one layer lies near the adventitia of the vascular wall and fiber in it are fairly compact, and the second is located on the periphery and there are more fibers randomly.

Keywords: paravasal connective tissue, blood vessels of stomach, the first period of mature age

В литературе имеется довольно большое количество информации о строении желудка. Широко освещен вопрос об особенностях морфологии слоев стенки желудка и его отделов на этапах пре- и постнатального онтогенеза [2, 5, 6].

Очень много внимания уделяется изучению артериального и венозного [10] русла желудка, а также пищеводно-желудочного и желудочно-двенадцатиперстного переходов [1, 9] в возрастном аспекте.

Особо пристальное внимание уделяется вариантной анатомии левых желудочных артерии и вены [3, 8].

В то же самое время, в доступной нам литературе нет описания соединительной ткани, расположенной вокруг кровеносного сосуда, которая получила название паравазальной соединительной ткани.

Структурные элементы паравазальной соединительной ткани находятся в постоянном тесном контакте со стенкой кровеносного сосуда. На протяжении всего периода онтогенеза паравазальная соединительная ткань контактирует с адвентицией и оказывает воздействие на регуляцию сосудистого

тонуса, а как следствие, влияет на специфику гемодинамики в сосудистом русле органа [7].

Целью данного исследования стало изучение структурной организации паравазальной соединительной ткани кровеносных сосудов желудка в I периоде зрелого возраста.

Материал и методы исследования

В ходе исследования производился забор желудков от 20 трупов мужчин первого периода зрелого возраста (22–35 лет), умерших от ненасильственной смерти с быстрым темпом умирания, от причин, не связанных с заболеваниями пищеварительной системы. Забор органов производился не позднее 24 часов после констатации факта смерти.

Для изготовления гистотопограмм фиксация препаратов желудка осуществлялась через крупные артерии спирт-формалиновым консервантом. После заполнения сосудов фиксатором производилась их тотальная перевязка с последующим их выделением. Затем желудки запускали в проводку для пропитывания парафином.

Фиксированный материал препаратов желудка разрезали на толстые (до 1 см) пласты в сагиттальной и фронтальной плоскостях, с последующим изготовлением послойных серийных срезов с целью создания модели целого органа.

Пласты органов наносили на деревянные подставки, чтобы можно было сделать перпендикулярные срезы из первично приготовленных препаратов.

Для изготовления гистологических срезов из передней поверхности тела желудка иссекались участки ткани, величиной до 3 см и фиксировались в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 24–48 часов. После фиксации и промывки в проточной воде материал в течение суток обезжизивали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Изготовление парафиновых срезов осуществляли на санном микротоме с подъемным объектодержателем по наклонной плоскости по общепринятой методике.

Гистологические срезы и гистотопограммы окрашивались по способам: гематаксин + эозин, Ван Гизон, резорцин+фуксин (по Вейгерту), по Маллори, по Карупу [4].

Для изучения морфологии гистологических срезов сосудов желудка применялся световой микроскоп при стандартном увеличении $\times 175$ на шестиугольной решетке с 25 точками.

Все проведенные исследования выполнены с соблюдением этических принципов (протокол № 24/2010 заседания локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» от 14.05.2010 г.).

Все полученные количественные данные подвергались необходимой статистической обработке с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0

for Windows». Статистический анализ включал в себя методы описательной статистики. Учитывая малый объем выборки ($n = 20$), применялись непараметрические методы описательной статистики с определением медианы (Me), верхнего (C_{25}) и нижнего (C_{75}) квартилей. Для сравнения показателей исследуемых групп использовался критерий Mann-Whitney. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В первом периоде зрелого возраста паравазальная соединительная ткань хорошо определяется вокруг сосудов органа, при этом ширина слоя зависит от диаметра и типа сосуда. С увеличением диаметра ширина слоя паравазальной соединительной ткани увеличивается, кроме того, сосуды артериального типа имеют более широкий слой паравазальной соединительной ткани 43,50 мкм [32; 51], по сравнению с венами 22,25 мкм [19;50; 25,00].

Паравазальная соединительная ткань плотно прилежит к адвентициальной оболочке и артерий, и вен, однако на некоторых участках встречается прослойка основного вещества между этими структурами (рис. 1).

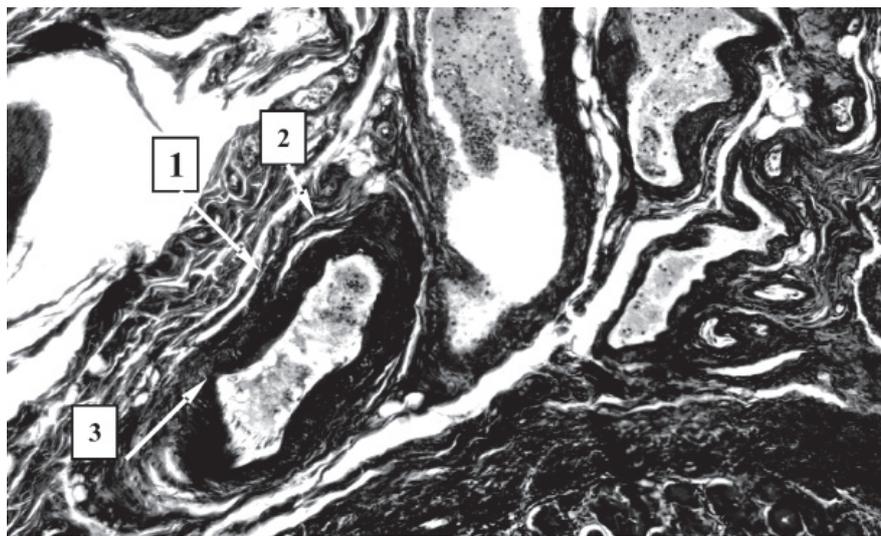


Рис. 1. Паравазальная соединительная ткань кровеносных сосудов желудка мужчины 32 лет. Волокна паравазальной соединительной ткани (1), отделенные основным веществом (2) от адвентициального слоя сосудистой стенки (3) (окраска по Маллори, $\times 400$)

Для паравазальной соединительной ткани сосудов венозного типа характерно разделение ее на два слоя: один слой лежит около адвентиции сосудистой стенки и в нем волокна расположены довольно компактно; второй располагается по периферии и в нем волокна расположены более хаотично, расстояние между ними значительно больше, нет определенной закономерности в направлении, по сравнению со слоем, прилегающим к адвентиции (см. рис. 1).

В этот возрастной период в структуре паравазальной соединительной ткани преобладает волокнистый компонент, среди волокон в значительной степени преобладают коллагеновые, составляющие 58,58% [57,39; 61,12] ($U < 0,001$; $p << 0,001$) (рис. 2).

Волокна располагаются по всей ширине слоя, характерно их положение под углом по отношению к просвету сосуда, реже вдоль оси сосуда. Толщина пучков коллагеновых волокон в среднем составляет 10 мкм [8; 12]. Для паравазальной соеди-

нительной ткани сосудов венозного типа характерна концентрация коллагеновых волокон в слое, расположенном около адвентициальной оболочки.

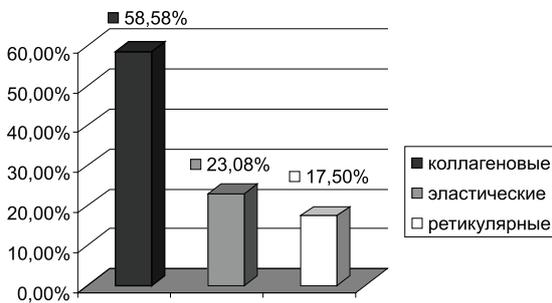


Рис. 2. Процентное соотношение волокнистых компонентов в структуре паравазальной соединительной ткани кровеносных сосудов желудка в возрасте 22–35 лет

Волокна эластического типа, шириной 5 мкм [4; 6], в паравазальной соединительной ткани сосудов артериального типа распределены достаточно равномерно по всей ширине слоя, в сосудах венозного типа – они сконцентрированы в большей степени в периферических отделах. Для эластических волокон, составляющих 23,08% [21,18; 24, 88] (см. рис. 2), характерна хорошо выраженная извитость, они располагаются под углом или перпендикулярно по отношению к просвету сосуда.

Ретикулярные волокна шириной 3 мкм [2; 3], составляющие в первом периоде зрелого возраста 17,50% [16,36; 19,04] (см. рис. 2), распределены равномерно среди волокон коллагенового и эластического типов независимо от типовой принадлежности сосуда и выполняют скрепляющую функцию.

На протяжении первого периода зрелого возраста существенных изменений в структурной организации паравазальной соединительной ткани кровеносных сосудов сердца не происходит. Количественные и качественные показатели отличаются определенной стабильностью, что свидетельствует о биологической надежности соединительно-тканых структур.

Список литературы

1. Амбросьева Н.П., Селиверстов С.С., Лепухов М.М. Возрастная динамика внутриоргана кровеносного русла пищеводно-желудочного, желудочно-двенадцатиперстного и подвздошно-слепкишечного переходов // Морфология. – 1998. – №3. – С. 16.
2. Беков Т.А., Медведев Д.И. Возрастные морфометрические изменения мышечной оболочки желудка у человека от рождения до конца юношеского возраста // Морфологические ведомости (приложение). – 2004. – №1–2. – С. 12.
3. Бирюк И.Г. Вариантная анатомия левой желудочной артерии // Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза в норме и при воздействии антропогенных факторов. Экология и здоровье населения. Актуальные проблемы биологии и медицины: матер. междунар. конф. – Астрахань, 2000. – С. 27–28.
4. Елисеев В.Г. Основы гистологии и гистологической техники – М.: Медицина, 1967. – 268 с.
5. Кернесюк Н.Л., Левчик Е.Ю., Вилкова И.В. Изменение размеров желудка и его отделов в раннем постнатальном онтогенезе человека // Морфология. – 1997. – №1. – С. 81–84.
6. Кодиров О.З., Якуббеков И.И., Азимов А. Возрастные изменения стенки желудка у человека от рождения до 16 лет // Морфология. – 1999. – №2. – С. 55–56.
7. Павлинов Б.Г. Теоретические и прикладные аспекты учения о паравазальных соединительнотканых структурах // Морфология. – 2000. – №3. – С. 92.
8. Пашко А.А. Анатомическая изменчивость левых желудочных артерии и вены у новорожденных детей // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1991. – №6. – С. 51–56.
9. Селиверстов С.С. Особенности конструкции кровеносного русла слизистой оболочки пищеводно-желудочного перехода // Журнал теоретической и практической медицины. – 2010. – Спец. выпуск – С. 196–198.
10. Стабретов А.В. Формирование артериального русла желудка человека на этапах пренатального и раннего постнатального онтогенеза // Морфология. – 2000. – №3. – С. 114.

Рецензенты:

Самотесов П.А. д.м.н., заведующий кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск;

Зыкова Л.Д. д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 17.08.2011.

УДК 616.054.4:616

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Омельченко В.П., Собин С.В., Демидова А.А., Демидов И.А.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aanet.ru

Проведен анализ прогностической значимости параметров variability ритма сердца для определения риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у больных после стентирования коронарных артерий. В результате исследования была разработана модель для выделения контингента пациентов с высокой вероятностью развития аритмических осложнений после реваскуляризации миокарда, включающая линейные и нелинейные показатели variability ритма сердца и дисперсии интервала QT.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет, реваскуляризация миокарда, аритмии, прогнозирование

FEATURES OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND DIABETES MELLITUS AFTER ENDOSURGICAL REVASCULARISATION THE MYOCARDIUM

Omelchenko V.P., Sobin S.V., Demidova A.A., Demidov I.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aanet.ru

The analysis of the predictive value of heart rate variability parameters to determine the risk of heart rhythm disorders patients after coronary artery stenting. As a result of the study model was developed for the selection of patients with a high probability of development of complications after revascularisation the myocardium, including linear and nonlinear indicators of heart rate variability and QT interval dispersion.

Keywords: acute coronary syndrome, diabetes, arrhythmia, myocardial revascularization, forecasting

Отклонения, возникающие в симпатических и парасимпатических регулирующих системах сердца, как правило, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними прогностическими признаками неблагоприятного течения заболевания [2]. Сердечный ритм служит индикатором этих отклонений, а потому исследование variability ритма сердца у больных с такой сложной патологией, как острый коронарный синдром (ОКС) на фоне нарушений углеводного обмена, имеет важное прогностическое и диагностическое значение. В связи с этим целью работы явилось у больных ОКС на фоне нарушений углеводного обмена разработать систему прогнозирования аритмических осложнений на госпитальном периоде после реваскуляризации миокарда с учетом показателей variability ритма сердца.

Обследовано 64 больных ОКС (1-я группа) и 70 больных ОКС и сахарным диабетом (СД) 2 типа (2-я группа) через 7 дней после стентирования коронарных артерий. Всем больным были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Контрольную группу составили практически здоровые люди. Всем больным при суточном мониторинге ЭКГ проводили оценку ВРС. Рассчитывали показатели временного и спектрального анализа ВРС. Кроме того,

определяли среднюю частоту сокращений сердца (ЧСС) в дневное, ночное время суток, циркадный индекс (ЦИ) как отношение среднесуточной к средненочной ЧСС. Для изучения нелинейных характеристик ВРС использовали показатель фрактальной размерности временного ряда (FrD) [1]. Для определения фрактальной размерности временного ряда интервалов кардиоинтервалограммы использовался дисперсионный метод, предложенный в работе Bassingthwaighte J. et al. (1995), который состоит в следующем.

Временной ряд состоит из $N = 2^M$ отсчетов. На первом шаге из $N = 2^M$ отсчетов вычисляли коэффициент вариации CV_1 (%) (1) с использованием всех N значений временного ряда. Затем каждые 2 соседних отсчета усреднялись и для вновь полученного временного ряда длиной $N/2$ вычисляли CV_2 . На следующем шаге усредняли 2 отсчета из полученного на предыдущем шаге ряда длиной $N/2$ и вычисляется CV_3 и т.д. Данный процесс усреднения двух соседних отсчетов в пределах зерна укрупнения временной шкалы и расчета $CV(i)$ для вновь модифицированного ряда производился $M - 1$ раз до достижения ряда, состоящего только из 2 отсчетов, каждый из которых – результат усреднения первой или второй половины временного ряда. Затем строили в логарифмических шкалах зависимость

$CV(i)$ от размера зерна укрупнения временной шкалы. Вычисляли тангенс угла наклона $A(\text{tg}A)$ прямой регрессии для отмеченных точек оси X . Фрактальную размерность временного ряда определяли по формуле $FrD = 1 - \text{tg}A$.

Для характеристики гетерогенности желудочковой реполяризации использовали дисперсию QT-, JT- интервалов. При этом рассчитывали показатели, характеризующие временную (v) и пространственную (p) дисперсию.

В результате проведенного исследования было установлено, что у больных 1-й и 2-й групп в отличие от пациентов контрольной группы в дневное время выявлена тахикардия до $97,1 \pm 3,1$ и $103,2 \pm 3,4$ ударов в минуту соответственно. Средноночная ЧСС превышала значения у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$) и составила $79,2 \pm 2,5$ и $85 \pm 2,9$ ударов в минуту соответственно. Наряду с этим, у больных двух групп регистрировалось уменьшение ЦИ относительно соответствующего показателя здоровых людей, равного $1,37 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Причем более значительно ЦИ снижался во 2-й группе: $1,21 \pm 0,03$ против $1,29 \pm 0,01$ в первой. По результатам анализа ВСР, у больных двух групп выявлено снижение функции разброса и усиление функции концентрации ритма, очевидно, вследствие ослабления тонических влияний парасимпатической нервной системы. Спектральный анализ ВСР свидетельствовал о статистически достоверном уменьшении мощности всех компонентов спектра у больных двух групп: как медленных (LF) и очень медленных волн (VLF), отражающих степень активации симпатических сегментарных и

церебральных центров регуляции, так и быстрых волн (HF), обусловленных парасимпатическими влияниями. Наряду с этим, у больных исследуемых групп отмечалось относительное преобладание волн большого периода, свидетельствующих о доминировании симпатических влияний, тогда как у здоровых людей отношение LF/HF приближалось к 1. В результате применения методов нелинейной динамики было установлено, что в спектре мощности кардиоинтервалограммы у больных 1-й и 2-й групп, доля непериодических хаотических компонентов, имеющих фрактальную природу, составляла соответственно 67 и 87%. У больных 1-й группы показатель FrD сердечного ритма находился в интервале 1,0–1,2, в среднем составив $1,09 \pm 0,003$. У пациентов 2-й группы происходило снижение фрактальной размерности, что свидетельствовало об усилении непериодичности хаотической компоненты кардиоинтервалограммы. Так, показатель FrD сердечного ритма колебался в диапазоне 0,80–1,0, в среднем составив $0,91 \pm 0,002$. Снижение FrD у больных 2-й группы обратно коррелировало с усилением влияния симпатических нервов на сердце. Кроме того, усиление «хаоса» в структуре ритма сердца находилось в тесной прямой взаимосвязи с количеством экстрасистолярных и вентрикулярных экстрасистол, появление которых связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти.

Электрическая нестабильность миокарда была выявлена у 18 (28,1%) больных 1-й группы и у 26 (37,1%) пациентов 2-й группы в виде увеличения дисперсии и вариабельности интервала QT. Показатели дисперсии интервалов Q-T и J-T представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели дисперсии реполяризации у больных клинических групп и у практически здоровых людей контрольной группы

Показатель	Группа больных		
	1-я группа ($n = 64$)	2-я группа ($n = 70$)	Контрольная ($n = 30$)
vQTd, мс	$51,67 \pm 14,64^*$	$64,67 \pm 17,68^*$	$23,44 \pm 7,87$
vQTdc, \sqrt{c}	$1,92 \pm 0,63^*$	$2,34 \pm 0,71^*$	$0,79 \pm 0,38$
vJTd, мс	$51,67 \pm 16,21^*$	$66,67 \pm 17,68^*$	$23,44 \pm 7,87$
vJTdc, \sqrt{c}	$1,9 \pm 0,66^*$	$2,43 \pm 0,67^*$	$0,81 \pm 0,34$
vQTd, %	$7,12 \pm 2,17^*$	$8,12 \pm 2,49^*$	$3,12 \pm 1,04$
vJTd, %	$7,01 \pm 2,39^*$	$8,42 \pm 2,22^*$	$3,06 \pm 1,11$
pQTd, мс	$56,0 \pm 17,14^*$	$77,33 \pm 20,5^*$	$26,25 \pm 9,42$
pQTdc, \sqrt{c}	$1,99 \pm 0,67^*$	$2,73 \pm 0,74^*$	$0,98 \pm 0,34$
pJTd, мс	$60,67 \pm 16,39^*$	$79,67 \pm 21,25^*$	$27,19 \pm 8,51$
pJTdc, \sqrt{c}	$2,21 \pm 0,62^*$	$2,81 \pm 0,78^*$	$1,01 \pm 0,29$
pQTdr, %	$7,68 \pm 2,58^*$	$9,77 \pm 2,68^*$	$3,47 \pm 1,13$
pJTdr, %	$8,28 \pm 2,41^*$	$10,04 \pm 2,72^*$	$3,6 \pm 1,16$

Примечание. * – достоверные различия между показателями по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

У больных 1-й группы величины дисперсии интервалов QT и JT были больше, чем аналогичные показатели в контрольной группе. Данное обстоятельство свидетельствовало о наличии у больных ОКС после операции признаков электрической нестабильности сердца. У больных 2-й группы признаки электрофизиологической неоднородности миокарда были более выражены. Показатели дисперсии интервалов Q-T и J-T оказались наибольшими во 2-й группе

больных, что свидетельствовало о замедлении и негомогенности желудочковой реполяризации при сочетании у пациентов ОКС и СД 2 типа.

Известно, что вегетативный дисбаланс способствует развитию аритмогенной ситуации [1]. Количество больных с различными состояниями вегетативного тонуса в клинических группах больных и у практически здоровых людей контрольной группы представлены в табл. 2.

Таблица 2

Количество больных с различными состояниями вегетативного тонуса в клинических группах больных и у практически здоровых людей контрольной группы

Состояние вегетативного тонуса	1 группа (n = 64)		2 группа (n = 70)		Контрольная группа (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Выраженная парасимпатикотония	1	1,6	-		-	-
Умеренная парасимпатикотония	4	6,3	2	2,9	-	-
Нормотония	11	17,2	5	7,1	19	63,3
Умеренная симпатикотония	18	28,1	44	62,9	11	36,7
Выраженная симпатикотония	30	46,9	19	27,1	-	-
Всего	64	100	70	100	30	100

Среди больных ОКС в большем проценте случаев наблюдали выраженную симпатикотонию – приблизительно у половины больных (46,9%). На втором и третьем месте по представленности были пациенты с умеренно выраженной симпатикотонией (28,1%) и нормотонией (17,2%). Среди больных ОКС и СД в большинстве случаев встречали умеренно выраженную симпатикотонию (62,9%) и выраженную симпатикотонию (27,1%).

Используя метод множественной регрессии, для больных ОКС и СД 2 типа была получена формула для расчета вероятности нарушения ритма сердца. В эту формулу входили показатели фрактальной мощности, длины скатерграммы, мощности очень низкочастотного компонента спектра ВРС, показатель ваго-симпатического равновесия и дисперсия интервала JT. Полученная математическая модель имела следующий вид:

$$P = -1,06 \cdot FrD + 0,198 \cdot \text{ДлСК} - 0,01 \cdot VLF + 0,166 \cdot LF/HF + 0,0192 \cdot \text{вJTd} + 4,33,$$

где P – вероятность развития желудочковых нарушений ритма сердца или внезапной кардиальной смерти; FrD – фрактальная мощность; ДлСК – длина скатерграммы, с; VLF – мощность очень низкочастотного компонента спектра ВРС, $\text{мс}^2/\text{Гц}$; LF/HF – показатель ваго-симпатического равновесия; вJTd – временной показатель дисперсии интервала JT, мс.

Итак, негомогенность желудочковой реполяризации ЛЖ, снижение variability сердечного ритма, относительное превалирование симпатических влияний на сердце, ригидный сердечный ритм с высоким удельным неконтролируемых периодических составляющих тесно связаны с развитием нарушений ритма сердца у

больных ОКС и СД 2 типа в послеоперационный период. Изучение variability сердечного ритма и электрической стабильности миокарда для оценки симпатико-вагального баланса в организме позволит оценить вероятность развития потенциально опасных аритмий и внезапной сердечной смерти у больных в послеоперационный период после реваскуляризации миокарда.

Список литературы

1. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 50, №1. – С. 53–60.
2. Variability ритма сердца и толерантность к физической нагрузке у женщин после операции коронарного

шунтирования / Л.Н. Лютикова, Г.В. Рябыкина, Г.Р. Стamatov, Е.Ш. Кожемякина, Е.В. Щедрина, А.В. Соболев, Р.С. Акчуриин // Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение: тезисы докл. IV Всерос. симп. (Ижевск, 19-21 ноября 2008 г.). – Ижевск, 2008. – С. 183–185.

3. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. – 194 с.

4. Диагностика электрической нестабильности миокарда у больных острым коронарным синдромом (по данным методов ЭКГ высокого разрешения и вариабельности сердечного ритма) / Х.Ю. Шехаде, Ю.Ф. Эль-Миари, Ф.Ю. Копылов, А.У. Элеуов // Медицина неотложных состояний. – 2008. – Т.14, №1. – С. 62–67.

5. Шурыгина В.Д., Шубик Ю.В. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме // Вестник аритмологии. – 2009. – №53. – С. 56–63.

6. Heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery; a prospective 3-year follow-up study / S. Demirel, V. Akkaya, H. Oflaz, T. Tukek, O. Erfc // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2002. – Vol.7, №3. – P. 247–250.

7. Gareia-Gonzalez M.A., Ramos-Castro J., Fernandez-Chimeno M. A new index for the analysis of heart rate variability dynamics: characterization and application // *Physiol.Meas.* – 2003. – Vol. 24, №4. – P. 19–32.

Рецензенты:

Шлык С.В., д.м.н., профессор, зам. Министра по лечебной работе Министерства здравоохранения Ростовской области, зав. кафедрой внутренних болезней №4 ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», г. Ростов-на-Дону;

Пакус И.А., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Областная больница №2», зав. кафедрой управления и экономики здравоохранения ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 02.08.2011.

УДК 616.615

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО
АЛКОГОЛИЗМА, НАРКОМАНИИ И ТОКСИКОМАНИИ****Осколок Л.Н., Терентьев А.А.***ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Москва, e-mail: aaterent@inbox.ru*

В статье обобщены данные по этиологии и патогенезу хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании. Рассматриваются факторы риска этих болезней, особенности действия основных психоактивных веществ, механизмы изменения толерантности к ним и формирования патологической зависимости. Даны патофизиологические основы клинических проявлений психической и физической зависимости, последствия длительного злоупотребления психоактивными веществами, а также рекомендации по предупреждению и лечению этих болезней.

Ключевые слова: хронический алкоголизм, наркомании, токсикомании, изменение толерантности, психическая и физическая патологическая зависимость, механизмы, психоактивные вещества

**PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC ALCOHOLISM,
DRUG ADDICTION AND TOXICOMANIA****Oskolok L.N., Terentiev A.A.***Russian State Medical University, Moscow, e-mail: aaterent@inbox.ru*

This article is devoted to etiology and pathogenesis of chronic alcoholism, drug addiction, toxicomania. It deals with risk factors of these diseases, characteristics of some psychoactive agents, mechanisms of tolerance change and forming of pathologic dependence. The authors propose pathophysiological fundamentals of clinical manifestations of mental and physical dependence, consequences of prolonged psychoactive agents abuse and recommendations for prevention and medical treatment of these diseases.

Keywords: chronic alcoholism, drug addiction, toxicomania, tolerance change, mental and physical pathological dependence, mechanisms, psychoactive agents

Хронический алкоголизм, наркомании и токсикомании относятся к болезням патологической зависимости (БПЗ). Они возникают при длительном злоупотреблении нейротропными ядами – психоактивными веществами (ПАВ). Это этанол, наркотики и другие химические вещества, которые оказывают стимулирующее, седативное, снотворное и галлюциногенное действие на центральную нервную систему (ЦНС). Наркоманию вызывают опиаты (морфин, героин, кодеин), препараты конопли (марихуана, гашиш), психостимуляторы (амфетамины, эфедрин, кокаин), галлюциногены (ЛСД, фенциклидин) и снотворные препараты (барбитураты, ноксирон). Токсикоманию вызывают транквилизаторы и снотворные (бензодиазепины), атропинсодержащие, антигистаминные и антипаркинсонические препараты, летучие ингалянты, кофеин, никотин. По клинике принципиальных различий между БПЗ нет, однако они отличаются по патогенезу и особенностям действия ПАВ на ЦНС.

Для БПЗ характерно изменение толерантности к эффектам действующего вещества и формирование патологической зависимости от ПАВ. Изменение толерантности к ПАВ означает, что для воспроизведения нужного эффекта ПАВ необходимо постоянно увеличивать его дозу. Патологическая зависимость от ПАВ – это хро-

ническое заболевание мозга, являющееся результатом взаимодействия определенных генетических, биологических, личностных, социальных особенностей пациента, факторов окружающей среды и проявляющееся комплексом поведенческих нарушений [6]. Различают психическую и физическую патологическую зависимость. Психическая зависимость выражается в потребности приема ПАВ для избавления от неприятных мыслей, депрессии, боли или для вызывания чувства эйфории. Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом – комплексом тяжелых клинических симптомов, свидетельствующих о серьезных изменениях гомеостаза, нарушениях работы ЦНС, вегетативной нервной системы, основных систем и органов организма. Индивидуальная чувствительность и реакция на ПАВ проявляется разной степенью риска формирования синдрома зависимости, наличием или отсутствием выраженной эйфории, различной врожденной толерантностью и нетипичными реакциями. К факторам риска БПЗ относятся функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга, а также определенные характерологические и поведенческие особенности личности (повышенная возбудимость, агрессивность, склонность к риску и развитию депрессивных состояний). Функциональная недостаточность мезолимби-

ческой системы мозга может быть генетически обусловлена. Определенные гены отвечают за сниженный синтез, ускоренное разрушение нейромедиаторов и «обратный захват» их из синаптической щели, низкую плотность и чувствительность постсинаптических рецепторов дофаминергической системы, дефекты ГАМК-ергической, серотонинергической, опиоидной и других систем мозга, участвующих в работе системы положительного подкрепления, а также низкий уровень эндогенного этанола. Функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга может возникать при органических поражениях ЦНС, психических заболеваниях, болезнях обмена веществ и печени, эндокринных заболеваниях, при хроническом стрессе (одиночество, дискомфортные условия жизни, недосыпание, недоедание, переутомление, действие болевых факторов на человека с пассивным складом характера либо находящегося в состоянии депрессии). Если в период беременности, когда формируется мозг ребенка, мать потребляет этанол, у плода может развиваться алкогольный синдром. Использование наркотиков матерью приводит к рождению ребенка со сформировавшейся наркотической зависимостью [7].

ПАВ прямо или опосредовано возбуждают мезолимбические структуры мозга, отвечающие за положительное подкрепление [7], – это лобные доли коры, латеральный гипоталамус, пути от среднего мозга, моста и верхних отделов продолговатого мозга, где проходят аксоны катехоламинергических нейронов. Главным звеном механизма положительного подкрепления является активация μ -опиоидных рецепторов в вентральной покрышке среднего мозга (здесь находятся тела дофаминовых нейронов) и дофаминовых рецепторов в прилежащем ядре (N. Accumbens). Аксоны дофаминовых нейронов иннервируют также вентральную часть бледного шара, фронтальную и поясную извилины коры мозга. В реализации положительного подкрепления участвуют серотонин и катехоламины – норадреналин и дофамин, ацетилхолин, глутаминовая кислота, ГАМК, глицин и нейропептиды (субстанция P, опиоидные пептиды, ангиотензин, соматостатин, тиротропный гормон и другие). Нейропептиды регулируют активность медиаторов и изменяют функциональное состояние больших клеточных популяций [2].

По пространственной структуре молекулы наркотиков похожи на молекулы их эндогенных аналогов, взаимодействуют с теми же рецепторами и имитируют их эффект. Опиаты, действуя на опиоидные

рецепторы пресинаптической мембраны, вызывают пресинаптическое торможение: снижают активность аденилатциклазы, синтез цАМФ, поступление Ca^{2+} в пресинаптическое окончание и выделение нейромедиаторов [4]. Уменьшение выброса везикул с глутаматом и веществом P ослабляет передачу импульсов на вторичный нейрон ноцицептивной системы в дорсальных рогах спинного мозга (обезболивающий эффект). Уменьшение выделения ГАМК сопровождается увеличением выброса дофамина в центре положительных эмоций гипоталамуса и возникновением эйфории. Уменьшение выделения норадреналина из окончаний нейронов голубого пятна в различных отделах мозга снижает общий уровень возбудимости, тонус вегетативных функций и вызывает торможение стволовых структур (снотворный эффект). Кофеин, блокируя A_1 -аденозиновые рецепторы пресинаптической мембраны, снимает пресинаптическое торможение: повышает активность аденилатциклазы, синтез цАМФ, выброс нейромедиаторов. Как следствие, активируются многие медиаторные системы и весь мозг, что проявляется повышением умственной и физической работоспособности, снижением усталости и усилением сердечной деятельности [10]. Никотин, действуя на постсинаптические N-холинорецепторы вегетативных ганглиев и ЦНС, активирует высвобождение норадреналина. Повышается тонус симпатической нервной системы, которая активирует многие центры ЦНС, а также активность холинергической системы головного мозга. 50 и более мг никотина вызывают резкое учащение сердечных сокращений, судороги и остановку дыхательного центра. ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты) и препараты фенциклидина, блокируя постсинаптические 5-HT_2 -серотониновые рецепторы, снимают торможение в серотонинергических проекциях и, активируя пресинаптические рецепторы, тормозят выброс серотонина [3]. В итоге активируются системы в серотонинергических проекциях: неадекватная активация затылочной коры сопровождается зрительными галлюцинациями; гиппокампа, поясной извилины, гипоталамуса, лобной коры – нарушением эмоций и мышления. Протекая на сильном эмоциональном фоне, галлюцинации прочно фиксируются в памяти и могут самопроизвольно возвращаться. На фоне имеющейся психопатологии возможны расстройства психики. Барбитураты (фенобарбитал, люминал) и бензодиазепины (диазепам), активируя различные участки ГАМК_A-рецепторов, связанные с Cl⁻-каналами, усиливают

ГАМК-зависимое торможение в ЦНС: барбитураты – через увеличение продолжительности открытия Cl^- -каналов и увеличение их проницаемости, бензодиазепины – через увеличение числа открытых Cl^- -каналов в конечном мозге [4]. Амфетамины и кокаин повышают высвобождение катехоламинов нервными окончаниями, ослабляют их обратный захват, истощая пресинаптические запасы. У пациентов возникает ощущение физического благополучия и уверенности в себе.

Однако для этанола, летучих ингалянтов, каннабиоидов (препаратов конопли – гашиша, марихуаны) не существует специфических рецепторов и они, растворяясь в липидах мембран клеток, оказывают неспецифическое действие на ЦНС [8, 9]: изменяются текучесть и структура клеточных мембран, активность липидзависимых белков (ферментов, рецепторов, G-белков), мембранные ионные токи и генерация потенциалов. Каннабиоиды нарушают взаимодействие нейронов в лобных и соматосенсорных структурах головного мозга, обладают галлюциногенным и центральным угнетающим действием (возникает эйфория, релаксация и благодушие, однако возможен острый психоз). Высокие дозы летучих ингалянтов могут нарушать сознание человека и угнетать дыхательный центр. Этанол лучше растворяется в воде, чем в липидах, поэтому он проникает через ионные каналы цитоплазматических мембран по градиенту концентрации и изменяет метаболизм нервных клеток. Растворяясь в липидах, этанол уже при однократном приеме влияет на функции многих нейромедиаторных систем. Увеличивается выброс катехоламинов в синаптическую щель и тормозится их метаболизм, как следствие, повышается уровень дофамина в неостриатуме и центре положительного подкрепления гипоталамуса, а также содержание норадреналина в гипоталамусе и ретикулярной формации среднего мозга (болеутоляющий эффект). При активации дофаминовых и β -адренорецепторов повышается активность аденилатциклазы и синтез цАМФ, возникает эйфория, исчезает эмоциональная напряженность, что побуждает к повторному потреблению этанола. Стимулируется вход Cl^- в клетку, это усиливает ГАМК-ергическое торможение. Одновременно угнетаются глутаматные NMDA (N-метил-D-аспаргат)-рецепторы. Нарушаются межнейронные возбуждающие воздействия и механизмы памяти, исчезают тяжелые воспоминания, снижаются болевые ощущения, возникает заторможенность. Продукт окисления этанола ацетальдегид

является источником образования норморфина, сальсолинола, метилтетрагидро- β -карболина, тетрагидроизохинолинов, которые, имея структурное сходство с морфином, действуют на опиоидные рецепторы, имитируют эффект опиоидных пептидов и обуславливают формирование психической зависимости от этанола [7].

Все ПАВ более стабильны, действуют продолжительнее и в больших дозах, чем их эндогенные аналоги. Установлено, что избыточное длительное воздействие на опиоидные рецепторы сопровождается активацией перекисного окисления липидов в неокортексе, околосинаптическом сером веществе среднего мозга, черной субстанции, симпатических ганглиях, блуждающих нервах, пищеварительном тракте и миокарде. Как следствие, возникают структурные изменения и повреждение рецепторов: рецепторы связываются с ионами металлов, изменяется содержание ГТФ в микроокружении рецепторов, число G-белков и их сопряжение с рецепторами. Снижается сродство рецепторов к эндогенным лигандам и их взаимодействие. Уже после 1-2 введений опиатов формируется физическая зависимость: через влияние на генетический аппарат нервных клеток уменьшается синтез опиоидных пептидов и число μ -опиоидных рецепторов, повышается синтез аденилатциклазы, изменяется метаболизм нервных клеток и их связи. Изменение толерантности обусловлено повышением активности аденилатциклазы с каждым повторным приемом морфина, что требует для получения нужного эффекта увеличения его дозы [4]. При отказе от опиатов уровень цАМФ превышает норму, наблюдается более интенсивная передача, например, болевых сигналов. Недостаточно возбуждается система положительного подкрепления, поэтому для абстинентного синдрома характерны депрессия и сильные боли. Чтобы снять синдром, нужно ввести опиаты, например, кодеин. Это вызывает дополнительное высвобождение нейромедиаторов. Временно нормализуется деятельность мезолимбических структур мозга, проявляется психическая зависимость от опиатов: появляется субъективное ощущение улучшения общего состояния, эмоционального и психического возбуждения. Однако при снижении уровня катехоламинов психоэмоциональное состояние пациента ухудшается, появляется стремление вновь использовать наркотик, возникает порочный круг. У наркоманов усиливается синтез катехоламинов и снижается активность ферментов их метаболизма – моноаминоксидазы и дофамин- β -гидроксилазы, которая участвует в пре-

вращении дофамина в норадреналин. Это можно рассматривать как компенсаторную реакцию, поскольку при уменьшении числа и чувствительности опиоидных рецепторов избыточный выброс катехоламинов может привести к их дефициту, а это угрожает жизнедеятельности организма. Снижение уровня норадреналина ощущается как дискомфорт и побуждает к повторному приему опиатов. Изменение толерантности и развитие патологической зависимости характерны и для других наркотиков. Так, при регулярном введении в организм кофеина число A_1 -аденозиновых рецепторов пресинаптической мембраны, которые блокирует кофеин, увеличивается, усиливается пресинаптическое торможение: снижается активность аденилатциклазы и выброс нейромедиаторов, поэтому при отказе от кофеина наблюдается депрессия и сонливость. Активность постсинаптических 5-HT_2 -рецепторов серотонинергических нейронов и пресинаптических рецепторов, на которые длительно действуют ЛСД и препараты фенциклидина, снижается, увеличивается выброс серотонина, изменяется толерантность. При развитии кокаиновой зависимости уменьшается число σ - и κ -опиоидных рецепторов в мезолимбической области, изменяется их чувствительность и высвобождение дофамина. Для абстинентного синдрома характерна повышенная агрессивность, ощущение угрозы извне, поэтому пациенты часто переходят к тяжелым наркотикам.

При хроническом алкоголизме повышается ригидность мембран, изменяется структура фосфолипидного бислоя цитоплазматической мембраны, увеличивается содержание холестерина, формируется устойчивость липидов к дезорганизующим эффектам этанола, к гидролизу экзогенной фосфолипазой A_2 , изменяются свойства регуляторных липидзависимых белков. Этанол и продукты его метаболизма нарушают генетический аппарат клетки на молекулярном, геномном и хромосомном уровне [8, 9]. Через активацию мембраносвязанной фосфолипазы С запускается каскад молекулярных событий адаптации к постоянному присутствию экзогенного этанола в организме. Нарушается синтез α -субъединицы G_s -белка, стимулирующей аденилатциклазу, например, под влиянием простагландина E_1 или аденозина. Снижение активности аденилатциклазы и уровня цАМФ обуславливает необходимость большей дозы этанола для поддержания нормального уровня цАМФ. Изменяется толерантность к этанолу. Нарушается синтез, экспрессия и сродство опиоидных рецепторов к опиоидным

пептидам, синтез которых также снижается. Это усиливает влечение к этанолу, действующему в дозах, значительно превышающих объем продукции опиоидных пептидов. Повышается чувствительность к глутамату и количество NMDA-рецепторов, что обуславливает повышенную нервную возбудимость. Происходит пролиферация участков связывания и потенциал-зависимых кальциевых каналов NMDA-рецепторов. Повышается вход в клетку и освобождение из депо Ca^{2+} , возникает эпилептиформная активность абстинентного синдрома и активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и фосфолипаз. Следствием этого являются гипоксия мозга, ацидоз, повреждение мембран нейронов, снижение тонуса мозговых сосудов. Кровоток в субкортикальных зонах, таламусе и базальных ганглиях уменьшается соответственно степени и продолжительности злоупотребления алкоголем. Уменьшается активность ГАМК-ергической системы, что повышает выброс дофамина. Избыток дофамина обуславливает повышенное возбуждение, бред и психоз. Однако впоследствии содержание дофамина может снизиться ниже нормального уровня, что является основой патологического влечения к этанолу и высокой вероятности рецидива заболевания. На фоне длительной ремиссии уровень дофамина в крови может вновь повышаться с возвращением симптомов абстинентного синдрома. Снижается содержание ацетилхолина, функционального антагониста дофамина в неостриатуме. Редукция холинергических вставочных нейронов, которые обеспечивают связь стволовой части с корой больших полушарий, обуславливает алкогольную амнезию. Снижается уровень серотонина в миндалевидном комплексе, мамиллярных телах, области вентральной покрышки и гипоталамусе, что обуславливает галлюцинации, бессонницу, тревожность, возбуждение, дезорганизацию процессов мышления. При снижении массы мамиллярных тел возникают расстройства кратковременной памяти и других когнитивных процессов у алкоголиков. У алкоголиков снижается содержание витамина B_1 , который является кофактором многих ферментов, что затрудняет использование глюкозы нервной тканью и обуславливает развитие алкогольной энцефалопатии. Присоединение ацетальдегида к каталитическим центрам ферментов нарушает их функциональную активность и метаболизм таких эндогенных аминокислот, как глутаминовая кислота, ГАМК и глицин. Изменяется работа всех нейрохимических систем мозга, формируются новые функциональные системы, устойчивые необрати-

мые связи, обуславливающие пожизненные формы памяти [6, 9]. С каждым новым приемом этанола ассоциативная связь становится крепче, вызывая более выраженную поведенческую и нейрохимическую реакцию. Нейротоксический эффект этанола обусловлен и связыванием ацетальдегида с тубулином, что нарушает структуру и функциональную активность микротрубочек нейронов. У алкоголиков наблюдаются атрофия мозга, увеличение пространства между бороздами поверхности мозга, расширение мозговых желудочков, дегенерация коры больших полушарий. ПАВ оказывают токсическое действие практически на все внутренние органы и системы организма – нарастает повреждение мозга, поджелудочной железы, сердца, иммунной системы, что обуславливает временную нетрудоспособность и инвалидность [1, 3]. У мужчин-алкоголиков наблюдается импотенция, уменьшение простаты. Особая нагрузка падает на печень, почки и кровь, где этанол подвергается активному метаболизму. В конечном итоге организм полностью разрушается и гибнет.

Поскольку БПЗ – это неинфекционные эпидемические заболевания, а внутренняя причина любого эпидемического процесса – взаимодействие биологических и социальных факторов, а не конкретное воздействие какого-либо фактора на человека, профилактические и лечебные мероприятия должны учитывать взаимодействие всех факторов (медико-биологических, социально-демографических, экономических, политических, и др.) БПЗ. Одним из важнейших направлений патогенетической терапии является нормализация деятельности дофаминергической системы, сопровождающаяся клиническим улучшением состояния больного. Для этой цели используют нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты, блокаторы опиоидных рецепторов и нейропептиды [1, 3, 5, 7]. В частности серотонинергический антидепрессант флувоксамин через воздействие на серотонинергическую систему у больных алкоголизмом нормализует функции дофаминергической системы и эффективно купирует патологическое влечение к алкоголю. Под влиянием иглоукалывания нормализуется содержание дофамина в крови и наступает улучшение состояния больного.

При использовании для гемосорбции углей, абсорбирующих дофамин, уровень дофамина в крови нормализуется и происходит эффективное выведение из тяжелого алкогольного и наркотического абстинентного синдрома. Блокаторы опиоидных рецепторов (налтрексон и его аналоги) препятствуют связыванию ПАВ со специфическими

рецепторами. Как следствие, не проявляются их эффекты, что при достаточном и регулярном применении лекарственного препарата приводит к постепенному восстановлению функций ЦНС и к редукции патологического влечения к этанолу и наркотикам. Стимуляторы пресинаптических дофаминовых рецепторов (бромкриптин) также снижают патологическую зависимость от этанола и наркотиков. Депрессивный синдром входит в структуру патологического влечения к алкоголю и наркотикам: его патогенетической основой является недостаточность катехоламинергической и серотонинергической систем мезолимбических структур мозга. Поэтому применение антидепрессантов является одним из патогенетических методов лечения зависимости от ПАВ. При повышенной возбудимости ЦНС обосновано применение препаратов, усиливающих функции ГАМК-ергической системы (аминалон, пирацетам), антагонистов потенциал-зависимых кальциевых каналов, стресс-протективных препаратов, снижающих реактивность организма особенно в экстремальных условиях.

Список литературы

1. Алкогольный абстинентный синдром / под ред. В.В. Афанасьева. – СПб.: Интермедика, 2002. – 336 с.
2. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Карабасова М.А. Патологическая физиология и биохимия. – М.: Экзамен, 2005. – 480 с.
3. Алкоголизм, наркомания, токсикомания / Л.М. Барденштейн, Н.П. Герасимов, Ю.Б. Можгинский, Н.И. Беглянкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 64 с.
4. Регуляторные системы организма человека / В.А. Дубынин, А.А. Каменский, М.Р. Сапин, В.И. Сивоглазов. – М.: Дрофа, 2003. – 368 с.
5. Лечение алкоголизма, наркоманий и токсикоманий (в таблицах) / Н.Н. Иванец и др. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Анахарсис, 2002. – 60 с.
6. Наркология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
7. Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 944 с.
8. Табакофф Б., Хоффман Л. Нейробиологические эффекты алкоголя // Вопр. наркол. – 2003. – № 5. – С. 27–42.
9. Шабанов П. Д. Основы наркологии. – СПб.: Лань, 2002. – 560 с.
10. Наглядная фармакология: пер. с англ. / под ред. М.А. Демидовой. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 104 с.

Рецензенты:

Алиханов Х.А., д.м.н., профессор, зав. курсом общей хирургии факультета социальной медицины Государственной классической академии имени Маймонида, г. Москва;
Хватов В.Б., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории трансфизиологии и консервирования тканей НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, г. Москва.
Работа поступила в редакцию 29.06.2011.

УДК 615.036.8

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕГЛЮМИНА НАТРИЯ СУКЦИНАТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНЫМИ ИНИЦИИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ**²Петров А.Ю., ²Заплутанов В.А., ⁴Бизенкова М.Н., ³Романцов М.Г., ¹Коваленко А.Л.**¹ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА;²ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»;³ГОУ ВПО «СПбГМА им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург;⁴ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, Пенза, e-mail: mr@nextmail.ru

В статье представлен материал по изучению на различных экспериментальных моделях механизма действия оригинального лекарственного средства 1,5%-го раствора реамберина (меглумина натрия сукцината). Показаны однонаправленные метаболические изменения в печени животных, независимо от иницирующего агента, приводящие к тканевой гипоксии и свободнорадикальному некробиозу. Установлена антигипоксическая антитоксическая активность препарата, выявлен антиоксидантный эффект МНС, а гепатопротекторная активность обусловлена снижением активности индикаторных ферментов цитолиза и холестаза. Проведенное исследование позволяет рекомендовать его в качестве эффективного метаболического корректора с выраженной антигипоксической активностью при поражениях печени различного генеза.

Ключевые слова: меглумина натрия сукцинат, активность гепатопротекторная, антитоксическая, антигипоксическая, гипоксия, печень

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NATRIUM MEGLUMINE SUCCINATE IN MODELING OF LIVER DAMAGE BY VARIOUS INITIATIVE AGENTS**²Petrov A.Y., ²Zaplutanov V.A., ⁴Bizenkova M.N., ³Romantsov M.G., ¹Kovalenko A.L.**¹State Scientific University «Institute of toxicology» Federal Medical and Biological Agency;²LLC «Scientific-technological pharmaceutical company «POLISAN»;³State Educational Institution of Higher Professional Education «Sankt-Petersburg State Medical Academy of I.I. Mechnikov», Sankt-Petersburg;⁴Penza State University, Medical Institute, Penza, e-mail: mr@nextmail.ru

The article contains material on studying of the effect of the original medical preparation 1,5% solution of reamberine (natrium meglumine succinate) on different experimental models. Unidirectional metabolic alterations in animals' liver were shown regardless of initiated agent that led to tissue hypoxia and free-radical necrobiosis. Anti-hypoxic anti-toxic preparation activity has been established and the anti-oxidant effect of MNS has been shown. The hepatoprotective activity was caused by a decrease in activity of indication ferments of cytolysis and cholestasis. The research allows us to recommend it as an effective metabolic corrector with an expressed anti-hypoxic activity under the liver disturbance of any genesis.

Keywords: natrium meglumine succinate, hepatoprotective activity, anti-toxic, anti-hypoxic, hypoxia, liver

Для хронических повреждений печени, независимо от этиологического фактора, характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции, с последующим прогрессированием фиброза. В исходе патогенеза повреждения гепатоцитов, важна роль тканевой гипоксии, приводящей к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активации свободнорадикальных процессов, что обусловлено, гиперпродукцией активных кислородных метаболитов, синтезируемых компонентами системы мононуклеарных фагоцитов – клетками Купфера [1, 2, 4].

Этанол, вводимый в организм, метаболизируется печенью, промежуточным токсичным продуктом его метаболизма является ацетальдегид. Ацетальдегид активирует процессы перекисного окисления липидов, обуславливая ряд клинических вегетативных проявлений, составляющих сущность

абстинентного синдрома, что в последующем приводит к алкогольной болезни печени (алкогольному стеатозу, стеатогепатиту и циррозу). Алкогольная болезнь печени проявляется разнообразием клинической картины, лабораторных и морфологических данных. Ежедневное потребление спиртного, в дозе, эквивалентной 20 г абсолютного алкоголя (для женщин) и 60 г (для мужчин), приводит к поражению печени. Употребление спиртных напитков в дозе, эквивалентной 70 г абсолютного алкоголя в течение нескольких дней, приводит к развитию гепатоза. Обладая очевидными гепатотоксическими свойствами, МНС обеспечивает выведение токсических продуктов вследствие алкогольного злоупотребления с одновременной коррекцией метаболических нарушений [2, 5, 6, 7].

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических пора-

жений печени включает средства метаболической терапии. Это обусловило изучение оригинальных композиций на основе митохондриальных субстратов (янтарная кислота, сукцинат). К таким препаратам относится меглюмина натрия сукцинат (МНС) – реамберин, который является активной транспортной формой янтарной кислоты – «субстратный антигипоксант» [3, 9, 10].

Цель исследования – сравнительное изучение антигипоксических, гепатопротекторных свойств меглюмина натрия сукцината на экспериментальной модели гипобарической гипоксии и поражения печени различными иницирующими агентами (хлорид аммония, этанол).

Материал и методы исследования

В связи с неоднозначностью механизмов нарушений, лежащих в основе различных типов гипоксии, антигипоксические свойства испытуемого препарата оценивали на двух моделях гипоксии гипоксической и гистотоксической.

1. Гипоксическую гипоксию моделировали на мышцах-самках ($n = 150$) при внутрибрюшинном введении МНС в дозах 250 и 500 мг/кг и препарата сравнения оксибутирата натрия (ГОМК) – эталонного антигипоксанта в дозе 300 мг/кг, за 30 минут до помещения их в стеклянные, герметически закрывающиеся сосуды. По мере потребления кислорода, его концентрация в сосудах снижалась и животные погибали.

2. Острую гистотоксическую гипоксию моделировали на крысах с использованием фторида натрия (в дозе 50 мг/кг), который, блокирует тканевое дыхание на уровне гликолиза. МНС в дозах 250 и 500 мг/кг и ГОМК в дозе 300 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 30 минут до воздействия ингибитора тканевого дыхания. Об эффективности препаратов судили по продолжительности жизни животных.

Оценку гепатопротекторной активности МНС проводили на моделях токсического поражения печени.

3. Модель отравления солями аммония. Крысам линии Вистар ($n = 60$) вводили хлорид аммония (ХА), который является мощным гепатотоксином, его действие основано на обратимых изменениях энергетического обмена в клетках органов животного [8, 11]. Животным 1-й группы ($n = 15$) в течение 7 дней вводили внутрибрюшинно ХА однократно в суточной дозе 125 мг/кг ($1/3 LD_{50}$) в изотоническом растворе хлорида натрия. Животные 2-й группы ($n = 15$) получали ХА в 2 мл 1,5% раствора МНС (реамберина). Животным 3-й группы ($n = 15$) ХА вводился в 2 мл мафусола (препарат сравнения). Животные 4-й группы ($n = 15$), получали только 0,9% изотонический раствор хлорида натрия (контрольная группа). Наблюдение за животными проводилось 10 дней, в течение которых отмечали выживаемость. В печени оставшихся в живых животных определяли уровень внутриклеточных метаболитов (пирувата, 3-Д-гидроксибутирата, оксоглутарата (α -кетоглутарата), фосфоенолпирувата, креатинфосфата, АТФ), отражающих степень поражения органа. Степень нарушения синтетической и депонирующей функции печени оценивали по содержанию гликогена.

4. Модель отравления этанолом. Крысам линии Вистар ($n = 60$) вводили внутрижелудочно этанол в дозе 4 г/кг ($1/2 LD_{50}$) 3 раза в день на протяжении 5 дней. Сформировано 4 экспериментальные группы по 15 животных: 1-я группа – контроль, здоровые животные; 2-я группа – животные с алкогольной интоксикацией без лечения; 3-я группа – животные с алкогольной интоксикацией и лечением МНС; 4-я группа – животные с алкогольной интоксикацией и лечением 5%-й глюкозой (препарат сравнения). МНС и раствор глюкозы вводили животным с 6-го дня в дозах 6 мл/кг 2 раза в день на протяжении 7 дней.

Эффективность терапии оценивалась по:

1) содержанию компонентов ПОЛ-АОС – малонового диальдегида (МДА) и уровню восстановленного глутатиона в печени;

2) уровню индикаторных ферментов цитолиза (АЛаТ, АСаТ) и холестаза (ЩФ);

3) уровню показателей, отражающих синтетическую функцию печени и интенсивность энергетических процессов – КФ, СДГ, ЛДГ, тимоловой пробы, содержание общего белка и липидов, холестерина, уровня глюкозы, интенсивности тканевого дыхания, уровню молочной кислоты [2, 12].

Результаты исследования и их обсуждение

Продолжительность жизни мышей в условиях гипоксической гипоксии с гиперкапнией составила $15,7 \pm 0,4$ мин. Оксибутират увеличивал продолжительность жизни животных на 36,6 мин, которая составила $52,3 \pm 1,5$ мин. Продолжительность жизни мышей, получавших МНС, в дозах 250 или 500 мг/кг была несколько выше, чем в контроле, составив $18,4 \pm 1,30$ и $17,6 \pm 0,6$ минут, соответственно.

На модели гистотоксической гипоксии, вызванной введением фторида натрия, МНС показал положительный антигипоксический эффект, зависящий от дозы. Так, введение МНС в дозе 250 мг/кг продлевало жизнь животных на 93% (85 ± 8 мин), а в дозе 500 мг/кг на 152% (111 ± 7 мин.). Антигипоксический эффект оксибутирата был выше (164 ± 14). Умеренно выраженный антигипоксический эффект МНС при гипоксической гипоксии и выраженное его наличие при гистотоксической гипоксии, вызываемой блокадой гликолиза, объяснимы различиями метаболизма указанных гипоксий.

При гипоксической гипоксии дефицит кислорода нарушает процесс взаимного окисления-восстановления переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий, снижает и/или прекращает перенос электронов в дыхательной цепи. Это сопровождается повсеместным восстановлением дыхательных ферментов, в тканях увеличивается количество восстановленных форм коферментов и значительно возрастает от-

ношение НАДН/НАД⁺ и НАДФН/НАДФ⁺¹. Вслед за нарушением окислительно-восстановительного потенциала переносчиков электронов разобщается процесс окислительного фосфорилирования, снижается энергообразование, количество макроэрических соединений в тканях организма резко уменьшается. И хотя МНС (производное янтарной кислоты), как энергодающий субстрат, включается в цикл Кребса, однако электроны и протоны водорода не достигают кислорода из-за блокады дыхательной цепи митохондрий. Поэтому при гипоксической гипоксии с гиперкапнией введение животным МНС оказалось мало эффективным.

При гистотоксической гипоксии, вызванной фторидом натрия, происходит блокада гликолиза, но при этом дыхательная цепь продолжает функционировать. МНС, как субстрат цикла Кребса, активизирует процессы окисления, поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий, увеличивая продолжительность жизни животных, находящихся в условиях гистотоксической гипоксии, обеспечивая необходимый для жизнедеятельности клеток синтез макроэргов.

Выраженный антигипоксический эффект оксипирувата при обоих видах гипоксии объясняется его двухкомпонентным механизмом действия: антигипоксического и прогипоксического. В основе антигипоксического эффекта оксипирувата лежит усиление окисления НАДН и генерации НАД⁺, столь дефицитного при гипоксии. Прогипоксическое действие ГОМК обусловлено образованием дополнительного фонда полу-янтарного альдегида, который превращается затем в янтарную кислоту. Этими особенностями и объясняется универсальность антигипоксического действия ГОМК при различных формах гипоксических состояний.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование на модели гистотоксической гипоксии, вызываемой фторидом натрия, позволило установить антигипоксическую активность МНС, при этом отчетливо проявлялась зависимость между назначенной дозой и получаемым эффектом. Выявленная антигипоксическая активность МНС на тканевом уровне послужила основанием для дальнейшего его изучения.

Интоксикация хлоридом аммония нарушала белковосинтетическую, детоксицирующую функции печени экспериментальных животных, сопровождаясь повышением в

1,6 раза уровня гликогена и фосфоенолпирувата в 1,4 раза. В печени уменьшались в 2,7 раза запасы АТФ, в 2,6 раза был увеличен уровень малонового диальдегида, снижен в 1,7 раза уровень пирувата и в 3,2 раза 3-Д-гидроксипирувата в печени и в 3,9 раз – оксоглутарата печени (табл. 1).

Среди животных 1-й группы, которым был введен хлорид аммония в суточной дозе 125 мг/кг массы (1/3ЛД₃₀), к 10 дню наблюдения «выжило» 7 (58,3%) животных. У них наблюдался ускоренный синтез гликогена, превышающий в 1,6 раза уровень нормы. Содержание пирувата, гидроксибутирата, оксоглутарата снижено соответственно в 1,7; 3,2; 3,9 раз, на фоне повышенного в 1,4 раза уровня фосфоенолпирувата, отражая нарушения метаболического характера в паренхиме печени животных на фоне гепатотропного яда, без проводимой коррекции. Уровень креатинфосфата, АТФ также снижался, соответственно в 2,6 и в 2,7 раз, на фоне повышения концентрации в 2,6 раза уровня малонового диальдегида (МДА), указывая на нарушение системы антиоксидантной защиты экспериментальных животных.

О нормализации функциональной активности печени животных 2-й группы, получавших раствор меглюмина натрия сукцинат, свидетельствует нормализация уровня гликогена, оксоглутарата, креатинфосфата, а также более выраженный прирост пирувата (+28,2, против +13,5%, у животных, получавших мафусол), на фоне роста АТФ (+831, против +717 нмоль/г у животных, получавших мафусол). О мембраностабилизирующем действии и антиоксидантной активности МНС свидетельствует низкое содержание малонового диальдегида (МДА) в клетках печени (3,2 ± 0,4 нмоль/г), в сравнении с животными, получавшими мафусол (4,9 ± 0,9 и 2,2 ± 0,7 нмоль/г).

Применение раствора мафусола у животных 3-й группы было менее эффективным, уровень гликогена снизился на 9,6%, оставаясь высоким, составив 36,7 ± 1,5% в сравнении с животными 1-й группы, не получавших лечения, и превышая уровень контрольных животных в 1,3 раза. Уровень пирувата повысился на 13,5%, в сравнении с животными 1-й группы, был ниже на 14,7% уровня контроля, в сравнении с животными, получавшими МНС, в 1,2 раза. Уровень фосфоенолпирувата у животных 3-й группы, получавших мафусол, снизился на 13,2 нмоль/г, но превышал на 20,9 нмоль/г уровень животных 2-й группы, получавших МНС. Содержание креатинфосфата и АТФ у животных 3-й группы в 1,3 и 1,1 раза ниже показателей животных 2-й группы, которым

¹ Зиновьев Ю.В., Козлов С.А., Савельев О.Н. Резистентность к гипоксии. – Красноярск, 1988.

вводили МНС. Уровень малонового диальдегида у животных, получавших мафусол, к окончанию лечения не достиг показателей нормы ($-2,7$ нмоль/г), тогда как у животных, получавших МНС, данный показатель нормализовался. На фоне применения МНС

отмечено снижение уровня МДА в 1,8 раз, против снижения в 2,3 раза его уровня у животных, получавших мафусол, указывая на выраженное торможение процессов перекисного окисления липидов (табл. 1).

Таблица 1

Коррекция метаболических нарушений в печени на модели ее химического повреждения хлоридом аммония

Исследуемый параметр	Исследуемые препараты			
	Группа 1 Хлорид аммония + физиологический раствор	Группа 2 МНС + хлорид аммония	Группа 3 Мафусол + хлорид аммония	Группа 4 Физиологический раствор (контроль)
Число выживших животных, %	58,3	100,0	100,0	100,0
Гликоген печени, %	$46,3 \pm 1,9$	$29,9 \pm 1,8^*$	$36,7 \pm 1,5^*$	$29,2 \pm 0,5$
Пируват печени Сдвиг показателя Δ	$49,2 \pm 6,5$	$77,4 \pm 8,3$ +28,2*	$62,7 \pm 3,9$ +13,5	$85,7 \pm 1,1$ +36,5**
3-Д-гидроксипируват в печени Δ	$48,8 \pm 3,2$	$98,6 \pm 1,9$ +49,8	$92,4 \pm 1,6$ +43,6	$156,3 \pm 2,6$
Оксоглутарат печени Δ	$21,7 \pm 2,4$	$91,2 \pm 2,9$ +69,5	$89,6 \pm 1,4$ +67,9	$86,4 \pm 2,2$
Фосфоенолпируват, нмоль/г Δ	$106,8 \pm 1,3$	$72,7 \pm 1,6$ -34,1	$93,6 \pm 1,7$ -13,2	$78,4 \pm 1,2$
Креатинфосфат, мкм/г Сдвиг показателя Δ	$0,92 \pm 0,05$	$2,2 \pm 0,14$ +1,28*	$1,74 \pm 0,2$ +0,82	$2,4 \pm 0,08$ +1,48**
АТФ, нмоль/г Сдвиг показателя Δ	659 ± 16	1490 ± 42 +831*	1376 ± 66 +717	1800 ± 45 -1141**
МДА, нмоль/г *Сдвиг показателя Δ	$5,7 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,4$ -2,5*	$4,9 \pm 0,9$ -0,8	$2,2 \pm 0,7$ -2,2**

Примечания:

* сдвиг показателя (Δ) разницы в группах животных, получавших реамберин и мафусол;

** сдвиг показателя в группах животных, получавших физиологический раствор на фоне введения хлорида аммония и у животных группы контроля.

Алкогольная интоксикация нарушает белоксинтезирующую, детоксицирующую функции печени, вызывая цитолиз, составив по уровню АлАТ $1,6 \pm 0,1$, против $0,52 \pm 0,08$ мккат/л, содержание щелочной фосфатазы выше нормы в 3,5 раза, повышая уровень маркерных ферментов в 3,1 раза, снижая в 1,6 раза содержание белка в сыворотке крови. В печени (в 2,9 раза) уменьшаются запасы гликогена, в 2 раза снижен уровень восстановленного глутатиона (табл. 2). Выявлены нарушения в системе антиоксидантной защиты животных, что проявилось в уменьшении в 1,3 раза уровня цитохрома P450, снижении в 3,8 раза содержания тиоловых групп, в сравнении с контрольными животными (табл. 2). Нарушения процессов тканевого дыхания и метаболизма проявилось в снижении в 1,6 раза утилизации глюкозы, в уменьшении в 6,4 раза запасов АТФ (табл. 1, 3).

Выявлено повышение в 1,4 раза активности лактатдегидрогеназы (см. табл. 2), содержание молочной кислоты выше уровня нормы в 1,8 раза. В 2,4 раза, в сравнении с

уровнем нормы, снизился уровень сукцинатдегидрогеназы (табл. 3), что говорит о преобладании анаэробного окисления субстратов. МНС нормализовал состояние процессов тканевого дыхания, интенсивность тканевого дыхания нормализовалась, снизив в 2,3 раза содержание молочной кислоты, восстановив активность лактатдегидрогеназы и повысив в 5,5 раза уровень макроэргов (АТФ) за счет нормализации интенсивности процессов окислительного фосфорилирования (табл. 1, 3). Антиоксидантные свойства МНС проявились в увеличении концентрации цитохрома P450, составив $+0,16$, против $+0,02$ нмоль/мг, у животных группы сравнения, получавших 5%-й раствор глюкозы. Ускоренное восстановление концентрации тиоловых групп наблюдалось под влиянием МНС, ($+550$ мг%) в сравнении с животными группы сравнения ($+46$ мг%). МНС (см. табл. 3) способствовал усилению процессов тканевого дыхания, интенсивности тканевого дыхания, которая составила 80 ± 10 , против 50 ± 10 мкл/O₂/100

у животных группы сравнения, при норме 85 ± 5 ; снижал уровень молочной кислоты до 15 ± 5 , против 25 ± 5 мг% у животных группы сравнения; восстанавливал до 480 ± 50 мкг/г/белка/ч активность сукцинатдегидрогеназы, против животных группы сравнения, активность СДГ у которых

не превышала 280 ± 20 мкг/г/белка/ч; повышал в 5,5 раза уровень макроэргов (АТФ), интенсифицируя процессы окислительного фосфорилирования, составив (по цитохрому) $1,12 \pm 0,06$, против $0,98 \pm 0,15$ ммоль/г у животных группы сравнения (при уровне нормы $1,24 \pm 0,04$ ммоль/г).

Таблица 2

Функциональное состояние печени животных при интоксикации этанолом

Показатели	Группы животных и препараты для лечения интоксикации этанолом			
	1-я группа животных, не получавших лечения, $n = 11$	2-я группа животных, получавших МНС, $n = 11$	3-я группа животных, получавших раствор 5%-й глюкозы, $n = 11$	Интактные животные (контроль) $n = 11$
Общий белок, г/л	40 ± 4	58 ± 6	46 ± 6	64 ± 2
АлАТ, мккат/л	$1,6 \pm 0,1$	$0,20 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,06$ +0,10**	$0,52 \pm 0,08$ +0,32*
АсАТ, мккат/л	$0,98 \pm 0,12$	$0,72 \pm 0,06$ -0,26	$0,88 \pm 0,12$ -0,10	$0,60 \pm 0,05$ -0,38*
Щелочная фосфатаза, мккат/л	$2,12 \pm 0,2$	$0,73 \pm 0,08$ -1,39	$0,96 \pm 0,14$ -1,16	$0,69 \pm 0,10$ -1,43*
Креатинфосфокиназа, мккат/л	$1,98 \pm 0,2$ +1,24	$0,77 \pm 0,09$ -1,21	$0,96 \pm 0,11$ -1,02	$0,74 \pm 0,12$ -1,24*
Лактатдегидрогеназа, моль/ч/л	$6,9 \pm 0,36$	$4,9 \pm 0,4$ -2,0	$6,7 \pm 0,4$ -0,2	$4,9 \pm 0,3$ -2,0*
Тимоловая проба, ед	$5,8 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,18$ -4,2	$2,9 \pm 0,13$ -2,0	$1,46 \pm 0,04$ -4,3*
Церулоплазмин, мг/л	840 ± 60	470 ± 30 -370,0	670 ± 90 -170,0	$430 \pm 22,0$ -410,0
Восстановленный глутатион, мг/%	80 ± 10	130 ± 10 +50,0	100 ± 10 +20,0	$160 \pm 5,0$ +80,0*
Цитохром Р450, моль/мг	$0,96 \pm 0,08$	$1,12 \pm 0,06$ +0,16	$0,98 \pm 0,15$ +0,02	$1,24 \pm 0,04$ +0,28*
Гликоген мг %	850 ± 80 -	2000 ± 150 +1150	1800 ± 20 +950	2500 ± 100 +1650,0*
Тиоловые группы, мг %	440 ± 40	990 ± 50 +550	486 ± 40 +46,0	1650 ± 90 +1210,0*

Примечание: * – показатель Δ разницы параметров в группе контроля и животных, не получавших лечения; Δ^{**} – разница параметров в группах животных, получавших реамберин и глюкозу в сравнении с группой животных, не получавших лечения.

Таким образом, о мембраностабилизирующем действии МНС, его антиоксидантной активности свидетельствует более низкое содержание основного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида в клетках печени по сравнению с раствором мафусола. На наличие гепатопротекторной активности указывает снижение активности индикаторных ферментов цитолиза и холестаза. Антиоксидантная активность реамберина обусловлена повышением активности цитохрома Р450 с одновременным ростом уровня восстановленного глутатиона. Антиоксидантный эффект более выражен у МНС и был подтвержден ускоренным восстановлением

уровня тиоловых групп, в сравнении с препаратом сравнения.

Выводы

1. Установлена антигипоксическая активность меглюмина натрия сукцината с отчетливо проявляющейся зависимостью между назначаемой дозой и получаемым эффектом.

2. Показаны однонаправленные метаболические изменения в печени животных, независимо от инициирующего агента, приводящие к тканевой гипоксии и свободнорадикальному некробиозу, обуславливая применение препаратов митохондриального субстрата, содержащих сукцинат с целью коррекции этих нарушений.

Таблица 3

Коррекция нарушений метаболизма у животных при интоксикации этанолом

Показатели	Группы животных и препараты для лечения интоксикации этанолом			
	1-я группа животных, не получавших лечения, n = 11	2-я группа животных, получавших раствор реамберина, n = 11	3-я группа животных, получавших раствор 5%-й глюкозы, n = 11	Интактные животные (контроль) n = 11
Глюкоза, сыворотка, мг % Δ	72 ± 12	80 ± 11 +8,0	91 ± 9 +19	90 ± 10 +18
Глюкоза, печень, мг % Δ	500 ± 40	750 ± 50 +250,0	850 ± 90 +350	800 ± 60 +300
Молочная кислота, кровь, мг % Δ	35 ± 5	15 ± 5 -20,0	25 ± 5 -10,0	20 ± 5 -15
СДГ, печень, мкг/г/белка/ч Δ	210 ± 30	480 ± 50 +270	280 ± 20 +70	500 ± 50 +290
Интенсивность тканевого дыхания, печень, мкл/O ₂ /100 Δ	42 ± 6	80 ± 10 +38	50 ± 10 +8	85 ± 5 +43

Примечание: * – показатель Δ разницы параметров в группе контроля и животных, не получавших лечения; Δ** – разность параметров в группах животных, получавших реамберин и глюкозу в сравнении с группой животных, не получавших лечения.

3. Установлена антигипоксическая (за счет увеличения уровня пирувата и важнейшего метаболита ЦТК – оксо-кетоглутарата при одновременном снижении промежуточных метаболитов гликолиза (фосфоенолпируват) и лактата), антиоксидантная (за счет увеличения активности цитохрома P450 с ростом уровня восстановленного глутатиона и общих тиоловых групп) активность исследуемых лекарственных средств. Выявлен антиоксидантный эффект МНС, проявляющийся в ускоренном восстановлении ферментов антиоксидантной защиты и уровне тиоловых групп с торможением процессов липопероксидации (МДА), а гепатопротекторная активность обусловлена снижением активности индикаторных ферментов цитолиза и холестаза.

4. Путем сравнения фармакологической активности МНС и мафусола показано более выраженное гепатопротективное действие МНС, позволяющее рекомендовать его в качестве эффективного метаболического корректора с выраженной антигипоксической активностью при поражениях печени различного генеза.

Список литературы

1. Структурно-функциональные изменения печени при хронических гепатитах и циррозе / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин // Гепатопротекторы. – М., 2010. – С. 17–22.
2. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия: учебное руководство. – М., 2010. – С. 162–165.

3. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени // Методические рекомендации / под ред. А.Л.М. Ракова. – 2006. – 22 с.

4. Ripoli M., D. Aprile A. Hepatitis C – virus-linked mitochondrial dysfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated glycolytic adaptation // J. Virol. – 2010. – №1. – P. 647–660.

5. Marin-Garci J. Mitochondrial dysfunction after fetal alcohol exposure // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1996. – №6. – P. 1029–1032.

6. Peters T., Metabolic consequences of alcohol ingestion // Novartis found Symp. – 1998. – №216. – P. 19–24.

7. Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Н., Сиволап Ю.П. Поражение печени в наркологической практике. – М., 2002. – 92 с.

8. Bhogal R.H., Curbishley S.M., Weston C.J. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation // Liver Transpl. – 2010. – №16. – P. 1303–1313.

9. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксигуанидина (N-метиламино)-D-глюцитоло // автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2005. – 48 с.

10. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. – М., 2007. – 125 с.

11. Effects of Ammonium chloride acidosis on oxidative metabolism in liver mitochondria of chicks / M. Toumizu, S. Yamahira, M. Tanaka, Y. Akuba // Britain Poultr Science. – 1999. – Vol. 40, №4. – P. 541–544.

12. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. – Минск: БГУ, 2007. – 154 с.

Рецензент –

Оковитый С.В., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 21.08.2011.

УДК 614.2:616-08-039.57-039.71

РЕАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, ВКЛЮЧАЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Полянская И.А.

*ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава»,
Кемерово, e-mail: 9609106796@mail.ru*

Система профилактических мероприятий, включая индивидуальное консультирование, реализовывалась среди 550 пациентов крупных амбулаторно-поликлинических учреждений. Результаты реализации профилактических мероприятий позволили снизить распространенность факторов риска в группе наблюдения, уменьшить количество обращений за амбулаторной помощью, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, получить экономический эффект.

Ключевые слова: медицинская профилактика, здоровый образ жизни, индивидуальное профилактическое консультирование

REALIZATION OF SYSTEM OF PREVENTIVE ACTIONS, INCLUDING INDIVIDUAL PREVENTIVE CONSULTATION, AT THE OUTPATIENT STAGE

Poljanskaja I.A.

GOU VPO «Kemerovo state medical academy Roszdrava», Kemerovo, e-mail: 9609106796@mail.ru

The system of preventive actions, including individual consultation, was realized among 550 patients of large outpatient-polyclinic establishments. Results of realization of preventive actions have allowed to lower prevalence of risk factors in supervision group, to reduce quantity of references behind the out-patient help, disease with time disability, to receive economic benefit.

Keywords: the medical preventive maintenance, a healthy way of life, individual preventive consultation

Необходимость создания в России эффективной службы медицинской профилактики, в первую очередь неинфекционных заболеваний, обусловлена не только их высокой распространенностью и медико-социальной значимостью, но и сохраняющимся на протяжении многих лет неудовлетворительным качеством профилактической медицинской помощи в отношении этих заболеваний. Вместе с тем в функционировании службы первичной медицинской помощи имеются неиспользованные резервы [2, 3].

Научно-практические профилактические программы, проводившиеся как в нашей стране, так и за рубежом, показали возможность улучшения некоторых показателей здоровья населения, в частности снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний путем выявления и коррекции отдельных факторов риска или их сочетаний [1, 4, 5].

Цель исследования. Разработка эффективных организационных технологий индивидуального профилактического консультирования для лиц с факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний.

Материал и методы исследования

Пилотными объектами для внедрения организационных технологий индивидуального профилактического консультирования служили амбулаторно-поликлинические учреждения с числом посещений в смену от 300 до 1300. Объектом исследования яв-

лялись пациенты, обращающиеся за медицинской и консультативной помощью, в количестве 550 человек. Для определения эффективности профилактических мероприятий пациенты делились на группы наблюдения и сравнения.

Индивидуальное профилактическое консультирование проводилось в кабинете медицинской профилактики. В формировании потока пациентов участвовали участковые терапевты, врачи общей практики, врачи дневного стационара, врачи-специалисты, а также врачи отделения реабилитации. Они направляли пациентов, которые обращались за медицинской помощью в лечебно-профилактическое учреждение.

Система оздоровительных мероприятий, включая индивидуальное профилактическое консультирование, основана на выявлении факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, оценке общего фатального риска, их коррекции и определении эффективности профилактических мероприятий. Данная методика была разработана для пациентов, имеющих факторы риска заболеваний, влияющих на продолжительность и качество жизни.

С целью выявления факторов риска была разработана «Карта индивидуального профилактического консультирования», в которую включены, помимо анкетных данных вопросы питания, физической активности, наличия вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), психоэмоционального состояния, организации труда и отдыха. Из объективных данных измерялось артериальное давление, определялся индекс массы тела, уровень холестерина и сахара крови.

Индивидуальная оценка фатального риска, т.е. возможность умереть в ближайшие 10 лет от ишемической болезни сердца, атеросклероза периферических сосудов и мозговых артерий у лиц без клинических проявлений перечисленных заболеваний,

проводилась по таблице «SCORE» (Systemic Coronary Risk Evaluation).

С учетом выявленных факторов риска для пациентов групп низкого и среднего риска давались индивидуальные рекомендации по коррекции, создавалась мотивация на соблюдение назначений врача.

Для больных, состоящих на диспансерном учете, которые в результате исследования были отнесены к группам высокого и очень высокого риска, разрабатывались профилактические программы.

По результатам консультирования формировалась база данных пациентов с конкретными нозологическими формами. Пациентам назначались сроки и время проведения оздоровительных процедур, лечебной физкультуры. Также указанные лица участвовали в работе «Коронарного клуба», «Школы гипертоника».

Важным моментом индивидуального профилактического консультирования являлось ведение дневников самоконтроля пациентами с различной патологией, выдача памяток, буклетов с перечнем продуктов для нормализации уровня холестерина, по самоконтролю при физических нагрузках и другой литературы.

После индивидуального консультирования и оздоровительных процедур с пациентами проводились повторные беседы с целью поддержания мотивации на здоровый образ жизни, анализировались возникающие препятствия, корректировалась диета и физическая нагрузка. По электронной почте производилась рассылка информационных материалов и общение с пациентами.

В амбулаторно-поликлиническом учреждении, в котором отсутствует кабинет медицинской профилактики, индивидуальное профилактическое консультирование проводилось в дневном стационаре. Работа врача гигиенического воспитания строилась на принципах взаимодействия с врачом – терапевтом дневного стационара. Существенным положительным моментом в данном случае являлось то, что на приеме терапевт корректировал антигипертензивную терапию, назначал лечение гиперхолестеринемии, определял необходимый объем исследований, а также наблюдал пациента в течение срока его пребывания в дневном стационаре. Врач гигиенического воспитания после проведения индивидуальной коррекции факторов риска, создания мотивации на соблюдение врачебных рекомендаций, мог контролировать и корректировать действия пациента в отношении поведенческих факторов риска на протяжении всего времени лечения в дневном стационаре.

После проведения профилактической программы оценивались динамика факторов риска, уровень информированности, частота обращений за медицинской помощью.

Статистическая обработка результатов исследования заключалась в расчете интенсивных и экстенсивных относительных показателей, проведении стандартизации. Для доказательства статистической значимости результатов исследования использовался пакет прикладных лицензионных программ «Statistica», версия 6.1 (лицензионное соглашение ВХХR006B092218FAN11). Изначально определялся характер распределения методом Шапиро–Уилка. Полученные данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому при их обработке применялся непараметрический критерий Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Внедрение системы оздоровительных мероприятий позволило рассчитать медицинскую, социальную и экономическую эффективность.

После проведения комплекса профилактических мероприятий, в т.ч. индивидуального профилактического консультирования, в группе наблюдения снизилась распространенность таких факторов риска, как низкая физическая активность (с $51,4 \pm 2,1$ до $23,0 \pm 1,8$ случая на 100 обследованных), нерациональное питание (с $65,9 \pm 2,0$ до $31,5 \pm 2,0$ случая на 100 обследованных), избыточное потребление соли (с $41,8 \pm 2,1$ до $15,7 \pm 1,6$ случая на 100 обследованных), избыточное потребление жиров (с $59,1 \pm 2,0$ до $21,8 \pm 1,8$ случая на 100 обследованных). Уменьшилось число лиц с уровнем холестерина выше $5,2$ ммоль/л (с $44,9 \pm 2,1$ до $15,1 \pm 1,5$ случая на 100 обследованных), с уровнем сахара выше $6,1$ ммоль/л (с $30,3 \pm 2,0$ до $16,8 \pm 1,6$ случая на 100 обследованных) ($T = 0,00$; $p = 0,000$).

Нормальные уровни артериального давления в начале исследования имели $11,3 \pm 1,3$ % пациентов группы наблюдения и $14,3 \pm 1,4$ % пациентов группы сравнения. Через 12 месяцев наблюдения доля пациентов с нормальным уровнем артериального давления выросла до $54,2 \pm 2,1$ % в группе наблюдения ($T = 0,00$; $p = 0,000$), в группе сравнения осталась на прежнем уровне ($T = 0,00$; $p = 0,062$).

В группе наблюдения после комплекса профилактических мероприятий снизилось количество обращений за амбулаторной помощью с $936 \pm 1,8$ посещений до $552 \pm 1,9$ посещений на 100 обследованных ($T = 0,00$; $p = 0,000$). Выросло число посещений с профилактической целью до $273 \pm 1,6$ на 100 обследованных. Уменьшилось количество госпитализаций с $31 \pm 2,9$ до $17 \pm 2,3$ случая на 100 обследованных ($T = 0,00$; $p = 0,000$). Количество вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострения хронической патологии снизилось с $37 \pm 3,0$ до $11 \pm 1,9$ случая на 100 обследованных ($T = 0,00$; $p = 0,000$).

Число случаев временной нетрудоспособности в группе сравнения уменьшилось с $91 \pm 1,8$ до $57 \pm 3,1$ на 100 обследованных ($T = 0,00$; $p = 0,000$), число дней нетрудоспособности сократилось с $1729 \pm 1,8$ до $1083 \pm 1,6$ на 100 обследованных ($T = 0,00$; $p = 0,000$).

В группе сравнения значимых изменений не произошло.

Внедрение системы оздоровительных мероприятий, включая индивидуальное

профилактическое консультирование, позволило получить экономический эффект на сумму 69948 руб. на 100 обследованных пациентов. При оценке по методике «затраты – выгода» на 1 руб. затрат получена выгода в 0,17 руб.

Выводы

1. С целью повышения качества профилактической помощи населению в первичном звене здравоохранения необходимо внедрение стратегии профилактики высокого риска развития хронических неинфекционных заболеваний, нацеленной на определение общего суммарного риска и проведение мероприятий по его коррекции. Указанный показатель необходимо использовать в качестве индикатора эффективности профилактических мероприятий.

2. Большая роль в реализации организационных технологий медицинской профилактики на уровне первичного звена здравоохранения отводится взаимодействию всех подразделений учреждения, при этом организационно-методическая функция возлагается на кабинеты или отделения медицинской профилактики. Планирование деятельности по медицинской профилактике и разработка комплекса профилактических мероприятий для каждого пациента должны осуществляться с использованием электронной базы данных диспансерных больных лечебного учреждения и прикрепленного населения.

3. В целях совершенствования деятельности по профилактике заболеваний, влияющих на продолжительность и качество жизни, оценку осуществлять с учетом конечных результатов деятельности и опре-

деления медицинской, социальной и экономической эффективности проводимых оздоровительных мероприятий, включая индивидуальное профилактическое консультирование.

Список литературы

1. Лушка П. Стратегия профилактики: популяционная и в группах риска. Результаты и опыт Северокарельского проекта / П. Лушка, Т. Лаатикайнен // Российский семейный врач. – 2000. – № 4. – С. 4–8.
2. Организация и координация работы по профилактике заболеваний и укреплению здоровья в системе первичной медико-санитарной помощи (организационно-функциональная модель) / Р.Г. Оганов, А.М. Калинина, Л.Е. Сырцова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – № 3. – С. 3–8.
3. Оганов Р.Г. Управление качеством профилактики основных хронических неинфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения / Р.Г. Оганов, А.М. Калинина // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2003. – № 2. – С. 3–8.
4. Оганов Р.Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 3–7.
5. Руководство по медицинской профилактике / под ред. Р.Г. Оганова, Р.А. Хальфина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 464 с.

Рецензенты:

Богомолова Н.Д., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и медицинской информатики ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Кемерово;

Царик Г.Н., д.м.н., профессор, директор НОУ «Кемеровский институт социально-экономических проблем здравоохранения», г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.

УДК 616.1-018.74-92

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСУДИСТОМ ЭНДОТЕЛИИ
С ПОЗИЦИИ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ СИСТЕМ****¹Попова Л.А., ²Ваизова О.Е.**¹ООО «Доктор Линз», Москва, e-mail: popova_la@mail.ru;²ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ,
Томск, e-mail: vaizova@mail.ru

Целью настоящей статьи является попытка применить основные положения общей теории систем (ОТС) для описания сосудистого эндотелия (СЭ) как открытой биологической системы. Понятия общей теории систем легко встраиваются в описательные характеристики биологической системы и не противостоят терминологии медицинской науки. Описание сосудистого эндотелия с применением положений общей теории систем подтверждает универсальность этой теории и способствует лучшему пониманию эндотелий-зависимых физиологических и патологических процессов.

Ключевые слова: общая теория систем, сосудистый эндотелий**MODERN VIEW OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN TERMS OF GENERAL
SYSTEM THEORY****¹Popova L.A., ²Vaizova O.E.**¹Doctor Lens, Moscow, e-mail: popova_la@mail.ru;

Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: vaizova@mail.ru

The aim of this article is an attempt application of basic propositions of general system theory for description of vascular endothelium as the open biological system. Conceptual definitions of general system theory can integrate I descriptive characteristics of biological system sufficiently simply and are not at variance with medical terms. If the vascular endothelium was described with the general system theory, it would confirm the universality of this theory and promote real comprehension of endothelium-depedent physiological and pathological processes.

Keywords: general system theory, vascular endothelium

Общая теория систем (ОТС), использующая системный подход к описанию различных объектов и процессов, как научная дисциплина окончательно сложилась в 50-60-х годах прошлого столетия. Согласно определению L. von Bertalanffy: «Общая теория систем представляет собой логико-математическую область исследований, задачей которой является формулирование и выведение общих принципов, применимых к «системам» вообще безотносительно к их конкретному виду, природе, составляющим элементам и отношениям (или связям) между ними» [10]. Особенности функционирования биологических систем более глубоко раскрыты в «Общей теории функциональных систем» П.К. Анохина [2]. Смысл многих определений системы сводится к тому, что система представляет собой совокупность элементов и взаимосвязей между ними, образующих объект, удовлетворяющий ряду универсальных требований или свойств. Одной из главных целей поисков системы является ее способность объяснить и поставить на определенное место даже тот материал, который был задуман и получен исследователем без всякого системного подхода [2].

Целью настоящей статьи является попытка применить основные положения Общей теории систем (ОТС) для описания

сосудистого эндотелия (СЭ) как открытой биологической системы.

Изучение роли СЭ в развитии многих патологических процессов началось после открытия R. Furchgott и J. Zawadzki в 1980 году феномена вазодилатирующего ответа эндотелия сосудистой стенки без участия центральных механизмов на различные стимулы, который был назван эндотелий-зависимой вазодилатацией – ЭЗВД. Выявление прямого ответа (эндотелий-независимой вазодилатации, ЭНВД) гладкомышечных клеток (ГМК) на введение нитропруссиды и нитроглицерина подтвердило, что уменьшение ответа на эндотелий-зависимые стимулы говорит о нарушении функционального состояния СЭ [6].

К сегодняшнему дню доказана роль СЭ в формировании многих патологических процессов: развитии атеросклероза с поражением различных сосудистых регионов, тромботических состояний и ДВС-синдрома, системного воспалительного ответа и местной воспалительной реакции [3].

С точки зрения ОТС система сосудистого эндотелия (ССЭ) обладает целостностью, цельностью, способностью к саморегуляции, иерархичностью, имеет динамические границы, выходящие за рамки анатомической структуры, а также сохраняет свою цельность и целостность при преобладающей

силе внутренних связей и, наоборот, приобретает качественно-новое состояние при преобладающей силе внешнего воздействия.

Целостность СЭ подразумевает наличие системы с множеством элементов и связей между ними. При этом к ССЭ относятся не только структурно-анатомически связанные с эндотелиальными клетками (ЭК) клетки субэндотелия и ГМК, но и функционально связанные с эндотелием элементы других биологических подсистем организма. Это циркулирующие клетки крови, клетки иммунной системы, эндотелиальные клетки-предшественники, плазменные белки. Эти элементы, присутствуя в необходимом количестве, взаимодействуют между собой у здорового индивида по генетически заданной программе. Динамичность границ свойственна биологическим системам, поэтому в их иерархические уровни привлекаются те элементы, которые способствуют достижению конечного полезного результата (реализации цели) [2].

Понятия **цельности** и **иерархичности** тесно связаны между собой, так как **целевое назначение системы** реализуется при достижении целей ее подсистем, образующих иерархию. Общая глобальная цель ССЭ – сохранение жизнеспособности индивида, а реализация целей его подсистем направлена на сохранение гомеостаза сосудистой стенки и эффективное кровоснабжение органов и тканей. В физиологических условиях ЭК обеспечивают непрерывную регуляцию сосудистого тонуса, кровяного давления, миграции лейкоцитов, адгезии и агрегации тромбоцитов, воспаления, пролиферации ГМК, а также поддержку антитромботического и антикоагулянтного баланса [4, 5]. **Иерархичность** любой системы заключается в том, что определена первичность системы, как целого, над ее элементами. Принципиальная иерархическая организация любой системы: элемент – подсистема – система – надсистема. Следовательно, в системе можно выделить внутренние связи между ее подсистемами либо элементами и внешние связи, устанавливаемые ею с другими подсистемами большой системы (надсистемы), в которую она входит.

Принцип **иерархичности** подтверждает, что ССЭ является одной из подсистем организма человека и, в свою очередь, состоит из подсистем низшего уровня, взаимосвязанных между собой и объединяющих условно неделимые элементы – биологические молекулы (БМ) в группы по функциональному признаку. Причем БМ, являющаяся элементом одной подсистемы, может обладать полифункциональными свойствами и обеспечивать функцию

нескольких подсистем. Это подтверждает динамичность границ подсистем и условности их разделения. Например, оксид азота NO, являясь эндотелий-релаксирующим фактором, одновременно препятствует адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой поверхности и, действуя синергично с простаглицлином (PGI₂), ингибирует агрегацию тромбоцитов, а также подавляет пролиферацию ГМК, тем самым препятствуя структурным изменениям эндотелия [9]. Микровезикулы и фрагменты клеточных мембран, образующиеся при гибели ЭК, отражают структурные изменения в ССЭ и в то же время обладают выраженными прокоагулянтными свойствами, усиливая процессы тромбообразования [3].

Кроме того, БМ как элементы низшего уровня, потенциально образующие подсистему, могут находиться в неактивном состоянии или активироваться, синтезироваться, высвобождаться, экспрессироваться по мере необходимости. Согласно функциональному предназначению в ССЭ можно выделить пять подсистем, объединяющих различные элементы – БМ (таблица).

ССЭ как система гомеостаза является открытой **саморегулируемой системой**, отвечающей на любое воздействие путем экспрессирования на своей поверхности необходимых молекул активации клеток крови и плазменных белков. Саморегуляция обеспечивается взаимодействием элементов различных подсистем, которые одновременно могут выступать в роли триггеров, мишеней, регуляторных молекул. Причем активация одних и тех же плазменных белков может быть направлена на обеспечение противоположных по своей сути процессов. Так, например, тромбин отвечает и за процесс тромбообразования, трансформируя фибриноген в фибрин и, одновременно, связываясь с тромбомодулином, активирует систему важнейших антикоагулянтов – протеинов С и S. Тромбин активирует хемотаксис и митогенез, результатом которых является распространение повреждения и в то же время обеспечивает запуск процессов репарации. Гемокоагуляционный каскад при сосудистом повреждении запускает одновременно процессы фибринолиза путем активации плазминогена и превращения его в плазмин и вызывает экспрессию ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1), блокирующего фибринолиз и потенцирующего тромбообразование [3, 5].

ССЭ обеспечивает состояние баланса эндотелиальной регуляции, которая является основной функцией кровеносных сосудов, в результате чего достигается адекватный ответ на повреждение, ограничение

очага поражения от здоровых тканей и активация саногенетических процессов (торможение провоспалительных цитокинов,

энзимное очищение очага поражения, синтез ростовых факторов, запускающих ангиогенез и репарацию) [3].

Функциональные подсистемы в системе сосудистого эндотелия

Подсистема регуляции сосудистого тонуса	Оксид азота (NO), простаглицлин (PGI ₂), эндотелин-1 (ET-1) ангиотензин II, тромбоксан А, эндотелиальный гиперполярирующий фактор и натрийуретические пептиды (BNP, C-type NP) [5]
Подсистема регуляции гемостаза	Простаглицлин (PGI ₂), фактор активации тромбоцитов (PAF), фактор Виллебранда (vWF), тромбомодулин (ТМ), тканевой фактор (TF), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), факторы свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, естественные антикоагулянты: антитромбин III, протеин С и протеин S, фибриноген (Фг) [4, 5, 7, 9]
Подсистема регуляции воспаления сосудистой стенки	Фактор некроза опухоли – α (TNF-α), провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10, IL-11, IL-12 [3]. Молекулы адгезии, относящиеся к семейству иммуноглобулинов Ig, – молекула внутриклеточной адгезии ICAM-1, молекула тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии PECAM-1, молекула сосудистой клеточной адгезии VCAM-1; адгезивные молекулы семейства селектинов: эндотелиально-лейкоцитарная молекула адгезии (E-selectin), P-selectin, лейкоцитарная адгезивная молекула (L-selectin); C-реактивный белок (СРБ), Фг [3,5,8].
Подсистема регуляции окислительного баланса	Прооксидантные радикал-продуцирующие подсистемы – НАДН/НАД(Ф) H-синтаза, эндотелиальная NO-синтаза, обладающая НАД(Ф)H-оксидазной активностью, ксантиноксидазы, цитохром P-450 и р21phox-цитохром-оксидазы с образованием биомолекул – супероксид-анион-радикала, пероксинитрита, малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантные подсистемы: глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза ГМК, тиоредоксинредуктаза и параоксоназа ЛПВП [1]
Подсистема регуляции структуры СЭ	Циркулирующие эндотелиальные клетки СЕСs, эндотелиальные клетки-предшественники EPGs, микрочастицы EMPs, ростовые факторы – фактор роста фибробластов FGF, васкуло-эндотелиальный фактор роста VEGF [5, 9]

При преобладающей силе **внутренних связей** в физиологических условиях сосудистой эндотелий сохраняет свою цельность и целостность, обеспечивая непрерывную вазодилатацию и тромборезистентность.

Преобладающая сила **внешнего воздействия** различных факторов агрессии приводит к его фенотипической модуляции СЭ. Состояние дезадаптации сосудистого эндотелия, называемое общим термином «эндотелиальная дисфункция» (ЭД), характеризуется дисрегуляцией действующих механизмов гомеостаза здоровых ЭК. L. von Bertalanffy для открытых систем ввел понятие «эквивинальность» [10]. Суть эквивинальности заключается в том, что различные факторы внешнего воздействия приведут к единому конечному результату, при этом имеет значение не характер воздействия, а его сила и длительность. Если сила внешнего воздействия недостаточна для разрушения системы, но имеет длительный характер, наступает морфогенетическое равновесие, при котором возмущения подавляются с помощью внутренней перестройки структуры и нового роста.

ЭД полностью подтверждает принцип эквивинальности, так как развивается в от-

вет на различные стимулы: инфекцию, появление в циркуляции модифицированных липопротеинов, механическое повреждение, ишемию-реперфузию [3]. Активированные ЭК отвечают экспрессией молекул адгезии, повышением синтеза провоспалительных и протромботических факторов, повышением окислительного стресса и нарушенной модуляцией сосудистого тонуса [4]. Вслед за функциональными нарушениями развиваются структурные изменения самой сосудистой стенки, и ССЭ приходит к новому состоянию равновесия. Функционально и структурно-измененная ССЭ поддерживает патологические процессы и является их предиктором. Формирование ЭД доказано при различных заболеваниях, в частности, в атерогенезе, при этом ЭД не только инициирует формирование атеросклероза (АС), но и сопровождает все его стадии [4]. Кроме того, первичный патологический процесс любого генеза, вызывающий ЭД, по принципу эквивинальности завершается развитием атеросклероза.

Таким образом, **эндотелиальная дисфункция (ЭД)** есть качественно новое, функционально измененное состояние ССЭ. Диагностическими маркерами ЭД

будут являться инструментально и/или лабораторно зафиксированные изменения в функционировании и составе различных подсистем ССЭ.

Основу инструментальных методов оценки функции СЭ составляет оценка изменения сосудистого тонуса на различные раздражители. **Инструментальные методы** изучения эндотелий-зависимого сосудистого ответа подтверждают функциональные изменения ССЭ по способности к вазодилатации сосудов различной локализации: коронарных сосудов, сосудов периферического кровообращения и микрососудов. Физиологическая однотипная вазодилатирующая реакция возникает на различные раздражители – холод, физическую нагрузку, психоэмоциональное напряжение, давление крови, ускоренный ток крови, фармакологические агенты – ацетилхолин, брадикинин. ЭД проявляется ослаблением вазодилатирующей реакции эндотелия, ее отсутствием либо парадоксальной вазоконстрикцией. К методам, измеряющим способность сосудистого эндотелия к вазодилатации, относят ангиографический метод, метод веноокклюзионной плетизмографии, ультразвуковой метод измерения ЭЗВД в тесте артерио-венозной окклюзии или реактивной гиперемии по изменению диаметра *a. brachialis* [4, 9]. При оценке функции венозного эндотелия используется измерение диаметра *v.dorsalis* на руке в ответ на фармакологические стимулы, вызывающие выброс NO, ультразвуковым методом [7].

Инструментально зафиксированные структурные изменения ССЭ: увеличение индекса ИМТ (*Intima-media-thickness*) сонных артерий, уменьшение эластичности артериальной стенки по *Augmentation Index (AIx)*, изменениям формы (*PWA*) и скорости пульсовой волны (*PWV*), обозначают термином «суррогатные маркеры ЭД» [9]. К структурным анатомическим изменениям СЭ относят изменение диаметра сосудов и состояние атеросклеротических бляшек. Многолетние исследования по изучению функциональной реакции эндотелия в различных сосудистых бассейнах подтвердили, что ЭД является системным патологическим процессом, и измененные свойства эндотелия проявляются в любом анатомическом локусе сосудистого дерева, включая венозное кровеносное русло, микрососудистое русло и *vasa vasorum* [4, 7]. Однако функциональные изменения СЭ, а именно ЭЗВД, задолго предшествует структурным изменениям эндотелия [9] что важно для раннего начала коррекции патологических изменений.

К лабораторным методам оценки СЭ относят количественное либо качественное определение биомолекул-маркеров, являющихся элементами различных подсистем и свидетельствующих об измененном фенотипе сосудистого эндотелия – ЭД (см. таблицу). На практике предпочтение отдается лишь некоторым из них.

Ribeiro F. с соавт., в 2009 г. для оценки ЭД и прогнозирования патологического процесса предлагает использовать следующие маркеры: С-реактивный белок (CRP), эндотелиальные клетки-предшественники (EPGs), фактор Виллебранда (vWF), тромбомодулин (TM), фактор некроза опухоли – α (TNF- α), интерлейкин 6 (IL-6), молекулу межклеточной адгезии ICAM-1, молекулу сосудистой клеточной адгезии VCAM-1, адгезивные молекулы семейства селектинов – E-selectin, P-selectin [5]. Эти биомолекулы отражают изменения в трех подсистемах ССЭ: регуляции воспаления, гемостаза и структурного состояния сосудистой стенки.

Для оценки функций эндотелия венозной системы чаще используются элементы подсистемы регуляции гемостаза: vWF, TM, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), V фактор свертывания [7]. Изменение любого из элементов различных подсистем ССЭ будет свидетельствовать в пользу как артериальной, так и венозной дисфункции.

Изучая функционирование сосудистого эндотелия *in vivo*, исследователи пришли к выводу о возможности возврата его измененного состояния в первоначальное физиологическое состояние [4]. Возможность возврата системы в первоначальное состояние базируется на двух положениях: во-первых, любая саморегулируемая система стремится к сохранению устойчивого равновесия, во-вторых, преобладающая сила внешнего воздействия над силой внутренних связей приведет к изменению системы. Из этого следует, что эндотелий способен к возврату в исходное физиологическое состояние при условии, что силы внешнего воздействия будут направлены на:

- 1) устранение агрессивного влияния;
- 2) блокирование взаимодействия, поддерживающего патологический процесс между элементами подсистем;
- 3) введение извне элементов, утраченных вследствие произошедших патофизиологических изменений.

Согласно ОТС, глобальное улучшение работы системы в целом является невозможным через локальную регуляцию работы отдельных ее подсистем. Следовательно, чтобы вернуть сосудистый эндотелий в первоначальное состояние необходимо

комплексное воздействие на его различные подсистемы. Таким образом, имеются теоретические предпосылки для возврата эндотелия в первоначальное состояние и восстановления его основных физиологических функций – способности к вазодилатации и тромборезистентности. На практике показано, что восстановление функциональных изменений в системе сосудистого эндотелия возможно на ранних стадиях патологического процесса, регресс же структурных изменений в патологической ССЭ выявляется намного позже функциональных [9]. Возврат сосудистого эндотелия в первоначальное функциональное состояние делает возможным замедление прогрессирования патологического процесса, его стабилизацию и регресс, что сопровождается улучшением клинической картины, уменьшением количества осложнений и сокращением риска фатальных исходов [4].

Список литературы

1. Азизова О.А. Роль свободнорадикальных процессов в развитии атеросклероза // Биологические мембраны. – 2002. – Т. 19, № 6. – С. 451–471.
2. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. – М.: Наука, 1980. – С. 23, 41.
3. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 4 (16). – С. 102–116.
4. Ana Barac, Umberto Campia and Julio A. Panza. Methods for evaluating endothelial function in humans // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 748–760.
5. Fernando Ribeiro et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // Rev Port Cardiol. – 2009. – Vol. 28 (10). – P. 1121–1151.
6. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
7. Gresele P., Momi S., Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischemic cardiovascular events // Thromb Haemost. – 2010 Jan. – Vol. 103(1). – P. 56–61.
8. Huang A.L., Vita J.A. Effects of systemic inflammation on endothelium-dependent vasodilation // Trends Cardiovasc Med. – 2006 Jan. – Vol. 16(1). – P. 15–20.
9. Lane H.A., Smith J.C., Davies J.S. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis // Vasc Health Risk Manag. – 2006. – Vol. 2(1). – P. 19–30.
10. L. von Bertalanffy, General System Theory – A Critical Review // General Systems. – 1962 – Vol. VII. – P. 1–20.

Рецензенты:

Уразова О.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры патофизиологии ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск;

Котовщикова Е.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана АГМУ ГОУ ВПО Минздравсоцразвития РФ, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 03.08.2011.

УДК 576.31: 612.014.2/.35: 616-006.327.03

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ФИБРОЗА

Постникова О.А., Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Виноградова Е.В., Капустина В.И., Нохрина Ж.В.

*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,
e-mail: pathol@soramn.ru*

Проведен ультраструктурный, иммуногистохимический и морфометрический анализ популяции звездчатых клеток печени в динамике развития фиброза и цирроза инфекционно-вирусного генеза. Выявлена фиброгенная активация звездчатых клеток печени, которая характеризуется редукцией липидных капель и синхронной экспрессией фибробластоподобных характеристик – позитивной иммуногистохимической реакцией на гладкомышечный α -актин, гиперплазией гранулярной цитоплазматической сети и перицеллюлярным формированием многочисленных коллагеновых фибрилл. Показано, что, несмотря на прогрессирующее уменьшение численной плотности липидосодержащих звездчатых клеток при развитии фиброза, сохраняется необходимость поддержания функции депонирования ретиноидов – при циррозе печени в фиброзных септах и внутри долек обнаружены липидосодержащие звездчатые клетки. Сделано заключение, что звездчатые клетки печени – полиморфная гетерогенная популяция с широким спектром функциональной активности.

Ключевые слова: фиброгенез, звездчатые клетки печени, ультраструктура, иммуногистохимия

STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF LIVER STELLATE CELLS IN FIBROGENESIS

Postnikova O.A., Nepomnyashchikh D.L., Aidagulova S.V., Vinogradova E.V., Kapustina V.I., Nohrina Z.V.

*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk,
e-mail: pathol@soramn.ru*

According to ultrastructural, immunohistochemical, and morphometric analysis the population of stellate cells of liver has been investigated in the process of development of fibrosis and cirrhosis of infectious-viral genesis. Fibrogenic activation of stellate cells of liver is characterized by reduction of lipidic drops and synchronous expression of fibroblast-like characteristics – positive immunohistochemical reaction to smooth muscle α -actin, hyperplasia of granular cytoplasmic reticulum and pericellular forming of numerous collagenous fibrils. In spite of progressing decrease in number density of lipid carrying stellate cells during fibrosis development the necessity of maintenance of retinoids deposit function remains – lipid carrying stellate cells have been found in fibrous septum and inside liver lobes under liver cirrhosis. As a whole, liver stellate cells are the polymorphic heterogenic population with wide spectrum of functional activity.

Keywords: fibrogenesis, stellate cells of liver, ultrastructure, immunohistochemistry

Звездчатые клетки печени (липоциты, клетки Ито, жиронакапливающие клетки печени) локализуются в пространствах Диссе между гепатоцитами и эндотелиальной выстилкой синусоидов и играют ведущую роль в регуляции гомеостаза ретиноидов, депонируя до 80% витамина А [1, 8]. Пространство Диссе является зоной наибольшей функциональной ответственности, обеспечивая транссинусоидальный обмен. С помощью экспериментальных моделей и в культуре клеток продемонстрировано, что звездчатые клетки печени дифференцируются по крупным цитоплазматическим липидным каплям, содержащим витамин А; этот фенотип интерпретирован как «покоящийся».

Все большее значение придается роли звездчатых клеток в развитии фиброза и цирроза печени. При получении фиброгенных стимулов «покоящиеся» звездчатые клетки «трансдифференцируются», приобретая миофибробластоподобный фенотип, и начинают продуцировать коллаген, протеогликаны и другие компоненты экс-

трацеллюлярного матрикса [6]. Фиброз на уровне центральных вен, синусоидов или портальных сосудов лимитирует нормальную гемодинамику печени, что приводит к сокращению метаболически эффективной паренхимы, в дальнейшем – портальной гипертензии и порто-системному шунтированию. Накопление соединительной ткани в пространствах Диссе нарушает нормальный метаболический трафик между кровью и гепатоцитами, препятствуя клиренсу циркулирующих макромолекул, изменяя межклеточные взаимодействия и приводя к дисфункции клеток печени [2].

Существуют противоречивые мнения относительно того, способны ли активированные звездчатые клетки возвращаться к покоящемуся фенотипу. Получены данные о том, что фиброгенные звездчатые клетки печени могут частично нивелировать процесс активации, например, при воздействии ретиноидов или при взаимодействии с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, в том числе с фибриллярным коллагеном

I типа или компонентами базальной мембраны [7]. Решение этого вопроса лежит в основе проблемы обратимости фиброза и разработки терапевтических подходов к лечению цирроза печени.

Цель исследования – провести комплексное изучение структурно-функциональных особенностей звездчатых клеток печени в динамике фиброзных изменений на модели хронической HCV-инфекции.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное светооптическое, электронно-микроскопическое и морфометрическое исследование биопатов печени при хронической HCV-инфекции на различных стадиях фиброзных изменений (100 образцов, разделенных на 4 равные группы по степени выраженности фиброза). Важно отметить, что липидосодержащие звездчатые клетки лучше всего визуализируются на полутонких срезах, фиброгенные звездчатые клетки – только на ультратонких срезах либо с помощью иммуногистохимической визуализации.

Образцы печени фиксировали в охлажденном до 4°C 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллонига (рН 7,2–7,4); парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 и компьютерной программы Leica QWin. Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе «JEM 1010» при ускоряющем напряжении 80 кВт.

Стадию фиброза печени определяли по 4-балльной шкале, начиная от портального фиброза (I стадия) до цирроза с образованием порто-центральных васкуляризованных септ и нодулярной трансформацией паренхимы [3, 9]. Звездчатые клетки печени и другие матрикс-продуцирующие клеточные элементы выявляли в динамике развития фиброза по экспрессии гладкомышечного α -актина.

Экспрессию гладкомышечного α -актина в матрикс-продуцирующих клетках печени тестировали с помощью двухшагового непрямого иммунопероксидазного метода со стрептавидин-биотиновой системой визуализации продуктов реакции с негативным контролем. В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к гладкомышечному α -актину (NovoCastralab, Ltd, Великобритания) в разведении 1:25; в качестве вторичных антител – универсальные биотинилированные антитела. Продукты иммуногистохимической реакции визуализировали с помощью диаминобензидина, затем срезы докрасивали гематоксилином Майера. Численную плотность липидосодержащих звездчатых клеток оценивали на полутонких срезах в единице поля зрения, равной 38000 $\mu\text{м}^2$. При статистической обработке данных применяли критерий Стьюдента; различия сравниваемых параметров считали значимыми, если вероятность ошибки P была меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При минимальных фиброзных изменениях печени пациентов с хроническим гепатитом С обнаруживается, как правило, достаточно большое количество звездчатых клеток, которые хорошо видны лишь на полутонких и ультратонких срезах и дифференцируются в пространствах Диссе по наличию в цитоплазме крупных липидных капель. Превращение звездчатых клеток из «покоящихся», содержащих ретиноиды, в фиброгенные сопровождается постепенным уменьшением числа липидных капель. В связи с этим истинное количество звездчатых клеток можно определить, используя комплексное электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое исследование.

На начальных стадиях фиброза (0, I) при хроническом гепатите С при изучении полутонких срезов популяция звездчатых клеток печени отличалась выраженным полиморфизмом – резко варьировали размеры, форма, количество липидных капель и их тинкториальные свойства: обращали на себя внимание различия в осмиофильности липидосодержащего материала в разных клетках. Численная плотность звездчатых клеток печени, визуализируемых в препаратах по наличию цитоплазматических липидных капель, составляла $5,01 \pm 0,18$ на единицу поля зрения.

Особенности ультраструктуры звездчатых клеток связаны с гетерогенностью электронной плотности липидных капель не только в пределах одной клетки, но и между разными липоцитами: на фоне электронно-прозрачного липидного субстрата выделялся более осмиофильный маргинальный ободок; кроме того, резко полиморфны ядра, варьировалась длина цитоплазматических отростков. Среди ультраструктурных особенностей липидосодержащих звездчатых клеток, наряду с присутствием липидных капель, можно отметить очень малое количество цитоплазматического матрикса, бедного мембранными органеллами, в том числе митохондриями, в связи с чем, по-видимому, данный фенотип липоцитов называют «покоящимся» или «пассивным» [1, 10].

На стадиях фиброза II и III ультраструктура большинства звездчатых клеток приобретала так называемый смешанный, или переходный, фенотип – одновременное присутствие морфологических признаков и липидосодержащей и фибробластоподобной клетки. В таких липоцитах ядра имели глубокие инвагинации нуклеолеммы, более крупное ядрышко, увеличенный объем цитоплазмы, сохраняющей липидные капли.

Одновременно резко возрастало количество митохондрий, свободных рибосом, полисом и канальцев гранулярной цитоплазматической сети. Как правило, имелся мембранный контакт липидных капель и митохондрий, свидетельствующий об «утилизации» липидов. Во многих клетках деградация липидных капель осуществлялась путем формирования аутофагосом, затем элиминирующихся путем экзоцитоза. В некоторых случаях отмечалась пролиферация звездчатых клеток смешанного фенотипа.

Матрикс-продуцирующие звездчатые клетки, наиболее многочисленные на стадии цирроза печени, характеризовались полным отсутствием липидных гранул, отростчатой фибробластоподобной формой, развитым белоксинтезирующим компартментом и формированием в цитоплазме контрактильных фибриллярных структур; перицеллюлярно в пространствах Диссе локализовались многочисленные пучки коллагеновых фибрилл со специфичной поперечной исчерченностью.

В целом, при прогрессировании хронического гепатита С, сопровождающегося внутريدольковым перисинусоидальным фиброгенезом, имели место морфологические признаки активации звездчатых клеток печени, превращение их из так называемых «пассивных», накапливающих витамин А, в клетки фиброгенные и пролиферирующие.

На стадии трансформации в цирроз печени происходило значительное уменьшение численной плотности липидосодержащих звездчатых клеток, свидетельствующее об их фиброгенной трансформации. Однако при сформированном циррозе печени в единичных случаях встречались участки паренхимы печени с перисинусоидальными липидосодержащими звездчатыми клетками. Кроме того, в одном образце в перипортальной фиброзной ткани обнаружены многочисленные липоциты, что, вероятно, свидетельствует о важной роли звездчатых клеток в метаболизме ретиноидов в организме даже на стадии цирроза органа. Кроме того, по-видимому, звездчатые клетки имеют ряд других функций, они обнаружены и во внепеченочных органах, таких как поджелудочная железа, легкие, почки и кишечник, и существует мнение о том, что печеночные и внепеченочные звездчатые клетки формируют диссемированную систему звездчатых клеток организма, аналогично APUD-системе [5]. Например, несмотря на ассоциацию фиброгенных звездчатых клеток с циррозом печени, их активация может играть благоприятную роль в случаях острого повреждения, потому что в результате формируется соот-

ветствующий стромальный контур для регенерации паренхиматозных клеток.

Степень выраженности перигепатоцеллюлярного фиброза при хронической HCV-инфекции, по данным морфометрического анализа, имела достоверную обратную корреляцию с численной плотностью липидосодержащих звездчатых клеток – на стадии фиброза III и при циррозе органа она составляла $0,20 \pm 0,03$ в единице поля зрения, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем на стадиях фиброза 0 – I ($5,01 \pm 0,18$) и II ($2,02 \pm 0,04$).

Фиброгенная активность матрикс-продуцирующих клеток печени тестирована нами с помощью иммуногистохимического исследования по экспрессии гладкомышечного альфа-актина. Продукты иммуногистохимической реакции различной интенсивности обнаруживались в цитоплазме активированных звездчатых клеток, локализующихся внутри печеночных долек. Особенно значительная экспрессия гладкомышечного α -актина отмечалась в цитоплазме фибробластов и миофибробластов портальных зон, гладкомышечных клетках сосудов и миофибробластах вокруг центральных вен.

Большинство данных о клеточных механизмах фиброгенеза получено в исследованиях, выполненных на звездчатых клетках печени, однако очевидно, что различные матрикс-продуцирующие клетки (каждая с определенной локализацией, иммуногистохимическим и ультраструктурным фенотипом) вносят свой вклад в развитие фиброза печени [4]. Они включают в себя фибробласты и миофибробласты портальных трактов, гладкомышечные клетки сосудов и миофибробласты вокруг центральных вен, активизирующиеся в условиях хронического повреждения печени.

Заключение

Продемонстрирована роль звездчатых клеток печени в развитии фиброза органа при хроническом гепатите С. При прогрессировании фиброза значимо уменьшается численная плотность липидосодержащих звездчатых клеток, при этом часть популяции сохраняет так называемый «покоящийся» фенотип для осуществления метаболической функции. «Миофибробластоподобные» звездчатые клетки печени в состоянии фиброгенной активации характеризуются следующими структурно-функциональными особенностями: уменьшением числа и последующим исчезновением липидных капель, гиперплазией гранулярной цитоплазматической сети и митохондрий, очаговой пролиферацией, иммуногисто-

химической экспрессией фибробластоподобных характеристик, в том числе гладкомышечного α -актина, и формированием перицеллюлярных коллагеновых фибрилл в пространствах Диссе.

Таким образом, звездчатые клетки печени представляют собой не статичную, а динамичную популяцию, принимающую непосредственное участие в ремоделировании внутридолькового перигепатоцеллюлярного матрикса.

Список литературы

1. Balabaud C., Bioulac-Sage P., Desmouliere A. The role of hepatic stellate cells in liver regeneration // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1023–1026.
2. Brandao D.F., Ramalho L.N.Z., Ramalho F.S. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells // *Acta Cirúrgica Brasileira.* – 2006. – Vol. 21. – P. 54–57.
3. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 1523–1520.
4. Gabele E., Brenner D.A., Rippe R.A. Liver fibrosis: Signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell // *Front. Biosci.* – 2003. – Vol. 8. – P. 69–77.
5. Geerts A. On the origin of stellate cells: mesodermal, endodermal or neuro-ectodermal? // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 331–334.

6. Gutierrez-Ruiz M.C., Gomez-Quiroz L.E. Liver fibrosis: searching for cell model answers // *Liver Intern.* – 2007. – Vol. 10. – P. 434–439.

7. Kisseleva T., Brenner D.A. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. S73–S78.

8. Ryder S.D. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 451–455.

9. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 838–851.

10. Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells // *Med. Electron. Microsc.* – 2004. – Vol. 37. – P. 3–15.

Рецензенты:

Вавилин В.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией метаболизма лекарств НИИ молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск;

Кливер Е.Э., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Новосибирского НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Минздравсоцразвития РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 15.08.2011.

УДК 612.12 + 612.135 + 616-053.9

**ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ ГОМЕОСТАЗ У ЛИЦ
СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП****Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г., Сергеев О.С.***Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара, e-mail: mail@reaviz.ru;**Самарский государственный медицинский университет, Самара, e-mail: info@samsmu.ru*

У 74 пациентов старших возрастных групп изучалось состояние микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии на диагностическом комплексе «ЛАЗМА», РФ. С помощью комплекса для иммуноферментного анализа PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция) исследовали содержание адреналина и норадреналина в крови в период стрессового воздействия и физического и соматического благополучия. На пульсоксиметре Solar-8000 и автоматическом газовом анализаторе ABL-50 определяли параметры газового и кислотно-щелочного гомеостаза. Во время стрессовой ситуации у пациентов пожилого возраста регистрировались нарушения в микроциркуляторном русле, усугубляющие течение основной патологии и приводящие к развитию осложнений с прогрессирующими расстройствами гомеостаза организма.

Ключевые слова: стресс, микроциркуляция, гомеостаз, геронтология**THE INFLUENCE OF STRESS ON THE CONDITION OF MICROCIRCULATION
AND ACID-BASE HOMEOSTASIS AT PEOPLE OF SENIOR AGE GROUPS****Prokhorenko I.O., Zarubina E.G., Sergeev O.S.***Samara Medical Institute «REAVIZ», Samara, e-mail: mail@reaviz.ru;**Samara State Medical University, Samara, e-mail: info@samsmu.ru*

74 patients of senior age groups have been examined. The condition of microvasculature has been studied by a method of Laser doppler flowmetry by means of a diagnostic complex «LASMA», the Russian Federation. Blood adrenaline and noradrenaline levels have been investigated under stress and during physical and somatic well-being with the use of a complex for enzyme multiplied immunoassay PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, France). Parameters of gas and acid-base homeostasis have been defined using a pulseoximetry device Solar-8000 and an automatic gas analyzer ABL-50. Stress situations at people of senior age groups lead to progressing abnormalities in microvasculature. This compounds a course of the basic pathology and leads to the development of complications connected with progressing frustration of organs and tissues homeostasis.

Keywords: stress, microcirculation, homeostasis, gerontology

Формирующаяся с возрастом органно-тканевая гипоксия служит причиной прогрессирования возрастных изменений, патогенетической основой и важным компонентом целого ряда заболеваний, в том числе патологии сердечно-сосудистой, эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, ЦНС и т.д. Именно на уровне сосудов микроциркуляторного русла происходит транскапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, субстратов, метаболитов, ионов, биологически активных веществ. Обеспечение тканей кислородом и макроэргами является одной из наиболее ответственных функций системы микроциркуляции, так как резервы кислорода в организме крайне ограничены. Поэтому состояние капиллярного кровотока должно жестко синхронизировать доставку кислорода относительно потребности в нем. [1, 4]. Возрастные изменения распространяются и на физиологические механизмы регуляции гомеостаза, ограничивая адаптационно-компенсаторные реакции организма [3].

Целью данного исследования стало изучение влияния стрессовой ситуации на со-

стояние микроциркуляции у пациентов старшей возрастной группы.

В исследование были включены 74 пациента: 34 женщины и 40 мужчин старше 60 лет (средний возраст 68 ± 8 лет) с сочетанной соматической патологией, представленной ишемической болезнью сердца (64), нарушением мозгового кровообращения (9), хронической обструктивной болезнью легких (7), обменно-дистрофическими заболеваниями суставов (47), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (10).

Для исследования состояния микроциркуляции крови использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии [2, 5] со спектральным анализом колебаний кровотока на многофункциональном лазерном диагностическом комплексе «ЛАКК-М» («ЛАЗМА», РФ). Определялись такие параметры, как среднее значение перфузии (М, перф. ед.), сатурация смешанной (капиллярной) крови (SO_2 , %), относительный объем фракции эритроцитов (Vr , mm^3), индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке ($SOm = SO_2/M$, усл. ед.), сатурация артериальной крови (SpO_2 , %) в коже подушечек пальцев правой руки, ин-

декс удельного потребления кислорода в ткани ($U = SpO_2/SO_2$, усл. е.).

Маркерами стресса служило содержание адреналина и норадреналина в сыворотке крови выше 100 и 600 пг/мл соответственно определяемые у пациентов в 1-е, 5-е сутки от момента госпитализации и в период соматической ремиссии – через 1 месяц. Уровень катехоламинов исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Имуноферментный тест для количественного определения адреналина (норадреналина) в плазме крови и мочи», производитель Labor Diagnostika Nord GmbH & Co KG, Nordhorn, Германия на комплексе для иммуноферментного анализа PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для определения газового и кислотно-основного гомеостаза исследовали:

– сатурацию кислорода (SaO_2 , в%) пульсоксиметром Solar – 8000 (США) по

методике, представленной в приложении к прибору;

– параметры газового состава крови и кислотно-щелочного состояния на автоматическом газовом анализаторе ABL – 50 (Дания), определяли pH крови, усл. ед.; PaO_2 , $PaCO_2$ мм рт.ст.; истинный бикарбонат (AB), ммоль/л; стандартный бикарбонат (SB), ммоль/л; сумму буферных оснований (BB), ммоль/л; избыток/дефицит буферных оснований (BE), ммоль/л. Газовый состав крови в «условно артериальной крови» по методу Д. Холдена, описанному в инструкции к прибору.

Было установлено, что у пациентов, включенных в обследование в состоянии физического и психического благополучия, уровень адреналина и норадреналина не выходил за пределы физиологической нормы и составлял в среднем по группе: норадреналин $367,9 \pm 57,8$ пг/мл, адреналин $41,3 \pm 2,3$ пг/мл.

В качестве стрессовой ситуации нами были выбраны причины, указанные на рис. 1.

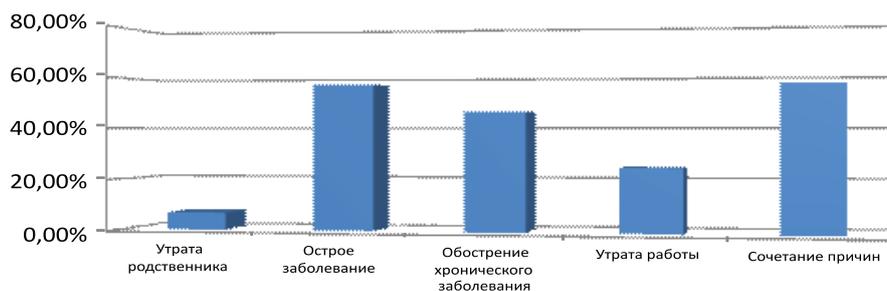


Рис. 1. Основные стрессогенные факторы у пациентов, включенных в обследование

Изучение содержания катехоламинов в сыворотке крови больных в этот период показало существенное повышение этих показателей до $754,7 \pm 55,8$ пг/мл ($p < 0,001$) для норадреналина, $143,5 \pm 8,4$ пг/мл ($p < 0,001$) для адреналина, что свидетельствовало о

выраженной реакции организма больных на стрессовую ситуацию.

Состояние микроциркуляторного русла у всех больных, включенных в обследование, также изучалось нами в динамике. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

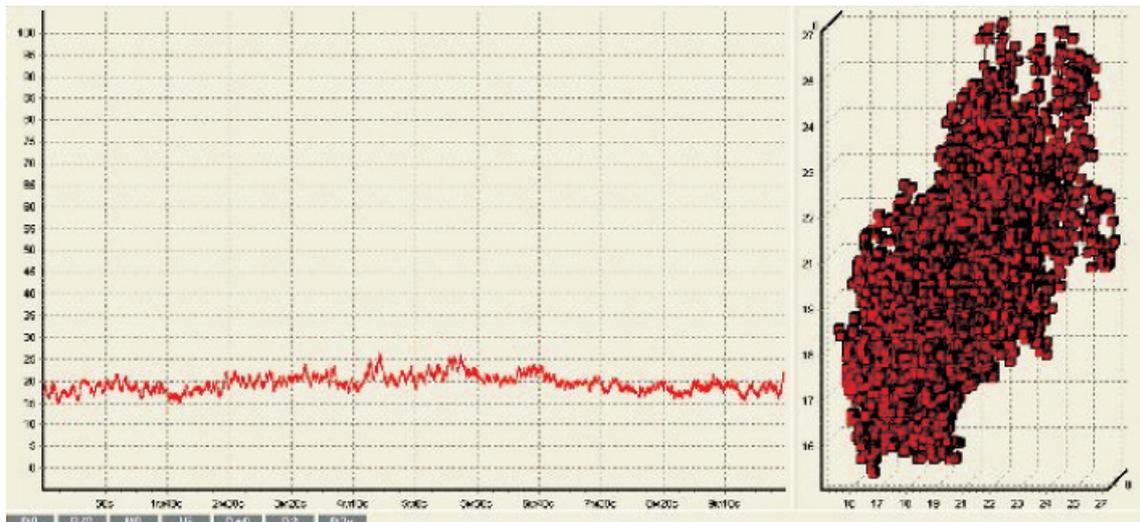
Динамика изменения показателей микроциркуляции под воздействием стресса у лиц старших возрастных групп

Показатель	Показатели пациентов, находящихся в зоне комфорта, $n = 74$	Показатели пациентов, находящихся в состоянии стресса (1-е сутки), $n = 74$	Показатели пациентов, находящихся в состоянии стресса (5-е сутки), $n = 74$
M, перф. ед.	$15,8 \pm 0,3$	$14,1 \pm 0,3^*$	$10,1 \pm 0,4^*$
SO_2 , %	$78,2 \pm 0,2$	$82,6 \pm 0,3^*$	$90,5 \pm 0,3^*$
SpO_2 , %	$99,2 \pm 0,2$	$98,4 \pm 0,2^*$	$98,0 \pm 0,1$
V _T , мм ³	$16,1 \pm 0,3$	$12,6 \pm 0,3^*$	$9,3 \pm 0,2^*$
$SOM = SO_2/M$, усл. ед.	5,03	5,9*	9,0*
$U = SpO_2/SO_2$, усл. ед.	1,27	1,19*	1,08*
Пульс уд./мин	$74,1 \pm 3,2^*$	$88,4 \pm 1,4^*$	$90,3 \pm 1,2$

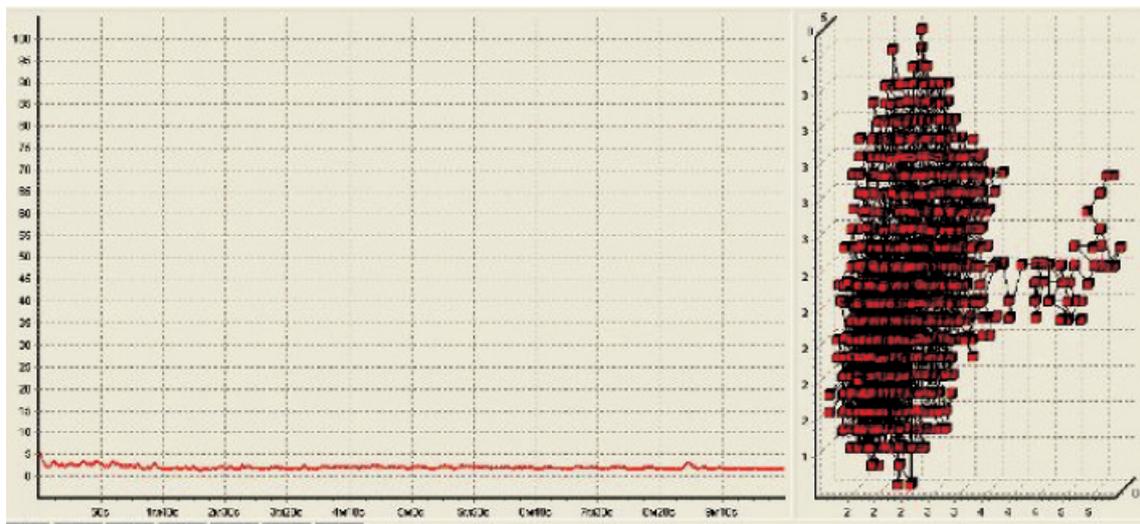
Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим показателем.

Установлено, что у пациентов на фоне стрессовой ситуации (1-е и 5-е сутки) и роста концентрации катехоламинов в сыворотке крови падало среднее значение перфузии (M, перф. ед.) в среднем на 12,1% ($p < 0,05$) и 56,4% ($p < 0,001$) соответственно, что приводило к росту индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке на 17,3% ($p < 0,05$) и 79,0%

($p < 0,001$) и сопровождалось ростом показателей оксигенации смешанной крови к исходу 5-х суток на 15,7% ($p < 0,05$), а также снижением индекса удельного потребления кислорода на 17,6% ($p < 0,05$) и объема перфузии (M и Vr) в ткани. Визуализация объемного кровотока в микроциркуляторном русле до и после развития стресса представлены на рис. 2.



а



б

Рис. 2. Кровоток в микроциркуляторном звене:
а – до развития стресса; б – после развития стресса

Подобная динамика показателей, возможно, была обусловлена спазмом микроциркуляторной сети и шунтированием крови из-за повышения уровня катехоламинов крови.

Поскольку было зарегистрировано значительное изменение в микроциркуляторном звене кровотока, нами было проведено исследование газового состава крови и кис-

лотно-основного состояния у данной группы больных.

В ходе исследования было установлено, что на фоне нарушения микроциркуляции в тканях возникает вторичная гипоксия и метаболический ацидоз (табл. 2). Вероятность его появления повышалась, по-видимому, в связи с тахикардией, возникшей на фоне

стресса, а также возрастным снижением резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Из приведенных данных видно, что уже через сутки после развития стресса у пациентов, включенных в обследование, имелись признаки метаболического субкомпенсированного ацидоза на фоне респираторной компенсации (поскольку PaCO_2 находилось в пределах нормальных значе-

ний), что не требовало специальных мер коррекции. Однако, если стрессор продолжал действовать, через 5 дней у значительной части пациентов (в основном имеющих дыхательную или сопутствующую сердечную недостаточность) наблюдался переход из субкомпенсированного состояния ацидоза к явлениям метаболической декомпенсации на фоне снижения щелочных резервов организма (BE , $-6,5 \pm 0,1$ ммоль/л).

Таблица 2

Показатели кислотно-основного состояния (в условно артериальной крови)

Показатель	Показатели пациентов, находящихся в зоне комфорта, $n = 74$	Показатели пациентов, находящихся в состоянии стресса (1-е сутки), $n = 74$	Показатели пациентов, находящихся в состоянии стресса (5-е сутки), $n = 37$
SaO_2 , %	$99,2 \pm 0,2$	$98,6 \pm 0,3$	$98,1 \pm 0,3$
PaO_2 , мм рт. ст	$76,3 \pm 0,8$	$74,3 \pm 1,0$	$72,4 \pm 0,7^*$
PaCO_2 , мм рт. ст	$40,4 \pm 0,2$	$41,0 \pm 0,1$	$35,1 \pm 0,4^*$
pH	$7,34 \pm 0,001$	$7,33 \pm 0,001$	$7,31 \pm 0,001^*$
BE , ммоль/л	$0,2 \pm 0,01$	$-3,0 \pm 0,1$	$-6,5 \pm 0,1^*$
AB , ммоль/л	$20,6 \pm 0,1$	$20,5 \pm 0,1$	$18,6 \pm 0,2^*$
SB , ммоль/л	$20,3 \pm 0,2$	$20,3 \pm 0,1$	$18,7 \pm 0,2^*$
BB , ммоль/л	$51,1 \pm 0,1$	$48,7 \pm 0,2$	$44,3 \pm 0,3$

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; по сравнению с аналогичным показателем других сроков наблюдения.

Выводы

Стрессовая ситуация у лиц пожилого возраста приводит к нарастающим нарушениям в микроциркуляторном звене, что может осложнять течение основной патологии и приводить к развитию осложнений, связанных с прогрессирующими расстройствами гомеостатических показателей организма.

Список литературы

1. Изменения в функционировании микроциркуляторной системы человека в процессе старения / И.В. Тихонова, А.В. Танканаг, Н.И. Косякова, Н.К. Чемерис // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – № 4. – С. 53–58.
2. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки роли микроциркуляторных нарушений при патологии (клинико-экспериментальное исследование) / О.В. Халепо, С.Л. Ешкина, В.М. Пугачев, О.А. Лучкина // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 3. – С. 64–69.
3. Клаучек С.В., Лифанова Е.В. Физиология стареющего организма. – Волгоград, 2007. – 47 с.

4. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Значение изменения отдельных показателей внутрисосудистого гомеостаза в развитии циркуляторной гипоксии при старении // Успехи геронтологии. – 2002. – Т. 3, Вып. 9. – С. 262.

5. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 125 с.

Рецензенты:

Купаев В.И., д.м.н., зав. кафедрой семейной медицины института последипломного образования ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара;

Балашенцева С.А., д.м.н., профессор, руководитель управления организации медицинской помощи населению Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 02.09.2011.

УДК 618.2. – 082.256.3:612.112.95

ИЗМЕНЕНИЕ СЕКРЕТОРНО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ У ЖЕНЩИН ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ КОНТРАЦЕПЦИИ

Рева Г.В., Кольцов И.П., Храмова И.А.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток;
ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск,
e-mail: irhramova@mail.ru

Проведены исследования состояния стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, их секреторно-синтетической активности у 49 женщин репродуктивного возраста, применявших различные средства контрацепции в течение 1 года. Выявлено, что на фоне использования внутриматочного контрацептива (ВМК) наблюдается слабая лабилизация лизосомных мембран моноцитов/макрофагов, незначительное повышение секреции и синтеза лизоцима этими клетками. При приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) имеет место стабилизация лизосомных мембран макрофагальных клеток со снижением в них секреции и повышением синтеза лизосомного фермента лизоцима.

Ключевые слова: моноциты, макрофаги, лизоцим, контрацепция

THE CHANGE IN THE SECRETORY-SYNTHETIC KINESIS OF MONOCYTES/MACROPHAGES IN WOMEN IN CASE OF ADMINISTRATION OF DIFFERENT CONTRACEPTION SOLUTIONS

Reva G.V., Koltcov I.P., Khramova I.A.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, ;
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, e-mail: irhramova@mail.ru

The condition of stability of lysosome membranes of blood monocytes and peritoneal macrophages, their secretory-synthetic kinesis in 49 women of reproductive age who administered different contraception solutions during 1 year was studied. It was educed that in case of administration of intrauterine contraceptive the slight labialization of monocyte's and macrophages lysosome membranes, slight increase in lysozyme secretion and fusion can be observed. In case of combination oral contraceptive (COC) the stabilization of lysosome membranes of macrophage cells with the decrease of secretion and increase in fusion of the lysosome enzyme – lysozyme takes place.

Keywords: monocytes, macrophages, lysozyme, contraception

В настоящее время более 100 млн женщин фертильного возраста пользуются различными контрацептивными средствами. Эффективность применения контрацептивов колеблется от 91 до 99% [2]. При использовании этих средств возможно развитие различных осложнений в виде нарушений менструального цикла, воспалительных заболеваний половых органов, бесплодия, экспульсии внутриматочных средств и других. Они могут быть связаны как с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, так и с изменением показателей иммунной системы [1, 3]. Правильно подобранные контрацептивные средства позволят не только избежать нежелательной беременности, осложнений вследствие их применения, но и сохранить репродуктивное здоровье женщины [6].

Мононуклеарные фагоциты, к которым относятся моноциты крови и тканевые макрофаги, присутствуют в различных органах и тканях, в том числе и половой системе женского организма. Они значительным образом определяют развитие и характер воспаления, вовлекаются в регенеративные процессы, в иммуногенез путем процессин-

га антигенов и презентации антигенной детерминанты лимфоцитам [8, 9].

Участие мононуклеарных фагоцитов в том или ином биологическом процессе сопровождается изменением их функциональной активности. В частности, при активации моноцитов/макрофагов в них происходит усиление секреторно-синтетических процессов, повышение выхода лизосомных ферментов из клеток. При этом секреция лизосомных ферментов сопряжена с состоянием стабильности лизосомных мембран: при лабилизации лизосомных мембран происходит повышение выхода ферментов из клеток, при стабилизации – снижение [10].

Цель работы: изучить влияние различных контрацептивов на состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов и секреторно-синтетическую активность этих клеток для предупреждения возможных осложнений.

Материал и методы исследования

Исследованы моноциты крови и перитонеальные макрофаги у 49 клинически здоровых женщин 25–30 лет (средний возраст $25 \pm 3,2$ года), применявших различные средства контрацепции в течение

1 года. Первую группу составили женщины, предохраняющиеся от беременности с использованием презервативов (17 человек), вторую – ВМК (14 человек), третью – низкодозированных КОК (содержание этинилэстрадиола 30 мкг). Женщины, использующие презервативы, условно были приняты за контрольную группу. Обследуемые пациентки наблюдались в поликлинике ГУЗ «Приморский краевой диагностический центр» г. Владивостока. На все исследования было получено информированное согласие.

Выделение моноцитов крови проводилось на градиенте плотности фиколл-верографина центрифугированием крови в течение 30 минут при 400 G с последующим отсасыванием микропипеткой кольца градиента [9]. Клетки прикреплялись к поверхности стекла в течение 60 мин при температуре 37°C.

Перитонеальные макрофаги получали из суспензии, взятой методом пункций заднего влагалищного свода, так же выделяли прикреплением клеток к поверхности стекла.

Концентрацию клеток считали в камере Горяева и доводили стерильным физиологическим раствором до $6 \cdot 10^6$ кл/мл. Определение стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с расчетом показателя стабильности (ПСЛМ) проводили методом культивирования выделенных клеток в среде 199 с добавлением 0,5% стерильного L-глутамин и 2,5% смешанной человеческой сыворотки, прогретой в течение 30 мин при 56°C в течение 12–15 часов при 37°C. Микрометодом [4] проводили определение секретированного лизоцима ($L_{\text{секр}}$), а после 4–6-кратного замораживания-оттаивания культивируемых клеток – общего лизоцима ($L_{\text{общ}} = L_{\text{секретированный}} + L_{\text{внутриклеточный}}$). На основании полученных результатов секретированного и общего лизоцима высчитывали ПСЛМ по формуле: $\text{ПСЛМ} = L_{\text{секр}} / L_{\text{общ}} \cdot 100\%$. Повышение ПСЛМ выше оптимального значения (53–58%) расценивалось как лабилизация лизосомных мембран, снижение этого показателя – как стабилизация мембран. По результатам оценки разницы $L_{\text{общ}}$ после и до культивирования определяли количество синтезированного лизоцима ($L_{\text{синт}}$) [10].

Проведенные ранее нами исследования выявили выраженные колебания ПСЛМ в зависимости от фазы менструального цикла. Наблюдался подъем показателя стабильности лизосомных мембран в день предполагаемой овуляции с последующим снижением до оптимального значения (53–58%) на 19–21 день менструального цикла. Поэтому женщины обследовались во вторую фазу менструального цикла.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Statistica 6» с применением стандартных методов вариационной статистики и критерия Манна-Уитни для оценки статистически значимых различий. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$ [5].

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено, что состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, их секреторно-синтетическая активность имеют различия у женщин, использующих разные средства контрацепции.

Таблица 1
Показатель стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин, применяющих различные виды контрацептивов

Группы сравнения	<i>n</i>	ПСЛМ в % моноцитов ($M \pm m$)	ПСЛМ в % макрофагов ($M \pm m$)
Женщины, применяющие презервативы – p^1	17	$53,8 \pm 1,4$	$59,6 \pm 1,3$
Женщины, применяющие ВМК – p^2	14	$54,2 \pm 1,6$ p^1-p^2*	$60,3 \pm 1,7$ p^1-p^2*
Женщины, применяющие КОК – p^3	18	$47,8 \pm 1,5$ p^1-p^3** p^2-p^3**	$53,5 \pm 1,4$ p^1-p^3** p^2-p^3**

Примечание (достоверность различий между сравниваемыми группами)

* – $p > 0,05$;

** – $p < 0,01$.

Как видно из полученных данных, показатель стабильности лизосомных мембран моноцитов/макрофагов у женщин, использующих в качестве контрацептивного средства ВМК, несколько увеличивается по сравнению с женщинами, применявшими презервативы ($p > 0,05$), что говорит о наметившейся тенденции к лабилизации лизосомных мембран этих клеток. Напротив, у женщин, регулярно применяющих КОК, наступает выраженная стабилизация лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов ($p < 0,01$ по сравнению с результатами двух других групп женщин).

Таблица 2
Уровень секреции лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у женщин, применяющих различные виды контрацептивов

Группы сравнения	<i>n</i>	$L_{\text{секр}}$, мкг/мл моноцитов ($M \pm m$)	$L_{\text{секр}}$, мкг/мл макрофагов ($M \pm m$)
Женщины, применяющие презервативы – p^1	17	$0,7 \pm 0,06$	$0,86 \pm 0,07$
Женщины, применяющие ВМК – p^2	14	$0,65 \pm 0,03$ p^1-p^2*	$0,9 \pm 0,06$ p^1-p^2*
Женщины, применяющие КОК – p^3	18	$0,5 \pm 0,04$ p^1-p^3** p^2-p^3**	$0,6 \pm 0,06$ p^1-p^3** p^2-p^3**

Примечание (достоверность различий между сравниваемыми группами)

* – $p > 0,05$;

** – $p < 0,01$.

Одновременно с незначительной лабильностью лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин, использующих ВМК, наблюдается невыраженное повышение секреторной активности этих клеток ($p > 0,05$). У женщин, регулярно применяющих КОК, стабилизация лизосомных мембран моноцитов/макрофагов ведет к заметному снижению в них секреторной активности ($p < 0,01$ по сравнению с результатами двух других групп женщин).

При этом синтетическая активность моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин, применявших КОК, повышена по сравнению с женщинами, отдающими предпочтение презервативам ($p < 0,01$). Использование ВМК ведет лишь к незначительному возрастанию синтеза лизоцима изучаемых клеток ($p > 0,05$).

Таблица 3

Уровень синтеза лизоцима ($L_{\text{синт}}$) моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у женщин, применяющих различные виды контрацептивов

Группы сравнения	<i>n</i>	$L_{\text{синт}}$, мкг/мл, моноцитов ($M \pm m$)	$L_{\text{синт}}$, мкг/, макрофагов ($M \pm m$)
Женщины, применяющие презервативы – p^1	17	$0,4 \pm 0,03$	$0,7 \pm 0,04$
Женщины, применяющие ВМК – p^2	14	$0,45 \pm 0,05$ p^1-p^{2*}	$0,78 \pm 0,04$ p^1-p^{2*}
Женщины, применяющие КОК – p^3	18	$0,54 \pm 0,04$ p^1-p^{3**} p^2-p^{3**}	$0,86 \pm 0,03$ p^1-p^{3**} p^2-p^{3**}

Примечание (достоверность различия между сравниваемыми группами)

* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таким образом, состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, их секреторно-синтетическая активность различается у женщин, использующих различные средства контрацепции. Применение ВМК в течение одного года ведет к незначительной лабильности лизосомных мембран моноцитов/макрофагов, повышению в них секреции и синтеза лизоцима. На фоне приема КОК наступает выраженная стабилизация лизосомных мембран этих клеток со снижением в них секреции и увеличением синтеза лизосомного фермента – лизоцима. По-видимому, выраженные изменения секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов при использовании КОК связаны с преобладающим эффектом прогестерона, обла-

дающим стабилизирующим действием на лизосомные мембраны этих клеток [12]. Влияние гармонов, входящих в состав КОК, на клетки макрофагальной системы могут происходить непосредственно через имеющиеся на плазматической мембране этих клеток рецепторы к гормонам или опосредованно, путем сдвига количественных гормональных соотношений [8]. Наступающие изменения состояния стабильности лизосомных мембран макрофагальных клеток, их секреторно-синтетической активности при приеме различных видов контрацептивов должны быть невыраженными и иметь обратимый характер. Своевременная диагностика клеточных нарушений позволит определить рекомендуемый вид контрацепции для женщин и сроки его использования.

Список литературы

1. Бражник В.А. Влияние двух монофазных оральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с 2 мг хлормадинона ацетата или 0,15 мг дезогестрела на параметры липидного обмена, гормональные и метаболические показатели // Гинекология. – 2009. – Т. 11, №4. – С. 20.
2. Дикке Г.Б. Стратегическая оценка политики, программ и услуг в сфере непланируемой беременности, абортов и контрацепции в Российской Федерации. Совместное исследование МЗ и СР РФ и ВОЗ // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, №3. – С. 92–93.
3. Лапик Т.П., Сулейманова Н.С., Рублева К.И. Оценка функциональной активности фагоцитов цервикальной связи женщин, использовавших внутриматочные контрацептивы // Тезисы докладов I съезда иммунологов России. – Новосибирск, 1992. – С. 269.
4. Мотавкина Н.С., Шаронов А.С., Ковалев Б.М. Микрометоды в иммунологии. – Владивосток: ДВГУ, 1987. – 184 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ «Statistica». – М.: Медиа сфера, 2002. – 305 с.
6. Подзолкова Н.М. Гормональная контрацепция: вопросы безопасности и переносимости // Рус. мед. журнал. – 2009. – Т. 17, №1. – С. 5–10.
7. Сухих Г.Т., Ванько В.Б. Взаимоотношения иммунной и репродуктивной систем человека // Rus. J. Immunol. – 1999. – Vol. 4, № 1. – Р. 201–204.
8. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции // Rus. J. Immunol. – 1999. – Vol. 4, № 1. – Р. 9–15.
9. Чередеев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т и В систем иммунитета у человека // Общие вопросы патологии. – М.: ВИНТИ, 1976. – Т. 4. – С. 124–160.
10. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 128 с.
11. Шаронов А.С. Оценка изменений стабильности лизосомных мембран мононуклеарных фагоцитов как метод алергоиммунодиагностики и скрининга мембранотропных и радиопротективных препаратов: метод. рекомендации МЗ СССР. – М., 1989. – 14 с.

Рецензенты:

Антонюк М.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН, г. Владивосток;

Гельцер Б.И., д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Краевой клинический центр специализированной медицинской помощи», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 08.08.2011.

УДК [616.98:579.841.93]-036.12:612.117.2]-07-085.862

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО НЕАКТИВНОГО БРУЦЕЛЛЕЗА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ

Решетников А.А., Шульдяков А.А., Андронов Е.В., Ляпина Е.П.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
e-mail: meduniv@sgmu.ru, <http://www.sgmru.ru>

Проведено обследование и лечение 50 больных с хроническим бруцеллезом. Установлено, что хроническая бруцеллезная инфекция протекает на фоне значительных нарушений реологических свойств крови и функциональной активности тромбоцитов. Патологические изменения затрагивают преимущественно сосуды микроциркуляторного русла. Включение в комплексную терапию больных с хроническим неактивным бруцеллезом препарата инстенон позволяет нормализовать агрегационную активность тромбоцитов и улучшить реологические свойства крови. Показано, что эффекты инстенона способствуют регрессии отдельных клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: бруцеллез, тромбоциты, реология, инстенон

COMPREHENSIVE APPROACH FOR CORRECTION OF RHEOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRUCELLOSIS

Reshetnikov A.A., Shuldyakov A.A., Andronov E.V., Lyapina E.P.

GOU VPO «Saratov State Medical University. V.I. Razumovsky» Health Ministry of Russia, Saratov,
e-mail: meduniv@sgmu.ru, <http://www.sgmru.ru>

Investigation and treatment of 50 patients with a chronic brucellosis is carried. It is established that chronic brucellosis infection proceeds against considerable infringements of rheological properties of blood, aggregation of platelets. Pathological changes affect mainly microvascular. Inclusion in the complex treatment of patients with chronic brucellosis drug instenon helps to normalize platelet aggregation parameters, to improve rheological properties of blood. It is shown that effects of instenon promote regress of separate clinical symptoms of disease.

Keywords: brucellosis, platelets, rheology, instenon

Высокий удельный вес бруцеллезной инфекции в структуре зоонозов, частое развитие хронических рецидивирующих форм болезни, их осложнения, длительная потеря трудоспособности, а иногда и инвалидизация пациентов, социально-экономический ущерб определяют актуальность изучаемой проблемы [1]. Многообразие клинических проявлений свидетельствует о бруцеллезе как о системной патологии [6]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных хроническому бруцеллезу (ХБ), целый ряд вопросов, касающихся клиники, патогенеза, диагностики и терапии бруцеллезной инфекции, остаётся открытым.

В патогенезе ХБ большое значение придается эндотоксикозу и системному воспалению, при этом в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы: костно-суставная, сердечно-сосудистая, мочеполовая, нервная, эндокринная [6]. При ХБ описаны случаи тромбоцитопенической пурпуры, узловой эритемы, тромбоцитарной микроангиопатии, которые сопровождаются соответствующими морфологическими изменениями [9, 10]. Установлено, что нарушения в системе гемостаза являются важным звеном патогенеза многих инфекционных заболеваний. Однако сдвиги в процессах гемокоагуляции при

ХБ детально не исследовались, доступные научные работы посвящены изучению общих тестов коагуляции, характеризующих плазменное звено гемостаза [5]. Вместе с тем состояние тромбоцитарного звена гемостаза с анализом агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови при ХБ остается практически не изученным.

При ХБ установлено как нарушение церебральной гемодинамики и регионарного кровообращения с повышением тонуса крупных и мелких сосудов, так и поражение центральной и периферической нервной системы с формированием аксональных блоков, протекающих на фоне умеренно выраженного процесса демиелинизации [7]. К настоящему времени в лечении больных с сочетанной патологией нервной системы с нарушениями как сосудистого, так и нейротрофического генеза рекомендуются комплексные препараты, к которым относится, в том числе и инстенон. Установлена способность инстенона восстанавливать нейротрофику, макро- и микроциркуляцию в различных регионах головного мозга и на периферии, корректировать когнитивные нарушения при различных заболеваниях: клещевом энцефалите, боррелиозе, дифтерийной полинейропатии, ювенильном рев-

матоидном артрите, ишемическом инсульте [4, 8]. Сочетание в одном препарате трех веществ, воздействующих на важнейшие патогенетические механизмы, обосновывает возможность исследования терапевтических эффектов инстенона в лечении больных ХБ.

Цель исследования – оптимизировать методы лечения больных ХБ на основе оценки состояния реологических свойств крови и агрегационной активности тромбоцитов.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 50 больных хроническим неактивным бруцеллезом (ХНБ), подписавших протокол информированного согласия о целях и характере исследования: мужчины 21 человек (42%) и женщины 29 человек (58%), средний возраст которых составил – $44,5 \pm 2,3$ лет. Группу контроля, в которой определялись параметры агрегации тромбоцитов и вязкости крови, составили 20 практически здоровых человек, средний возраст – $44,4 \pm 2,2$ года, мужчин 10 (50%), женщин 10 (50%). Методом случайной выборки больные были разделены на две основные группы: в 1-й группе (25 человек) в комплексной терапии применялась инъекционная форма инстенона (производитель – «Nucomed», Австрия) по схеме: инстенон раствор для инъекций 2,0 мл в 250,0 мл 5% глюкозы в/в капельно медленно 2 раза в сутки, курс – 10 дней, пациенты 2-й группы (25 человек) получали стандартную терапию. Существенных различий по полу, возрасту, частоте сопутствующих заболеваний и данным лабораторных тестов до начала терапии между 1-й и 2-й группами не было. Дизайн исследования: открытое рандомизированное.

Критериями исключения из исследования были: бруцеллез других клинических форм, острые инфекционные заболевания другой этиологии, обострение тяжелых соматических заболеваний, опухоли любой локализации, диффузные заболевания соединительной ткани, хронический алкоголизм, острая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, эпилепсия, психические и поведенческие расстройства в анамнезе, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, отказ больного от обследования.

Диагноз ХБ устанавливался на основании стандартных клинико-лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования (реакция Хеддельсона, реакция Райта, РПГА с бруцеллезным антигеном, проба Бюрне, определение нуклеиновых кислот возбудителей бруцеллеза в полимеразной цепной реакции). Форма бруцеллезной инфекции определялась в соответствии с общеизвестными критериями и классификацией Н.Н. Островского и Ю.Ф. Щербака [2].

Агрегация тромбоцитов определялась по методу Г.А. Габасова и соавт. (1989) при помощи лазерного анализатора агрегации «Biola Ltd.», учитывался максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальная скорость их образования, максимальная степень и скорость агрегации. Для изучения механизмов агрегации тромбоцитов в качестве индуктора был использован АДФ (в дозе 2,5 мкМ). Исследование реологических свойств крови проводилось при помощи ротационного вискозиметра со

свободноплавающим цилиндром АКР-2. Вязкость крови определяли на различных скоростях сдвига (300, 200, 150, 100, 50, 20, 10, 5 с^{-1}). Специальные исследования проводились в лаборатории гемостаза и реологии крови на кафедре нормальной физиологии им. И.А. Чуевского ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России до начала лечения и на 12-й день от начала терапии.

При статистической обработке использовали параметрические методы с указанием средних значений, стандартной ошибки среднего (m) – формат ($M \pm m$). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Колмагорова-Смирнова, t-критерий Стьюдента. Сравнение двух зависимых групп по одному признаку осуществляли с использованием критерия Вилкоксона. Статистический анализ осуществлялся с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp») и «Statistika 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Общее количество тромбоцитов у больных ХНБ находилось в пределах нормы и существенно не отличалось между 1-й и 2-й группами. Как видно из данных табл. 1, у больных ХНБ наблюдается статистически достоверное увеличение максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени агрегации и максимальной скорости агрегации по сравнению с группой контроля, а также тенденция к увеличению максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов. При этом существенных различий в показателях агрегации тромбоцитов до начала терапии между 1-й и 2-й группами не было. Представленные данные свидетельствуют о том, что при ХНБ в значительной мере изменяется агрегационная активность тромбоцитов.

При анализе образцов цельной крови больных ХНБ (табл. 2) отмечалось повышение вязкости крови как при больших, так и при малых скоростях сдвига по сравнению с данными группы контроля (показатели вязкости до начала лечения между 1-й и 2-й группами существенно не отличались). Так, вязкость крови достоверно возрастала на скоростях сдвига 200 и 100 с^{-1} , при которых моделируется кровоток в артериях крупного калибра. В наибольшей степени изменения вязкости крови были выражены при малых скоростях сдвига (20, 10 и 5 с^{-1}), что отражало преимущественные нарушения реологических свойств крови в сосудах микроциркуляторного русла.

У больных ХНБ в динамике на фоне лечения отмечалось снижение показателей функциональной активности тромбоцитов. Так, снижались максимальный размер об-

разующихся тромбоцитарных агрегатов и максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов. Аналогичные изменения касались одного из важнейших показателей, характеризующего агрегационную активность тромбоцитов – степени агрегации кровяных пла-

стинок. Наиболее выраженное улучшение функциональной активности тромбоцитов выявлено в 1-й группе. Хотя показатели и не достигали значений группы контроля, они были достоверно ($p < 0,001$) ниже как в сравнении с 2-й группой, так и с исходными данными (до начала терапии).

Таблица 1

Показатели агрегационной активности тромбоцитов у больных ХНБ в зависимости от методов терапии ($M \pm m$)

Группы Исучаемые показатели	Контрольная группа ($n = 20$)	1-я группа (инстенон) $n = 25$		2-я группа (традиционная терапия) $n = 25$	
		до лечения	12-й день	до лечения	12-й день
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, у.е.	$3,3 \pm 0,1$	$4,73 \pm 0,15^*$	$3,5 \pm 0,1^{**}$	$4,7 \pm 0,13^*$	$4,2 \pm 0,2^* \text{***}$
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, у.е.	$3,2 \pm 0,2$	$5,07 \pm 0,1^*$	$3,3 \pm 0,1^{**}$	$5,03 \pm 0,09^*$	$3,9 \pm 0,2^* \text{***}$
Максимальная степень агрегации, %	$58,8 \pm 1,1$	$71,1 \pm 0,9^*$	$59,2 \pm 1,2^{**}$	$71,3 \pm 0,8^*$	$69,1 \pm 1,15^{\text{****}}$
Максимальная скорость агрегации, % мин.	$39,3 \pm 0,9$	$66,7 \pm 1,02^*$	$43,6 \pm 0,8^{**}$	$66,5 \pm 1,15^*$	$61,8 \pm 2,1^{\text{****}}$

Примечания:

* – различия достоверны ($p < 0,001$) при сравнении с группой контроля;

** – различия достоверны ($p < 0,001$) между показателями в 1-й группе до и после лечения;

*** – различия достоверны ($p < 0,001$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Изменение вязкости цельной крови, МПа, у больных ХНБ на фоне лечения инстеноном ($M \pm m$)

Скорость сдвига, V (c^{-1})	Контрольная группа ($n = 20$)	1-я группа (инстенон) $n = 25$		2-я группа (традиционная терапия) $n = 25$	
		до лечения	12-й день	до лечения	12-й день
300	$3,03 \pm 0,08$	$3,69 \pm 0,04^*$	$3,47 \pm 0,03^{**}$	$3,71 \pm 0,05^*$	$3,68 \pm 0,032^{\text{***}}$
200	$3,03 \pm 0,08$	$3,7 \pm 0,04^*$	$3,47 \pm 0,03^{**}$	$3,72 \pm 0,05^*$	$3,68 \pm 0,032^{\text{***}}$
150	$3,055 \pm 0,09$	$3,7 \pm 0,04^*$	$3,47 \pm 0,03^{**}$	$3,72 \pm 0,05^*$	$3,68 \pm 0,032^{\text{***}}$
100	$3,16 \pm 0,09$	$3,82 \pm 0,03^*$	$3,57 \pm 0,04^{**}$	$3,81 \pm 0,04^*$	$3,76 \pm 0,031^{\text{***}}$
50	$3,56 \pm 0,014$	$4,16 \pm 0,05^*$	$3,89 \pm 0,03^{**}$	$4,18 \pm 0,06^*$	$4,1 \pm 0,037^{\text{***}}$
20	$3,98 \pm 0,013$	$4,92 \pm 0,05^*$	$4,51 \pm 0,03^{**}$	$4,94 \pm 0,04^*$	$4,8 \pm 0,038^{\text{***}}$
10	$4,91 \pm 0,03$	$5,73 \pm 0,05^*$	$5,32 \pm 0,03^{**}$	$5,74 \pm 0,05^*$	$5,68 \pm 0,039^{\text{***}}$
5	$5,87 \pm 0,03$	$6,85 \pm 0,07^*$	$6,16 \pm 0,03^{**}$	$6,87 \pm 0,08^*$	$6,7 \pm 0,037^{\text{***}}$

Примечания:

* – различия достоверны ($p < 0,001$) при сравнении с группой контроля;

** – различия достоверны ($p < 0,001$) между показателями в 1-й группе до и после лечения;

*** – различия достоверны ($p < 0,001$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

В ходе проведенных исследований было показано, что на фоне лечения инстеноном отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение вязкости крови на всех исследуемых скоростях сдвига в 1-й группе в сравнении с показателями 2-й группы, при этом она не

достигала значений контрольной группы, т.е. происходило частичное восстановление изучаемых показателей. Наиболее выраженная динамика показателей при использовании инстенона отмечалась при малых скоростях сдвига (20, 10 и 5 c^{-1}). Таким об-

разом, использование инстенона в комплексной терапии ХНБ положительным образом сказывается на реологии крови, при этом наиболее выраженное и достоверное улучшение показателей отмечается на низких скоростях сдвига, отражающих текучесть крови в областях медленного кровотока.

При оценке эффективности использования инстенона у больных ХНБ учитывалась, в том числе, динамика клинических симптомов заболевания. Выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты встречаемости жалоб у больных ХНБ (на 13–14 день от начала лечения) в зависимости от метода терапии: в 1-й группе больных (инстенон) слабость регистрировалась в $39 \pm 10,9\%$ случаев; во 2-й группе (стандартная терапия) – в $71 \pm 10,2\%$; повышенная утомляемость соответственно – в $43 \pm 11,1$ и $74 \pm 9,7\%$, головные боли в $31 \pm 10,2$ и $66 \pm 10,7\%$, головокружение в $6 \pm 4,9$ и $32 \pm 10,2\%$, чувство усталости в ногах $29 \pm 10,2$ и $61 \pm 10,9\%$. Ощущение холода в конечностях после проведенного лечения регистрировалось в $4 \pm 4,9\%$ у пациентов 1-й группы и в $31 \pm 10,2\%$ – 2-й группы. Для объективизации результатов терапии были использованы функциональный индекс ЛИ и визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома (ВАШ). Величина функционального индекса ЛИ к 14-му дню от начала лечения в 1-й группе (инстенон) была значительно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов 2-й группы (общепринятая терапия) – $5,5 \pm 1,0$ и $8,7 \pm 0,9$ соответственно. Показатели, полученные при анализе ВАШ в динамике, подтверждали эффективность инстенона в уменьшении болевого синдрома у больных ХНБ (1-я группа – $5,3 \pm 0,7$ см, 2-я – $8,0 \pm 0,6$ см, $p < 0,05$).

При различных формах ХБ наблюдаются изменения церебральной гемодинамики с увеличением тонуса крупных и мелких сосудов и снижение кровоснабжения дистальных отделов верхних и нижних конечностей, повышение тонуса сосудов крупного калибра, при этом регионарные гемодинамические сдвиги более выражены у больных ХНБ [6]. Значительную роль в патогенезе ХБ играют поражения периферических нервов аксонально-демиелинизирующего характера. Выявлена взаимосвязь между сдвигами электрической активности периферических нервов и параметрами регионарной гемодинамики у больных ХБ [7].

Ключевая роль в формировании реологических параметров крови принадлежит форменным элементам крови, прежде всего, эритроцитам, которые составляют 98% от общего объема форменных элементов

крови. Агрегация эритроцитов способствует повышению вязкости крови. Повышенная агрегация эритроцитов может увеличивать сопротивление кровотоку, в основном в зонах с низкими сдвиговыми скоростями. Изменения реологических свойств крови неизбежно приводят к нарушению кровотока и снижению эффективности транспортной функции крови [3]. Нарушение кровотока в системе микроциркуляции, которая принимает на себя первый удар при возникновении патологического процесса, способствует прогрессированию морфологических признаков заболевания.

Нами установлено, что патологический процесс при ХНБ протекает с нарушениями агрегационной активности кровяных пластинок и реологических свойств крови: повышается способность тромбоцитов к агрегации и вязкость крови с наличием значимых корреляционных связей средней и высокой степени силы между параметрами вязкости и агрегации. Это приводит к снижению скорости кровотока, особенно в микроциркуляторном русле, что наиболее вероятно, является одной из причин развивающихся системных и органических нарушений.

Своевременное выявление микроциркуляторных нарушений, коррекция гемореологических расстройств в настоящее время признается в качестве важного компонента современной диагностической и лечебной тактики.

Применение в комплексной терапии больных активной формой ХБ инстенона сопровождается корригирующими воздействиями препарата на церебральную и периферическую гемодинамику, а также положительной динамикой симптомов поражения периферических нервов [6].

На фоне лечения инстенонем больных ХНБ наблюдалось значительное снижение агрегационной активности кровяных пластинок, что сопровождалось статистически достоверным снижением максимального размера образующихся тромбоцитарных агрегатов, максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, максимальной степени и скорости агрегации. Одновременно отмечалось снижение вязкости крови, особенно выраженное при малых скоростях сдвига.

Заключение

При составлении плана лечения больных ХНБ необходимо учитывать, что одной из причин системного характера поражения являются нарушения реологических свойств крови и функциональной активности тромбоцитов.

Применение в комплексной терапии пациентов с неактивным хроническим бруцеллезом курса инфузий в виде внутривенных инфузий в течение 10 дней сопровождается корригирующими воздействиями препарата на реологические свойства крови и агрегацию тромбоцитов и способствует положительной динамике клинических проявлений заболевания с ускоренным в сравнении с традиционными методами терапии редуцированием патологической симптоматики, что позволяет повысить качество лечебного процесса.

Список литературы

1. Ляпина, Е.П. Эпидемиологические особенности профессионального бруцеллеза в Саратовской области / Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, Л.А. Варшамов // Медицина труда и Промышленная экология. – 2003. – №11. – С. 26–28.
2. Островский, Н.Н. Бруцеллез / Н.Н. Островский, Ю.Ф. Щербак // Руководство по инфекционным болезням; под ред. В.И. Покровского, К.М. Лобана. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1986. – С. 135–148.
3. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 3(15). – С. 14–15.
4. Скрипченко, Н.В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика // TERRA MEDICA NOVA. Инфекционные болезни. – 2010. – №1. – С. 5-11.
5. Токаева, А.З. Состояние системы гемостаза у больных бруцеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.З. Токаева. – Алматы, 2004. – 30 с.
6. Хронический бруцеллез: этиология, патогенез, клиника, лечение / под ред. Е.П. Ляпиной, А.А. Шульдякова, В.Ф. Спирина. – Саратов, 2011. – 160 с.
7. Шульдяков А.А. Хронический бруцеллез: функциональные особенности периферической сосудистой и нервной систем / А.А. Шульдяков, Ю.Н. Линькова, Г.А. Коршунова, Е.П. Ляпина, А.А. Решетников // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №3. – С. 139–143.
8. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов: рекомендации для врачей / МЗ РФ НИИ Детских инфекций; сост.: Ю.В. Лобзин, А.Г. Рахманова, В.С. Антонов. – СПб., 2000. – 33 с.
9. Altuntas F. Severe thrombotic microangiopathy associated with brucellosis: successful treatment with plasmapheresis / F. Altuntas, B. Eser B // Clin Appl Thromb Hemost. – 2005. – №1. – P. 105.
10. Sevinc A. Thrombocytopenia in brucellosis: case report and literature review / A. Sevinc, N. Buyukberber, C. Camci // J. Natl Med Assoc. – 2005. – №2. – P. 290–293.

Рецензент –

Антипова О.Н., д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.
Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК [618.3-06:618.33]:612.017.1:616-005.1-08-074(045)

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ИММУНИТЕТА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Рогожина И.Е.

*ГОУ ВПО «Саратовский медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов,
e-mail: kafed-ra@yandex.ru*

Проведен анализ результатов исследования гемограммы: Hb, Ht, вязкости крови; гемостаза: фибриноген, АПТВ, ПИ, кол-во и агрегация тромбоцитов, РКМФ, фибринолиз и Д-димеры; цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, γ-ИНФ, ФНО-α, Fas-L у больных с неразвивающейся беременностью в сочетании с геморрагическим синдромом и без него (основная группа $n = 32$, группа сравнения $n = 29$, контрольная группа $n = 35$). Проведенный анализ исследования параметров гемостазиограммы позволил констатировать развитие ДВС-синдрома у всех женщин с НБ, также констатировано достоверное увеличение сыровоточной концентрации провоспалительных цитокинов и угнетение апоптоза.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, кровотечение, гемостаз, цитокины

SPECIALITIES OF FUNCTIONAL IMMUNITET MECHANISMS AND HEMOSTASIS ON MISCARRIAGE PREGNANCY

Rogozhina I.E.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: kafed-ra@yandex.ru

The analysis of the results of the research of hemogram: hemoglobin, hematocrit, the viscosity of blood; hemostasis: fibrinogen, APTT, PI, the number and aggregation of platelets, SCFM, fibrinolysis and D-dimers, cytokines IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, γ-interferon and TNF-α, Fas-L in patients with miscarriage pregnancy in combination with hemorrhagic syndrome and without him (the main group of $n = 32$, the comparison group $n = 29$, the control group $n = 35$) was made. The analysis of researches of parameters of hemostasiogram allowed ascertaining the development of the DIC-syndroma in all women with miscarriage pregnancy, also was stated reliable increase serum concentrations of proinflammatory cytokines and inhibition of apoptosis.

Keywords: miscarriage pregnancy, hemorrhage, hemostasis, cytokines

Чрезвычайно актуальна в современном акушерстве, как в клиническом так и в социальном аспектах, проблема неразвивающейся беременности (НБ), так как частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь встречается в 10–20%. Задержка погибшего плода в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает не только ее здоровью, но и ее жизни за счет нарушений в системе гемостаза, которые проявляются коагулопатией потребления и геморрагическими осложнениями [5–8]. В то же время, ряд исследователей обращают внимание на тот факт, что опасность кровопотери нарастает по мере увеличения длительности внутриутробной задержки плодного яйца [9]. Согласно исследованиям, предполагаемым механизмом возникновения синдрома ДВС при НБ является поступление в кровоток матери в результате несостоятельности маточно-плацентарного барьера тромбопластических субстанций плодного яйца. В результате происходит сдвиг свертывающих свойств крови беременной в сторону гиперкоагуляции (хроническая форма синдрома ДВС), а в случае большого и продолжительного поступления гемокоагуляционных субстанций могут развиваться подострая и острая формы ДВС-синдрома [5–9].

В процессе внутрисосудистого свертывания образуются продукты, обладающие антикоагулянтной и антиагрегантной активностью – растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) и продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФФ). Высокое их содержание способно полностью блокировать коагуляцию [6,7]. Кроме того, по данным В.Н. Серова и А.Д. Макацария [6], помимо прямого влияния на свертывание крови, циркуляция повышенной концентраций РКМФ и ПДФФ приводит к ингибированию сократительной деятельности гладкой мускулатуры, что может быть причиной гипотонии матки, рефрактерной к воздействию эндо- и экзогенных окситотических веществ.

Остановившись на иммунологических характеристиках беременных с несостоявшимся выкидышем, следует отметить, что по результатам исследований различных авторов в данной группе не обнаруживалось первичных иммунодефицитов [2, 4, 8]. Таким образом, можно предположить, что нарушения иммунного статуса при замершей беременности могут быть обусловлены вторичным иммунодефицитом, спровоцированным различными неблагоприятными факторами, среди которых к наиболее значимым относят бактериальные инфекции,

стресс, неспецифические хронические заболевания, длительный прием лекарственных средств и др. [1, 3, 10].

Цель исследования: изучить состояние систем гемостаза и иммунитета у больных с неразвивающейся беременностью, имеющих клинику кровотечения и без него.

Материалы и методы исследования

Материалами настоящего исследования послужили клинические, лабораторные данные обследования у 96 больных с неразвивающейся беременностью. Все обследуемые пациентки были разделены на три группы. Основную группу составили 32 пациентки с диагнозом: Неразвивающаяся беременность, с выраженным геморрагическим синдромом, которым с целью гемостаза была выполнена селективная эмболизация маточных артерий. Группа сравнения ($n = 29$) состояла из больных с таким же диагнозом, клиникой маточного кровотечения, которым выполнена экстирпация матки и перевязка внутренних подвздошных артерий. Кроме того, в обследование были включены женщины, вошедшие в группу контроля, которая состояла из 35 женщин с аналогичным диагнозом, но без клиники маточного кровотечения.

Исследование системы гемостаза проводили пробирочным методом, а также с помощью планшетных наборов для экспресс-диагностики. Анализ тромбоцитарного звена системы гемостаза проводился при помощи 2-х канального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Biola»-LA 230.

Состояние иммунной системы оценивалось по уровню цитокинов в сыворотке крови больных. Исследование проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения ИЛ-1 β , ИЛ-4, γ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- α использовали наборы реактивов Вектор-БЕСТ г.Новосибирск. Для определения ИЛ-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource, USA. Для определения Fas-L использовали набор реактивов фирмы Medsystems, Австрия.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении уровень гемоглобина (Hb) (табл. 1) в основной и группе сравнения был достоверно ниже в сравнении с контрольным показателем ($109,7 \pm 1,42$ г/л); содержание Hb в основной ($96,2 \pm 1,34$ г/л), группе сравнения ($89,6 \pm 1,23$ г/л) ($P_o-k < 0,05$; $P_c-k < 0,05$).

Таблица 1

Показатели гемоглобина, гематокрита и вязкости крови у больных с НБ

Группы больных Показатель	Основная группа ($n = 32$)	Группа сравнения ($n = 29$)	Контрольная группа ($n = 35$)	P
Гемоглобин, г/л	$96,2 \pm ,34$	$89,6 \pm ,23$	$109,7 \pm 1,42$	$P_o-k < 0,05$ $P_c-k < 0,05$ $P_o-c > 0,05$
Гематокрит, %	$31,31 \pm 1,83$	$30,03 \pm 1,31$	$35,5 \pm 1,14$	$P_o-k < 0,05$ $P_c-k < 0,05$ $P_o-c > 0,05$
Вязкость, МПа	$2,83 \pm 0,03$	$2,91 \pm 0,05$	$2,73 \pm 0,06$	$P_o-k > 0,05$ $P_c-k > 0,05$ $P_o-c > 0,05$

Определение гематокрита (Ht) также показало его снижение у всех пациенток с НБ: до $31,31 \pm 1,83\%$ – в основной группе; $30,0 \pm 1,31\%$ – в группе сравнения и до $35,5 \pm 1,14$ в контрольной группе ($P_o-k < 0,05$; $P_c-k < 0,05$). Изучение вязкости крови в группах обследуемых женщин не показало каких-либо достоверно значимых различий в показателях ($P > 0,05$).

Проведенный анализ исследования параметров гемостазиограммы позволил констатировать развитие ДВС-синдрома у всех женщин с НБ: у 85 (88,5%) – в хронической форме, а у 11 (11,5%) – в подострой форме. При анализе показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза (табл. 2) у больных с НБ было обнаружено незначительное колебание концентрации фибриногена от 2,2 до 4,1 г/л, средняя величина этого показателя не отличалась от нормы

($P_k > 0,5$). Исключение составили 8 женщин с давностью внутриутробной гибели эмбриона более 3 недель (3 пациентки основной группы и 5 пациенток группы сравнения), у которых концентрация фибриногена была умеренно снижена и составляла 1,3 г/л. По общим коагуляционным тестам, характеризующим суммарную активность факторов внутреннего прокоагулянтного звена системы гемостаза, таких как активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), существенных различий средней величины этих показателей, в сравниваемых группах, не наблюдалось – $P_o-k < 0,05$, $P_c-k < 0,05$ и $P_o-k > 0,05$ соответственно. Отмечено укорочение показателей АПТВ во всех сравниваемых группах, что указывает на явления гиперкоагуляции и может рассматриваться как фактор риска тромбозов.

Таблица 2

Основные показатели гемостазиограммы у больных с НБ

Группы больных Показатель	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 29)	Контрольная группа (n = 35)	P
Концентрация фибриногена, г/л	2,72 ± 0,25	2,69 ± 0,15	2,91 ± 0,26	Р _{о-к} > 0,05 Р _{с-к} > 0,05 Р _{о-с} > 0,05
Активированное парциальное тромбoplastическое время, с	30,1 ± 0,45	29,46 ± 0,16	33,6 ± 0,46	Р _{о-к} < 0,05 Р _{с-к} < 0,05 Р _{о-с} > 0,05
Протромбиновый индекс, %	103,4 ± 1,20	101,5 ± 1,64	98,8 ± 1,37	Р _{о-к} < 0,05 Р _{с-к} < 0,05 Р _{о-с} > 0,05
Количество тромбоцитов (·10 ⁹ /л)	210,7 ± 3,16	209,5 ± 3,78	211,7 ± 2,95	Р _{о-к} > 0,05 Р _{с-к} > 0,05 Р _{о-с} > 0,05
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ 1·10 ⁻³ М Тма, %	36,24 ± 2,05	34,33 ± 1,68	46,6 ± 2,37	Р _{о-к} < 0,05 Р _{с-к} < 0,05 Р _{о-с} > 0,05
Растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ)·10 ⁻² г/л	14,09 ± 0,22	13,56 ± 0,16	13,63 ± 0,32	Р _{о-к} < 0,05 Р _{с-к} < 0,05 Р _{о-с} > 0,05
Фибринолиз, мин	15,77 ± 0,53	15,27 ± 0,31	14,23 ± 0,38	Р _{о-к} < 0,05 Р _{с-к} < 0,05 Р _{о-с} > 0,05
Д-димер, мкг/мл	0,44 ± 0,01	0,42 ± 0,04	0,44 ± 0,02	Р _{о-к} > 0,05 Р _{с-к} > 0,05 Р _{о-с} > 0,05

Аналогичная ситуация прослежена с изменением протромбинового индекса (ПИ) у пациенток с вышеизложенной патологией. Отмечено увеличение ПИ до 103,4 ± 0,45% у больных основной группы и 101,5 ± 1,64% в группе сравнения соответственно (Р_{о-с} > 0,05), в контрольной группе данный показатель составил 98,8 ± 1,37% (Р_{о-к} < 0,05, Р_{с-к} < 0,05).

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза количество тромбоцитов у больных исследуемых групп было несколько пониженным и в среднем соответствовало: в основной группе – 210,7 ± 3,16·10⁹/л, группе сравнения – 209,5 ± 3,78·10⁹/л и контрольной группе – 211,7 ± 2,95·10⁹/л (Р_{о-к} > 0,05; Р_{с-к} > 0,05). Вместе с тем отмечено повышение агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции АДФ 1·10⁻³ М до 36,24 ± 2,05% – в основной группе; 34,33 ± 1,68% – в группе сравнения и 46,6 ± 2,37% в контрольной группе (Р_{о-к} < 0,05; Р_{с-к} < 0,05). Снижение уровня тромбоцитов при сниженных показателях гематокрита способствовало сохранению текучести крови.

Во всех случаях клинического наблюдения констатируется ослабление фибринолиза в сравнении с показателем в контрольной группе. Кроме того, у всех больных с

НБ зафиксировано значительное повышение (более, чем в 4–4,5 раза) содержания в крови растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ): в основной группе – до 14,09 ± 0,22·10⁻² г/л, в группе сравнения – до 13,56 ± 0,16·10⁻² г/л, в контрольной группе – до 13,63 ± 0,32·10⁻² г/л, при нормальных цифрах этого показателя – 3,09 ± 0,04·10⁻² г/л (Р_{о-к} < 0,05; Р_{с-к} < 0,05).

При изучении одного из специфических маркеров хронического ДВС-синдрома – D-димера нами не было обнаружено достоверных различий его усредненных значений в группах обследуемых женщин (Р_к > 0,05). Низкие концентрации D-димера – 0,44 ± 0,01 мкг/мл (не превышающие нормативные показатели), по нашему мнению связаны со снижением фибринолитической активности у больных с НБ.

В регуляции иммунного ответа важную роль играют цитокины – молекулы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками. Нами проведено изучение цитокинового профиля у больных с НБ. При нормальном течении беременности концентрация интерлейкина – 4 (ИЛ-4) составляет 14,6 ± 0,5 пг/мл [2, 3], при НБ – в основной группе – 4,11 ± 0,21 пг/мл, группе сравнения – 3,11 ± 0,21 пг/мл и в контрольной группе этот показатель составил – 5,24 ± 0,51 пг/мл

(табл. 3). Таким образом, изучение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 показало снижение его концентрации

у больных с НБ в 2,5–4,7 раза по сравнению с показателем нормально протекающей беременности.

Таблица 3

Показатели цитокинового профиля у больных с неразвивающейся беременностью

Группы больных Показатель, пг/мл	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 29)	Группа контроля (n = 35)	P
ИЛ-1 β	5,21 \pm 0,45	5,09 \pm 0,63	5,67 \pm 0,41	Рo-c > 0,05 Рo-к > 0,05 Рc-к > 0,05
ИЛ-2	74,53 \pm 3,07	72,49 \pm 3,35	76,62 \pm 4,22	Рo-c > 0,05 Рo-к > 0,05 Рc-к > 0,05
ИЛ-4	4,11 \pm 0,21	3,11 \pm 0,21	5,24 \pm 0,51	Рo-c > 0,05 Рo-к > 0,05 Рc-к > 0,05
ИЛ-6	11,53 \pm 0,62	10,57 \pm 0,33	12,47 \pm 0,53	Рo-c > 0,05 Рo-к > 0,05 Рc-к > 0,05
ФНО- α	12,33 \pm 1,12	11,21 \pm 1,31	10,31 \pm 1,14	Рo-c > 0,05 Рo-к < 0,05 Рc-к < 0,05
γ -ИНФ	12,32 \pm 1,12	13,21 \pm 1,31	10,31 \pm 1,14	Рo-c > 0,05 Рo-к < 0,05 Рc-к < 0,05
Fas-L	0,23 \pm 0,04	0,21 \pm 0,04	0,27 \pm 0,05	Рo-c > 0,05 Рo-к > 0,05 Рc-к > 0,05

Хорошо известно, что γ -ИНФ относится к классу Th1 цитокинов, активирующих клеточный иммунитет и способствующих невынашиванию беременности. Проведенные исследования показали, что во всех случаях невынашивания беременности наблюдалось повышение данного показателя. Так, при нормальном течении беременности концентрация γ -ИНФ составляет 8,1 \pm 1,9 пг/мл [2, 3], в основной группе этот показатель составил 12,32 \pm 1,12 пг/мл, в группе сравнения – 13,21 \pm 1,31 пг/мл и в контрольной группе – 10,31 \pm 1,14 пг/мл.

Аналогичные результаты с изменением γ -ИНФ обнаруживались со стороны ФНО- α (фактора некроза опухоли), относящегося к классу Th1 цитокинов. Если при нормальном течении беременности величина этого показателя составляет 3,1 \pm 0,2 пг/мл [2, 3], то при задержке плода в матке этот показатель возрастал в основной группе до 12,33 \pm 1,12 пг/мл, в группе сравнения – до 11,21 \pm 1,31 пг/мл и в группе контроля – до 10,31 \pm 1,14 пг/мл. Как следует из представленных данных, во всех случаях нарушения беременности показатель ФНО- α статистически значим ($P < 0,05$). Остановившись на механизме неблагоприятного влияния повышенных значений ФНО- α на течение беременности, следует отметить, что этот

фактор, наряду с ИЛ-1, γ -ИНФ, активирует свертывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион, что и может привести к его гибели.

При исследовании провоспалительного цитокина ИЛ-1 β отмечено достоверное снижение его концентрации в группах у больных с НБ относительно показателя при нормальном течении беременности, который составляет 7,63 \pm 0,41 пг/мл [2, 3], в основной группе – 5,21 \pm 0,45 пг/мл, группе сравнения – 5,09 \pm 0,63 пг/мл и контрольной группе – 5,67 \pm 0,41 пг/мл. Таким образом, показатель ИЛ-1 β в сравниваемых группах снижен в 1,3–1,5 раза.

Аналогичные данные были получены при изучении ИЛ-2 в группах обследуемых женщин. При НБ констатировано снижение данного показателя в 1,1–1,2 раза по сравнению с показателем здоровых беременных ($N = 85,83 \pm 0,41$ пг/мл) [2, 3]. У пациентов с НБ показатели в группах сравнения существенно не отличались друг от друга: 74,53 \pm 3,07 пг/мл – в основной группе; 72,49 \pm 3,35 пг/мл – в группе сравнения; 76,62 \pm 4,22 пг/мл – в группе контроля ($P > 0,05$).

При анализе следующего провоспалительного цитокина – ИЛ-6 выявлено снижение его концентрации у больных НБ в

группах исследования в 1,5–1,7 раза по сравнению с показателями здоровых беременных женщин ($N = 18,34 \pm 0,45$ пг/мл) [2, 3]. Отмечено достоверное уменьшение уровня ИЛ-6 в основной группе до $11,53 \pm 0,62$ пг/мл, в группе сравнения – до $10,57 \pm 0,33$ пг/мл, в контрольной группе – до $12,47 \pm 0,53$ пг/мл. Достоверных межгрупповых различий у больных с НБ не выявлено ($P > 0,05$).

Таким образом, при НБ важную роль играет фактор иммунодепрессии и неспособность клеток организма подвергаться апоптозу, что ведет к задержке внутриутробного плодного яйца в матке. К маркерам апоптоза в клеточной популяции относят FasL. При изучении данного показателя в группах обследуемых женщин мы констатировали уменьшение уровня FasL с $0,42 \pm 0,05$ пг/мл (N для здоровых беременных) [2, 3] до $0,23 \pm 0,04$ пг/мл в основной группе ($P > 0,05$), в группе сравнения концентрация FasL была ниже контрольных показателей в 2,0 раза и составила соответственно $0,21 \pm 0,04$ и $0,27 \pm 0,05$ пг/мл в группе контроля ($P > 0,05$).

Таким образом, комплексное изучение системы гемостаза показало развитие гиперкоагуляции, с одновременным угнетением фибринолиза и повышением продуктов паракоагуляции у всех больных с НБ. Несмотря на выявленные изменения гемостазиограммы, состояние системы гемостаза было расценено, как компенсированное и дополнительной терапии, направленной на коррекцию гемостазиологических нарушений, не проводилось.

Одним из возможных механизмов развития неразвивающейся беременности и задержки плодного яйца в матке является недостаточность полимодальной активности моноклеарно-фагоцитирующей системы клеток, обеспечивающей не только продукцию цитокинов, но и элиминацию за счёт фагоцитоза элементов плодного яйца из матки. Полученные результаты исследования цитокинового профиля у больных с НБ свидетельствуют о выраженных нарушениях иммунного статуса, редукции функции

Th1- и Th2-лимфоцитов и, как следствие, значительном угнетении апоптоза при данной патологии, что способствует и гибели внутриутробного плодного яйца, и задержке его в матке.

Список литературы

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – 35 с.
2. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможность цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеродовом периоде // Росс. вестн. акуш.-гинеко. – 2006. – № 2. – С. 13–18.
3. Участие интерлейкина-1 в развитии Th1- и Th2-зависимых вариантов хронической реакции «трансплантат против хозяина» / В.А. Козлов, И.В. Сафронов, О.Т. Кудяева, О.П. Колесникова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 132, №8. – С. 185–187.
4. Колесникова И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2004. – 24 с.
5. Омаров С.-М.А., Магомедов Ю.И. Профилактика кровотечений при неразвивающейся беременности // Акуш. и гин. – 1991. – № 3. – С. 43–46.
6. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. – М., 1987. – 288 с.
7. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during early third trimester of pregnancy / L.R. Brancazio, K.A. Roperti, R. Stierer et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 173, №6. – P. 1240–1245.
8. Cohen M., Bischof P. Factors regulating trophoblast invasion // Gynecol. Obstet. Invest. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 126–130.
9. Morales W., Talley Th. Premature rupture of membranes at 25 weeks. A. Management dilemma // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168, №2. – P. 503–507.
10. Mosmann T.R. Functions of CD8 T-cell subsets secreting different cytokine patterns / T.R. Mosmann, L. Li, S. Sad // Semin. Immunol. – 1997. – Vol. 9, №2. – P. 87–92.

Рецензенты:

Архангельский С.М., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов;

Хрипунова Г.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 29.07.2011.

УДК 616.361-089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР ПРОКСИМАЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ

Русинов В.М., Сухоруков В.П., Булдаков В.В.

ГОУ ВПО «Кировская ГМА Минздрава России», Киров, e-mail: ivc@kirovgma.ru

В работе представлен анализ хирургического лечения 44 пациентов с рубцовыми стриктурами сегментарных, долевыми желчными протоками и зоны конfluence. Исследование рандомизировано по времени с учетом смены хирургической тактики лечения. Комплексный подход и совершенствование технических деталей выполнения операции позволили снизить частоту каркасного чреспеченочного дренирования при реконструкции с 72,2 до 9,1%, уменьшить количество специфических послеоперационных осложнений с 42,1 до 17,4% и добиться хороших и удовлетворительных отдаленных результатов реконструкции у 90,5% больных при общей послеоперационной летальности 4,1%.

Ключевые слова: высокие стриктуры желчных протоков; гепатикоюноанастомоз по Ру; билиарная реконструкция; прецизионный шов; чреспеченочное дренирование

SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL BILE DUCTS STRICTURES

Rusinov V.M., Sukhorukov V.P., Buldakov V.V.

Kirov State Medical Academy, Health and Social Development Ministry of Russia,
Kirov, e-mail: ivc@kirovgma.ru

The paper presents an analysis of surgical treatment of 44 patients with strictures of segmental, equity bile ducts and confluens. The study was randomized over time, taking into account changing surgical treatment tactics. An integrated approach and improvement of technical details of the operation resulted in reduction of frequency of stenting transhepatic drainage of the reconstruction from 72,2 to 9,1%, and reduction of the number of specific postoperative complications from 42,1 to 17,4%. The above approach allowed to achieve good and satisfactory long-term results of reconstruction in 90,5% of patients with a total postoperative mortality 4,1%.

Keywords: high bile duct stricture; Roux-en-Y hepatojejunostomy, biliary reconstruction, precision suture; transhepatic stenting

Рубцовые стриктуры желчных протоков, имея более чем в 90% случаев ятрогенный характер, становятся в настоящее время социально значимой проблемой. С появлением мининвазивных методик холецистэктомии отмечен рост количества ятрогенных повреждений с 0,1 до 0,3–0,6% [1, 4, 6, 8]. Арсенал современных средств хирургической коррекции нарушения желчеоттока при рубцовых стриктурах билиарного дерева в последние годы существенно расширился за счет внедрения эндоскопических и чрескожных чреспеченочных методик стентирования и баллонной дилатации. Однако эффективность этих способов не превышает 50–75%, а при стриктурах, распространяющихся на внутрипеченочные протоки и имеющих сложную анатомию, а также после перенесенных ранее реконструкций на отключенной кишке, данные технологии становятся невыполнимыми [5]. Реконструктивная операция, оставаясь основным способом лечения высоких стриктур желчных протоков, сопровождается 20–40% осложнений при летальности 13–25%. [1, 3, 6, 9]. Развитие рестриктур билиодигестивных анастомозов составляет 10–19%, достигая при реконструкциях внутрипеченочных протоков 50–70%. [3, 4, 7, 8]. Накопление опыта и его анализ в этой области хирургии актуальны, так как их данные позволяют выбрать наиболее рациональные пути хирургического лечения.

Цель исследования: изучить результаты хирургического лечения высоких стриктур желчных протоков, произвести оценку эффективности применяемой тактики и способов восстановления желчеоттока.

Материалы и методы исследования

Обследованием было охвачено 44 больных с рубцовыми стриктурами проксимальных желчных протоков в возрасте от 18 до 83 лет (средний $47,2 \pm 16,2$), находившихся на лечении в Кировском зональном центре хирургии печени и желчных путей в 1998–2009 гг. Мужчин было 17 (38,6%), женщин – 27 (61,4%). Уровень стриктуры определялся согласно классификации Э.И. Гальперина (2002) и соответствовал типу «–1» у 16 больных (36,4%), «–2» – у 14 (31,8%), «–3» – у 14 (31,8%).

Причинами стриктур были:

- 1) ятрогенная травма у 33 (75%) больных;
- 2) нехирургическая травма печени и желчных протоков – у 7 (15,9%);
- 3) перенесенные ранее резекции желчных протоков и печени у больных с опухолевым или паразитарным поражением – у 4 (9,1%).

Одна лапаротомия в анамнезе имелась у 12 больных, две – у 20, три – у 5, четыре – у 3, пять – у 3, шесть – у 1.

Осложнения и их сочетания имели место у 35 (79,5%) пациентов: механическая желтуха с уровнем билирубина от 38 до 353 мкмоль/л (медиана 132,1 мкмоль/л) – у 19 (43,2%); острый гнойный холангит – у 5 (11,4%); наружный желчный свищ – у 27 (61,4%); подпеченочный абсцесс – у 5 (11,4%); вторичный билиарный цирроз печени – у 6 (13,6%).

Выделены группы пациентов: I группа ($n = 20$, контрольная) – пациенты, оперированные в 1998–2003 гг. с традиционной тактикой хирургического лечения; II группа ($n = 24$) – пациенты, оперированные в 2004–2009 гг. с применением оптимизированной тактики.

Интегральные характеристики объективного состояния больных обеих групп соответствовали II–III классу шкалы ASA и не имели статистически значимых различий. Со статистически одинаковой частотой в I и II группах больных встречались различные типы стриктур печеночных протоков и их осложнения (табл. 1).

Таблица 1

Характер, количество и процент осложнений в I и II группах

Характер осложнения	Число и % осложнений	
	I группа ($n = 20$)	II группа ($n = 24$)
Механическая желтуха	9 (45%)	10 (41,6%)
Острый гнойный холангит	2 (10%)	3 (12,5%)
Желчный свищ	12 (60%)	15 (62,5%)
Подпеченочный абсцесс	2 (10%)	3 (12,5%)
Биллиарный цирроз печени	3 (15%)	3 (12,5%)
Всего больных с осложнениями	15 (75%)	20 (83,3%)

Комплекс диагностических, тактических и лечебных принципов, примененный во II группе пациентов, включал:

- 1) внедрение в качестве стандарта обследования магниторезонансной холангиопанкреатографии и целиакографии;
- 2) эффективное применение пункционной холангиостомии под ультразвуковым контролем при наличии показаний к этапному лечению;
- 3) проведение интенсивной предоперационной терапии, направленной на реабилитацию функционального состояния печени и гомеостаза;
- 4) сохранение кровоснабжения внутрипеченочного протока;
- 5) прецизионный шов анастомоза вне рубцовых изменений стенки протока;
- 6) рациональный разрез стенки протока с целью создания максимально широкого соустья;
- 7) отказ от необоснованного применения чреспеченочных дренажей;
- 8) расширение показаний к анатомической и надворотной резекции печени;
- 9) помещение больных после операции на ближайшие 3 дня в отделение реанимации, с проведением адекватной интенсивной терапии и динамического контроля.

Отдаленные результаты изучались на основании анкетирования, амбулаторного или стационарного обследования больных. Достоверность различий в сравнительном исследовании верифицировалась методами непараметрической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Оперированы все пациенты. Двухэтапное лечение с выполнением на первом этапе

лишь чреспеченочного дренирования применено в I гр. у 7 (35,0%) больных. Во II гр. за счет внедрения пункционных методов дренирования желчных протоков и сужения противопоказаний к реконструкции повторная лапаротомия потребовалась лишь у 1 (4,2%) пациента, $\phi^* = 2,902$, $p = 0,001$. Операцией выбора являлась гепатикоюностомия на отключенной по Ру петле тощей кишки, выполненная в I гр. у 18 (90,0%) пациентов, во II гр. – у 22 (91,6%).

Массивная кровопотеря на этапе доступа у 2 больных с портальной гипертензией (по одному в каждой группе) заставила отказаться от выполнения реконструкции и ограничить объем операции заменой чреспеченочных дренажей.

Сочетанные поражения билиарной и артериальной систем печени, сложные для реконструкции стриктуры типа «–2» и «–3» с развитием абсцессов анатомической части печени, стали показанием к расширению объема вмешательства до гемигепатэктомии у 3 больных I гр. и у 5 во II гр. ($p > 0,05$). Реконструкция желчных протоков культи печени при этом выполнена у 2 чел в I гр. и у 4 чел во II гр. У 2 пациентов (по одному в каждой группе) повреждение билиарной и артериальной систем было односторонним, что не требовало доп. выполнения реконструкций.

Надворотная резекция печени для улучшения доступа и идентификации протоков применена в I гр. у 2 больных, во II гр. – у 6, $\phi^* = 1,564$, $p = 0,059$. Средний показатель ширины анастомозируемых протоков в обеих группах равнялся $6,9 \pm 2,6$ мм. Создание билиодигестивного анастомоза вне рубцовых изменений осуществлено в I группе у 8 из 18 (44,4%), во II группе – у 20 из 22 больных (90,9%), $\phi = 3,445$, $p < 0,001$. Ширина билиодигестивного анастомоза составила во II гр. $18,2 \pm 8,5$ мм; I гр. – $10,8 \pm 5,6$ мм, $U = 91$, $p < 0,01$ ($U_{0,01} = 117$).

Каркасное дренирование применено при реконструкции в I гр. у 13 из 18 (72,2%) пациентов, во II гр. – у 2 из 22 (9,1%); $\phi^* = 4,462$; $p < 0,001$.

Варианты завершающего этапа хирургического лечения отражены в табл. 2.

Специфические осложнения и их сочетание в ближайшем послеоперационном периоде наблюдались в I гр. – у 8 (42,1% больных), во II гр. – у 4 (17,4%), $\phi^* = 1,777$, $p = 0,038$. К специфическим осложнениям относили билиарные (желчеистечение, билома, несостоятельность анастомоза), гнойные (абсцессы брюшной полости, острый холангит), геморрагические (гемобилия, гематома околопеченочного пространства) – табл. 3.

Таблица 2

Типы операций на завершающем этапе хирургического лечения в группах

Операция		Группа I	Группа II
Гепатикоеюноанастомоз	С ЧПД	12	1
	Бескаркасный	4	17
Гемигепатэктомия + гепатикоеюноанастомоз	С ЧПД	1	1
	Бескаркасный	1	3
Гемигепатэктомия	1	1	
Наружное дренирование	1	1	
Всего	20	24	

Таблица 3

Специфические послеоперационные осложнения при выполнении полного объема хирургической коррекции высоких стриктур желчных протоков

Тип осложнений	Группа I (n = 19)			Группа II (n = 23)		
	РЧПД (n = 13)	РБК (n = 5)	ГГЭ (n = 1)	РЧПД (n = 2)	РБК (n = 20)	ГГЭ (n = 1)
Билиарные	1	1	-	2	1	-
Гнойные	4	-	-	1	-	-
Геморрагические	3	1	-	1	-	-
Всего	10	5				

Примечание. РЧПД – реконструкция с чреспеченочным дренированием; РБК – реконструкция бескаркасная; ГГЭ – гемигепатэктомия.

Билиарные осложнения в I гр. отмечены у 2 (10,5%) больных, во II гр. – у 3 (13,0%), $p > 0,05$. Статистически значимой причиной билиарных осложнений стало нарушение артериального кровоснабжения доли печени ($\phi^* = 2,094$, $p = 0,018$).

Гнойные осложнения развились в I гр. у 4 (21,0%) больных, во II гр. – у 1 больного (4,3%), $\phi^* = 1,765$, $p = 0,039$. Чреспеченочное дренирование применялось у всех пациентов с гнойными осложнениями.

Геморрагические осложнения в послеоперационном периоде отмечены у 4 (21,0%) больных I гр., и у 1 (4,3%) во II гр., $\phi^* = 1,732$, $p = 0,042$. В 4 из 5 случаев развитие геморрагических осложнений сочеталось с каркасным дренированием ($\phi^* = 2,171$, $p = 0,015$).

Летальные исходы зафиксированы по одному в каждой группе. Причиной смерти в I гр. явилась гемобилия, во II гр. – острый инфаркт миокарда.

Отдаленные результаты хирургического лечения изучены в сроках от 4 до 132 месяцев у 35 из 40 (87,5%) больных: I гр. – у 14 (77,7%), II гр. – у 21 (95,4%). Средний срок прослеженности составил $48,3 \pm 36,4$ мес.

В I гр. отдаленные результаты хирургического лечения признаны хорошими у 2 (14,3%) больных, удовлетворительными – у 3 (21,4%) больных, неудовлетворительными в связи с формированием стрик-

туры протоков – у 9 больных (64,3%). Все пациенты с неудовлетворительным результатом оперированы повторно. Во II гр. пациентов результаты реконструкций признаны хорошими у 9 (42,9%) больных, удовлетворительными – у 10 (47,6%), неудовлетворительными – у 2 (9,5%). Повторно в связи с развитием стриктуры анастомоза оперирован один пациент. Различие относительного количества хороших и удовлетворительных результатов между группами статистически значимо: $\phi^* = 3,576$, $p < 0,001$. Большинство рецидивных стриктур формировались в сроки до 2–3 лет: 2 года – 72,7%; 3 года – 90,9%.

Изучены различные факторы риска развития стриктур билиодигестивных анастомозов. Статистически значимыми для развития стенозирования билиодигестивных анастомозов явились включение в шов анастомоза стенки протока с рубцовыми изменениями ($\phi^* = 2,82$, $p = 0,001$), нарушение артериального кровоснабжения протока и доли печени ($\phi^* = 1,9$, $p = 0,029$), высокий уровень стриктуры с разобщением конfluenceна ($\phi^* = 2,21$, $p = 0,013$). Факторы риска, подлежащие ранжированию, оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Статистической значимости достигла лишь корреляционная зависимость от количества предшествующих операций ($p = 0,037$).

Лечение рубцовых стриктур проксимальных желчных в настоящее время оста-

ется серьезной хирургической проблемой за счет сложности хирургической коррекции при высоких локализациях, быстрого развития септических осложнений, печеночной недостаточности, вторичного билиарного цирроза печени [2, 3, 4, 6, 9]. В связи с этим важным принципом становится максимально ранняя реконструкция, выполненная с учетом сочетанных поражений [4, 7, 8, 9].

Успех хирургического лечения определяется и эффективной организацией всех этапов его проведения – диагностических, лечебных, реабилитационных. Большую роль в успехе операции играют и меры общей анестезиологической защиты: совершенное интраоперационное обезболивание, рациональное ведение предоперационного и послеоперационного периодов, профилактику и терапию инфекции. Выполнение всех указанных задач может быть достигнуто лишь в специализированной клинике [4, 6, 7, 9].

Современные приемы идентификации и выделения желчных протоков без их скелетизации, применение прецизионного шва современным монофиламентным шовным материалом вне зоны рубцовых изменений и отказ от необоснованного каркасного дренирования являются техническими деталями, обеспечивающими профилактику специфических послеоперационных осложнений и развития рестенозов [3, 7, 8]. Обширные разрушения билиарного дерева доли печени, наличие сочетанных сосудистых нарушений, развитие гнойных осложнений диктуют необходимость обширной резекции печени с реконструкции протоковой системы остающейся части [2, 7, 8].

Применение полного комплекса мероприятий оптимизированной хирургической тактики при лечении стриктур проксимальных желчных протоков позволило добиться статистически значимого улучшения ближайших и отдаленных результатов лечения в изучаемой группе больных.

Выводы

Хирургическое лечение стриктур проксимальных желчных протоков требует комплексного подхода, обеспечивающего с одной стороны, своевременную и точную топическую диагностику патологического процесса и его осложнений, с другой – раннюю и эффективную хирургическую технологию и реабилитацию. Узловыми техническими моментами разработанного

комплекса являются: выделение желчных протоков вне рубцовых изменений, сохранение артериального кровоснабжения печени и желчного протока, соблюдение принципа прецизионности шва, отказ от необоснованного применения при создании гепатикоюноанастомоза каркасных дренажей, эффективная общеанестезиологическая защита больных.

Список литературы

1. Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю. Лечение ятрогенных повреждений желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии // Хирургия. – 2007. – №12. – С. 18–25.
2. Резекция печени в лечении посттравматических рубцовых стриктур желчных протоков / В.А. Вишневский, Н.А. Назаренко, Р.З. Икромов, М.Р. Ефанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – № 3. – С. 113–114.
3. Причины развития, диагностика и хирургическое лечение стриктур долевых и сегментарных желчных протоков / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, А.Ю. Чевокин, Б.Г. Гармаев // Хирургия. – 2005. – №8. – С. 64–70.
4. Ничитайло М.Е., Скумс А.В. Хирургическое лечение повреждений и стриктур желчных протоков после холецистэктомии // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2008. – Т 3, №3. – С. 71–74.
5. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies / S. Sharma, A. Gurakar, N. Jabbour, N. Zuhdi // Transplantation. – 2008. – №14. – P. 759–769.
6. Jabłońska B., Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management // World J Gastroenterol. – 2009 September 7. – №15(33). – P. 4097–4104.
7. Intrahepatic Repair of Bile Duct Injuries. A Comparative Study / Mercado M.A., Chan C., Salgado-Nesme N., Lopez-Rosales F. // J Gastrointest Surg. – 2008. – №12. – P. 364–368.
8. De Santibáñes E., Ardiles V., Pekolj J. Complex bile duct injuries: management // HPB (Oxford). – 2008. – Vol. 10, №1. – P. 4–12.
9. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy / Schmidt S.C., Langrehr J.M., Hintze R.E., Neuhaus P. // Br J Surg. – 2005. – Vol. 92, № 1. – P. 76–82.

Рецензенты:

Плотников Ю.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней с курсом детской хирургии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова» Минздравсоцразвития, г. Санкт-Петербург;

Котельникова Л.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 28.08.2011.

УДК 616.43/45:616.71-001.5-007.234

ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ И СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕПАРАТИВНОГО КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАВМ И УРАВНИВАНИЯ ДЛИНЫ КОНЕЧНОСТЕЙ

Свешников А.А.

Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития РФ», Курган, e-mail: www.ilizarov.ru

В процессе лечения на протяжении 35 лет всесторонне обследовали 40000 больных с множественными переломами костей нижних конечностей в возрасте 20–55 лет, а также с врожденно укороченной нижней конечностью в возрасте $14,9 \pm 1,5$ года. Анатомическое укорочение пораженного сегмента составляло $5,9 \pm 2,1$ см. Минеральную плотность костей (МПК) определяли на двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США) серии DPX, модель NT. Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли методом радиоиммунологического анализа. После множественных переломов происходила деминерализация в месте перелома, во всей конечности и скелете в целом. На основании проведенных исследований можно утверждать, что сегодня при чрескостном остеосинтезе аппарат Г.А. Илизарова усовершенствован до максимальных параметров, врачи мастерски владеют методикой его наложения на конечность, создают все условия для развития репаративного процесса, поэтому настало время лечить не только место перелома, но и следует нормализовать все измененные после травмы функции организма, чтобы репаративный процесс протекал в самых благоприятных условиях. Поэтому могут измениться сроки формирования костных регенератов и темпы distraction. А если использовать высокочастотные автодистракторы, можно будет формировать полноценную кость.

Ключевые слова: переломы, остеопороз, уравнивание длины конечности

CAUSES OF DECLINE AND RECOVERY ACTIVITY REPARATIVNOGO THE BONE FORMING AFTER INJURIES AND EQUALIZE THE LENGTH OF THE LIMBS

Sveshnikov A.A.

Federal state institution «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: www.ilizarov.ru

During the treatment for 35 years, comprehensively examined the 40000 patients with multiple bone fractures of lower limbs in aged 20–55 years, as well as the inherently shorter lower leg at the age of $14,9 \pm 1,5$. Anatomical short affected segment was $5,9 \pm 2,1$ cm. Bone Mineral Density (BMD) defined on the densitometre firm «GE/Lunar Corp.» (United States) series of DPX, model NT. concentration of hormone in serum Radioimmunoassay method define the analysis. After multiple fractures occurred osteoporosis in place of fracture in all limbs and skeletal system as a whole. Based on studies, it could be argued that today's chreskostnom osteosinteze G.A. Ilizarov apparatus is enhanced up to maximum settings, doctors masterfully blending on the methodology of its own limb, creates all conditions for the development of reparativnogo process, the time has come, therefore, treat not only the place of fracture, but all must normalize body functions have been changed after an injury to reparativnyj process takes place under the best conditions. Поэтому могут измениться сроки формирования костных регенератов и темпы distraction. А если использовать высокочастотные автодистракторы можно будет формировать полноценную кость.

Keywords: bone fracture, osteoporosis, call length, limb

Наша лаборатория радионуклидной диагностики на протяжении 35 лет была и остается в Центре одной из самых оснащенных современным оборудованием, что давало возможность всесторонне обследовать больных, проходивших лечение [2, 5]. Мы обследовали в динамике репаративное костеобразование, кровообращение в конечности, ток лимфы, минерализацию регенератов, гормональный фон в организме и многие другие показатели [3, 6]. Нас волновали такие вопросы, как день оперативного вмешательства у больных, причины ослабленного течения репаративного процесса, способы восстановления активности костеобразования и нормального функционирования всех систем организма после травмы [4, 7].

Под влиянием травмы ослабляется тормозящее влияние гипоталамуса на гипофиз

и поэтому начинает увеличиваться в крови концентрация пролактина. Если происходит увеличение в 2–3 раза, то никаких действий предпринимать не нужно, если же в 5–6 раз, следует назначать таблетки для уменьшения концентрации пролактина. Если их не давать, то прервется менструальный цикл (МЦ) и женщина останется без гормонов, необходимых для репаративного костеобразования, а врач будет сокрушаться: почему регенерат не минерализуется? [1, 8].

Если МЦ не восстановится в течение 6 месяцев, то может прерваться навсегда и молодая женщина выйдет на бесплодие, а женщина уже в возрасте – на преждевременную менопаузу.

Некоторые врачи считают, что восстановлением МЦ будет заниматься гинеколог после выписки больной. Так думать, зна-

чит допускать врачебную ошибку. Почему травматолог-ортопед оперирует, а осложнениями в силу несвоевременно принятых мер для восстановления МЦ должен заниматься кто-то другой. Ведь в дипломе травматолога-ортопеда написано, что он врач-лечебник, сдавал государственный экзамен по гинекологии и должен знать элементарное либо своевременно обратиться за помощью к гинекологу.

1. Плановые операции и менструальный цикл.

Немаловажный вопрос – на какой день менструального цикла назначить плановую операцию? Среди врачей бытует мнение что, конечно, после менструации. А менструация в каком цикле идет в старом или в новом? Ответ часто звучит неверно – в старом, хотя на самом деле – в новом. Первым днем нового цикла считается день появления кровянистых выделений. Вы назначаете операцию на второй день после операции – а это уже 5–6 день цикла, в этот день уже растут одновременно 7 фолликулов. Они останавливаются в росте, происходит их атрезия. Цикл прерван. Больная нередко сообщает врачу: «Доктор, а у меня внеочередная менструация» Что делать врачу? То же, что и при травме – определять концентрацию пролактина и, если требуется, назначать таблетки для снижения его концентрации.

Так на какой же день оперировать? Строго в середине цикла у данной конкретной женщины. Некоторые женщины точно могут определить время разрыва фолликула: по болезненным сокращениям внизу живота – ткань яичника способствует разрыву фолликула. Затем появляется небольшое количество прозрачной жидкости – значит фолликул разорван, а в нем в нем 95% эстрогенов от всего количества у женщины. Операцию можно назначать на следующий день. Но ведь прервется фаза желтого тела! Но это уже не так важно – беременности ведь в этот момент никто не ждет. Будет только укорочен следующий МЦ.

2. Как определить день начала репаративного процесса?

Самым чувствительным методом, по которому можно судить о начавшемся репаративном процессе, является определение концентрации циклических нуклеотидов. Концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в первые дни после перелома или операции увеличена, но быстро снижается и становится нормальной на 15–16 дни. Концентрация второго циклического нуклеотида – гуанозинмонофосфата (цГМФ) медленно нарастает. Определяют их отношение. В месте, где полученная

в динамике кривая опускается ниже нормы, первый день начала репаративного процесса. Это 8-й день от момента травмы. Затем он бурно развивается до 26 дня. С 28-го дня величина отношения нуклеотидов находится в пределах нормальных значений.

3. Изменение концентрации гормонов и микровибрации мышечных волокон как причины замедления репаративного процесса.

1. Повышенная концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ), предназначенная природой для обнажения концов костных фрагментов и соприкосновения органической основы обеих фрагментов. С этого момента должен начинаться репаративный процесс. Но для этого нужна еще и нормальная концентрация половых гормонов. Они взаимодействуют с рецепторами остеобластов и стимулируют их активность, о чем судят по содержанию остеокальцина в крови. При недостаточном содержании половых гормонов репаративный процесс развивается медленно и поэтому в крови длительно повышена концентрация ПТГ, медленнее, чем хотелось бы, идет минерализация регенерата, а во всем скелете происходит существенная деминерализация трабекулярной ткани.

2. Сниженное содержание соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и повышенная концентрация кортизола и паратиреоидного гормона. Это сопровождается генерализованной потерей минералов, поэтому и существуют такие понятия, как посттравматическая остеопения и остеопороз.

3. Велико влияние сниженной концентрации остеокальцина, кальцитриола и других биологически активных веществ на ослабление активности репаративного костеобразования и кровообращения в конечности после травм и уравнивания длины конечности.

4. Функциональная напряженность сердечно-сосудистой системы в силу приспособительной реакции на травму, особенно в процессе старения. В итоге – мало крови в сосудах конечности, плохая регенерация.

5. Ослабление функционального состояния эндокринных органов (печень и желчный пузырь, почки, поджелудочная железа, ЖКТ).

6. Меньшее, чем в норме, потребление белка с пищей, а также минеральных веществ, особенно у пожилых и старых людей. С минералами вопрос сложен – то, что норму всем ясно, а больше – до конца не выяснено.

7. Сниженная в результате травмы или удлинения конечности двигательная активность без осевой нагрузки.

8. Существенно ослабленная микровибрация мышечных волокон, которые как и кости, фиксированы спицами не только в месте травмы, но и во всем сегменте. Микровибрация всех мышечных клеток образует так называемый микровибрационный фон человека. Микровибрация – главная энергия транспорта веществ и клеток в организме. Поэтому затруднена доставка питательных веществ к костным клеткам.

9. При травме страдает микровибрационный фон всего тела человека и это ухудшает питание клеток печени, почек, спинного мозга, что снижает образование всех необходимых для репаративного процесса ингредиентов. В итоге снижается прочность костей.

10. То, что некоторым врачам удается сокращать сроки лечения больных при чрескостном остеосинтезе, дает основание считать, что при учете вышеуказанных факторов, возможно и некоторых других, можно вплотную подойти к решению вопроса формирования полноценной кости, а не регенерата. Регенерат формируется в силу неполноценного обеспечения ингредиентами репаративного процесса. В нашем Центре (Центр Г.А. Илизарова) есть такие примеры: комбайнер в начале уборки сломал кости голени, ему наложили аппарат, а ночью он сбежал из клиники, приехал к себе и продолжил работу на комбайне. Приехал он только после окончания уборки. Когда врачи посмотрели на снимок, то удивились тому, что никаких следов перелома не было, а была полноценная кость. Были и больные, которые на следующий день после перелома ходили по территории маршевым шагом и перелом сросся очень быстро.

4. Тактика врача при сборе вышеназванных данных об активности репаративного костеобразования при переломах и ортопедических операциях.

1. На 2-3-й день после поступления больного в клинику у него берется 2,0 мл крови. Сыворотка направляется в лабораторию на определение концентрации следующих гормонов:

а) пролактина и эстрадиола (у женщин);

б) тестостерона (у мужчин);

в) паратиреоидного гормона, соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и кортизола.

2. В случае увеличения концентрации пролактина в 5–6 раз у женщин принять самые энергичные меры к быстрейшему восстановлению менструального цикла путем назначения соответствующих препаратов, уменьшающих концентрацию пролактина.

3. Следить за состоянием менструально-го цикла, так как при низкой концентрации

половых гормонов будет ослаблен процесс минерализации регенерата и поэтому необходимо уменьшать темп distraction.

4. Постоянно следить за функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы и при необходимости принимать неотложные меры.

5. Контролировать степень снижения двигательной активности и частоты микровибраций мышечных волокон в конечности после травм. Она образует микровибрационный фон тела человека, то есть главную энергию для транспорта веществ и клеток в организме. Общий дефицит микровибрации ухудшает питание клеток печени, почек, желудка, поджелудочной железы, спинного мозга и, скорее всего, является одной из главных причин деминерализации костей при остеопорозе, а также при ослабленной регенерации после травм. Для устранения дефицита микровибраций лучше использовать виброакустический аппарат Витафон-2.

6. По психологическим тестам оценить возможные изменения в психологии личности после травмы (ситуационная тревожность, депрессивность, психоастеничность) и степень изменения психофизиологических функций и устранять отклонения от нормы.

Заключение

На основании проведенных исследований можно утверждать, что сегодня при чрескостном остеосинтезе аппарат Г.А. Илизарова усовершенствован до максимальных параметров, врачи мастерски владеют методикой его наложения на конечность, создают все условия для развития репаративного процесса, поэтому настало время лечить не только место перелома, а нормализовать все измененные после травмы функции организма, чтобы репаративный процесс протекал в самых благоприятных условиях. Поэтому могут измениться сроки формирования костных регенератов и темпы distraction. А если использовать высокочастотные автодистракторы, можно будет формировать полноценную кость. Хотелось бы также обратить внимание на то, что старый способ характеристики объекта научных наблюдений у больных претерпел изменения. Раньше для этого достаточно было написать число больных, их пол и возраст. Сегодня же обязательно нужно разделить больных на группы в зависимости от дефицита минералов в скелете. Только при таком условии другие практические врачи могут реально воспользоваться накопленными научными данными в процессе лечения больных.

Список литературы

1. Свешников А.А. Изменение минерального компонента кости при переломах // Пат. физиол. – 1984. – № 3. – С. 53–57.
2. Sveshnikov A.A. Mineralstoffwechsel bei Knochenbrüchen nach den Ergebnissen der Photonen Absorptionsmessung // Radiol. Diagn. (Berl.). – 1985. – Bd 26. – S. 407–412.
3. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективки функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–53.
4. Свешников А.А., Шутов Р.Б., Попков А.В. Минеральная плотность удлиняемого сегмента и костных регенератов в условиях удлинения нижних конечностей // Материалы IV съезда физиологов Сибири. – Новосибирск: СО РАМН, 2002. – С. 309–310.
5. Свешников А.А., Карасев А.Г. Минеральная плотность костей скелета, масса мышечной, соединительной и жировой тканей при множественных переломах костей нижних конечностей // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – № 2. – С. 34–36.
6. Свешников А.А., Парфенова И.А. Взаимосвязь соматотипа с минеральной плотностью костей скелета, массой

мышечной, соединительной и жировой тканями // Гений ортопедии. – 2007. – № 2. – С. 79–83.

7. Свешников А.А., Каминский А.В. Репаративное костеобразование при лечении чрез- и межвертельных переломов по Илизарову // Гений ортопедии. – 2007. – № 2. – С. 18–25.

8. Свешников А.А., Патраков В.В. Гормональная регуляция репаративного костеобразования // Гений ортопедии. – 2008. – № 2. – С. 22–27.

Рецензенты:

Колпаков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», г. Тюмень;

Астапенков Д.С., д.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 15.08.2011.

УДК 615.83: 616-072.7

ВЛИЯНИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА ТЕЛА И ВОДНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Свиридкина Л.П., ²Гадельшина Н.Г., ³Найденев В.И.

¹Российский университет дружбы народов, Москва;

²Медицинский центр эндэкологии при Российском новом университете (РосНОУ), Москва, e-mail: gadelshina@yandex.ru;

³Санаторий «Виктория», Московская область

У больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией санаторно-курортное лечение активизирует процессы метаболизма, улучшает состояние клеточных мембран и повышает физическую работоспособность. Санаторно-курортное лечение не влияет на объем скелетно-мышечной массы и содержание внутриклеточной жидкости у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией. Индекс массы тела имеет тенденцию к повышению за счет увеличения подкожно-жировой клетчатки. Выявлено равномерное снижение объемов внеклеточной и интерстициальной жидкостей, как в безжировой, так и в жировой тканях, а объемы циркулирующей крови и циркулирующей плазмы уменьшаются за счет снижения кровоснабжения преимущественно жировой ткани. Полученные результаты диктуют необходимость пересмотра подходов к организации питания больных пожилого возраста в условиях санаторно-курортного этапа реабилитации. Программы лечения должны быть расширены за счет адекватного повышения физической активности пожилых пациентов. В системе санаторно-курортного лечения необходимо более широко применять метод импедансометрии для проведения контроля состояния жирового и водного балансов организма.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пожилой возраст, санаторно-курортное лечение, импедансометрия, состав тела, водный баланс

HEALTH RESORT TREATMENT EFFECT ON FINDINGS OF BODY COMPOSITION AND BODY FLUID BALANCE OF ELDERLY AGE PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

¹Sviridkina L.P., ²Gadelshina N.G., ³Naidenov V.I.

¹The Peoples' Friendship University of Russia Clinical Lymphology and Endoecology chair, Moscow;

²Russian New University, «Medical Center of Endoecology», Moscow, e-mail: gadelshina@yandex.ru;

³Sanatorium «Victoria», Moscow region

What about elderly age patients with coronary heart disease in combination with hyperlipidemia health resort treatment arouses the process of metabolism, improves the condition of plasmalemmas and physical efficiency. Health resort treatment does not effect to the volume of musculoskeletal masses and amount of intracellular fluid as for elderly age patients with cardiovascular event. Body-weight index has the tendency to increase because of subcutaneous fat. Equal volume reduction of extracellular and interstitial liquid at both fat free and fatty tissue was found out, and the total blood and dry blood volume reduces because of blood supply of mainly fatty tissue reduction. Obtained results show the necessity of reorganization of nutrition process of elderly age patients in conditions of health resort stage of rehabilitation. Treatment regimens are to be improved with adequate rising of elderly age patients physical activity. It is necessary to broaden the applying of impedancemetry method for controlling of fat and fluid balance of the body.

Keywords: coronary heart disease, arterial hypertension, elderly age, sanatorium-and-spa treatment, method for impedance, body composition, water balance

Среди пациентов пожилого возраста наиболее распространенной патологией являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), а их сочетание значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Одним из модифицируемых факторов риска, связанным с образом жизни и окружающей средой, является избыточная масса тела. Результаты одномоментных и проспективных исследований указывают на прямую, значимую и устойчивую корреляцию между весом тела и уровнем артериального давления (АД). Прибавление в весе на 10 кг сопровождается ростом систолического АД на 2–3 мм рт. ст. и увеличением диастолического АД на 1–3 мм рт. ст. [10]. В свою

очередь, отмечается непрерывная и выраженная связь между уровнем АД и частотой всех типов инсультов мозга [9]. Отсюда следует, что нормализация массы тела и поддержание ее на оптимальном уровне будет способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Установлено, что для больных ИБС характерно развитие эндогенной интоксикации, обусловленной метаболическими нарушениями и прогрессирующей по мере старения [4]. Согласно гуморальной теории, главной причиной старения является интоксикация, развивающаяся вследствие затруднения выведения из интерстиция накопившихся продуктов метаболизма [3]. Известно, что с возрастом развиваются

изменения во всех звеньях гуморального транспорта (кровеносном, лимфатическом, интерстициальном), происходит относительное уменьшение общего содержания воды в организме, особенно в околоклеточном пространстве, снижается скорость интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей. В этой связи у лиц пожилого возраста большое внимание должно уделяться поддержанию водного баланса организма. Нормализация общего количества жидкости и ее распределения в организме, несомненно, приведет к снижению эндогенной интоксикации у больных с сердечно-сосудистой патологией.

В повышении компенсаторных резервов организма больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы пожилого возраста большую роль играет санаторно-курортный этап реабилитации. Конечной его целью является улучшение качества жизни пациентов, максимальное восстановление их физической работоспособности и психологического статуса. В комплекс стандартных санаторных мероприятий входит применение различных природных и преформированных физических факторов, обладающих многими достоинствами: универсальностью действия, нетоксичностью в терапевтических дозах, малым числом побочных эффектов, длительным последствием, хорошим сочетанием с другими методами восстановительного лечения и медикаментозной терапии. Однако исследования, посвященные возрастным особенностям санаторного этапа реабилитации больных с ИБС и АГ, остаются немногочисленными [1, 2, 7]. В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению влияния санаторно-курортного лечения больных пожилого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на показатели состава тела и распределения воды в организме. При этом несомненно, что контроль состояния массы тела и водного баланса организма является одной из приоритетных задач, стоящих перед врачами восстановительной медицины.

Цель исследования: оценить влияние санаторно-курортного лечения на показатели состава тела и водного баланса организма у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ с использованием анализатора АВС-01 «Медасс».

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе санатория «Виктория» (Пушкинский район, Московская область) и «Медицинского центра эндоэкологии» Российского нового университета. В исследование включены 82 пациента с ИБС в сочетании с АГ старше 65 лет (средний возраст $69,8 \pm 1,5$), 42 из которых в течение 21 дня про-

ходили санаторно-курортное лечение по сформированной нами программе, включающей разрешенные стандартом [8] процедуры, на фоне медикаментозной терапии (основная группа). Группу сравнения составили 40 пациентов, находившихся под амбулаторным наблюдением и получавших только лекарственные препараты. Количество мужчин и женщин в обеих группах наблюдения было одинаковым (по 21 и 20 человек), вследствие чего при анализе полученных результатов гендерный признак не учитывался.

У всех пациентов группы сравнения и наблюдения диагностированы ИБС, стенокардия I ФК (28 и 36% соответственно) или II ФК (73 и 4%) и АГ I-й (13 и 17%), 2-й (20 и 17%) или 3-й (67 и 66%) степени. ПИКС отмечен у 13 и 7% больных, нарушение ритма и проводимости регистрировалось у 10 и 7% пациентов. У всех больных выявлялись признаки недостаточности кровообращения I-й (70 и 60%) или II-й (30 и 36%) стадии.

Медикаментозная терапия ИБС и АГ у пациентов обеих групп наблюдения была сопоставимой. Ингибиторы АПФ получали 55% пациентов группы сравнения и 57% больных группы наблюдения, бета-адреноблокаторы – 40 и 43%, диуретики – 33 и 36%, нитраты – 25 и 21%, антагонисты кальция – 18 и 21% пациентов. Монотерапия была у 32% и 43% пациентов, два препарата принимали 33 и 21%, три и более препарата – 34 и 36% пациентов группы сравнения и основной группы соответственно.

Программа санаторно-курортного лечения включала: йодобромные ванны (№ 8 через день, по четным дням), массаж воротниковой зоны (№ 8 через день по нечетным дням), магнитотерапию по общей методике для больных с ИБС (№ 8 через день по четным дням), аппликации с бишофитом на коленные суставы (№ 8 через день по нечетным дням), аэроионотерапию и ЛФК (№ 15 ежедневно). Длительность санаторно-курортного лечения составила 21 день.

В условиях санатория питание пациентов проводилось по системе «шведский стол». Пациенты группы сравнения находились на привычном домашнем рационе питания.

До и после курса лечения (на 1-й и 21-й дни) пациентам обеих групп наблюдения проводили исследование состава тела и водного баланса организма с помощью анализатора АВС-01 «Медасс» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/01219) с программным обеспечением АВС01-0441 и АВС01-0362. В основу биоимпедансного анализа положен контактный метод измерения электрической проводимости биологических тканей (активного и реактивного сопротивления тела человека на различных частотах). Материальным субстратом активного сопротивления R в биологическом объекте являются жидкости (клеточная и внеклеточная), обладающие ионным механизмом проводимости, а субстратом реактивного сопротивления X_C (дielekтрический компонент импеданса) являются клеточные мембраны. По их показателям рассчитываются следующие характеристики состава тела: объем жировой, тощей (без жировой) и скелетно-мышечной массы, объем и распределение воды в организме (общий объем воды, объем внеклеточной, внутриклеточной и интерстициальной жидкости, объемы циркулирующей крови и плазмы), индекс массы тела и фазовый угол. Фазовый угол – арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений на частоте 50 кГц. Значение фазового угла характеризует емкостные свойства

клеточных мембран и жизнеспособность биологических тканей: чем выше угол, тем лучше состояние тканей [5]. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики для связанных между собой величин с расчетом критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2. В группе сравнения показатели состава тела и водного баланса организма в процессе наблюдения не изменялись.

После курса санаторно-курортного лечения у пациентов пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ регистрировались тенден-

ция к повышению индекса массы тела, увеличение окружности бедер и уменьшение соотношения «окружность талии/окружность бедер» (табл. 1). Жировая масса увеличивалась как в абсолютном значении, так и в процентах от веса тела. Тощая (безжировая) масса, измеряемая в килограммах, имела тенденцию к снижению и уменьшалась в процентах от веса тела. Скелетно-мышечная масса не изменялась. Наблюдалось увеличение показателей основного и удельного обменов, фазового угла, активной клеточной массы, определяемой как в килограммах, так и в процентах от тощей массы.

Таблица 1
Влияние санаторно-курортного лечения на показатели состава тела ($M \pm m^1$) у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ

Показатели состава тела	Санаторно-курортное лечение		Амбулаторное лечение	
	до курса	после курса	до курса	после курса
Индекс массы тела	29,83 ± 1,20	29,91 ± 1,17 m^2 0,06; $p < 0,2$	30,18 ± 0,91	30,15 ± 0,85 m^2 0,04; $p > 0,2$
Окружность талии (см)	103,36 ± 3,09	103,64 ± 3,00 m^2 0,46; $p > 0,2$	104,36 ± 2,53	104,64 ± 2,45 m^2 0,30; $p > 0,2$
Окружность бедер (см)	109,86 ± 2,54	111,50 ± 2,40 m^2 0,37; $p < 0,001$	108,79 ± 2,12	109,11 ± 2,32 m^2 0,28; $p > 0,2$
Соотношение «окружность талии / окружность бедер»	0,98 ± 0,04	0,96 ± 0,03 m^2 0,01; $p < 0,01$	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,04 m^2 0,01; $p > 0,2$
Жировая масса (кг)	30,23 ± 1,99	30,82 ± 2,00 m^2 0,17; $p < 0,005$	30,20 ± 1,89	30,25 ± 1,98 m^2 0,08; $p > 0,2$
Жировая масса (% от веса)	35,95 ± 1,33	36,65 ± 1,38 m^2 0,17; $p < 0,001$	34,99 ± 1,28	35,15 ± 1,35 m^2 0,15; $p > 0,2$
Тощая (безжировая) масса (кг)	52,62 ± 2,27	52,33 ± 2,36 m^2 0,16; $p < 0,1$	53,02 ± 2,35	52,89 ± 2,28 m^2 0,18; $p > 0,2$
Тощая (безжировая) масса (% от веса)	64,05 ± 1,33	63,35 ± 1,38 m^2 0,17; $p < 0,001$	64,24 ± 1,45	63,99 ± 1,40 m^2 0,20; $p > 0,2$
Скелетно-мышечная масса (кг)	25,70 ± 1,47	25,74 ± 1,46 m^2 0,12; $p > 0,2$	25,12 ± 1,56	25,10 ± 1,49 m^2 0,09; $p > 0,2$
Активно-клеточная масса (кг)	30,04 ± 1,45	30,50 ± 1,49 m^2 0,13; $p < 0,005$	29,96 ± 1,28	30,01 ± 1,32 m^2 0,07; $p > 0,2$
Активно-клеточная масса (% от тощей массы)	52,04 ± 0,72	52,64 ± 0,69 m^2 0,12; $p < 0,001$	52,01 ± 0,68	51,88 ± 0,70 m^2 0,11; $p > 0,2$
Фазовый угол	5,72 ± 0,14	5,81 ± 0,13 m^2 0,02; $p < 0,001$	5,29 ± 0,18	5,31 ± 0,15 m^2 0,08; $p > 0,2$
Основной обмен (ккал/кв.м)	1565,20 ± 45,80	1579,20 ± 46,91 m^2 4,01; $p < 0,005$	1578,30 ± 48,10	1575,48 ± 48,52 m^2 3,78; $p > 0,2$
Удельный обмен (ккал/кв.м)	808,29 ± 10,47	814,07 ± 10,53 m^2 1,41; $p < 0,001$	809,66 ± 11,01	808,44 ± 11,02 m^2 1,12; $p > 0,2$

Примечание: здесь и далее в таблицах m^1 – ошибка ряда показателей до или после лечения; m^2 – ошибка ряда разницы между показателями до и после лечения, применяемая для статистической обработки связанных между собой величин.

Общий объем воды в организме, измеряемый в литрах и в процентах от тощей массы, не изменялся, однако имелась тенденция к его снижению в процентах от веса тела (табл. 2). Объем внутриклеточной жидкости до и после санаторно-курортного лечения оставался прежним. Объемы внеклеточной и интерстициальной жидкости

снижались как в абсолютных числах, так и в процентах от веса тела и в процентах от тощей массы. Объемы циркулирующей крови и циркулирующей плазмы, выраженные в литрах, имели тенденцию к снижению. При этом они уменьшались в процентах от веса тела и не изменялись в процентах от тощей массы.

Таблица 2

Влияние санаторно-курортного лечения на показатели водного баланса организма ($M \pm m^1$) у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ

Показатели водного баланса	Санаторно-курортное лечение		Амбулаторное лечение	
	до курса	после курса	до курса	после курса
Общий объем воды (л)	40,14 ± 1,67	39,60 ± 1,78 $m^2 0,54; p > 0,2$	39,79 ± 1,47	39,58 ± 1,68 $m^2 0,42; p > 0,2$
Общий объем воды (% от веса)	48,81 ± 0,91	47,94 ± 1,07 $m^2 0,56; p < 0,2$	48,51 ± 0,69	47,22 ± 0,97 $m^2 0,99; p > 0,2$
Общий объем воды (% от тощей массы)	76,65 ± 1,44	75,78 ± 0,93 $m^2 0,85; p > 0,2$	76,01 ± 1,56	75,27 ± 1,02 $m^2 0,73; p > 0,2$
Внутриклеточная жидкость (л)	19,30 ± 1,44	19,19 ± 1,66 $m^2 0,39; p > 0,2$	18,89 ± 1,56	18,74 ± 1,68 $m^2 0,28; p > 0,2$
Внутриклеточная жидкость (% от веса)	22,81 ± 1,03	22,55 ± 1,40 $m^2 0,43; p > 0,2$	22,79 ± 1,08	22,64 ± 1,32 $m^2 0,39; p > 0,2$
Внутриклеточная жидкость (% от тощей массы)	35,51 ± 1,30	35,18 ± 1,77 $m^2 0,68; p > 0,2$	35,49 ± 1,27	35,33 ± 1,59 $m^2 0,57; p > 0,2$
Внеклеточная жидкость (л)	20,83 ± 0,73	20,40 ± 0,64 $m^2 0,19; p < 0,05$	21,01 ± 0,86	20,97 ± 0,85 $m^2 0,15; p > 0,2$
Внеклеточная жидкость (% от веса)	26,01 ± 1,14	25,39 ± 1,06 $m^2 0,18; p < 0,005$	26,23 ± 1,15	26,42 ± 1,22 $m^2 0,19; p > 0,2$
Внеклеточная жидкость (% от тощей массы)	41,14 ± 2,01	40,59 ± 1,89 $m^2 0,24; p < 0,05$	41,05 ± 1,98	41,01 ± 1,87 $m^2 0,11; p > 0,2$
Интерстициальная жидкость (л)	16,13 ± 0,67	15,76 ± 0,60 $m^2 0,16; p < 0,05$	16,28 ± 0,79	16,36 ± 0,82 $m^2 0,15; p > 0,2$
Интерстициальная жидкость (% от веса)	20,18 ± 1,00	19,62 ± 0,93 $m^2 0,16; p < 0,005$	20,41 ± 0,9	20,31 ± 0,94 $m^2 0,18; p > 0,2$
Интерстициальная жидкость (% от тощей массы)	31,98 ± 1,78	31,43 ± 1,67 $m^2 0,21; p < 0,05$	32,10 ± 1,65	32,15 ± 1,69 $m^2 0,18; p > 0,2$
Объем циркулирующей крови (л)	4,70 ± 0,11	4,66 ± 0,10 $m^2 0,03; p < 0,2$	4,71 ± 0,12	4,72 ± 0,10 $m^2 0,02; p > 0,2$
Объем циркулирующей крови (% от веса)	5,84 ± 0,18	5,78 ± 0,19 $m^2 0,03; p < 0,05$	5,79 ± 0,16	5,83 ± 0,20 $m^2 0,04; p > 0,2$
Объем циркулирующей крови (% от тощей массы)	9,16 ± 0,26	9,16 ± 0,28 $m^2 0,04; p > 0,2$	9,12 ± 0,31	9,14 ± 0,33 $m^2 0,05; p > 0,2$
Объем циркулирующей плазмы (л)	2,78 ± 0,06	2,75 ± 0,05 $m^2 0,02; p < 0,1$	2,68 ± 0,08	2,71 ± 0,06 $m^2 0,03; p > 0,2$
Объем циркулирующей плазмы (% от веса)	3,47 ± 0,11	3,42 ± 0,12 $m^2 0,02; p < 0,05$	3,40 ± 0,15	3,41 ± 0,14 $m^2 0,01; p > 0,2$
Объем циркулирующей плазмы (% от тощей массы)	5,44 ± 0,17	5,44 ± 0,18 $m^2 0,02; p > 0,2$	5,39 ± 0,19	5,40 ± 0,17 $m^2 0,01; p > 0,2$

Заключение

Программа санаторно-курортного лечения, включающая в себя йодобромные ванны, массаж воротниковой зоны, магнитотерапию по методике для лечения ИБС, аппликации с бишофитом на коленные суставы, аэроионотерапию и ЛФК, активизирует процессы метаболизма у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ, о чем свидетельствует повышение основного и удельного обмена веществ. Увеличение фазового угла и активной клеточной массы указывает на улучшение состояния клеточных мембран и жизнеспособности биологических тканей. Повышение процентного содержания активной клеточной массы в

тощей массе отражает рост физической работоспособности пациентов.

Санаторно-курортное лечение не изменяет объем скелетно-мышечной массы и содержание внутриклеточной жидкости у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией.

Индекс массы тела имеет тенденцию к повышению за счет увеличения подкожно-жировой клетчатки, на что указывает уменьшение соотношения «окружность талии/окружность бедер». Объем внеклеточной и интерстициальной жидкостей снижается в среднем на 400 и 370 мл соответственно. Отсутствие значительных отличий в изменениях этих показателей свидетель-

стает о том, что уменьшение внеклеточной жидкости происходит в основном за счет интерстициального ее компонента. Уменьшение внеклеточной и интерстициальной жидкости в процентах от веса тела и от тощей массы примерно одинаковое и составляет 0,62–0,55 и 0,56–0,55%. Эти данные указывают на равномерное снижение объемов внеклеточной и интерстициальной жидкостей, как в безжировой, так и в жировой тканях. Объемы циркулирующей крови и циркулирующей плазмы уменьшаются в процентах от веса тела и не изменяются в процентах от тощей массы, что указывает на снижение кровоснабжения преимущественно жировой ткани.

Результаты исследования диктуют необходимость решения вопроса о переходе с системы питания «шведский стол» к регламентированному диетическому питанию с увеличением количества употребляемой жидкости для больных пожилого возраста в условиях санаторно-курортного лечения. Программы лечения должны быть расширены за счет повышения адекватной физической активности пожилых пациентов. В системе санаторно-курортного лечения необходимо более широко применять метод импедансометрии для проведения контроля состояния жирового и водного балансов организма.

Список литературы

1. Галанина Э.Б., Свиридкина Л.П. Влияние санаторных модификаций ЭРЛ на показатели состояния внутренней среды у пациентов разного возраста // Бюллетень НЦССХ. Сердечно-сосудистые заболевания (тезисы докладов 1 съезда лимфологов). – 2003. –Т. 4, № 5. –С. 22.
2. Зайцев Н.М., Подхомутников В.М., Баховудинова О.В. Эффективность санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда с сопутствующей гипертонической болезнью с учетом пола и возраста // «Здравница – 2004».
3. Левин Ю.М., Топорова С.Г., Свиридкина Л.П. Эндоэкологические основы реабилитации в геронтологии // Руководство по геронтологии. Коллектив авторов / под ред. В.Н. Шабалина. – М.: Цитадель-трейд, 2005. – С. 725–740.
4. Махнева А.В. Коррекция дренажной функции лимфатической системы у больных пожилого возраста и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 22 с.
5. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 390 с.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России // Сердце. – 2003. –Т. 2, №2. –С. 58–61.
7. Панов А.А. Физиологическое обоснование методов коррекции возрастных изменений сердечно-сосудистой системы у пожилых, обследуемых в условиях кардиологического санатория: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. –29 с.
8. Санаторно-курортное лечение. Сборник нормативно-методических документов под редакцией А.Н. Разумова. – М., 2000. –172 с.
9. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men / A. Benetos, M. Zureik, J. Morcet et al. // J Am Coll Cardiol. – 2000. – №35. – P. 673–680.
10. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults // Ann Epidemiology. – 1991. – №1. – P. 347–362.

Рецензенты:

Курникова И.А., д.м.н., профессор кафедры клинической лимфологии и эндоэкологии Российского университета дружбы народов, г. Москва;

Василенко И.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией компьютерной цитоморфометрии филиала ГОУ ВПО РГМУ Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

УДК 796.01:612

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ПОВЫШАЮЩЕЙСЯ МОЩНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

¹Хайруллин Р.Р., ²Косарева О.В.

¹ГОУ ВПО «Казанский государственный аграрный университет»,
Казань, e-mail: hai_ranis@mail.ru;

²ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань,
e-mail: oksana16116@mail.ru

В зависимости от показателей сердечного индекса спортсмены были разделены на 3 группы по типам кровообращения: гиперкинетический, эукинетический, гипокинетический. При нагрузке повышающейся мощности инотропная реакция сердца была выше в группе спортсменов с гипокинетической особенностью кровообращения. У представителей с гиперкинетической и эукинетической особенностями кровообращения увеличение сердечного выброса происходило в большей степени за счет хронотропной реакции сердца. В группах спортсменов с эукинетической и гипокинетической особенностями кровообращения наблюдалось редкое дыхание, которое компенсировалось высокими показателями дыхательного объема. В группах спортсменов с гиперкинетической особенностью кровообращения на всех ступенях нагрузки отмечалось более частое дыхание с низкими показателями дыхательного объема.

Ключевые слова: кардиореспираторная система; гиперкинетический, эукинетический, гипокинетический типы кровообращения; функциональная система; пневмотахограф; велоэргометр

THE INFLUENCE OF ASCENDING POWER PHYSICAL LOAD ON THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM INDEXES OF SPORTSMEN WITH DIFFERENT PECULIARITIES OF BLOOD CIRCULATION

¹Khairullin R.R., ²Kosareva O.V.

¹Kazan State University of Agriculture, Kazan, e-mail: hai_ranis@mail.ru;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: e-mail: oksana16116@mail.ru

Depending on the cardiac indexes the sportsmen were divided into 3 groups according to the types of blood circulation: hyperkinetic, eukinetic, hypokinetic. During the ascending load the inotropic cardiac reaction was higher in the group of sportsmen with the hypokinetic peculiarity of blood circulation. The representatives with hyperkinetic and eukinetic peculiarities of blood circulation have the increasing of cardiac output mainly because of the chronotropic heart reaction. In the group of sportsmen with eukinetic and hypokinetic peculiarities of blood circulation the infrequent respiration was observed, that was compensated by the high indexes of breathing volume. In the groups of sportsmen with hyperkinetic peculiarity of blood circulation more frequent breathing with low indexes of breathing volume was observed at all levels of load.

Keywords: cardiorespiratory system; hyperkinetic, eukinetic, hypokinetic types of blood circulation; functional system; pneumotachograph, veloergometer

В середине двадцатого века работы по изучению функций кровообращения и дыхания послужили основой для развития физиологии спорта. На данный период времени эта проблема разрабатывается многими отечественными и зарубежными исследователями [1, 2, 5, 6]. Однако изучение таких вопросов, как адаптация сердца и состояние внешнего дыхания у спортсменов с различными типологическими особенностями кровообращения к нагрузке повышающейся мощности, типы приспособительных реакций кардиореспираторной системы спортсменов к нагрузке повышающейся мощности, остаются до сих пор недостаточными.

Целью работы явилось изучение влияния физической нагрузки повышающейся мощности на показатели кардиореспираторной системы спортсменов с различными

типологическими особенностями кровообращения.

Материалы и методы исследования

В исследованиях приняли участие 105 человек мужского пола в возрасте от 18 до 35 лет.

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы: тетраполярной грудной реографии, пневмотахографии и физической нагрузки повышающейся мощности.

Во время выполнения физической нагрузки повышающейся мощности на велоэргометре без пауз отдыха в диапазоне от 50 до 200 Вт дифференциальную реограмму регистрировали методом тетраполярной грудной реографии за 15–20 с до конца каждой ступени нагрузки [3].

Анализировались следующие показатели насосной функции сердца: частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем крови (УОК), минутный объем кровообращения (МОК).

Для оценки функций дыхания нами был использован прибор пневмотахограф (ПТТЗ–01) Казанского

«Медфизприбора». Контакт испытуемого с прибором осуществлялся через загубник.

Анализу подвергались следующие параметры внешнего дыхания: частота дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД).

Результаты исследования и их обсуждение

Из наших исследований видно, что наибольшее количество спортсменов (51 чел.) относится к гипокинетическому типу кровообращения (ГТК), что составляет 49% от общего количества испытуемых. К эукинетическому типу кровообращения (ЭТК) относится 36 спортсменов, и это составляет

34% всех испытуемых. По результатам наших исследований к гиперкинетическому типу кровообращения (ГрТК) относятся 18 спортсменов, что составляет 17% от общего количества обследуемых спортсменов.

Перед нагрузкой у лиц с ГрТК зарегистрированы наибольшие значения ЧСС и МОК (табл. 1). Лица, имеющие ГТК, характеризуются наименьшими значениями вышеперечисленных показателей, а также УОК. Эукинетический тип кровообращения занимает промежуточное положение, кроме УОК, который в группе спортсменов с ЭТК имеет наибольшее значение.

Таблица 1

Показатели деятельности сердца (ЧСС уд/мин, УОК мл, МОК л/мин) в группах спортсменов с различными типами кровообращения при нагрузке повышающейся мощности

Условия снятия показателей	Показатели	Группы спортсменов		
		ГрТК n = 18	ЭТК n = 36	ГТК n = 51
Исходное состояние	ЧСС	78,53 ± 2,27	68,69 ± 1,38*	62,24 ± 1,36+^
	УОК	76,39 ± 2,62	82,81 ± 1,88*	73,16 ± 1,42^
	МОК	6,64 ± 0,14	5,68 ± 0,08*	4,48 ± 0,07+^
50 Вт	ЧСС	105,09 ± 2,15	95,45 ± 1,71*	88,24 ± 1,59+^
	УОК	106,03 ± 4,97	110,39 ± 3,51	99,95 ± 2,32^
	МОК	11,05 ± 0,48	10,46 ± 0,32	8,77 ± 0,23+^
100 Вт	ЧСС	121,94 ± 2,47	115,65 ± 2,14	107,49 ± 1,26+^
	УОК	111,34 ± 5,01	123,51 ± 3,57*	118,21 ± 2,49
	МОК	13,46 ± 0,50	14,11 ± 0,31	12,64 ± 0,25^
150 Вт	ЧСС	147,14 ± 2,92	136,06 ± 2,59*	128,16 ± 1,56+^
	УОК	114,14 ± 4,61	126,29 ± 3,75*	128,20 ± 2,96+
	МОК	16,70 ± 0,56	16,96 ± 0,39	16,29 ± 0,31
200 Вт	ЧСС	168,04 ± 2,83	157,73 ± 2,71*	150,47 ± 1,86+^
	УОК	110,73 ± 6,55	125,47 ± 3,93	130,22 ± 3,10+
	МОК	18,34 ± 0,84	19,48 ± 0,40	19,40 ± 0,37

Примечание. * – статистическая достоверность различий между показателями групп спортсменов, относящихся к ГрТК и ЭТК; + – статистическая достоверность различий между показателями групп спортсменов, относящихся к ГрТК и ГТК; ^ – статистическая достоверность различий между показателями групп спортсменов, относящихся к ЭТК и ГТК; _____ – порог адекватной гемодинамической реакции.

С повышением мощности выполняемой работы на велоэргометре наблюдалось достоверное увеличение МОК, который по сравнению с предрабочим уровнем вырос в 3–4 раза (см. табл. 1). Полученные нами величины сердечного выброса, соответствуют нагрузке, связанной с использованием более половины аэробной мощности или 60% от МПК [7]. По-видимому, такое увеличение одного из параметров сердечной деятельности физиологически обосновано и направлено, прежде всего, на поддержание оптимального кислородного режима организма спортсменов при мышечной деятельности. Это может свидетельствовать о повышении сократитель-

ной способности миокарда. Соотношение величины сердечного выброса при работе с его значением в преднагрузочном состоянии, может дать представление о функциональном резерве кардиореспираторной системы [1]. Он оказался значительно выше в группах спортсменов с ГТК и составил 433,04%, в группах спортсменов с ЭТК и ГрТК был равен соответственно 342,96 и 276,20%.

Явление, при котором прекращается рост УОК, назвали порогом адекватной гемодинамической реакции [4]. У нас этого порога при нагрузке мощностью в 150 Вт достигли спортсмены с ГТК, спортсмены с ЭТК при нагрузке мощностью в 100 Вт,

а спортсмены с ГрТК при нагрузке мощностью в 50 Вт (см. табл. 1). Вероятно, это обусловлено типологическими особенностями кровообращения у спортсменов.

Как видно из табл. 2, в предрабочем состоянии наиболее редкое дыхание было

отмечено в группе спортсменов с гипокинетической особенностью кровообращения, которое на достоверную величину было меньше, чем в группе спортсменов с гиперкинетической особенностью кровообращения.

Таблица 2

Показатели внешнего дыхания (ЧД дых/мин, ДО л, МОД л/мин) в группах спортсменов с различными типами кровообращения при нагрузке повышающейся мощности

Условия снятия показателей	Показатели	Группы спортсменов		
		ГрТК n = 18	ЭТК n = 36	ГТК n = 51
Исходное состояние	ЧД	17,54 ± 0,89	15,40 ± 0,70	15,14 ± 0,44+
	ДО	0,64 ± 0,05	0,76 ± 0,05	0,67 ± 0,03
	МОД	10,60 ± 0,60	11,14 ± 0,56	9,52 ± 0,35
50 Вт	ЧД	22,50 ± 1,07	19,30 ± 0,72*	19,40 ± 0,62+
	ДО	1,18 ± 0,06	1,34 ± 0,05	1,35 ± 0,06+
	МОД	25,80 ± 1,15	25,50 ± 0,70	25,25 ± 1,60
100 Вт	ЧД	22,90 ± 1,20	19,90 ± 0,64*	20,42 ± 0,83
	ДО	1,61 ± 0,08	1,79 ± 0,05*	1,80 ± 0,06
	МОД	35,24 ± 1,24	35,92 ± 0,98	35,34 ± 0,98
150 Вт	ЧД	27,90 ± 1,65	22,56 ± 0,72*	23,90 ± 0,70+
	ДО	1,85 ± 0,11	2,24 ± 0,07*	2,14 ± 0,07
	МОД	48,98 ± 1,90	50,24 ± 1,44	49,12 ± 1,39
200 Вт	ЧД	30,50 ± 1,43	26,05 ± 0,89*	27,03 ± 0,77+
	ДО	2,15 ± 0,10	2,52 ± 0,08*	2,57 ± 0,09+
	МОД	65,00 ± 2,14	65,17 ± 1,90	67,63 ± 1,84

Примечание. * – статистическая достоверность различий между показателями групп спортсменов, относящихся к ГрТК и ЭТК; + – статистическая достоверность различий между показателями групп спортсменов, относящихся к ГрТК и ГТК.

В результате этого МОД был наименьшим в группе спортсменов с гипокинетической особенностью кровообращения. В этом случае можно предположить, что возрастает экономичность и эффективность дыхания.

Работа на велоэргометре мощностью 50 Вт привела к тому, что наименьшие показатели ЧД были зафиксированы в группах спортсменов с эукинетической и гипокинетической особенностями кровообращения, в то время как показатели ДО были наибольшими в этих же группах. Это привело к увеличению в равной степени легочной вентиляции (МОД) во всех группах испытуемых.

При нагрузке мощностью 100 Вт наиболее редкое дыхание наблюдалось в группах спортсменов с эукинетической и гипокинетической особенностями кровообращения. В этих группах ЧД была на достоверную величину меньше, чем в группе спортсменов с гиперкинетической особенностью кровообращения. Показатели ДО были больше в группах с эукинетической и гипокинетической особенностями кровообращения. При этом показатели МОД были одинаковые во всех группах испытуемых. Следовательно,

редкое дыхание компенсировалось большими показателями ДО. Это способствует экономному и эффективному дыханию в группах спортсменов с ЭТК и ГТК.

Нагрузки на велоэргометре мощностью 150 и 200 Вт подтверждают ту закономерность, что нами была выявлена при нагрузках мощностью 50 и 100 Вт, т.е. наименьшие показатели ЧД в группах с эукинетической и гипокинетической особенностями кровообращения компенсировались в этих группах наибольшими значениями ДО, что способствовало одинаковым значениям МОД.

Заключение

Таким образом, полученные данные насосной функции сердца свидетельствуют о различном вкладе в величину сердечного выброса показателей УОК и ЧСС у спортсменов с различными типологическими особенностями кровообращения при нагрузке повышающейся мощности. При этом инотропная функция сердца была выше в группе спортсменов с ГТК. Это можно рассматривать как наиболее эффективный механизм проявления срочной адаптации МОК к нагрузке. У представителей с ГрТК

и ЭТК увеличение МОК происходит за счет частоты сердцебиений. Хронотропный механизм повышения сердечного выброса в группе спортсменов с ГрТК начал проявляться с нагрузки мощностью в 50 Вт, а в группе спортсменов с ЭТК – со 100 Вт. При ГрТК адаптация к физической нагрузке идет за счет инотропной и хронотропной функции миокарда без подключения механизма Франка – Старлинга. Что же касается ГТК, то при физической нагрузке подключается механизм Франка – Старлинга, что, несомненно, свидетельствует о более экономичном характере адаптации.

Показатели МОД в группах спортсменов с гиперкинетическими, эукинетическими и гипокинетическими особенностями кровообращения при нагрузке повышающейся мощности были на всех ступенях работы на велоэргометре одинаковые независимо от типа кровообращения. Однако значения МОД в различных группах испытуемых достигались разным сочетанием показателей ЧД и ДО. В группах спортсменов с эукинетическими и гипокинетическими особенностями кровообращения наблюдалось редкое дыхание, которое компенсировалось высокими показателями ДО, что указывает на экономную деятельность аппарата внешнего дыхания. В группах спортсменов с гиперкинетическими особенностями кровообращения на всех ступенях нагрузки отмечалось более частое дыхание с низкими показателями ДО.

Список литературы

1. Ванюшин Ю.С., Ситдилов Ф.Г. Взаимосвязь показателей гемодинамики и физического развития детей и подростков с различными типами кровообращения // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, №3. – С 139–142.
2. Ванюшин М.Ю. Адаптация кардиореспираторной системы спортсменов к физической нагрузке повышающейся мощности: дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 2003.
3. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его методологические возможности / Ю.Т. Пушкарь, В.М. Большов, Н.А. Елизарова и др. // Кардиология. – 1977. – С. 85–90.
4. Углов Ф.Г., Гавриленков В.И., Гриценко В.В. Оценка гемодинамической реакции при возрастающей физической нагрузке // Медицинский реф. журнал, – 1982. – № 11. – С. 244.
5. Хайруллин Р.Р. Влияние нагрузки повышающейся мощности на типы адаптации кардиореспираторной системы спортсменов: дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 2009.
6. Pelliccia A. Determinants of morphologic cardiac adaptation in elite athletes: the role athletic training and constitutional factors // Int. J. Sports. Med. – 1996. – Vol. 17, Suppl. 3. – S. 157–163.
7. Nose H. et al. Right atrial pressure and forearm blood flow during prolonged exercise in a hot environment // Pflugers. Arch. – 1994. – Vol. 426, № 3–4. – P. 177–182.

Рецензенты:

Ситдилов Ф.Г., д.б.н., профессор, профессор кафедры анатомии, физиологии и охраны здоровья человека ГОУ ВПО «Татарский государственный гуманитарно-педагогический университет», Министерства образования и науки РФ, г. Казань;

Ванюшин Ю.С., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физического воспитания Казанского государственного аграрного университета, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 616.37-089.87: 616.98: 612012: 612084

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТОГО РУСЛА СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ СОБАК ПОСЛЕ ПАНКРЕАТЭКТОМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ходжаян А.Б., Сумкина О.Б., Белова Н.Г.

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»,
Ставрополь, e-mail: postmaster@stgma.ru

Изучалась динамика структурных изменений в сосудах скелетной мускулатуры передней и задней конечности собак, перенесших панкреатэктомию. Гистологическое и гистометрическое исследования позволили установить, что удаление ПЖЖ у собак вызывает тяжелые изменения в различных органах и системах, в том числе скелетной мускулатуре и ее сосудах. Гистологические изменения соответствуют гистометрическим показателям. Гемодинамические расстройства в мышцах углубляются с увеличением срока, прошедшего после операции. Эти изменения являются причиной нарушений структуры и функций скелетных мышц.

Ключевые слова: скелетная мускулатура, панкреатэктомия, сосуды скелетных мышц

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF VASCULAR BED OF SKELETAL MUSCLES OF DOGS AFTER PANCREATECTOMY IN EXPERIMENT

Chodgajan A.B., Sumkina O.B., Belova N.G.

Stavropol State Medical Academy, Stavropol, e-mail: postmaster@stgma.ru

The dynamic of structural changes in skeletal muscular vessels of anterior and posterior limbs of dogs after pancreatectomy was learnt. Histometric and histologic investigation let us to know that the pancreatectomy in dogs causes different changes in organs and systems (skeletal muscle and its vessels). Histologic changes are equal to histometric results. Hemodynamic disorder in muscle deep with enlarging of time constraints after operation. These changes are the course of damage of structure and functions of skeletal muscles.

Keywords: skeletal muscular, pancreatectomy, skeletal muscular vessels

Проблемы роста хирургических заболеваний поджелудочной железы, а также проблемы диагностики и лечения их остаются весьма актуальными.

Определённый прогресс в диагностике этих заболеваний, совершенствование хирургической техники привели к увеличению количества радикальных операций на поджелудочной железе [8, 9].

Между тем поджелудочная железа, выполняя многочисленные функции, как железа со смешанной секрецией, неизменно и сильно влияет как на общее послеоперационное состояние больного в целом, так и на состояние отдельных органов и систем. Поэтому весьма актуальным является вопрос об изменениях в различных органах и системах, связанных с поджелудочной железой после её экстирпации.

Давно известно, что патология поджелудочной железы влечёт за собой целый ряд сосудистых нарушений на различных уровнях. Это микро- и макроангиопатии, тяжёлые ишемические расстройства, с диффузным окклюзионно-стенотическим поражением как всего артериального русла, так и отдельных его участков, особенно терминальных. При этом реактивность различных отделов терминального кровотока различна. Эти различия связывают с особенностями морфометрии сосудов [2, 3]. Ишемия также является одной из самых распростра-

ненных причин повреждения скелетной мускулатуры [5]. Одним из проявлений этих изменений является нарушение кровоснабжения скелетных мышц в первую очередь конечностей. Это ведёт к значительным изменениям сократительных свойств мышц [10]. Поэтому целью одного из фрагментов нашей работы было изучение сосудистого русла скелетных мышц собаки после экстирпации поджелудочной железы.

Нами предпринято исследование 34 собак. Основной эксперимент выполнен на 22 собаках, 10 – использованы в качестве контроля. Проведение экспериментов, содержание собак и уход за ними полностью соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР, 1977 г., а также принципам Хельсинкской декларации, 2000 г.

Собакам проводилось полное удаление поджелудочной железы по методике Р.И. Поляк [4].

В условиях клиники актуальность подобных операций в последнее время значительно возрастает [7]. Сроки наблюдения за животными после операции составили от 3 до 45 дней. При ухудшении общего состояния их выводили из эксперимента введением эфира в сердце. Выделяли двуглавую и икроножную мышцы, определяли их массу, а затем готовили гистологические

препараты, окрашивая их по Ван-Гизону и гематоксилин-эозином, проводили гистологическое и гистометрическое исследование сосудов.

При морфометрии внутримышечного сосудистого русла учитывалась масса животного, масса мышц, а также диаметр мышечных волокон, т.к. все они существенно влияют на плотность капилляров и морфометрические показатели.

Среди морфометрических параметров сосудов микроциркуляторного русла наибольшей информативностью обладают диаметр сосудов, плотность функционирующих капилляров и толщина стенок сосудов, т.к. они в большей степени характеризуют интенсивность трансорганного кровотока и реактивность отдельных звеньев микроцирку-

ляторного русла, а также являются наиболее лабильными характеристиками состояния сосудов при функциональных нагрузках. При этом учитывали, что прекапиллярным артериолам принадлежит ведущая роль в оксигенации мышечной ткани [1].

Уже через неделю после операции в периваскулярной ткани наблюдается отёк, она красится пикринофильно, в некоторых сосудах заметны участки, где эндотелиальная выстилка отсутствует на некотором протяжении. Причём выраженность изменений больше в икроножной мышце. Гистометрические показатели сосудов, представленные в таблице, выявили уменьшение внутреннего диаметра сосудов даже в самые ранние сроки после операции. При этом толщина сосудистой стенки осталась неизменной.

Показатели сосудов двуглавой и икроножной мышц собак после полного удаления поджелудочной железы

№ п/п	Группы животных Строк наблюдения в днях	Линейные параметры* (мкм)		
		Толщина сосудистой стенки	Внутренний диаметр сосуда	Отношение толщины сосудистой стенки к его внутреннему диаметру
1	Контрольная	11,8 ± 0,9	21,1 ± 1,9	0,59 ± 0,02
		10,4 ± 0,8	19,1 ± 1,1	0,55 ± 0,02
2	После операции 3–7	11,9 ± 0,1	19,3 ± 0,3	0,62 ± 0,01
		11,7 ± 0,4	18,9 ± 0,4	0,61 ± 0,01
3	18–13	13,5 ± 0,2	20,2 ± 0,2	0,66 ± 0,01
		13,9 ± 0,3	20,3 ± 0,1	0,68 ± 0,01
4	14–19	15,6 ± 0,2	20,2 ± 0,3	0,77 ± 0,02
		16,0 ± 0,4	20,6 ± 0,3	0,77 ± 0,03
5	20–33	16,2 ± 0,3	20,2 ± 0,4	0,80 ± 0,01
		16,7 ± 0,2	20,2 ± 0,2	0,82 ± 0,01

Примечания:

- * – в числителе – двуглавая мышца;
- в знаменателе – икроножная мышца.

Спустя 2 недели после операции по ходу сосудов видны гистиоцитарные инфильтраты. В стенках сосудов наблюдаются набухание эндотелия и плазматическое пропитывание. Сосуды полнокровны. Увеличилась толщина стенки, внутренний диаметр уменьшился. Отношение толщины сосудистой стенки к внутреннему диаметру значительно увеличено. Наблюдается неравномерность в толщине интимы, местами утолщена и в этих местах складчатая.

К концу срока наблюдения у собак выявляются серьезные нарушения общего состояния, большой дефицит массы тела. К этому моменту он составил 32–35% от общей массы тела. Состояние скелетной мускулатуры, а также ее сосудистого русла резко ухудшилось.

Во всех препаратах признаки дисциркуляции: застой в артериолах и капиллярах и

стазы в лимфатических сосудах. Дистрофические изменения в стенках некоторых сосудов заканчиваются склерозом. Гемодинамические нарушения, наблюдаемые в этот период, подтверждаются данными гистометрии. Значительно увеличена толщина стенки сосуда, несколько слабее, по сравнению с контролем, уменьшен внутренний диаметр. Увеличено отношение толщины стенки к диаметру сосуда.

При этом структурные сдвиги нарастали пропорционально увеличению срока, прошедшего после операции. Это согласуется и с данными клинических наблюдений как в хирургической, так и в терапевтической клиниках [6].

В заключение следует отметить, что в мышцах панкреатэктомированных собак рано появляются гемодинамические расстройства. Они проявляются в уменьше-

нии общего числа сосудов, огрубении сосудистого рисунка, достоверном снижении плотности капиллярной сети, изменении соотношения толщины сосудистой стенки к величине внутреннего диаметра.

Всё это влечёт за собой нарушение нормальной жизнедеятельности мышц, снижению их сократительной способности и функции в целом.

Детальное изучение этого вопроса в эксперименте позволит сформулировать практические рекомендации хирургам для правильного ведения больных после подобных операций.

Список литературы

1. Воронцов В.В., Долгов М.А. О фазности реакций емкостных и резистентных сосудов при острых нарушениях кровообращения // Физиолог. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1981. – Т. 117, №1. – С. 88–94.
2. Кошелев В.В., Кондашевская М.В., Ставская О.Н. и др. Роль гетерогенности артериол в формировании органного ответа сосудов скелетной мускулатуры крысы на констрикторное воздействие // Физиолог. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1986. – Т. 72, №2. – С. 198–206.
3. Костромина Е.Ю., Родионов И.М., Шинкаренко В.С. Исследования ауторегуляторных реакций артериол скелетной мускулатуры на понижение артериального давления // Бюлл. Экспер. Биол. – 1997. – Т. 124, №9. – С. 267–270.
4. Поляк Р.И. Регенераторные и компенсаторные явления в поджелудочной железе после ее резекции // Бюлл. Экспер. Биол. – 1966. – №12. – С. 95–99.

5. Шинкаренко Т.В., Соловьев В.А., Слюсарев Н.Н. Морфобиохимические изменения в красных и белых мышечных волокнах при ишемии скелетной мускулатуры // Морфология. – 2000. – Т. 118, №4. – С. 80–82.

6. Jude E.B., Oyibp S.O., Chalmers N., Bolton A.M.J. peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 24. – P. 1433–1437.

7. Marchal G., Vernet M. Total pancreatectomy (on account of 24 cases) // Chirurgia gastroenterological. – 1976. – Vol. 10, № 1. – P. 105–119.

8. Mussa A.R. Current status of Surgical Treatment of Pancreatic Cancer // Curr. Surg. – 1982. – Vol. 39, № 5. – P. 297–298.

9. Robey E., Mullen J.T., Schwab C.W. Blut Transection of Pancreas Treated by Distal Pancreatectomy, Splenic, Salvege and Hyperalimentation. Four Cases and review of the Literature // Ann. Surg. – 1982. – Vol. 196, № 6. – P. 695–709.

10. Stainsby W.N., Brechue W.F., Ameredes B.T. Muscle blood flow and distribution determine maximal VO₂ of contractinf muscle // Med. Sci. Sports Exerc. – 1995. – Vol. 27, № 1 – P. 43–47.

Рецензенты:

Щетинин Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», г. Ставрополь;

Воротников А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ортопедии и травматологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 11.08.2011.

УДК 616.613-002:616-007.271

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЛИГАТУРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Хромова В.Н.*Городская клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского, Саратов, e-mail: armaur@list.ru*

Проведен анализ результатов морфологических исследований тканей области оперативного доступа, взятых у пациентов с рецидивирующими лигатурными осложнениями после хирургических вмешательств на органах брюшной полости и забрюшинного пространства. Полученные данные предоставили возможность обоснованного выбора тактики оперативного или консервативного метода лечения данных осложнений, с последующим снижением частоты рецидивов заболевания, улучшением качества жизни больного и сокращением сроков госпитализации.

Ключевые слова: рецидивирующие лигатурные осложнения, оперативный доступ, морфология, тактика лечения, воспаление, соединительная ткань

MORPHOLOGICAL STUDY OF THE TREATMENT OF RECURRENT LIGATURE COMPLICATIONS OF LAPAROTOMIC ACCESS

Khromova V.N.*City clinical hospital №2 n.a. V.I. Rasumovsky, Saratov, e-mail: armaur@list.ru*

The results of the morphological studies of tissues taken from patients with recurrent ligature complications after surgery of abdominal cavity and retroperitoneal space are set out. The data give an opportunity to make reasonable choices of surgical or conservative treatment for these complications, with subsequent reduction in the frequency of relapses and with improved quality of life of patients and reduced duration of hospitalization.

Keywords: recurrent ligature complications, surgical approach, morphology, treatment strategy, inflammation, connective tissue

В клинической практике не существует единых принципов подхода к хирургическому лечению больных с рецидивирующими послеоперационными лигатурными осложнениями [4, 5]. Практические хирурги лишены четких рекомендаций, каких больных и в какие сроки от возникновения осложнения следует повторно оперировать. По данным литературы, большинство хирургов рекомендует выполнять оперативное вмешательство только при неэффективном консервативном пособии. Вместе с тем нет единого мнения о том, когда можно считать, что консервативное лечение себя исчерпало, и появились показания к оперативному вмешательству. Вряд ли встречающиеся в литературе сведения о необходимости выполнения операции «при безуспешности консервативного лечения», «в оптимальные для больного сроки» могут внести ясность в рациональный выбор тактики лечения [2].

Во многих случаях необходимость хирургического вмешательства и его объем выбираются в соответствии с личными привязанностями хирурга, которые нередко основаны на небольшом количестве наблюдений [2, 3]. Морфологическое исследование тканей области свища как критерий выбора метода лечения при данном виде осложнений не используется [1, 7]. Неоднозначность приводимых в литературе данных послужила поводом для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования – для улучшения результатов хирургического лечения больных

с послеоперационными рецидивирующими лигатурными осложнениями брюшной стенки изучить морфологические изменения тканей области оперативного доступа и использовать их как основные критерии в выборе оптимальной лечебной тактики.

Материал и методы исследования

Проведен анализ результатов оперативного и консервативного лечения 395 больных с рецидивирующими лигатурными осложнениями в области оперативного доступа поступивших в отделение гнойной хирургии МУЗ «Городская клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова за период с 2001 по 2005 г. Клинико-анатомическими формами изучаемых осложнений являлись инфильтраты, абсцессы и свищи послеоперационных рубцов. Образованию гнойно-воспалительных процессов у этих пациентов предшествовали разнообразные хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, выполненные в различных стационарах города и области. Среди исследуемых были 171 (43,3%) мужчины и 224 (56,7%) женщины, средний возраст которых составил $42 \pm 7,5$ лет. Сроки возникновения осложнения составили от 2-х месяцев до 3-х лет послеоперационного периода. До поступления в наше отделение все пациенты многократно до 4–5 раз проходили амбулаторное и стационарное лечение в объеме ревизии свища, периодического выскабливания грануляций, извлечения лигатур, вскрытия абсцессов и консервативной противовоспалительной терапии по рассасыванию инфильтратов. У всех них свищи и инфильтраты вновь рецидивировали, а заживление ран после вскрытий абсцессов происходило с формированием свищей. 168 (42,5%) больным произведено радикальное иссечение свищей и инфильтратов в связи с длительностью их функционирования и неэффективностью лечения, рецидивов

не отмечалось. 122 (30,9%) больных получали консервативное лечение, рецидив лигатурной инфекции возник у 64 (52,4%) из них. У 58 (47,5%) пациентов лигатурные осложнения образовались впервые после единственной операции, в результате лечения инородных тел найдено не было, но консервативное лечение было эффективным. 105 (26,6%) больным, наряду с консервативной терапией, выполнено паллиативное вмешательство в объеме вскрытия абсцессов и рассечения свищей в пределах брюшной стенки без радикального иссечения, в 83 случаях воспалительные процессы рецидивировали. Продолжительность койко-дня при консервативной терапии составляла от 13 до 33 дней, при оперативной – не превышала 2-х недель. Отдаленные результаты прослежены у 372 (94,2%) больных в сроки от 1 года до 5 лет.

Помимо проведения комплексного клиникалабораторного и инструментального обследования данных больных, интраоперационно были изучены макроскопические причины рецидивов инфильтративно-свищевых форм лигатурных осложнений, подтвержденные позже данными гистологического исследования. В случаях проведения консервативной терапии для выполнения гистологического исследования тканей инфильтратов и грануляций стенок свищей выполнялась биопсия. Применялись окраски микропрепаратов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и Романовскому Гимзе, импрегнация серебром.

Результаты исследования и их обсуждение

Макроскопической причиной развития лигатурных осложнений у 143 (36,2%) больных явился лигатурно-шовный материал в виде единичных лигатур и клубков нитей, расположенных в подкожной клетчатке, на апоневрозе, мышцах, в области анастомозов органов брюшной полости и на сосудистых пучках, у 56 (14,2%) – наличие инородных тел в виде дренажей, инструментов, салфеток, аллопластического материала и т.д., у 89 (22,5%) – частички талька, микроворсинки перевязочного материала, участки некротизированной подкожной клетчатки, подлежащие резорбции, организовавшаяся гематома, нерастворимые контрастные вещества, попавшие в ткани передней брюшной стенки и в брюшную полость во время хирургических вмешательств и лечебно-диагностических манипуляций в послеоперационном периоде, у 107 (27,1%) – макроскопически установить природу хронического раздражителя не представлялось возможным. Предполагалось что, остатки рубцовых грануляций и вторично инфицированная ригидная фиброзная капсула стенок абсцесса, свища сами становились источником длительного истечения гноя после самопроизвольного или оперативного удаления инородного тела, поддерживая хронический рецидивирующий воспалительный процесс. Подобная структура лигатурных осложнений в целом согласуется с данными литературы [1, 2, 3, 6]. Все эти причины приводили к механическому, химическому и прочей при-

роды воздействию на ткани и брюшину, на которое организм реагировал скоплением воспалительных клеток [1, 3, 7].

При исследовании операционного и биопсийного материала гистологические изменения тканей у большинства больных (145 человек, 36,7%) характеризовались различной степенью выраженности процессов хронического гнойного воспаления с разрастанием грануляционной и разной степенью зрелости волокнистой соединительной ткани (молодая отличалась богатством сосудов и нежными волокнами, созревающая – выраженными процессами редукции сосудов и образованием грубых коллагеновых волокон, со склерозом и гиалинозом), инфильтрированной многоядерными гигантскими клетками с формированием гранулем. Разрастаясь между мышечными волокнами, соединительная ткань сдавливала их и вызывала атрофию. В жировой клетчатке, наряду с олеогранулемами, обнаруживались явления некроза. Наиболее индифферентные инородные тела вызывали лишь воспалительные асептические и гиперпластические реакции с образованием отграничивающего вала из гистиоцитов, макрофагов и фибробластов. В дальнейшем образовывалась плотная толстостенная фиброзная капсула, реже происходило рассасывание инородного тела. Подобные изменения отмечены и некоторыми другими авторами [1, 3, 6].

В некоторых случаях (80 человек, 20,2%) на резецированном участке стенки свища, абсцесса, инфильтрата определялась картина острого и подострого неспецифического воспаления в виде ткани диффузно инфильтрированной одноядерными клетками с примесью сегментоядерных лейкоцитов и эозинофилов, без выраженной пролиферативной реакции организма и формирования гранулем. Сегментоядерные и эозинофильные клеточные инфильтраты в этих случаях характеризовали вторую стадию острого гнойного процесса, и на фоне консервативной терапии рассасывались, не оставляя заметных следов.

Помимо этого в стенке изученных нами резецированных свищей, абсцессов, инфильтратов были выявлены эквиваленты хронического воспалительного процесса (129 человек, 32,6%) – лимфо- и гистиоцитарные инфильтраты (пролифераты), реже – лимфоидные инфильтраты. Макрофагальные, лимфоидные (круглоклеточные) и лимфоцитарно-плазмноклеточные инфильтраты указывали на продуктивный характер воспаления, трудно поддаваясь обратному развитию и рассасыванию.

Гистологические изменения тканей иссекаемых хронических инфильтратов (41 человек, 10,4%) характеризовались крайней степенью выраженности пролиферативных

процессов, при которых регенерация соединительной ткани превалировала над дегенеративными процессами. Такие инфильтраты были не склонны к абсцедированию и не склонны к рассасыванию, при рассечении их не было гноя. Грбоволокнистая соединительная ткань, составляющая основу такого инфильтрата, не подвергалась обратному развитию на фоне консервативной терапии. Соединительная ткань в этих случаях была инфильтрирована нейтрофильными и в меньшей степени эозинофильными лейкоцитами, лимфоидными клетками, в ней отмечались кровоизлияние, отек, фибриноидное и мукоидное набухание. В более отдаленных участках инфильтрата наблюдалась наклонность соединительной ткани к созреванию. В участках с завершённым формообразованием соединительной ткани происходило новообразование эластических волокон. Однако на этом фоне, который свидетельствовал об исходе воспаления в склероз и рубцевание, наблюдали возникновение фокусов обострения воспалительного процесса. Иногда происходило гнойное расплавление соединительной ткани с формированием микроабсцессов. Вокруг новообразованных сосудов появлялись муфтообразные инфильтраты, состоящие из лимфоидных, плазматических клеток, эозинофильных лейкоцитов и макрофагов, содержащих липиды и нередко гемосидерин. Соединительная ткань подвергалась мукоидному отёку, в ней накапливались кислые мукополисахариды, происходили набухание и пролиферация фибробластов. Коллагеновые волокна теряли фуксинофильные свойства, начинали импрегнироваться серебром, давали положительную реакцию на фибрин. Данные процессы свидетельствовали о дезорганизации соединительной ткани (аргирофилия, фибриноидное набухание коллагеновых волокон, метакромазия основного вещества соединительной ткани), распространяясь далеко за пределы клеточной воспалительной инфильтрации. В этих же участках обнаруживались очаговая базофилия и распад коллагеновых волокон, базофильная дегенерация, фрагментация и лизис новообразованных волокон.

В единичных случаях инородные тела, длительно находящиеся в тканях, не вызывали клинической и морфологической патологической реакции окружающих тканей.

Зависимости полученных морфологических данных от сроков возникновения и длительности существования изучаемых осложнений нами не установлено, в связи с чем клинические данные и макроскопическая оценка субстрата осложнения не имели решающего значения в выборе метода лечения.

Заключение

Полученные нами морфологические данные изменения тканей области лапа-

ротомного доступа при рецидивирующих лигатурных осложнениях могут быть сведены к различной степени выраженности фиброзной дисплазии и признакам воспалительного процесса. При выявлении картины острого и подострого воспаления без пролиферации и формирования гранулём методом выбора в лечении данных осложнений является консервативная терапия. Возможность редукции созревающей соединительной ткани при всех видах пролиферативного воспаления представляется нам спорной. Эти же данные говорят в пользу применения резекционных оперативных методик лечения больных с продуктивными формами воспаления. Косвенным подтверждающим свидетельством этого может служить и тот факт, что у 226 больных с очагами гранулематозного воспаления, проходивших лечение в нашей клинике ранее, рецидивы воспаления (147) отмечены только в случаях паллиативного оперативного вмешательства или при использовании консервативной терапии.

Таким образом, клиническая оценка эффективности различных методик лечения в полном объеме и с высокой степенью достоверности может быть дана на основании результатов морфологического исследования субстрата послеоперационных рецидивирующих лигатурных осложнений, что ведет к снижению частоты рецидивов воспаления, улучшает качество жизни больного и сокращает сроки лечения.

Список литературы

1. Воспаление. Руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
2. Воспалительные псевдоопухли пищеварительного тракта и передней брюшной стенки / И.М. Матяшин, Е.А. Дикштейн, А.Я. Яремчук, Ю.В. Балтайтис. – Киев: Здоровье, 1980. – 128 с.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
4. Наружные и внутренние свищи в хирургической клинике / под ред. Э.Н. Ванцяна. АМН СССР. – М.: Медицина, 1982. – 264 с.
5. Осложнения в хирургии живота. Руководство для врачей / В.В. Жебровский, А.Д. Тимошин, С.В. Готье и др. – М.: ООО «МИА», 2006. – 448 с.
6. Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. АМН СССР. – М.: Медицина, 1989. – 184 с.
7. Ehlers S., Kaufmann S. H. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle // Trends Immunol. – 2010. – Vol. 31. – P. 184–190.

Рецензенты:

Щуковский В.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий в вертебрологии и нейрохирургии ФГУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Александров Д.А., д.м.н., профессор, кафедра ФПК и ППС ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 02.08.2011.

УДК 616.31 – 089.28/29 : 612.015

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АДАПТАЦИИ К СЪЁМНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ

Шемонаев В.И.*ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
Волгоград, e-mail: shemonaevvi@yandex.ru*

В статье описывается способ моделирования и оценки адаптации человека к съёмному зубному протезу с применением имитатора протеза. Имитатор представляет собой индивидуально изготавливаемую из базисной пластмассы съёмную нёбную пластинку. Для участия в исследовании была сформирована группа из 33 человек, однородная по показателям вегетативной нервной системы, уровню стоматологического здоровья, а также по данным предварительного тестирования. Мониторинг адаптации проводили по параметрам ротовой жидкости (общий объём, pH, показатели микрокристаллизации). Установлено, что выбранные параметры ротовой жидкости могут служить объективными критериями динамики адаптации, а наиболее информативными из них являются показатели микрокристаллизации ротовой жидкости.

Ключевые слова: ротовая жидкость, съёмный зубной протез, моделирование адаптации, мониторинг адаптации

DYNAMICS OF HUMAN ORAL FLUID PARAMETERS AT SIMULATION OF ADAPTATION TO REMOVABLE DENTURES

Shemonaev V.I.*Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: shemonaevvi@yandex.ru*

The paper describes a way of modeling and evaluating the adaptation of patients to removable dentures using prosthesis simulation. The simulator is a removable palatal plate individually manufactured from base resin. A group comprising 33 people was formed; the participants had similar parameters of the vegetative nervous system, oral health and showed similar results upon preliminary testing. Adaptation was monitored according to the parameters of oral fluid (total volume, microcrystallisation values). It was established that the chosen parameters of oral fluid can serve as an objective criterion of adaptation dynamics; the values of oral fluid microcrystallisation were the most informative.

Keywords: oral fluid, removable denture, adaptation simulation, adaptation monitoring, saliva

Ротовая жидкость представляет собой сложноорганизованную мультифакторную систему, в состав которой входят такие элементы, как секрет слюнных желез, микрофлора и продукты её жизнедеятельности, содержимое пародонтальных карманов, отслоившийся эпителий, продукты распада мигрирующих в полость рта лейкоцитов, остатки пищи [1, 6, 8]. Она выполняет целый ряд функций: пищеварительную, трофическую, защитную, регуляторную [1, 3, 9].

По мнению ряда авторов, ротовая жидкость представляет собой структурированную систему, ответственную за поддержание гомеостаза полости рта, а колебания показателей параметров ротовой жидкости могут манифестировать его изменения [1, 3].

Внедрение в эту систему такого мощного раздражителя, которым по сути своей является съёмный пластиночный зубной протез, выводит её из состояния биодинамического равновесия и запускает компенсаторно-приспособительные механизмы, целью которых является адаптация тканей протезного ложа пациента к протезу.

Таким образом, количественные и качественные изменения состава ротовой жидкости отражают изменения, происходящие в органах и тканях полости рта в пе-

риод адаптации, и могут служить нормой адаптации.

Цель работы – создать способ моделирования процесса адаптации с использованием имитатора съёмного пластиночного зубного протеза и провести динамическую оценку адаптации человека к съёмной стоматологической ортопедической конструкции по показателям ротовой жидкости.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач наиболее адекватным оказался дизайн проспективного одностороннего нерандомизированного исследования, из общего числа лиц, подписавших информированное согласие и участвовавших в исследовании (180 человек), нами была сформирована группа волонтеров в количестве 33 человек (15 мужчин и 18 женщин), средний возраст составил $31,9 \pm 2,23$ года. Кроме того, группа была однородна по показателям вегетативной нервной системы. Так, в целом для группы, среднесуточные показатели по изучаемым критериям составили: систолическое АД $125,3 \pm 2,18$ мм рт. ст., диастолическое АД $79,6 \pm 2,59$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений $69,8 \pm 2,35$ уд./мин, температура тела $36,6 \pm 0,02$ °C. В исследовании принимали участие лица с одинаковым уровнем стоматологического здоровья. Так, в целом для группы, среднесуточные показатели по изучаемым критериям составили: общий объем ротовой жидкости $1,75 \pm 0,15$ мл, pH ротовой жидкости $6,89 \pm 0,094$ ед. По результатам

предварительного тестирования с применением теста «Прогноз адаптации к ортопедическим конструкциям (ПАОК)» в неё вошли лица с «удовлетворительной адаптацией» [4].

Для определения объема образования ротовой жидкости проводили её забор в течение трех минут в градуированные пробирки. Определение pH ротовой жидкости проводили сразу после её получения при помощи прибора «Acorn pH5 series pH/ °C Meter» («Oakton», США). Микрорекристаллизацию ротовой жидкости проводили с использованием метода клиновидной дегидратации [7].

Всем участникам исследования были изготовлены имитаторы съёмного зубного пластиночного протеза. Для этого у всех пациентов были получены анатомические слепки с обеих челюстей. Изготовлены имитаторы – съёмные базисные пластинки на верхнюю челюсть. Для их изготовления, с целью минимизации возможного токсико-аллергического эффекта, использовалась пластмасса «Фторакс» [2]. Пластинки изготавливались в зуботехнической лаборатории по традиционной технологии со строгим соблюдением режима полимеризации. Пластинки фиксировались на нёбе посредством анатомической ретенции и сил адгезии и когезии. Применение удерживающих перекидных кламмеров было исключено с целью предупреждения нарушения окклюзионных взаимоотношений зубов-антагонистов. Пациенты носили пластинку постоянно, снимая только для проведения гигиенических процедур.

Динамику адаптационного процесса оценивали по следующим параметрам ротовой жидкости: общий объем, pH ротовой жидкости, изучении микрорекристаллической структуры ротовой жидкости.

Исходя из поставленной цели исследования, оценку адаптации по результатам динамического наблюдения за изменениями показателей выбранных параметров ротовой жидкости проводили в следующих контрольных точках: в день наложения (утром помещали имитатор протеза в полость рта, вечером – производили измерения), затем на 3, 7 сутки, через 2 недели и через 1 месяц после наложения пластинки. За норму были взяты значения показателей изучаемых параметров, полученные у этих же людей до наложения имитатора съёмного зубного протеза. В дни осмотра пациенты обследовались строго во временные интервалы наложения пластин.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении изменений общего объема ротовой жидкости были получены следующие результаты. В день наложения имитатора протеза прирост общего объема ротовой жидкости составил $1,06 \pm 0,08$ мл,

различия статистически достоверны ($p < 0,05$). По результатам измерений, проведенных при контрольных осмотрах на 3, 7, 14-й день определялось достоверное увеличение образования ротовой жидкости, по сравнению со значениями нормы ($p < 0,05$). При рассмотрении изучаемых показателей за весь исследуемый период можно отметить следующее – максимальное увеличение общего объема ротовой жидкости приходится на день наложения съёмной базисной пластины. На 3, 7, 14-й день происходит плавное уменьшение этих значений, с отчетливой тенденцией к нормализации показателей к 30 суткам. Следует отметить, что и амплитуда увеличения данных показателей имеет максимальные значения в день наложения базисной пластинки, а минимальные на 30-й день исследования.

При изучении кислотно-щелочного равновесия ротовой жидкости были получены следующие результаты. Уже на этапе наложения имитатора протеза отмечался сдвиг pH в щелочную сторону и составил $0,50 \pm 0,013$ ед. По результатам измерений, проведенных при контрольных осмотрах на 3, 7, 14-й день после наложения съёмной базисной пластинки, определялось увеличение pH ротовой жидкости от значений нормы выбранного временного периода. Статистически достоверные различия, по сравнению со значениями до наложения пластинки, обнаружены на 3 и на 7 дни после её наложения, а при осмотрах на 14 и 30 дни после наложения пластинки статистически достоверных различий с первоначальным уровнем не обнаружено ($t = 0,23$, $p > 0,05$). Рассматривая значения pH ротовой жидкости за весь исследуемый период, можно отметить следующую динамику. Максимальный сдвиг в щелочную сторону приходится на день наложения съёмной базисной пластины. На 3, 7, 14 происходит плавная стабилизация значений pH ротовой жидкости, с отчетливой тенденцией к нормализации к 30 дню. Следует отметить, что амплитуда увеличения pH имеет максимальные значения в день наложения базисной пластинки, а минимальные на 30-й день исследования (таблица).

Показатели параметров ротовой жидкости на этапах исследования

Контрольные дни	До наложения	День наложения	3-й день	7-й день	14-й день	30-й день
Общий объём (мл)	$1,22 \pm 0,11$	$2,84 \pm 0,25^*$	$2,71 \pm 0,21^*$	$2,52 \pm 0,19^*$	$1,73 \pm 0,25$	$1,28 \pm 0,12$
pH (ед.)	$6,61 \pm 0,20$	$7,59 \pm 0,18^*$	$7,28 \pm 0,25^*$	$7,11 \pm 0,31^*$	$7,02 \pm 0,27$	$6,88 \pm 0,27$

Примечание: * – различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Исследование микрокристаллической картины ротовой жидкости при моделировании адаптационного процесса к съёмным пластиночным протезам выявило следующее. В день наложения имитатора протеза у всех пациентов полученные фации имели хаотичную структуру без четких кристаллических образований. В последующие дни микрокристаллическая картина ротовой жидкости постепенно восстанавливалась. Так на 3 день после наложения пластинки в полученных фациях прослеживались кристаллические образования, соответствующие второму типу микрокристаллизации, однако при этом краевая зона фаций имела вид «растрескавшегося стекла». При обследовании на 7 и 14 дни фации ротовой жидкости имели сходство с полученными на 3-й день, но количество трещин в краевой зоне было значительно меньшим, особенно в фациях, полученных на 14-й день исследования. На 30-й день – микрокристаллическая картина ротовой жидкости пациентов соответствовала общегрупповой норме и была представлена вторым типом микрокристаллизации [5]. Полученные нами данные при изучении микрокристаллической структуры ротовой жидкости согласуются с данными Разумовой С.Н. (2007). Наибольшие изменения отмечаются в день наложения базисной пластинки и характеризуются дезорганизацией микрокристаллической структуры фаций ротовой жидкости, что соответствует 4-му типу фаций ротовой жидкости, встречающемуся, в основном у людей с патологией полости рта. В последующие дни наличие в краевой зоне фаций трещин нами расценивалось как признак присутствия застойных явлений в слизистой оболочке протезного ложа.

Заключение

Таким образом, изменения параметров ротовой жидкости (общий объём, pH) и её

микрокристаллической картины в процессе ортопедического лечения съёмными конструкциями могут являться объективными критериями динамики адаптационного процесса. При этом наиболее информативными являются показатели микрокристаллизации ротовой жидкости.

Список литературы

1. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медицинская книга, 2001. – 304 с.
2. Гожая Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов. – М., 2000. – 31 с.
3. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. – М., 2003. – 136 с.
4. Михальченко Д.В. Психофизиологические аспекты прогнозирования адаптации человека к ортопедическим стоматологическим конструкциям: дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1999. – 93 с.
5. Динамика системной организации ротовой жидкости в течение суток у пациентов со здоровым пародонтом / С.Н. Разумова и др. // Вестник РУДН. – 2007. – № 1. – С. 23–27.
6. Трезубов В.Н. Ортопедическая стоматология. Терминологический словарь. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 192 с.
7. Шабалин В.Н. Морфология биологических жидкостей человека / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. – М.: Христом, 2001. – 303 с.
8. Aps J.K., Martens L.C. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva // Forensic Sci Int. – 2005. – Vol. 150, №2–3. – P. 119–131.
9. Significance of saliva for the denture-wearing population / W. Niedermeier, M. Huber, D. Fischer, K. Beier, N. Muller, R. Schuler, A. Brinninger, M. Fartasch, T. Diepgen, C. Matthaeus, C. Meyer, M.P. Hector // Gerontology. – 2000. – Vol. 17, №2. – P. 104–118.

Рецензенты:

Тёмкин Э.С., д.м.н., профессор, главный врач ООО «Стоматология «Премьер», г. Волгоград;

Клаучек В.В., д.м.н., с.н.с., зам. директора НИИ гигиены, токсикологии и профпатологии ФМБА России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 19.08.2011.

УДК:611.711.6:611.721.1-007.43:611.821.7:611.835

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВЕЛИЧИНЫ ГРЫЖЕВОГО ВЫПАЧИВАНИЯ В ПОЗВОНОЧНЫЙ КАНАЛ НА КРОВОТОК КОРЕШКОВ КОНСКОГО ХВОСТА У БОЛЬНЫХ С ПОЯСНИЧНОЙ МЕЖПОЗВОНКОВОЙ ГРЫЖЕЙ ДИСКА

Щурова Е.Н., Ефимов А.В., Прудникова О.Г.

ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России»,
Курган, e-mail: elena.shurova@mail

Проведено исследование влияния величины грыжевого выпячивания на показатели кровотока компримированного и прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта корешков конского хвоста у больных с поясничной межпозвонковой грыжей диска. Определено, что величина грыжевого выпячивания не влияет на абсолютные показатели кровотока компримированного корешка до и после декомпрессии, однако прирост показателей кровотока после декомпрессии зависит от величины грыжевого выпячивания. Показатели кровотока прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта корешков конского хвоста до декомпрессии и их прирост после декомпрессии взаимосвязаны с величиной грыжевого выпячивания. Величина грыжевого выпячивания при срединных и парамедианных грыжах диска в большей степени оказывает влияние на показатели кровотока прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта корешков конского хвоста, чем компримированного корешка.

Ключевые слова: поясничная межпозвонковая грыжа диска, величина грыжевого выпячивания, корешки конского хвоста, кровотоки корешков конского хвоста

STUDY OF THE EFFECT OF THE AMOUNT OF HERNIAL PROTRUSION INTO THE SPINAL CANAL ON CAUDA EQUINA ROOT BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH LUMBAR DISC INTERVERTEBRAL HERNIA

Shchurova E.N., Yefimov A.V., Prudnikova O.G.

Federal State Institution The Russian Ilizarov Scientific Center Restorative Traumatology
and Orthopedics of the Ministry of Health and Social Development of Russia, Kurgan,
e-mail: elena.shurova@mail. Ru

The effect of the amount of hernial protrusion on the blood flow values of compressed and adjacent to disc-radicular conflict zone roots of cauda equina has been studied in patients with lumbar disc intervertebral hernia. The amount of hernial protrusion has been revealed to have no effect on the absolute values of compressed root blood flow before and after decompression in patients with lumbar disc intervertebral hernia, however, the increase of blood flow values has a direct correlation with hernial protrusion amount. The blood flow values in the cauda equina roots adjacent to the disc-radicular conflict zone before decompression and their increase after decompression correlate with hernial protrusion amount. The amount of hernial protrusion for disc median and paramedian herniae has an effect on the blood flow values of the cauda equina roots adjacent to the disc-radicular conflict zone to a greater extent in comparison with those of the root compressed.

Keywords: lumbar disc intervertebral hernia, hernial protrusion amount, cauda equina roots, cauda equina root blood flow

В различных научных исследованиях, посвященных поясничному остеохондрозу, особое внимание уделяется проблеме влияния величины грыжевого выпячивания в позвоночный канал на неврологический статус больных. При использовании магнитно-резонансной и компьютерной томографии было установлено, что величина грыжевого выпячивания не всегда соответствует выраженности клинических проявлений компрессии нервных корешков [1, 2, 4, 6, 9].

Однако А.Б. Ситель с соавт. [5] с помощью метода ультрасонографии получил объективное подтверждение связи тяжести течения компрессионных синдромов дискогенной болезни с размерами грыжевого выпячивания. U. Thelander et. al. [8] при использовании компьютерной томографии также показал, что индекс отношения линейных размеров грыжи диска и позвоноч-

ного канала взаимосвязан со степенью выраженности поясничного радикулита.

Роль сосудистого фактора в данной проблеме остается малоосвещенной [3]. Изучение влияния величины грыжевого выпячивания на кровообращение корешков конского хвоста может внести некоторую ясность в вопрос о роли размера межпозвонковой грыжи диска.

Целью нашего исследования являлось определение взаимосвязи величины грыжевого выпячивания и показателей кровотока компримированного и прилежащих корешков конского хвоста до и после удаления поясничной межпозвонковой грыжи диска у больных с поясничным остеохондрозом.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 30 больных с поясничной межпозвонковой грыжей диска в возрасте от

27 до 63 лет (в среднем $43,2 \pm 1,9$). Мужчины и женщины составили 18 и 12 соответственно. Локализация грыж межпозвонковых дисков в поясничном отделе позвоночника была следующей: $L_{3-4} - 2$, $L_{4-5} - 15$, $L_5 - S_1 - 13$. Регистрировали компрессию корешков $L_4 - 2$ пациента, $L_5 - 14$ больных, $S_1 - 11$ больных, L_5 и $S_1 - 3$ больных.

В зависимости от расположения грыжевого выпячивания по поперечнику межпозвонкового диска были определены следующие типы грыж:

- 1) парамедианная – у 26 больных (86,7%);
- 2) срединная – 4 больных (13,3%).

Парамедианный тип грыжи диска имел преимущественно левостороннюю локализацию (в 22 случаях), у 4 больных данная грыжа располагалась справа. Так же была определена компрессия соответственного корешка и дурального мешка с прилежащими корешками фрагментом грыжи, выступающим в позвоночных канал. Размер фрагмента грыжи, выступающего в позвоночный канал (грыжевое выпячивание), находился в диапазоне от 0,4 см до 1,5 см и составлял в среднем $- 0,83 \pm 0,08$ см.

Измерение кровотока корешков конского хвоста и дурального мешка производили с помощью высокочастотной ультразвуковой доплерографии (доплерограф «Минимакс-Допплер-К», фирмы «Минимакс» г. Санкт-Петербург) с применением интраоперационного датчика 20 МГц в режиме исследования микроциркуляции. Глубина локации датчика 20 МГц составляла до 5,0 мм, а расчетное значение максимального объема прозвучиваемой ткани было 7 мм^3 . Для анализа кровотока использовали показатели: V_s – максимальная систолическая скорость (см/с), Q_s – объемная скорость мл/мин, V_m – средняя скорость (см/с), PI – индекс пульсации (Гослинга), RI – индекс сопротивления (Пурсело).

Во время операции удаления межпозвонковой грыжи диска в поясничном отделе позвоночника

после интерламинэктомии или транслигаментозного доступа измеряли кровоток компримированного спинномозгового корешка, дурального мешка и прилежащих корешков к зоне диско-радикулярного конфликта. Регистрацию кровотока проводили до и после декомпрессии.

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета анализа данных Microsoft EXCEL-2007. Для оценки достоверности различия средних использованы t-критерий Стьюдента и дополнительно непараметрический критерий Манна-Уитни. Степень взаимосвязи признаков оценивалась с помощью линейного коэффициента корреляции Пирсона. Принятый уровень значимости – 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов проведенных исследований определил наличие неоднозначности влияния величины грыжевого выпячивания в позвоночный канал на показатели кровотока различных корешков конского хвоста у больных с поясничной межпозвонковой грыжей диска.

Изучение взаимосвязи показателей кровотока микроциркуляторного русла тканевого среза всего диаметра компримированного корешка и размеров грыжевого выпячивания определило, что абсолютные величины максимальной систолической и объемной (таблица) скоростей кровотока до и после декомпрессии не зависели от величины грыжевого выпячивания. Однако прирост показателей кровотока после декомпрессии находился в прямой зависимости от величины грыжевого выпячивания (рис. 1).

Отсутствие взаимосвязи абсолютных величин показателей кровотока компримированного корешка до и после декомпрессии с размером грыжевого выпячивания у больных с поясничной межпозвонковой грыжей диска

Этап наблюдения			
до декомпрессии		после декомпрессии	
показатели кровотока	коэффициент корреляции	показатели кровотока	коэффициент корреляции
V_s	$-0,286, p > 0,05$	V_s	$0,285, p > 0,05$
Q_s	$-0,242, p > 0,05$	Q_s	$0,393, p > 0,05$

Чем больше размер грыжевого выпячивания, тем больше прирост показателей кровотока микроциркуляторного русла компримированного корешка после декомпрессии. При величине грыжевого выпячивания от 0,4 до 0,8 см, включительно, прирост показателей кровотока компримированного корешка после декомпрессии в среднем составлял $25,5 \pm 11,3\%$ ($p < 0,05$), а когда размер достигал 0,9 см и выше – $144,3 \pm 30,5\%$ ($p < 0,01$).

Исследование влияния величины грыжевого выпячивания на показатели кровотока корешков конского хвоста, прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта, определило, что максимальная систолическая и объемная скорости кровотока до декомпрессии были взаимосвязаны с размером фрагмента грыжи, выступающей в позвоночный канал (рис. 2).

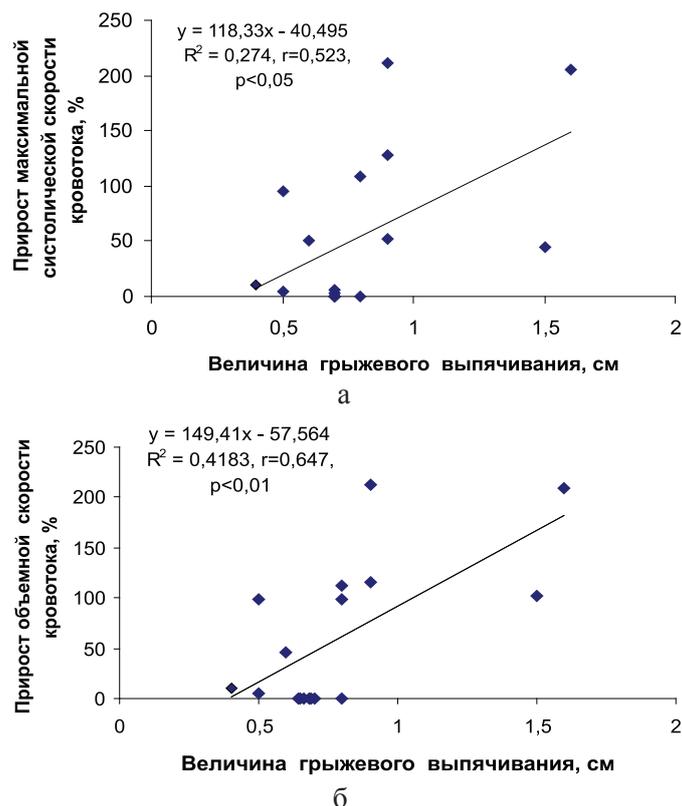


Рис. 1. Влияние величины грыжевого выпячивания на прирост максимальной систолической (а) и объемной (б) скоростей кровотока компримированного корешка после декомпрессии у больных с поясничной межпозвонковой грыжей диска

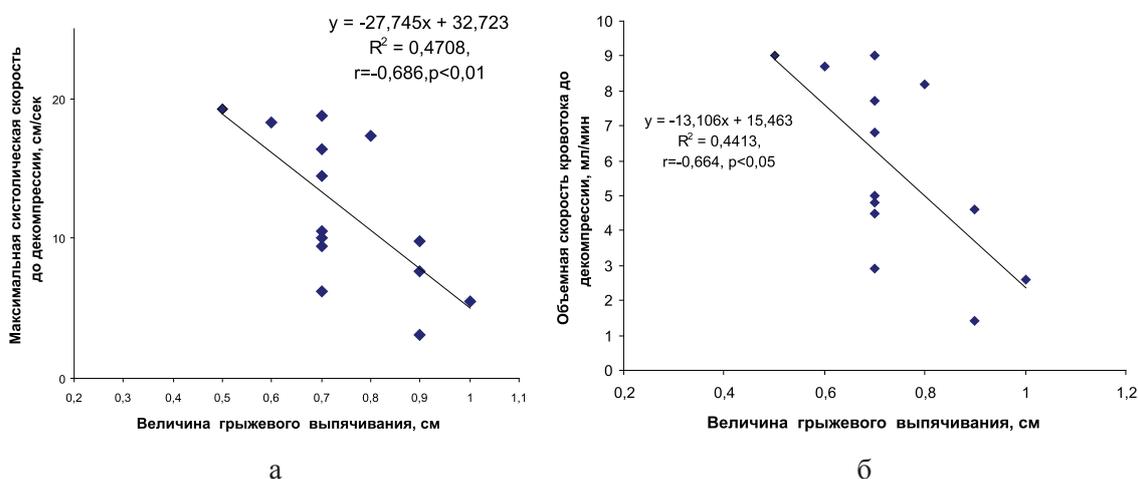


Рис. 2. Влияние величины грыжевого выпячивания в позвоночный канал на показатели кровотока корешков конского хвоста, прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта до декомпрессии: а – на максимальную систолическую скорость кровотока; б – на объемную скорость кровотока

После декомпрессии эта взаимосвязь отсутствовала ($V_s - r = 0,033, p > 0,05; Q_s - r = -0,030, p > 0,05$). Однако величина прироста показателей кровотока после декомпрессии находилась в тесной взаимосвязи с размером грыжевого выпячивания (рис. 3).

В случаях, когда величина грыжевого выпячивания была в диапазоне значений от 0,5 до 0,8 см, прирост показателей кровотока прилежащих корешков после декомпрессии в среднем составлял $32,3 \pm 17,7\%$ ($p < 0,01$), при размере данной структуры 0,9 см и выше – $167,3 \pm 30,7\%$ ($p < 0,01$).

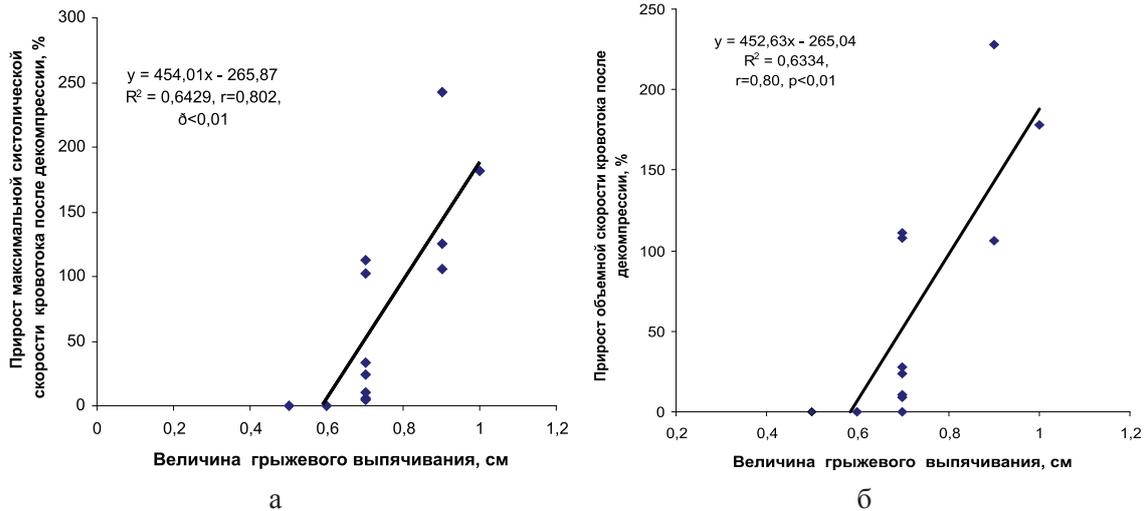


Рис. 3. Влияние величины грыжевого выпячивания в позвоночный канал на прирост показателей кровотока корешков конского хвоста, прилежащих к зоне диско-радикалярного конфликта после декомпрессии:

а – на прирост максимальной систолической скорости кровотока;
 б – на прирост объемной скорости кровотока

Следует обратить внимание на тот факт, что после декомпрессии прилежащих корешков прирост кровотока наблюдается при величине грыжевого выпячивания $\geq 0,7$ см (см. рис. 3), а при декомпрессии компримированного корешка увеличение может наблюдаться и при меньшем размере фрагмента грыжи ($\geq 0,5$ см). Кроме того, при исследовании динамики показателей кровотока компримированного корешка в 35,6% случаев отсутствовал прирост кровотока после декомпрессии, а при анализе изменений кровотока прилежащих корешков этот показатель был меньше и составлял 20,2%. Этот факт может быть обусловлен более выраженным повреждением микроциркуляторного русла компримированного корешка, чем прилежащих корешков конского хвоста.

Таким образом, величина грыжевого выпячивания влияет на прирост кровотока после декомпрессии как компримированного, так и прилежащих корешков конского хвоста. Однако абсолютные величины показателей кровотока компримированного корешка до и после декомпрессии не зависят от размера фрагмента грыжи. Кровоток прилежащих корешков до декомпрессии взаимосвязан с величиной грыжевого выпячивания.

Полученные нами результаты исследования влияния величины грыжевого выпячивания на абсолютные показатели кровотока компримированного корешка вполне согласуются с данными литературы. Так С.П. Миронов с соавт. [3] при сравнении показателей кровотока пациентов двух групп с

размерами грыжи диска 4,7–7,1 и 8–15 мм до декомпрессии также не выявил различий (по данным лазерной доплеровской флоуметрии). После декомпрессии прирост кровотока в группе больных с меньшими размерами грыжи, по данным этого автора, был на 32% выше, чем в другой группе. В наших исследованиях наблюдается другая тенденция. Чем больше размер грыжевого выпячивания, тем больше прирост показателей кровотока микроциркуляторного русла компримированного корешка после декомпрессии (на 118,8%, $p < 0,01$). Данные различия могут быть обусловлены разными подходами в определении размера грыжи и измерении кровотока компримированного корешка. Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет производить регистрацию кровотока на глубине ткани до 1,8 мм, а высокочастотная доплеровская флоуметрия до 5 мм (весь диаметр корешка). В наших исследованиях было отмечено, что чем больше размер грыжевого выпячивания, тем больше эффект реактивной гиперемии после снятия сдавления с компримированного корешка. По мнению Е.Л. Сагагее, Д.Н. Ким [7], все удовлетворительные или плохие результаты оперативных вмешательств отмечаются у пациентов с меньшими размерами (менее 6 мм) грыжи диска.

Известно, что грыжа межпозвоночного диска при эпидуральном прилегании может вызвать структурные и функциональные изменения в прилегающих нервных корешках [10]. Из всех разновидностей межпозвоночных грыж дисков в поясничном отделе позвоночника чаще всего встречаются

два вида: парамедианная и срединная. Одной из особенностей этих грыж является то, что даже при минимальных размерах они контактируют с несколькими корешками. В наших исследованиях у всех больных определены парамедианная (в 86,7% случаев) и срединная (в 13,3% случаев) грыжи дисков. К сожалению, нам не удалось найти в доступной литературе сведений о влиянии величины грыжевого выпячивания на показатели кровотока прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта корешков конского хвоста. Результаты наших исследований показали, что абсолютные показатели кровотока до декомпрессии прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта корешков конского хвоста взаимосвязаны обратной зависимостью с величиной грыжевого выпячивания. И величина грыжевого выпячивания в большей степени оказывала влияние на показатели прироста кровотока прилежащих корешков после декомпрессии ($r = 0,802$, $p < 0,01$), чем на показатели компримированного корешка ($r = 0,647$, $p < 0,01$). Кроме того, при исследовании динамики показателей кровотока компримированного корешка в 35,6% случаев отсутствовал прирост кровотока после декомпрессии, а при анализе изменений кровотока прилежащих корешков этот показатель был меньше и составлял 20,2%. Это может быть обусловлено большей степенью повреждения микроциркуляторного русла компримированного корешка, чем прилежащих корешков.

Выводы

1. Величина грыжевого выпячивания не влияет на абсолютные показатели кровотока компримированного корешка до и после декомпрессии у больных с поясничной межпозвонковой грыжей диска, однако прирост показателей кровотока после декомпрессии взаимосвязан прямой зависимостью с величиной грыжевого выпячивания.

2. Показатели кровотока прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта корешков конского хвоста до декомпрессии и их прирост после декомпрессии взаимосвязаны с величиной грыжевого выпячивания.

3. Величина грыжевого выпячивания при срединных и парамедианных грыжах диска в большей степени оказывает влия-

ние на показатели кровотока прилежащих к зоне диско-радикулярного конфликта корешков конского хвоста, чем компримированного корешка.

Список литературы

1. Данилов А.Б. Боль в спине // Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 431–438.
2. Мамаев В.В., Маняхина И.В., Мусорин О.Н. Клинико-рентгено-компьютерно-томографические сопоставления при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника // Клинический вестник. – 1997. – № 1. – С. 61–63.
3. Микрогемодинамика нервных корешков и твердой мозговой оболочки до и после дискэктомии при поясничных болях / С.П. Миронов и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. П.П. Приорова. – 2006. – № 3. – С. 57–60.
4. Рогожин А.А. Анатомо-физиологические предпосылки радикулопатии при грыже межпозвонкового диска // Вертеброневрология. – 2005. – № 1–2. – С. 76–85.
5. Формирование рефлекторных и компрессионных синдромов при дискогенной болезни поясничного отдела позвоночника / А.Б. Ситель и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 10. – С. 18–23.
6. Черненко О.А., Ахадов Т.А., Яхно Н.Н. Соотношение клинических данных и результатов магнитно-резонансной томографии при болях в пояснице // Неврологический журнал. – 1996. – № 2. – С. 12–16.
7. Carragee E.J., Kim D.H. A prospective analysis of magnetic resonance imaging findings in patients with sciatica and lumbar disc herniation. Correlation of outcomes with disc fragment and canal morphology // Spine (Phila Pa 1976). – 1997. – №22 (14). – P. 1650–1660.
8. Describing the size of lumbar disc herniations using computed tomography. A comparison of different size index calculations and their relation to sciatica / U. Thelander et. al. // Spine (Phila Pa 1976). – 1994. – №19(17). – P. 1979–1984.
9. Natural history of patients with lumbar disc herniation observed by magnetic resonance imaging for minimum 7 years / T. Masui et. al. // J. Spinal Disord. Tech. – 2005. – №18(2). – P. 121–126.
10. Omarker K., Myers R.R. Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion // Pain. – 1998. – №78(2). – P. 99–105.

Рецензенты:

Соловьев В.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии и физиологии человека и животных, Тюменский государственный университет, г. Тюмень.

Кузнецов А.П., д.б.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой анатомии и человека, Курганский государственный университет Министерства образования и науки РФ, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 19.08.2011.

УДК:616.379–008.64:616.15

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Эльбекьян К.С., Ходжаян А.Б., Муравьева А.Б.

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»,
Ставрополь, e-mail: karinasgma@inbox.ru

Проведен анализ содержания макро и микроэлементов при аллоксаниндуцированном сахарном диабете. Биохимические исследования элементного статуса показали, что при аллоксановом диабете содержание натрия, калия, цинка и меди снижены, при одновременном увеличении уровня кальция и железа. Установлено нарушение корреляционных связей между эссенциальными макро и микроэлементами. Нарушения обмена микроэлементов не всегда являются первичными и ведущими, но они могут быть существенными для диагностики и лечения.

Ключевые слова: аллоксановый сахарный диабет, микро-макроэлементы

FEATURES OF DISTURBANCE OF A MICRO-MACROELEMENT SPECTRUM OF BLOOD SERUM AT AN EXPERIMENTAL DIABETES

Elbekyan K.S., Khodzhayan A.B., Muravyova A.B.

The Stavropol state medical academy, Stavropol, e-mail: karinasgma@inbox.ru

The quantitative analysis of the macro – and micro -element contents at an alloxan diabetes is carried out. Biochemical researches of the element status have shown that at an alloxan diabetes the maintenance of sodium, potassium, zinc and copper are lowered, at simultaneous augmentation of level of calcium and iron. Disturbance of correlation communications between them is established. Disturbances of an exchange of trace substances not always are primary and conducting, but they can be essential to diagnostics and treatment.

Keywords: alloxan diabetes, micro-macroelement

Общепризнанно, что сахарный диабет обусловлен инсулиновой резистентностью и недостаточностью функции β -клеток. Индивидуальным сочетанием этих двух основных причин объясняется особенность течения и эффективность применяемой терапии [2]. Несмотря на это, к этим двум основным причинам, участвующим в патогенезе сахарного диабета, по нашему мнению, следует добавить еще одну.

Согласно современным научным исследованиям, каждой патологии свойственны определенные отклонения в элементном статусе. Так, например, при сахарном диабете наиболее часто наблюдается дефицит цинка, марганца, кобальта, селена, меди, хрома, кремния и магния [1]. Деформированный минеральный обмен вносит свой определенный вклад в патогенез заболевания и может изменить ответ на лекарственное воздействие.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей элементного статуса у мышей с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на лабораторных мышах. Экспериментальных животных ($n = 30$) делили на 3 группы (по 10 в каждой). Первая группа – интактные животные, вторая группа – животные, которым вводили физиологический раствор (контрольная), и третья – мыши, у которых путем однократного под-

кожного введения аллоксана тетрагидрата в дозе 150 мг/кг был вызван аллоксановый диабет.

На 15-е сутки наблюдений у животных забирали кровь из хвостовой вены для определения в сыворотке содержания макро-(Na, K, Ca) и микро (Zn, Fe, Cu) – элементов атомно-абсорбционным способом [3].

Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическим методом с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические исследования элементного статуса показали, что на 10-е сутки после введения аллоксана у животных отмечалось снижение содержания натрия на 9,5 %, калия на 37 %. Концентрация кальция в крови у мышей с аллоксановым диабетом увеличивалась до $5,23 \pm 0,06$ моль/л (у интактных животных $1,85 \pm 0,06$). При этом величина калий-кальциевого коэффициента уменьшилась до 0,37, в то время как у интактных животных данный коэффициент составлял 1,6 (таблица).

Возможно, это объясняется тем, что одним из важнейших нарушений при сахарном диабете является снижение деформируемости эритроцитов [4], что часто связывают с повышением внутриклеточной концентрации ионов кальция. В изменении деформируемости эритроцитов определенную роль играют Ca^{2+} – активируемые калиевые каналы (K^+ – Ca^{2+} -каналы) этих кле-

ток. Так, показано, что Ca^{2+} – индуцируемое снижение деформируемости эритроцитов устраняется при выравнивании градиента ионов калия [5].

Проведенный анализ крови животных с аллоксановым диабетом указал также на количественные сдвиги между эссенциальными микроэлементами. Так, содержание цинка оказалось в 1,5 ($p < 0,01$) ниже контрольных значений. Столь заметное

изменение содержания цинка в сыворотке крови у животных с экспериментальным диабетом может служить отличительным признаком данной нозологии. Из литературных данных известно, что у многих диабетиков отмечается усиленное выделение цинка почками, причём потери цинка составляют двойную и тройную норму, независимо от того, это диабет 1-го типа или 2-го [7].

Содержание микро- и макроэлементов в сыворотке крови у мышей с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом

	Натрий, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Кальций, моль/л	Цинк, мкмоль/л	Железо, мкмоль/л	Медь, мкмоль/л
Интактные	M = 188,49 ± 1,27	M = 3,049 ± 0,16	M = 1,85 ± 0,06	M = 25,49 ± 1,61	M = 42,74 ± 0,43	M = 9,07 ± 0,10
Физ. раствор (контроль)	M = 192,43 ± 1,274	M = 1,9,05 ± 0,166	M = 1,71 ± 0,064*	M = 24,58 ± 1,61	M = 41,39 ± 0,432	M = 9,07 ± 0,152
Аллоксан (1 мл)	M = 170,87 ± 7,03*	M = 1,94 ± 0,11*	M = 5,24 ± 0,06*	M = 16,27 ± 0,88*	M = 53,58 ± 1,90*	M = 8,34 ± 0,31*

Примечание: * – $p < 0,01$

Если рассмотреть клинические признаки дефицита цинка в организме и сопутствующие явления диабетических осложнений, то отчётливо возникает предположение о совместной патофизиологической основе. Так, например, обнаружена связь между замедленным заживлением раны при язвенной болезни на голени у диабетиков и дефицитом цинка. Равным образом возникла ухудшенная иммунорезистентность, которая вела к увеличению инфекций, диабетическим опухольям ног и/или остеомиелиту и, тем самым, к повышенной заболеваемости и смертности, в особенности, у диабетика преклонного возраста [8]. Цинк и инсулин проявляют целый ряд интересных функциональных и морфологических связей. Так, цинк играет существенную роль при синтезе, накоплении и освобождении инсулина в клетках поджелудочной железы [6]. Инсулин накапливается в поджелудочной железе в форме комплекса цинк-инсулин, в котором содержится прилб. 0,5 % цинка. В исследованиях *in vitro* цинк повышает связывание инсулина с мембраной печёночной клетки, тормозит липолиз и повышает липогенез; далее, повышается перенос глюкозы, а также окисление в адипоцитах. У крыс с дефицитом цинка активность фермента карбоксипептидазы, которая преобразует проинсулин в инсулин, снижается вдвое при одновременном компенсаторном увеличении активности трипсина на 100%. Возможно, это объясняется тем, что ионы цинка, с одной стороны, повышают раство-

римость проинсулина, с другой, снижают растворимость инсулина, то есть осаждение и кристаллизация инсулина зависима от цинка [6].

При изучении содержания меди и железа в крови животных с аллоксановым диабетом также было зарегистрировано снижение меди $8,34 \pm 0,31$ мкмоль/л (в контроле $9,07 \pm 0,152$ мкмоль/л $p < 0,01$) и повышение уровня железа до $53,58 \pm 1,90$ мкмоль/л (при $41,39 \pm 0,432$ мкмоль/л в контрольной группе, $p < 0,01$)

К одному из важных факторов развития диабета и его сосудистых осложнений относится развитие окислительного стресса. Медь, являясь кофактором фермента супероксиддисмутазы, участвует в антиоксидантной системе защиты организма от окислительного стресса. Избыток железа в организме может играть роль промотора перекисного окисления липидов и способствовать развитию окислительного стресса [10].

Заключение

Таким образом, при сахарном диабете в системе корреляционных связей нарушается соотношение между эссенциальными макро- и микроэлементами. Нарушения обмена МЭ не всегда являются первичными и ведущими, но они могут быть существенными для диагностики и лечения. Поскольку выявляемые даже незначительные нарушения их метаболизма позволяют обеспечить своевременную донозологическую диагностику заболеваний и контролировать

эффективность лечения [10], то подкомитет ООН по здравоохранению и медицинской технике рекомендует контроль содержания в организме человека, по крайней мере таких элементов, как Na, K, Mg, Ca, Fe, Zn, Cu, Co, Se, Ni,

Список литературы

1. Гуревич К.Г. Нарушения обмена микроэлементов и их коррекция // Фарматека. – 2001. – № 3. – С. 45–53.
2. Кулешов Е.В. Сахарный диабет и хирургические заболевания. – М., 1996.
3. Кирсанов А.И., Долгодворов А.Ф., Леонтьев В.Г. // Клини. лабор. диагностика. – 2001. – №3. – С. 16–20.
4. McMillan D.E., Utterback N.G., La Puma J. Reduced erythrocyte deformability in diabetes / *Diabetes*. . – 1978. – Vol. 27, №9. – P. 895–901.
5. Dodson RA, Hinds TR, Vincenzi FF. Effects of calcium and A23187 on deformability and volume of human red blood cells / *Blood Cells*. – 1987. – Vol 12, № (3). – P. 555–64.
6. Emdin S.O., Dodson G.G., Cutfield J.M., Cutfield S.M. Role of zinc in insulin biosynthesis. Some possible zinc-insulin interactions in the pancreatic B-cell / *Diabetologia*. – 1980. – Vol. 19, №3. – P. 174–182.

7. Kiilerich S., Hvid-Jacobsen K., Vaag A., Sorensen S.S. zinc absorption in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed by whole-body counting technique / *Clin Chim Acta*. . – 1990. – Vol. 189, №1. – P. 13–18.

8. Miossec P., Lormeau B., Valensi P., Arthuis F., Amouroux J., Attali J.R. Bone amyloidoma in a diabetic patient with morbid obesity / *Diabetes Metab*. . – 1999. – Vol. 25, №3. – P. 261–263.

9. Mooradian A.D., Morley J.E. Micronutrient status in diabetes mellitus / *Am J. Clin Nutr*. – 1987. – Vol. 45, № 5. – P. 877–95.

10. Sullivan J.L. Iron and the sex difference in heart disease risk // *Lancet*. – 1981. – Vol. 1, № 3. – P. 1293–1294.

Рецензенты:

Алиева Е.В., д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией МУЗ «Городская детская поликлиника №3», г. Ставрополь;

Заерко В.И., д.в.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Ставропольская биофабрика», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 09.08.2011.

УДК 616.311-038:616.34

**СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ
ЭПИТЕЛИОЦИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ
ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА****Юркевич Н.В., Бакарев М.А., Оскольский Г.И.***НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,
e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучена структурная реорганизация эпителия десны при язвенной болезни желудка; выявлено значительное возрастание количества эпителиальных клеток с деструктивными изменениями. Отмечено нарушение соотношения молодых и зрелых форм эпителиоцитов с увеличением количества менее зрелых клеток в цитогамме соскобов. Показано, что пролиферативная активность эпителиоцитов, фибробластов и эндотелиоцитов в слизистой оболочке десны зависит от длительности течения язвенной болезни желудка и возраста пациентов.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, слизистая оболочка десны, эпителиоциты, патоморфология, иммуногистохимия

**STRUCTURAL AND METABOLIC REORGANIZATION OF EPITHELIAL CELLS
IN GINGIVAL MUCOSA OF PATIENTS WITH GASTRIC ULCER DISEASE****Jurkiewicz N.V., Bakarev M.A., Oskolsky G.I.***Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

The study of the gingival epithelium restructurization in patients with gastric ulcer disease showed a significant increase in the number of epithelial cells with destructive changes. The epithelial cells maturity ratio has changed, revealing the increasing amounts of less mature cells in cytological smears. It is demonstrated that the proliferative activity of epithelial cells, fibroblasts and endothelial cells in the gingival mucosa depends on the disease duration and age of the patients.

Keywords: gastric ulcer disease, gingival mucosa, epithelial cells, pathomorphology, immunohistochemistry

Оценка общих закономерностей структурно-функциональной реорганизации различных отделов пищеварительной системы при развитии хронических патологических процессов имеет большое диагностическое и прогностическое значение [1]. Тем не менее работ, посвященных разработке этого вопроса, все еще недостаточно. В отдельных исследованиях представлены данные о межорганных взаимодействиях и морфофункциональных изменениях с позиций системности заболевания [4, 7].

Большой вклад в развитие представлений о морфогенезе хронических процессов в гастроэнтеральной системе внесли исследования по функциональной морфологии слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки и других отделов пищеварительного тракта, выявившие различные стратегии структурного реагирования в зависимости от разнообразных факторов экзо- и эндогенного происхождения, а также выраженный динамизм и изменчивость ее состояния в процессе функционирования [4, 6]. Сведения о состоянии слизистой оболочки полости рта при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки недостаточно полные и нередко противоречивые. В большинстве исследований со-

держатся данные о структурно-метаболической реорганизации слизистой оболочки полости рта при заболеваниях пародонта, пороках развития челюстной системы, использовании различных протезов в отсутствие патологии желудочно-кишечного тракта [2, 3, 5].

Заболевания пародонта, особенно генерализованные, во многом определяются характером межтканевых взаимодействий, обеспечивающих адекватную или недостаточную реакцию на повреждающие факторы [9]. Несмотря на то, что все структурные компоненты пародонта в той или иной степени оказываются вовлеченными в патологический процесс, в большинстве случаев наиболее манифестные изменения происходят в маргинальном отделе, с поражений которого чаще всего и начинаются его заболевания и состояние которого в значительной степени определяет тактику лечебных воздействий и исход процесса [10].

В этом аспекте изучение тканей маргинального пародонта, прежде всего десны, при различных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта имеет не только большое диагностическое и прогностическое значение, но также необходимо

для разработки лечебных и профилактических мероприятий [8].

Цель исследования – изучить характер структурно-метаболической реорганизации и пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки десны у больных язвенной болезнью желудка для совершенствования методов диагностики.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное стоматологическое обследование 97 мужчин в возрасте от 22 до 74 лет, страдающих язвенной болезнью желудка. Диагноз был подтвержден данными комплексного клинко-лабораторного обследования пациентов, включавшего ультразвуковое исследование внутренних органов, фиброгастроуденоскопию, анализ желудочной секреции. Критериями включения в группу обследования были: обострение хронического гингивита, добровольное информированное согласие на проведение исследования.

В работе использован комплексный цитоморфологический анализ слизистой оболочки десны, который включал изучение эпителиоцитов в соскобах десны и анализ биопсий десны. Соскобы брали с шести нижних фронтальных зуб у пациентов контрольной группы и пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. Все препараты соскобов использовали для изучения клеточного состава эпителия слизистой оболочки полости рта. Для каждого пациента составляли «клеточные формулы» – цитограммы.

В диагностических целях проводили забор биоптатов из слизистой оболочки десны размером 1 мм³, которые иссекали с согласия пациента при терапевтическом лечении, удалении зубов или их корней под проводниковой анестезией (Septanest 1,8 мл с эпинефрином 1:100000) вблизи границы здоровой ткани. Цитологические и гистологические препараты окрашивали гематоксилином-эозином, по Романовскому-Гимзе, использовали для иммуногистохимических исследований с маркером пролиферации Ki-67. Препараты исследовали в универсальном исследовательском микроскопе Leica DM 4000B, фотографирование осуществляли с помощью цифровой камеры Leica DFC320 и компьютерной программы Leica QWin V3. Для оценки степени бактериальной колонизации эпителия десны высчитывали показатель естественной колонизации десневого эпителия (ПЕКЭ).

Результаты исследования и их обсуждение

Для клинической картины изменений в полости рта у пациентов с язвенной болезнью желудка были свойственны наличие налета на языке серовато-белого цвета, наиболее выраженного в дистальных его отделах, плотно прикрепленного к подлежащим тканям, незначительные явления атрофии слизистой оболочки десны.

Нами проведен анализ фенотипических изменений эпителиоцитов десны у пациентов с язвенной болезнью желудка.

При язвенной болезни желудка в соскобах эпителия десны количество клеток, находившихся на заключительных стадиях дифференцировки – поверхностных эпителиоцитов и роговых чешуек – снижалось соответственно на 19 и 82% ($p < 0,05$). Соответственно количество промежуточных клеток возрастало на 139% ($p < 0,05$). Вероятно, что при данном заболевании активируются механизмы, препятствующие терминальным стадиям дифференцировки (созревания) клеток. Выявленный при язвенной болезни желудка сдвиг в цитограммах в сторону менее зрелых эпителиоцитов по сравнению с контрольной группой позволяет предполагать, что при данной патологии возрастает пролиферативная активность камбиальных клеток.

В соскобах с десны у пациентов с язвенной болезнью желудка число клеток, не имевших деструктивных изменений, составляло $43,2 \pm 0,45\%$ (в контроле – $65,5 \pm 0,84\%$). Число клеток с кариопикнозом превышало в 8,8 раза этот показатель в контрольной группе ($p < 0,05$), в то время как доля клеток с кариолизисом снижалась в 6,5 раза; в 26 раз увеличивалось количество эпителиоцитов с признаками цитолиза.

При оценке степени деструкции клеток эпителия десны у обследованных пациентов по сравнению с контрольной группой отмечено достоверно более низкое содержание клеток 0-го и 1-го классов ($p < 0,05$) (без изменений и с минимальными деструктивными изменениями). Доля клеток 2-го класса деструкции была приблизительно одинаковой ($11,7 \pm 0,32$ и $12,7 \pm 0,21\%$ соответственно). Наблюдались тенденции к увеличению процентного содержания клеток 4-го класса деструкции и отмечались достоверно высокие, в сравнении с контрольной группой, значения, характеризующие процентное содержание клеток 3-го класса деструкции ($p < 0,05$). Снижение в 1,3 раза доли клеток без деструктивных изменений и увеличение в 2,9 раза доли клеток с максимальной степенью деструкции в соскобах пациентов с патологией пищеварительной системы свидетельствуют о нарушении десквамации эпителия и снижении барьерных функций слизистых оболочек, что соответствует определенным клиническим проявлениям в полости рта.

При изучении бактериальной колонизации эпителиоцитов десны выявлены индивидуальные колебания по численности микроорганизмов. У пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта уровень

бактериальной колонизации эпителиоцитов в верхних слоях эпителиального пласта был очень высоким – ПЕКЭ соответствовал 3–4 баллам (до 160 бактериальных клеток на одном эпителиоците). При этом у пациентов с язвенной болезнью желудка многочисленные бактериальные колонии регистрировались также на эпителиоцитах зернистого слоя, а единичные колонии – на эпителиоцитах шиповатого слоя. При язвенной болезни желудка с длительностью заболевания менее 1 года проникновения бактериальной микрофлоры в глубже лежащие слои эпителия не обнаружено.

Особый интерес представляет сопоставление количества эпителиоцитов с адсорбированными на них микроорганизмами с показателями деструкции эпителия. Максимальный процент клеток без признаков деструкции, обнаруженный в соскобах пациентов с язвенной болезнью желудка с длительностью заболевания менее 1 года, сочетается с минимальным числом контактирующих микроорганизмов.

Данный способ оценки состояния слизистой оболочки десны позволяет прогнозировать возникновение заболеваний полости рта у людей с патологией желудочно-кишечного тракта, своевременно предупреждать их появление, а также выявлять группу риска по данным цитологического анализа и оценке бактериальной колонизации эпителия для проведения первичной и вторичной профилактики.

При оценке интенсивности миграции лейкоцитов в слизистую оболочку десны установлено, что у здоровых доноров нейтрофилы и лейкоциты встречались в 33% случаев и были единичными. У стоматологических пациентов без соматической патологии эти клетки выявлялись в 82% случаев, в то время как у пациентов с патологией пищеварительной системы они присутствовали в каждом соскобе. Полученные данные о различном количестве лейкоцитов в соскобах десневого эпителия свидетельствуют о его прямой зависимости от степени микробной контаминации эпителиоцитов и от их деструкции. Эти показатели резко возрастают у пациентов с язвенной болезнью желудка.

При язвенной болезни желудка с длительностью заболевания от 1 года до 3 лет наивысшая пролиферативная активность эпителиоцитов выявлена в базальном слое, в то время как в шиповатом и зернистом слоях она не отмечена. С увеличением срока давности заболевания от 4 до 5 лет пролиферативная активность возрастала в шиповатом слое, а в базальном она снижалась

почти в 2 раза. При сроках заболевания от 6 до 10 лет пролиферативная активность еще больше снижалась в базальном слое и исчезала в шиповатом слое.

Мы считаем, что в данном случае правомерно говорить о регенераторном потенциале эпителиальной пластинки, который значителен на начальных этапах заболевания, затем снижается почти в 2 раза при длительности заболевания 4–5 лет и становится еще меньше при длительности заболевания более 6 лет.

В собственной пластинке слизистой оболочки десны пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта отмечалось снижение пролиферативной активности фибробластов и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов с увеличением сроков заболевания.

Заключение

В эпителии десны при язвенной болезни желудка значительно возрастает количество эпителиоцитов с деструктивными изменениями. При этом в цитограмме соскобов с десны изменяется соотношение молодых и зрелых форм эпителиоцитов: происходит увеличение количества менее зрелых клеток. Значительно усиливается бактериальная колонизация эпителия десны. Выраженность деструкции эпителиоцитов и степень замедления их созревания коррелируют с уровнем бактериальной колонизации эпителия десны. При язвенной болезни желудка многочисленные бактериальные колонии заселяют не только поверхностные слои эпителия, но и проникают вглубь вплоть до шиповатого слоя.

Пролиферативная активность эпителиоцитов, фибробластов и эндотелиоцитов в слизистой оболочке десны зависит от длительности заболевания и возраста пациентов. При язвенной болезни желудка пролиферативная активность эпителиальных и соединительно-тканых клеток в слизистой оболочке десны заметно снижается по сравнению с контрольной группой пациентов. С увеличением сроков заболевания и возраста пациентов происходит более выраженное снижение пролиферативного потенциала эпителиоцитов и соединительно-тканых клеток десны.

Усиление деструктивных процессов в эпителиоцитах, замедление их созревания и снижение пролиферативной активности приводят к нарушению барьерной и пластической функций эпителия слизистой оболочки десны, что является ведущим патогенетическим звеном в развитии стоматологической патологии.

Список литературы

1. Алиев М.М., Ахмедова Л.М., Кулиева Л.Х. Оценка сенсibilизации организма к антигенам тонкого и толстого кишечника у больных язвенным стоматитом с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Маэстро. – 2004. – № 1. – С. 92–93.
2. Власова Л.Ф., Непомнящих Л.М., Резникова Е.О. Цитологический анализ поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта // Бюл. экспер. Биол. – 2000. – № 1. – С. 113–116.
3. Гашуров А.В. Морфология и гистохимия слизистой оболочки полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 20 с.
4. Генской А.И., Родиков И.М. Некоторые аспекты морфогенеза эпителия слизистой оболочки краниального отдела пищеварительного тракта // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 34–36.
5. Зуфаров С.А. Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки полости рта при язвенной болезни // Основные стоматологические заболевания. – 2003. – № 5. – С. 45–49.
6. Биопсия в гастроэнтерологии: Морфогенез общепатологических процессов / Д.Л. Непомнящих, Г.А. Лапий, С.В. Айдагулова, М.А. Бакарев. – М.: Изд-во РАМН, 2010. – 368 с.
7. Взаимосвязь патологических проявлений в слизистой оболочке полости рта и заболеваний желудочно-кишечного тракта / Г.И. Оскольский, Л.М. Непомнящих, А.В. Юркевич, Е.Л. Лушникова, Н.В. Юркевич // Дальневост. мед. журнал. – 2010. – № 3. – С. 130–133.
8. Юркевич А.В. Патоморфологический анализ слизистой оболочки десны при сахарном диабете и язвенной болезни желудка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 36 с.
9. Cheng Y., Macera C.A., Davis D.R., Blair S.N. Physical activity and peptic ulcers // West J. Med. – 2000. – Vol. 173. – P. 101–107.
10. Young K.A., Allaker R.P., Hardie J.M. Morphological analysis of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and dental plaque by scanning electron microscopy // Oral. Microbiol. Immunol. – 2001. – Vol. 16. – № 3. – P. 178–181.

Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Вавилин В.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией метаболизма лекарств НИИ молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск
Работа поступила в редакцию 03.08.2011.

УДК 611.814.1

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СУПРАОПТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА В УСЛОВИЯХ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Котельникова С.В., Швецова Н.Г., Котельников А.В.

*ФГОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет»,
Астрахань, e-mail: kotas@inbox.ru*

Изучено морфофункциональное состояние супраоптического ядра пептидэргической системы гипоталамуса самцов и самок белых крыс в условиях кадмиевой интоксикации в разные сезоны года. Выявлены закономерности изменения синтетической активности крупноклеточного ядра гипоталамуса, обусловленных воздействием токсиканта (хлорид кадмия) у экспериментальных животных в разные сезоны года. Проанализированы половые особенности в реакции нейронов супраоптического ядра на токсическое действие соли кадмия.

Ключевые слова: кадмий, супраоптическое ядро гипоталамуса, сезоны года

SEASONAL FEATURES OF A FUNCTIONAL CONDITION OF SUPRAOPTICUS NUCLEUS OF HYPOTHALAMUS IN CONDITIONS OF CADMIUM INTOXICATIONS

Kotelnikova S.V., Shvetsova N.G., Kotelnikov A.V.

The Astrakhan state technical university, Astrakhan, e-mail: kotas@inbox.ru

It is investigated a morphofunctional condition of supraopticus nucleus of the hypothalamus from males and females of white rats in conditions cadmium intoxication during different seasons of year. Laws of change of synthetic activity of the hypothalamic macrocellular nucleus, caused by influence of toxicant (chloride of cadmium) at experimental animals during different seasons of year are revealed. Sexual features in reaction of neurons of supraopticus nucleus on toxic action of salt of cadmium are analysed.

Keywords: cadmium, supraopticus nucleus of the hypothalamus, seasons of year

Среди экотоксикантов тяжелые металлы занимают особое положение, поскольку их содержание в окружающей среде постоянно увеличивается за счет возрастания антропогенного пресса на природные экосистемы [4]. Кадмий является одним из высокотоксичных металлов, вызывающих множественные патологические изменения в организме [8, 9]. Он действует на самые разные органы и системы. В мозге этот токсикант способен вызывать деградацию нейронов в целом, а в частности приводит к деструктуризации нервных клеток в гипоталамусе, повреждение которого проявляется в изменении морфофункционального состояния нейроэндокринных центров [5, 6, 7].

Установленные эффекты кадмия (от гипертонии до канцерогенеза) наряду с его широким и все возрастающим использованием и накоплением в окружающей среде позволяют считать, что этот металл представляет наибольшую угрозу человечеству, как экополлютант [3].

В литературе имеются сведения, что токсичность многих ксенобиотиков для организмов разного пола неодинакова. Существенно различны скорость и характер метаболизма чужеродных соединений. Наиболее изучены различия в чувствительности самцов и самок к токсикантам у грызунов [1, 3].

Многие биологические процессы, такие как синтез ДНК, РНК, белков, нейромедиаторов, активность ферментов, гормонов, параметры гемодинамики, рН мочи, количество электролитов в моче, температура тела, количество форменных элементов в крови, гормональная активность, интенсивность обмена веществ и т.д. – постоянно, достаточно ритмично изменяются во времени. У человека и животных выявлено более 100 ритмических изменений различных характеристик и функций организма. Естественно, что чувствительность организма к токсикантам также постоянно изменяется.

Не исключено, что наблюдаемые годовые изменения чувствительности к токсикантам, которые отмечаются и у теплокровных, связаны с колебаниями среднесуточной температуры и влажности воздуха. Максимальная токсичность выявляется, по литературным данным, в теплое время года [2].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение морфофункционального состояния супраоптического ядра гипоталамуса в условиях кадмиевой интоксикации в разные сезоны года.

Материал и методы исследований

Работа выполнена на 53 белых беспородных крысах в зимний, весенний, летний и осенний периоды. В каждой серии экспериментов животных, как самцов, так и самок, делили на 2 группы: контроль-

ную и опытную. Крысам опытной группы ежедневно вводили раствор, содержащий CdCl₂ из расчета 2 мг на 100 г массы тела, в течение 15 дней. Раствор с кадмием вводили внутривентрикулярно с помощью зонда, поскольку данный путь поступления кадмия является наиболее адекватным для естественных экосистем.

По окончании эксперимента животных декапировали под хлоральгидратным наркозом (25 мг на 100 г массы тела внутривентрикулярно), после чего извлекали гипоталамус.

Ткань гипоталамуса фиксировали в смеси Буэна, заливали парафином и изготавливали серийные срезы толщиной 7 мкм на ротационном микротоме. Срезы окрашивали гематоксилином и измеряли размеры ядер и ядрышек при увеличении 900*.

Критериями оценки морфофункционального состояния крупноклеточной зоны гипоталамуса являлись:

- 1) изменение объёмов ядер нейросекреторных клеток;
- 2) изменение объёмов ядрышек нейросекреторных клеток.

Все полученные результаты были обработаны статистически в программе Microsoft Excel и проанализированы с использованием критериев Стьюдента, Фишера, Колмагорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении средних размеров ядер у самцов во все сезоны года было установлено, что наибольшее значение данный показатель принимает осенью, снижаясь до минимальной величины зимой. Разница между максимальным и минимальным объёмами ядер составила 32% ($P < 0,001$). Причем в весенний и летний периоды объёмы ядер нейросекреторных клеток оставались неизменными. Различия анализируемого показателя у особей мужского пола между контрастными сезонами года были следующими: между зимой и летом отличия не выявлены, между весной и осенью разница составила 29% ($P < 0,001$) (рис. 1).

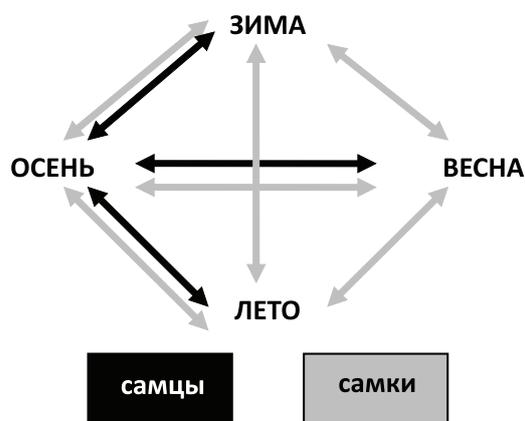


Рис. 1. Средние объёмы ядер у контрольных самцов и самок по сезонам года. Стрелками обозначены отличия сезонов по Стьюденту: \longleftrightarrow – $p < 0,001$

У самок установлена практически сходная с самцами ситуация – наибольший объём ядер отмечался осенью, а наименьший – зимой. Разрыв между следующими друг за другом сезонами составил 51% ($P < 0,001$). Следует отметить, что ядра самок в зимний период были меньше, чем ядра самок весеннего периода, превышение в более тёплый сезон составило 32% ($P < 0,001$). Разница между летом и зимой составляла 15% и между весной и осенью 27% ($P < 0,001$ для обоих случаев).

Половые отличия в изменении объёмов ядер не выявлены весной и осенью, однако достаточно достоверно отмечались в зимний и летний сезоны года. Так, усиление половых различий в эти периоды реализуется в основном за счет изменений объёмов ядер у самок: наблюдалось уменьшение размеров ядер женских особей по сравнению с мужскими на 25% ($P < 0,001$) зимой и 16% летом ($P < 0,001$).

У самцов объёмы ядер зимой и летом в этом ядре гипоталамуса не отличались, а у самок объёмы ядер в зимний период года снизились на 18% по сравнению с летним ($P < 0,001$).

Воздействие хлорида кадмия привело к изменениям размеров ядер нейросекреторных клеток как у самцов, так и у самок. У самцов введение токсиканта провоцирует уменьшение средних значений объёмов ядер в летний и осенний сезоны в сравнении с интактными животными. В то время как у самок уменьшение данного показателя отмечалось весной и осенью, а зимой регистрировалось его незначительное увеличение (таблица).

Сезонные особенности динамики изменения размеров ядрышковых структур нейросекреторных клеток проявились в увеличении их средних объёмов осенью (максимальные значения) и уменьшении летом (минимальные значения) как у самцов, так и у самок. Так, объёмы ядрышек у самцов в осенний сезон года превышали таковые в зимний сезон на 34% ($P < 0,001$), в весенний – на 43% ($P < 0,001$), в летний – на 59% ($P < 0,001$). У самок превышение данного показателя осеннего периода по сравнению с зимним сезоном составило 56% ($P < 0,001$), с весенним сезоном – 55% ($P < 0,001$) и с летним сезоном года – 69% ($P < 0,001$). Следует отметить, что также были выявлены различия контрастными сезонами: у самцов объёмы ядрышек зимой превышали летние значения в 1,6 раз ($P < 0,001$), ядрышки осени были больше ядрышек весны в 1,8 раз ($P < 0,001$). У самок наблюдалась аналогичная картина: синтетическая активность ядрышек в зимний

Изменение размеров ядер и ядрышек в супраоптическом ядре гипоталамуса у самцов и самок белых крыс при воздействии солью кадмия

Период эксперимента	Пол животного	Характер воздействия	Объем ядер, мкм ³	Объем ядрышек, мкм ³
Зима	Самцы	Контроль	20,19 ± 0,45	0,176 ± 0,0082
		Кадмий	21,02 ± 0,489	0,16 ± 0,008
	Самки	Контроль	15,11 ± 0,433 ^{ooo}	0,144 ± 0,0093 ^o
		Кадмий	18,26 ± 0,727**	0,101 ± 0,0099**
Весна	Самцы	Контроль	21,16 ± 0,41	0,152 ± 0,0067
		Кадмий	21,83 ± 0,442	0,158 ± 0,0082
	Самки	Контроль	22,31 ± 0,55	0,145 ± 0,0086
		Кадмий	19,17 ± 0,318***	0,114 ± 0,0048**
Лето	Самцы	Контроль	21,22 ± 0,507	0,11 ± 0,0052
		Кадмий	15,99 ± 0,422***	0,082 ± 0,0052***
	Самки	Контроль	17,76 ± 0,386 ^{ooo}	0,1 ± 0,0052
		Кадмий	18,09 ± 0,492	0,11 ± 0,0069
Осень	Самцы	Контроль	29,88 ± 0,718	0,266 ± 0,0122
		Кадмий	22,61 ± 0,994***	0,243 ± 0,0204
	Самки	Контроль	30,67 ± 0,705	0,324 ± 0,0144 ^{oo}
		Кадмий	25,91 ± 0,9***	0,274 ± 0,0194*

Степень достоверности различий средних (по Стьюденту):

* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ – в сравнении опыта с контролем;
^o – $P < 0,05$, ^{oo} – $P < 0,01$, ^{ooo} – $P < 0,001$ – половые отличия.

период была в 1,4 раза выше по сравнению с летним ($P < 0,001$), а осенью в 2,2 раза выше, чем весной ($P < 0,001$) (рис. 2).

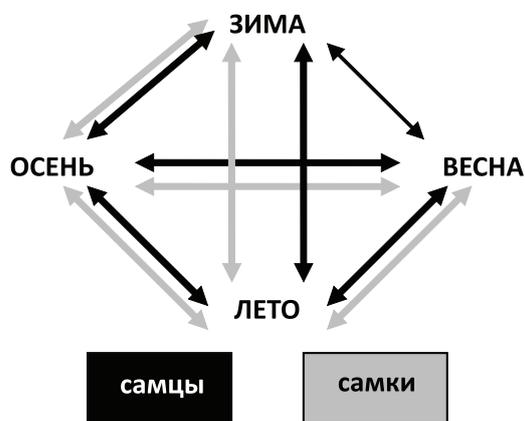


Рис. 2. Средние объемы ядрышек у контрольных самцов и самок по сезонам года.

Стрелками обозначены отличия сезонов по Стьюденту:

↔ – $P < 0,001$; ↔ – $P < 0,05$.

При анализе половых различий по всем сезонам выявлено, что размеры ядрышек варьируются у мужских и женских подопытных животных контрольных групп в зимний и осенний периоды года. Причем зимой средние объемы ядрышек были увеличены у самцов по сравнению с самками

на 19% ($P < 0,05$), а осенью наблюдалась противоположная ситуация, т.е. ядрышки самок были крупнее таковых у самцов на 18% ($P < 0,01$). В весенний и летний сезоны года отличия по полу выявлены не были.

Хлорид кадмия оказывал влияние на размеры ядрышек у самцов только летом – происходило уменьшение объемов ядрышковых структур нейронов по сравнению с контрольными животными на 26% ($P < 0,001$), в остальные сезоны значения опытной группы достоверно не отличались от контрольной группы; у самок изменения выявлены зимой – уменьшение составило 30% ($P < 0,01$), весной – 21% ($P < 0,01$) и осенью – 15% ($P < 0,05$), за исключением летнего сезона. При этом как у самцов, так и у самок опытных групп происходило уменьшение средних объемов ядрышек по сравнению с подопытными животными контрольных групп.

Выводы

1. У животных обоего пола наибольшая функциональная активность ядер исследуемой зоны гипоталамуса отмечалась в осенний период, наименьшая – в зимний сезон. Активность ядрышек нейросекреторных клеток как у самцов, так и у самок была значительно выше осенью при сравнении со всеми другими сезонами года.

2. Половые различия в размерах ядер у контрольных животных отмечались в зимний и летний сезоны года, при этом функциональная активность у самцов была значительно выше, чем у самок. Отличия по полу по средним объемам ядрышек были выявлены зимой и осенью, причем в зимний период ядрышки самцов были крупнее ядрышек самок, осенью отмечалась обратная тенденция.

3. Хроническая интоксикация хлоридом кадмия привела к снижению функциональной активности ядер нейросекреторных клеток в супраоптическом ядре у самцов в большей степени летом и осенью, а у самок – в переходные сезоны года, т.е. весной и осенью. Средние размеры ядрышек в ответ на воздействие кадмием также уменьшались: у самцов – в летний период, а самок – в зимний, весенний и осенний периоды года.

Список литературы

1. Анищенко Т.Г. Половые аспекты проблемы стресса и адаптации // Успехи современной биологии. – 1991. – Т. 111, Вып. 3. – С. 460–475.
2. Бахтизина Г.З., Биктимирова Г.А., Формирование структурно-функциональных взаимоотношений органов нейроэндокринной системы при отравлениях промышленными экотоксикантами // Нейроэндокринология-2000: тезисы докладов 5-й Всероссийской конференции. – СПб., 2000. – С. 21.
3. Экоотоксикология / А.И. Головкин, С.А. Куценко, Ю.Ю. Ивницкий и др. – СПб.: НИИХВ СПбГУ, 1999. – 124 с.

4. Экологическая безопасность и здоровье / под ред. И.Н. Полунина – Астрахань: Изд-во АГМА, 2000. – 145 с.

5. Aaron Uschakov, Hui Gong, Dennis McGinty, Ronald Szymusiak (2006) Sleep-active neurons in the preoptic area project to the hypothalamic paraventricular nucleus and perifornical lateral hypothalamus // European Journal of Neuroscience. – 2006. – Vol. 23 (12). – P. 3284–3296.

6. Cano P., Poliandri A.H., Jimnez V., Cardinali D.P., Esquifino A.I. Cadmium-induced changes in Per 1 and Per 2 gene expression in rat hypothalamus and anterior pituitary: effect of melatonin // Toxicol Lett. – 2007. – Vol. 172(3) – P. 131.

7. Caride A., Fernandez-Perez B., Cabaleiro T., Bernardez G., Lafuente A. Cadmium chloride exposure modifies amino acid daily pattern in the mediobasal hypothalamus in adult male rat // J. Appl Toxicol. – 2010. – №1. – P. 84–90.

8. Jarup L., Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009. – №3. – P. 201–208.

9. Templeton D.M., Liu Y. Multiple roles of cadmium in cell death and survival // Chem. Biol. Interact. – 2010. – №2. – P. 267–275.

Рецензенты:

Кондратенко Е.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии, биофизики и молекулярной биологии ГОУ ВПО «Астраханский государственный университет», г. Астрахань;

Горст В.Р., д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

УДК: 616.831.71-003.219:615.272

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПОЛЛЮТАНТОВ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗЖЕЧКЕ БЕЛЫХ КРЫС

Мажитова М.В.*ГОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Астрахань,
e-mail: marinamazhitova@yandex.ru*

Окислительный стресс является неспецифической реакцией организма на любое воздействие, в том числе и токсической природы. Для оценки глубины повреждения необходимо оценить степень интенсивности окислительных процессов и уровень антиоксидантной защиты. Наиболее уязвимой структурой при отравлениях серосодержащим газом является центральная нервная система. Ее неоднородность позволяет предположить разную степень устойчивости к воздействию токсиканта. В данной работе изучено хроническое влияние природного газа Астраханского месторождения на свободнорадикальные процессы в мозжечке самцов и самок белых крыс двух возрастных групп. Установлено, что реакция ткани мозжечка на токсическое воздействие имеет возрастные и половые особенности. Показано положительное влияние антиоксидантов α -токоферола и эмоксипина на изучаемые показатели мозжечка в условиях хронической интоксикации.

Ключевые слова: серосодержащий газ, мозжечок, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты

INVESTIGATION OF THE SULFUR-CONTAINING POLLUTANTS INFLUENCE TO THE FREE-RADICAL PROCESSES IN THE CEREBELLUM OF WHITE RATS

Mazhitova M.V.*Astrakhan State University, Astrakhan, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru*

The oxidizing stress is a nonspecific reaction of an organism to any influence, including toxic nature. For an estimation of the depth of damage it is necessary to estimate the degree of intensity of oxidizing processes and the level antioxidation protection. The most vulnerable structure at poisoning with sulfur-containing gas is the central nervous system. Its heterogeneity allows assuming different degree of stability to influence by the toxicant. In the given work the chronic influence of the Astrakhan deposit natural gas on free-radical processes in the cerebellum of male and female white rats of two age groups has been studied. It is established that reaction of the cerebellum tissue to toxic influence has age and sexual features. Positive influence of antioxidants α -tocopherol and emoxipin, on studied indicators in the conditions of a chronic intoxication has been shown.

Keywords: sulfur-containing gas, cerebellum, free-radical oxidation, antioxidants

Природный промышленный газ Астраханского месторождения богат серосодержащими соединениями. Содержание сероводорода в нем достигает 25% по объему, что делает его чрезвычайно токсичным. Превращения различных ксенобиотиков и в том числе сероводорода происходит в системе микросомальных монооксидаз и связаны в основном с процессами окисления с участием цитохрома P₄₅₀. На первом этапе действие серосодержащего газа приводит к образованию кислородных метаболитов серы радикальной природы (S₂O₃, SO₃) и кислорода (супероксид анион-радикал, синглетный кислород), что инициирует перекисное окисление липидов. Образованные активные частицы, воздействуя на структуры мембран, передают радикальные свойства на липидные молекулы, тем самым, продолжая цепную реакцию. В ходе этих процессов образуются продукты окисления фосфолипидов, что нарушает физико-химические свойства клеточных и субклеточных мембран вследствие усиления их гидрофильности [7].

Самой уязвимой структурой при отравлениях серосодержащим газом является

ЦНС [3]. Нейротоксичность сероводорода настолько велика, что при экстремально высокой концентрации в окружающем воздухе (1420 мг/м³) достаточно одного вдоха для наступления летального исхода. Ранее [5] нами было исследовано влияние серосодержащего газа на течение свободнорадикальных процессов в больших полушариях, продолговатом и среднем мозге. Цель нашего исследования – изучить влияние хронического воздействия природного серосодержащего газа Астраханского месторождения на антиоксидантную защиту и свободнорадикальные процессы в мозжечке белых крыс.

Для достижения поставленной цели животных группировали по половому и возрастному признакам: самцы и самки 6- и 24-месячного возраста. Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе при свободном доступе к воде и пище. Формировали контрольные группы (без воздействия) и опытные, получавшие ингаляторно ССГ в дозе 150 мг/м³ по 4 часа в день понедельник-пятница в течение 6 недель. Для изучения антиоксидантной коррекции части животных

в течение 14 дней перед декапитацией вводили перорально α -токоферол в дозе 1 мг/100 г массы тела, другим группам – внутримышечно водный раствор эмоксипина (0,5 мг/100 г массы тела). Животных декапитировали после наркотизации этиминалом натрия (внутрибрюшинно в дозе 5 мг на 100 г массы тела). Выделяли мозжечок, из которого готовили гомогенаты на фосфатном буферном растворе (рН 7,45) на холоду в кратчайшие сроки непосредственно перед исследованиями. В среднем мозге спектрофотометрическими методами определяли уровень свободнорадикальных процессов (перекисное окисление липидов (ПОЛ): исходный уровень малонового диальдегида (МДА), скорость спонтанного (Сп.ПОЛ) и аскорбатзависимого (Аск.ПОЛ) ПОЛ [8], окислительную модификацию белков (ОМБ) [1], содержание конечных метаболитов NO [6], окислительно-восстановительный потенциал

(ОВП), а также антиоксиданты (каталаза [4] и СОД [9] жирорастворимые антиоксиданты: α -токоферол, β -каротин, витамин А, α -токоферилхинон (α -ТФХ), оксотокоферол (ОТФ) [10]) и общую антиокислительную активность (АОА) [2]. Достоверность различий двух средних величин определяли с помощью критерия t-Стьюдента.

Результаты исследования уровня свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты ткани мозжечка разнополых молодых и старых животных на фоне хронического воздействия ССГ представлены в табл. 1,2. Увеличение уровня МДА, скорости спонтанного ПОЛ, ОМБ и ОВП у молодых самцов иллюстрируют интенсификацию СРО под действием ССГ. У самок того же возраста изменения оказались менее выраженными, чем у самцов, и проявились в снижении скорости спонтанного ПОЛ и ОВП, но в усилении уровня ОМБ и NO-метаболитов.

Таблица 1

Уровень свободнорадикальных процессов в мозжечке белых крыс после хронического ингаляторного воздействия серосодержащим газом ($M \pm m, n = 10$)

Молодые	♂ контроль	♂ ССГ	♀ контроль	♀ ССГ
МДА, нмоль/0,5 г ткани	3,02 ± 0,19	4,31 ± 0,308*	3,015 ± 0,240	3,692 ± 0,291
Сп.ПОЛ, нмоль/ч	28,262 ± 1,01	34,385±1,981*	31,07 ± 1,775	25,850±1,250*
Аск.ПОЛ, нмоль/ч	113,73 ± 6,37	103,387± 7,091	72,18 ± 4,138#	70,15±3,409
ОМБ, мкмоль/мг белка	0,25 ± 0,013	0,38±0,031*	0,28 ± 0,012	0,42±0,025*
NO, мкмоль	28,60 ± 1,144	32,72±2,423	46,80 ± 1,217#	84,71±5,758*
ОВП, эВ	0,108±0,007	0,127±0,008*	0,209 ± 0,008#	0,180±0,009*
Старые	♂ контроль	♂ ССГ	♀ контроль	♀ ССГ
МДА, нмоль/0,5 г ткани	3,54 ± 0,204	5,42±0,315*	2,15 ± 0,137#Δ	4,75±0,282*
Сп.ПОЛ, нмоль/ч	26,22 ± 2,012	33,33±2,65*	16,25 ± 0,898#Δ	31,17±1,767*
Аск.ПОЛ, нмоль/ч	65,91 ± 4,500Δ	78,80±3,578*	55,76 ± 3,787Δ	70,24±3,411*
ОМБ, мкмоль/мг белка	0,34 ± 0,014Δ	0,43±0,032*	0,35 ± 0,011Δ	0,44±0,025*
NO, мкмоль	31,58 ± 1,579	35,12±2,869	40,11 ± 1,203#Δ	37,89±2,573
ОВП, эВ	0,170 ± 0,008Δ	0,235±0,015*	0,190 ± 0,011	0,231±0,013*

Примечание.

– достоверно по сравнению с самцами того же возраста; Δ – достоверно по сравнению с группой молодых животных; * – достоверно по сравнению с контрольной (без воздействий) группой; ° – достоверно по сравнению с группой животных, получавших серосодержащий газ.

О более глубоком нарушении свободнорадикального окисления в мозжечке у молодых самцов под действием ССГ говорит значимое снижение АОА, активности каталазы и СОД, α -токоферола и α -ТФХ. У молодых самок же, напротив, активности каталазы и СОД увеличились при достоверном снижении β -каротина и α -токоферола. Такие разнонаправленные изменения в активности антиоксидантов мозжечка самок позволили сохранить АОА этого отдела ЦНС на уровне контрольных значений.

Если у молодых животных большой повреждающий эффект газа выявлен в мозжечке у самцов, то в группах старых животных и у самцов, и у самок возросли ПОЛ по всем показателям, уровень ОМБ и ОВП. Эти изменения произошли на фоне снижения АОА у животных обоего пола, а также усиления активности СОД у старых самцов, снижения витамина А и увеличения α -ТФХ в мозжечке старых самок.

Учитывая активизацию свободнорадикальных процессов на фоне ингаляций

ССГ, нами изучена возможность антиоксидантной коррекции возникших изменений α -токоферолом и эмоксипином.

Введение α -токоферола на фоне хронической интоксикации усилило скорость спонтанного ПОЛ ($P < 0,05$), NO-метаболитов ($P < 0,05$) и ОВП ($P < 0,05$) в мозжечке молодых самцов. Несмотря на

усиление пероксидации липидов, ОМБ на этом фоне снизилось ($P < 0,05$). Усиление ПОЛ и ОВП, возможно, связано с перегрузкой собственной антиоксидантной системы мозжечка, т.к. экзогенных α -токоферол увеличил активность СОД, содержание α -токоферола и α -ТФХ в этой области у молодых самцов.

Таблица 2

Уровень антиоксидантной защиты мозжечка белых крыс после хронического ингаляторного воздействия серосодержащим газом ($M \pm m, n = 10$)

Молодые	♂ контроль	♂ ССГ	♀ контроль	♀ ССГ
АОА, %	57,28 ± 3,27	47,42 ± 3,302*	65,75 ± 2,96	61,18 ± 4,233
Каталаза, уе/мг белка	3,31 ± 0,24	2,23 ± 0,145*	2,94 ± 0,18	3,67 ± 0,284*
СОД, уе/мг белка	37,18 ± 1,12	28,52 ± 2,987*	40,77 ± 1,65	48,27 ± 3,109*
Витамин А, мкмоль/1г ткани	0,018 ± 0,0012	0,016 ± 0,002	0,028 ± 0,002 #	0,026 ± 0,003
β -каротин, мкмоль/1г ткани	0,21 ± 0,013	0,19 ± 0,021	0,38 ± 0,022 #	0,30 ± 0,028*
α -тф, мкмоль/1г ткани	0,661 ± 0,031	0,51 ± 0,033 *	0,813 ± 0,044 #	0,69 ± 0,034*
α -ТФХ, ед. оп. пл./1г тани	1,803 ± 0,085	1,42 ± 0,098*	2,011 ± 0,144	1,87 ± 0,121
ОТФ, мкмоль/1г ткани	0,35 ± 0,02	0,34 ± 0,031	0,46 ± 0,021 #	0,44 ± 0,025
Старые	♂ контроль	♂ ССГ	♀ контроль	♀ ССГ
АОА, %	53,44 ± 2,38	40,11 ± 2,135*	58,25 ± 3,02	45,44 ± 3,153*
каталаза, уе/мг белка	3,04 ± 0,124	1,58 ± 0,084 *	3,15 ± 0,095	2,34 ± 0,186*
СОД, уе/мг белка	35,71 ± 1,43	47,85 ± 3,918*	42,53 ± 2,13 #	44,56 ± 3,891
Витамин А, мкмоль/1г ткани	0,012 ± 0,001 Δ	0,014 ± 0,002	0,024 ± 0,002 #	0,018 ± 0,002*
β -каротин, мкмоль/1г ткани	0,17 ± 0,009 Δ	0,11 ± 0,009*	0,31 ± 0,025 #	0,25 ± 0,012*
α -тф, мкмоль/1г ткани	0,405 ± 0,022 Δ	0,317 ± 0,023*	0,684 ± 0,027 # Δ	0,45 ± 0,021*
α -ТФХ, ед. оп. пл./1г ткани	1,134 ± 0,078 Δ	0,92 ± 0,082	1,604 ± 0,091 # Δ	1,98 ± 0,11*
ОТФ, мкмоль/1г ткани	0,28 ± 0,02 Δ	0,29 ± 0,024	0,31 ± 0,017 Δ	0,29 ± 0,031

Эмоксипин, напротив, снизил все показатели ПОЛ и ОМБ ($P < 0,05$) у молодых самцов, но так же как α -токоферол увеличил ОВП ($P < 0,05$), при повышении активности каталазы ($P < 0,05$) и СОД ($P < 0,05$).

В мозжечке молодых самок витамин Е, с одной стороны, снизил уровень МДА и ОМБ, но увеличил кинетические характеристики ПОЛ. Так же α -токоферол снизил возросший на фоне ингаляций ССГ уровень конечных метаболитов NO ($P < 0,05$). Эти изменения свободнорадикального окисления отмечены на фоне снижения активности каталазы ($P < 0,05$) и повышения содержания β -каротина ($P < 0,05$) и α -ТФХ ($P < 0,05$).

Эмоксипин при неизменном уровне МДА снизил скорость индуцированного ПОЛ, но увеличил скорость спонтанного процесса в мозжечке молодых самок. При этом и NO-метаболиты, и ОВП значительно снизились, что сопровождалось снижением активности каталазы.

В старших возрастных группах самцов и самок оба антиоксиданта привели к снижению ПОЛ, ОМБ и ОВП в мозжечке.

И эмоксипин, и α -токоферол оказали большее влияние на антиоксидантную систему мозжечка старых самцов. Витамин Е увеличил активность каталазы ($P < 0,05$), содержание β -каротина ($P < 0,05$) и эндогенного α -токоферола ($P < 0,05$) при снижении активности СОД ($P < 0,05$), а эмоксипин увеличил активность каталазы ($P < 0,05$), что повысило АОА ткани.

У старых самок в мозжечке витамин Е увеличил активность каталазы, содержание витамина А ($P < 0,05$), β -каротина ($P < 0,05$) и α -токоферола ($P < 0,05$), а эмоксипин увеличил только активность каталазы ($P < 0,05$).

На основании полученных результатов можно заключить, что хроническая интоксикация серосодержащим газом Астраханского месторождения смещает баланс свободнорадикальных процессов в мозжечке крыс в сторону усиления процессов пероксидации на фоне ослабления антиоксидантной защиты. Половая специфика реакции мозжечка в ответ на действие токсиканта выражена в большей степени у молодых животных. Большой повреждающий эффект

ССГ оказывает на свободнорадикальные процессы в мозжечке старых крыс обоего пола. Применение антиоксидантов способно предотвратить или сгладить последствия сероводородной интоксикации.

Список литературы

1. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Поротов // Вопросы мед. химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.
2. Клебанов Г.И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Геселкин // Лаб. дело. – 1988. – №5. – С. 59–62.
3. Клейн А.В. Влияние хронического комплексного воздействия оксида серы и промышленной пыли на центральную нервную систему / А.В. Клейн, Т.И. Ивонина // Тез. докл. науч. конф. ЦНИЛ Свердловского мед. института. – Свердловск, 1989. – С. 68–69.
4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванов, М.Г. Майорова, В.Е. Токарева // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
5. Мажитова М.В. Модуляция перекисного окисления липидов в разных отделах центральной нервной системы под воздействием серосодержащего газа / М.В. Мажитова, Д.Д. Теплый, Д.Л. Теплый, Н.Н. Тризно, Д.В. Карпеева, О.А. Ходарина // Экология и жизнь: XV междунар. научно-практич. конф. – Пенза, 2008. – С. 32–34.
6. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
7. Полуниин И.Н. Токсический отек легких при остром отравлении сероводородсодержащим газом / И.Н. Полуниин, Р.И. Асфандияров, Н.Н. Тризно // Астрахань, 1999. – 219 с.
8. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Т. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело. – 1985. – №11. – С. 678–681.
10. Tailor S.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis/ S.L. Tailor, M.P. Lambden, A.L. Tappel // Lipids. – 1976. – 11, № 7. – P. 530–538.

Рецензенты:

Тризно Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань;
 Фельдман Б.В., д.б.н., зав. кафедрой биологии с курсом ботаники ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань.
 Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В связи с подготовкой к включению журнала в международную базу данных «SCOPUS» с 1 января 2012 года вступают в действие новые правила для авторов. Дополнительные требования отмечены красным цветом. С 1 января 2012 года работы, оформленные по старым правилам, приниматься к рассмотрению не будут. С 1 сентября 2011 года предпочтение будет отдаваться материалам, оформленным по новым требованиям.

В журнале «Фундаментальные исследования» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по медицинским, биологическим, техническим, педагогическим, химическим, экономическим и сельскохозяйственным наукам.

По медицинским наукам принимаются статьи по следующим специальностям:

- 14.00.01 Акушерство и гинекология
- 14.00.02 Анатомия человека
- 14.00.03 Эндокринология
- 14.00.04 Болезни уха, горла и носа
- 14.00.05 Внутренние болезни
- 14.00.06 Кардиология
- 14.00.07 Гигиена
- 14.00.08 Глазные болезни
- 14.00.09 Педиатрия
- 14.00.10 Инфекционные болезни
- 14.00.11 Кожные и венерические болезни
- 14.00.13 Нервные болезни
- 14.00.14 Онкология
- 14.00.15 Патологическая анатомия
- 14.00.16 Патологическая физиология
- 14.00.18 Психиатрия
- 14.00.19 Лучевая диагностика, лучевая терапия
- 14.00.20 Токсикология
- 14.00.21 Стоматология
- 14.00.22 Травматология и ортопедия
- 14.00.24 Судебная медицина
- 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.00.26 Фтизиатрия
- 14.00.27 Хирургия
- 14.00.28 Нейрохирургия
- 14.00.29 Гематология и переливание крови
- 14.00.30 Эпидемиология
- 14.00.31 Химиотерапия и антибиотики
- 14.00.32 Авиационная, космическая и морская медицина
- 14.00.33 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.00.35 Детская хирургия
- 14.00.36 Аллергология и иммунология
- 14.00.37 Анестезиология и реаниматология
- 14.00.39 Ревматология
- 14.00.40 Урология
- 14.00.41 Трансплантология и искусственные органы
- 14.00.43 Пульмонология
- 14.00.44 Сердечно-сосудистая хирургия
- 14.00.45 Наркология
- 14.00.46 Клиническая лабораторная диагностика
- 14.00.47 Гастроэнтерология

14.00.48	Нефрология
14.00.50	Медицина труда
14.00.51	Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия
14.00.52	Социология медицины
14.00.53	Геронтология и гериатрия

По техническим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

05.02.00	Машиностроение и машиноведение
05.03.00	Обработка конструкционных материалов в машиностроении
05.04.00	Энергетическое, металлургическое и химическое машиностроение
05.05.00	Транспортное, горное и строительное машиностроение
05.09.00	Электротехника
05.11.00	Приборостроение, метрология и информационно-измерительные приборы и системы
05.12.00	Радиотехника и связь
05.13.00	Информатика, вычислительная техника и управление
05.16.00	Металлургия
05.17.00	Химическая технология
05.18.00	Технология продовольственных продуктов
05.20.00	Процессы и машины агроинженерных систем
05.21.00	Технология, машины и оборудование лесозаготовок, лесного хозяйства, деревопереработки и химической переработки биомассы дерева
05.22.00	Транспорт
05.23.00	Строительство
05.26.00	Безопасность деятельности человека

По педагогическим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

13.00.01	Общая педагогика, история педагогики и образования
13.00.02	Теория и методика воспитания (по областям и уровням образования)
13.00.05	Теория, методика и организация социально-культурной деятельности
13.00.08	Теория и методика профессионального образования

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме неперебиваемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется неперебиваемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых **международных систем транслитерации**. Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора).

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной статьи – не более 10 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008. **(Новые требования к оформлению библиографических ссылок на английском языке).**

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **(Новые требования к резюме).**

Реферат объемом до 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты.

Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – курсив, размер шрифта – 10 пт.

Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовки (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.

10. Обязательное указание **места работы всех авторов (Новые требования к англоязычному варианту)**, их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. В редакцию направляются материалы статьи, сопроводительное письмо, 2 сканированные сторонние рецензии (докторов наук), экспертное заключение. Возможно представление электронных вариантов документов (в том числе сканированных копий сопроводительного письма, рецензии) по электронной почте edition@rae.ru. Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

17. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

18. Рукописи статей, оформленные не по правилам, не рассматриваются. Присланные рукописи обратно не возвращаются. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 616. 711- 002- 07

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В КАЧЕСТВЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО КОМПОНЕНТА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ**Степанова Э.Ф., Гусов Р.М., Погребняк А.В.***ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск
Пятигорск, Россия (357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 33) elf@megalog.ru*

Проведен анализ результатов микробиологических исследований в отношении посевов контаминированного материала, взятого из глаз пациентов, страдающих инфекционными поражениями глаз. С использованием методов квантовой химии и молекулярной механики проведены расчеты по оптимизации геометрии молекулы азитромицина и рассчитаны значения некоторых физико-химических дескрипторов, характеризующих параметры его молекулы и прогнозирующих биофармацевтические особенности объекта.

Ключевые слова: азитромицин, лекарственные формы

SUBSTANTIATION OF POSSIBILITY OF USE AZITHROMYCIN AS THE OPERATING COMPONENT IN OPHTHALMOLOGIC MEDICINAL FORMS**Stepanova E.F., Gusov R.M., Pogrebnyak A.V.***Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk
Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, avenue of Kirov, 33) elf@megalog.ru*

The analysis of results microbiological research concerning crops of the contaminated material taken of eyes of the patients, eyes suffering by infectious defeats is carried out. With use of methods of quantum chemistry and the molecular mechanics calculations on optimisation of geometry of a molecule azithromycin are carried out and values of some physical and chemical descriptors characterising its parametres molecule and predicting biopharmaceutics features of object are calculated.

Key words: azithromycin, medicinal forms

Наиболее распространенными среди заболеваний органов зрения являются воспалительные поражения глаз инфекционной природы. Проблема оптимизации ...

Список литературы

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»

(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76–86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75-85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T. P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369-385.

Кузнецов А. Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340-342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305-412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьянских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 2005/2007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007)

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Проблема (раздел журнала) Общественное здоровье и здравоохранение. Охрана материнства и детства, Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды. Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные заболевания, Социально значимые болезни и состояния, Восстановительная медицина, Медицинская психология, Подготовка кадров.

Класс статьи: 1) Оригинальное научное исследование, Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики, Фундаментальные исследования, Клинические и экспериментальные исследования Научный обзор. Дискуссия, История медицины, Обмен опытом, Наблюдения из практики, Практические рекомендации, Рецензия, Лекция Краткое сообщение, Юбилей, Информационные сообщения, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы диагностики, лечения, профилактики 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые лекарственные препараты, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится

Формальная характеристика статьи

Стиль изложения - хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы - (не) информативны, избыточны.

Рисунки - приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города)

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключения составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. **В этой ситуации желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiĭ Tekhnologičeskij Institut Južnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100–250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);

- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3–5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9–95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100–250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками)

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, №11, P. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «←»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, №11, P. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, №9, P. 1243.

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, №2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, P. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N. *Tribologiya rezaniya*. Kn. 1: *Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.
3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.
4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.
5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Как уже было сказано выше, представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS. В таблице приводятся варианты транслитерации.

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

Оплата издательских расходов составляет 2500 руб.

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО Издательский дом «Академия Естествознания»

р/сч № 40702810500001022115

ИНН 5836621480

КПП 583601001

Банк получателя: Московский Филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г.Москва

БИК 044552603

к/сч № 30101810400000000603

Назначение платежа: Издательские услуги (ФИО). НДС не облагается*

*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8412) 56-17-69

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул. Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул. Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул. Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул. Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул. Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п. 10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20, комн. 401.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ



Извещение	СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД-4		
	ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»		
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 5836621480	40702810500001022115	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 044552603	30101810400000000603	
		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____			
Подписка на журнал « _____ »			
(наименование платежа)			
Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.			
Итого _____ руб. _____ коп. «_____» _____ 201__г.			
С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен			
Подпись плательщика _____			
Квитанция		СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД-4	
		ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»	
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 5836621480	40702810500001022115	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 044552603	30101810400000000603	
		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____			
Подписка на журнал « _____ »			
(наименование платежа)			
Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.			
Итого _____ руб. _____ коп. «_____» _____ 201__г.			
С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен			
Подпись плательщика _____			

